



The Future of Life Sciences

Progressi in Medicina

LUNEDÌ 8 SETTEMBRE

INNOVAZIONE ORGANIZZATIVA NEI PERCORSI DI DIAGNOSI E PRESA IN CARICO: PARLIAMO DI IPOPARATIROIDISMO

Chiara Lunedei, Referente APPI (Associazione Per i Pazienti con Ipoparatiroidismo)

Giovanna Mantovani, Direttore SC Endocrinologia Policlinico di Milano

Caterina Mian, Professore ordinario di Endocrinologia Dipartimento di Medicina - DIMED e Direttore UOC Endocrinologia AOU Padova

Giovanna Mantovani

Il futuro della terapia dell'ipoparatiroidismo



SC Endocrinologia

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Università degli Studi di Milano



European
Reference
Network



Endo-ERN



IPOPARIROIIDISMO

- **CONDIZIONE RARA:** designata come malattia orfana dalla Commissione Europea nel gennaio 2014 (EU/3/13/1210)
- **Prevalenza:**
 - 25/100.000 abitanti in Danimarca (oltre 2000 pazienti, di cui solo 2/100 000 per cause non chirurgiche)
 - 25-37/100.000 abitanti in USA
 - 38.3/100.000 abitanti in Giappone
 - 27/100.000 abitanti (dati stimati in Toscana)
 - circa 15,000 pazienti in Italia
 - circa 75% iatrogeno (post-chirurgia del collo)

Esenzione 026: iper e ipoparatiroidismo !!

IPOPARIATIROIDISMO: definizione

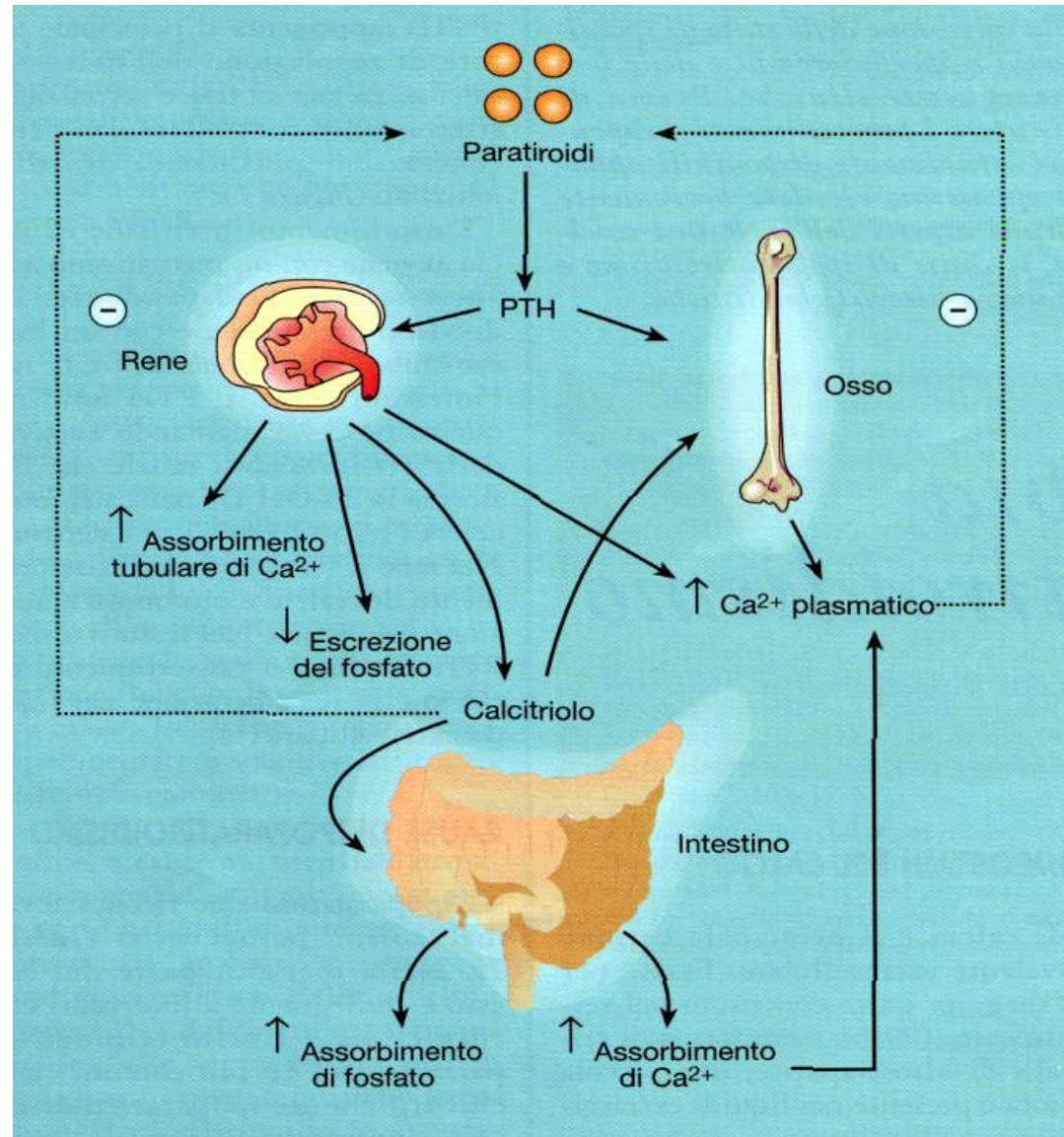
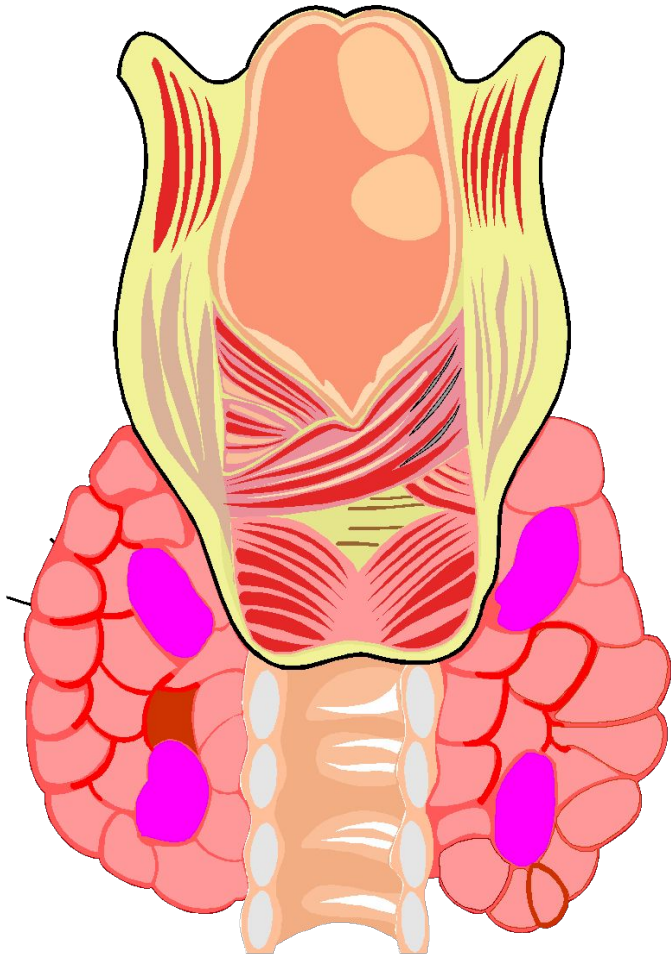
- ☐ E' la condizione morbosa che risulta da un deficit di secrezione o di efficacia del PTH
- ☐ L'alterazione biochimica caratteristica è l'ipocalcemia, associata ad iperfosfatemia e livelli di PTH ridotti o inappropriatamente bassi

IPOPARIPIROIDISMO

CAUSE

- RIDOTTA SINTESI DI PTH
 - Iatrogena (POST chirurgico o post-radiante)
 - Idiopatico autoimmune (sindrome polighiandolare autoimmune tipo I)
 - Disordini infiltrativi (met., emocromatosi, Wilson)
 - Funzionale da IPOMAGNESEMIA
 - Congenita:
 - Familiare (mutaz. gene PTH o gene recett Ca^{++})
 - Neonatale (agenesia paratiroidea isolata, sindrome di DiGeorge)
- INSENSIBILITA' AL PTH (PSEUDOIPOPARIPIROIDISMO)
 - Tipo IA Tipo IB Tipo IC

Paratiroidi e paratormone (PTH)



- ECCITABILITÀ
- SNC (SISTEMA NERVOSO CENTRALE)
- CUORE
- DISTURBI
- CALCIFICAZIONI ECTOPICHE

COLARE (parestesie, tetania, iper-riflessia, spasmi, convulsioni)

• Ridotta mobilità e difficoltà di coordinazione

• Insufficienza respiratoria, arritmie

• Fragili e trasversali, cute secca, desquamante, «cain fog»)

• Calcificazioni ectopiche (calcificazioni nuclei della base, calcificazioni nei vasi)

SPASMI TETANICI IN UN DIPINTO DEL 600

Manifestazioni legate non solo e non tanto all'ipoCa ma soprattutto all'iperP e/o all'aumento del prodotto CaxP

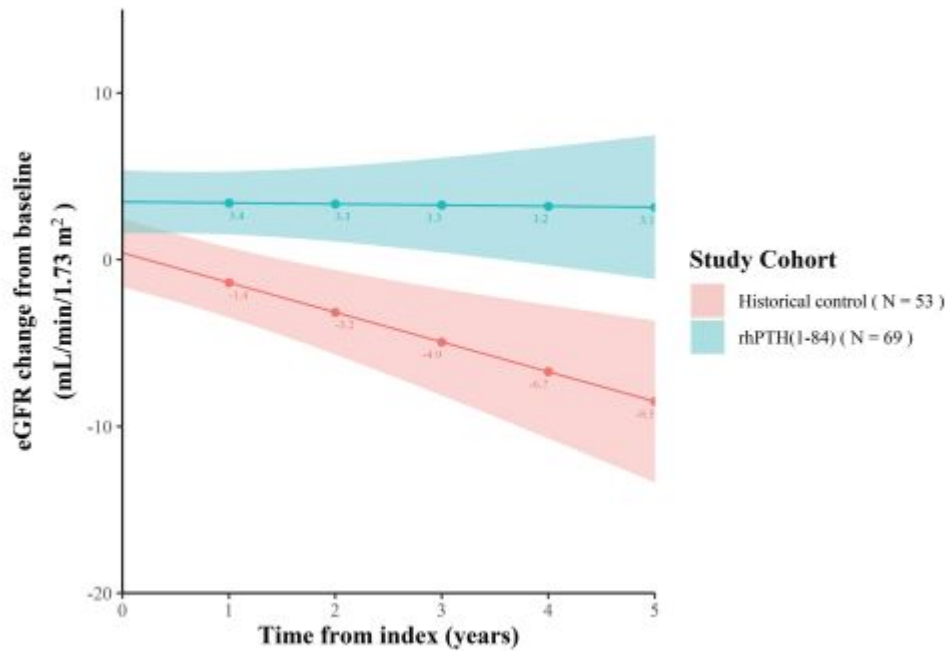
Ipoparatiroidismo: complicanze e costo sanitario e sociale

	Hypoparathyroidism	Postsurgical Hypoparathyroidism	Nonsurgical Hypoparathyroidism
Prevalence	37/100 000 person-years (5) ^a	22/100 000 person-years (6) ^b	2.3/100 000 person-years (8) ^b
Incidence	0.8/100 000 person-years (6) ^b	29/100 000 person-years (5) ^a	8/100 000 person-years (5) ^a
Mortality			CI, 0.90–1.73 (8) ^b
Risk of hospitalization for complications and comorbidities ^b			
<u>Renal disease of all types</u>			CI, 1.67–6.88 (8) ^b
<u>Renal insufficiency</u>			CI, 2.45–14.75 (8) ^b
<u>Renal stones</u>			CI, 1.29–2.81 (8) ^b
<u>Any cardiovascular disease</u>			
Ischemic cardiovascular disease		HR, 1.09; 95% CI, 0.83–1.45 (6) ^b	HR, 2.01; 95% CI, 1.31–3.09 (8) ^b
Neuropsychiatric disease		HR, 1.26; 95% CI, 1.01–1.56 (7) ^b	HR, 2.45; 95% CI, 1.78–3.35 (8) ^b
<u>Depression and bipolar disease</u>		HR, 2.01; 95% CI, 1.16–3.50 (7) ^b	
Infection		HR, 1.42; 95% CI, 1.20–1.67 (7) ^b	HR, 1.94; 95% CI, 1.55–2.44 (8) ^b
<u>Seizures</u>		HR, 3.82; 95% CI, 2.15–6.79 (7) ^b	HR, 10.05; 95% CI, 5.39–18.72 (8) ^b
<u>Cataracts</u>		HR, 1.17; 95% CI, 0.66–2.09 (7) ^b	HR, 4.21; 95% CI, 2.13–8.34 (8) ^b
Fractures		HR, 1.03; 95% CI, 0.83–1.29 (7) ^b	
Upper extremity fractures		HR, 0.69; 95% CI, 0.49–0.97 (7) ^b	HR, 1.93; 95% CI, 1.31–2.85 (8) ^b
Intracranial calcifications		56% (21)	69–74% (18–20)
Malignancy		HR, 0.83; 95% CI, 0.61–1.13 (7) ^b	HR, 0.44; 95% CI, 0.24–0.82 (8) ^b

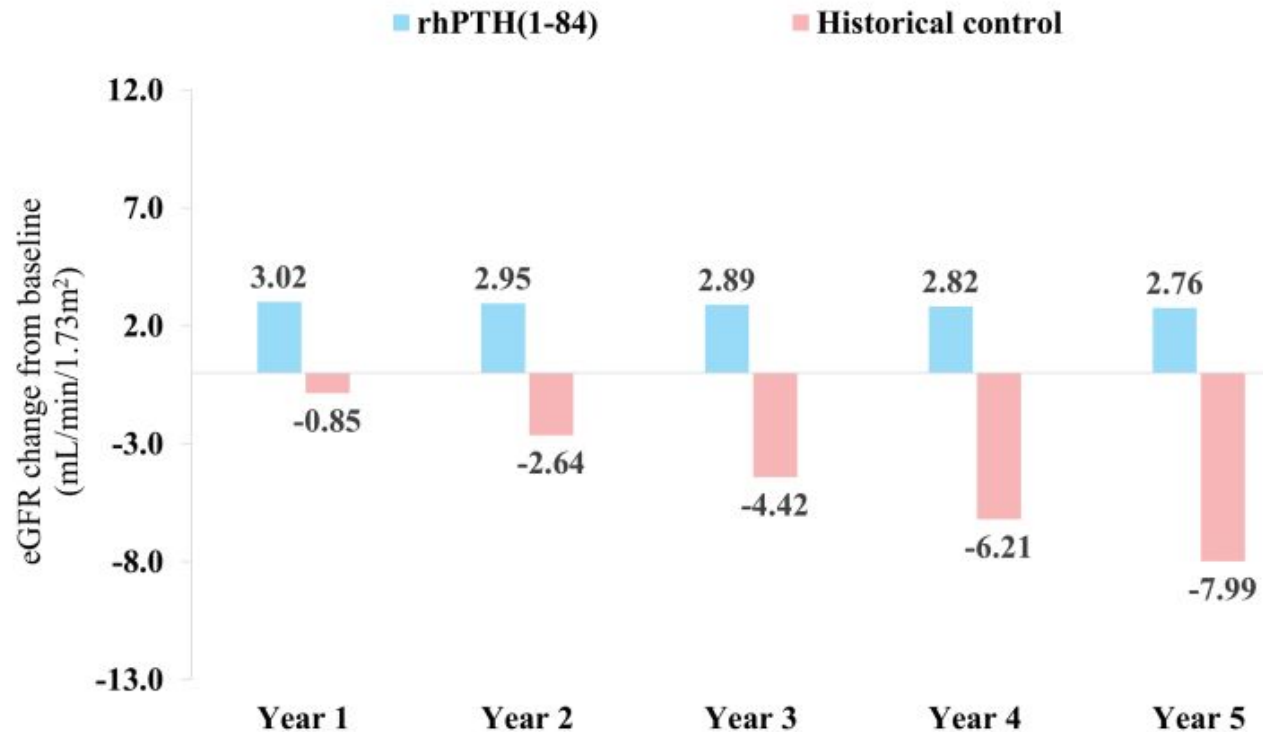
Associato ad aumento degli accessi in PS e delle ospedalizzazioni

^a United States; ^b Denmark.

Five-year Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Hypoparathyroidism Treated With and Without rhPTH(1-84)



Declino dell'eGFR nel gruppo di pazienti trattati con terapia convenzionale



Target terapeutici

- evitare segni e sintomi di ipocalcemia
- mantenere i livelli di calcio nella parte bassa del range di normalità o leggermente al di sotto (0,5 mg/dl)
- mantenimento della fosfatemia nel range di normalità
- mantenimento del prodotto $\text{Ca} \times \text{P} < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$
- mantenimento della magnesemia nel range di normalità
- evitare ipercalciuria ed ipercalcemia
- personalizzare la terapia in base alla QoL
- Istruire il paziente delle manifestazioni legate sia all'ipocalcemia che all'ipercalcemia

TERAPIA CONVENZIONALE



TERAPIA CON CALCIO: considerazioni generali

- Ampio range terapeutico (fino a 9 g/die)
- Calcio carbonato: richiede ambiente acido per essere assorbito □ somministrare ai pasti e attenzione ai farmaci, es PPI
- Oltre i 500 mg di calcio □ saturazione della capacità assorbitiva
- frazionamento delle dosi

IPERFOSFATEMIA:

dieta

Formaggi stagionati

Panna

Noccioline

Carne

Cereali integrali

Frutta secca

Sardine

Prodotti caseari

Cibi confezionati

Cola

TERAPIA CONVENZIONALE: PITFALLS

↑ **CALCIO:**
Pericolo di
ipercalciuria e
danno renale

↑ **VITAMINA D:**
Pericolo di
iperfosfatemia



equilibrio instabile

LA TERAPIA SOSTITUTIVA

Terapia sostitutiva con PTH

PTH (1-34) – teriparatide

In Italia:

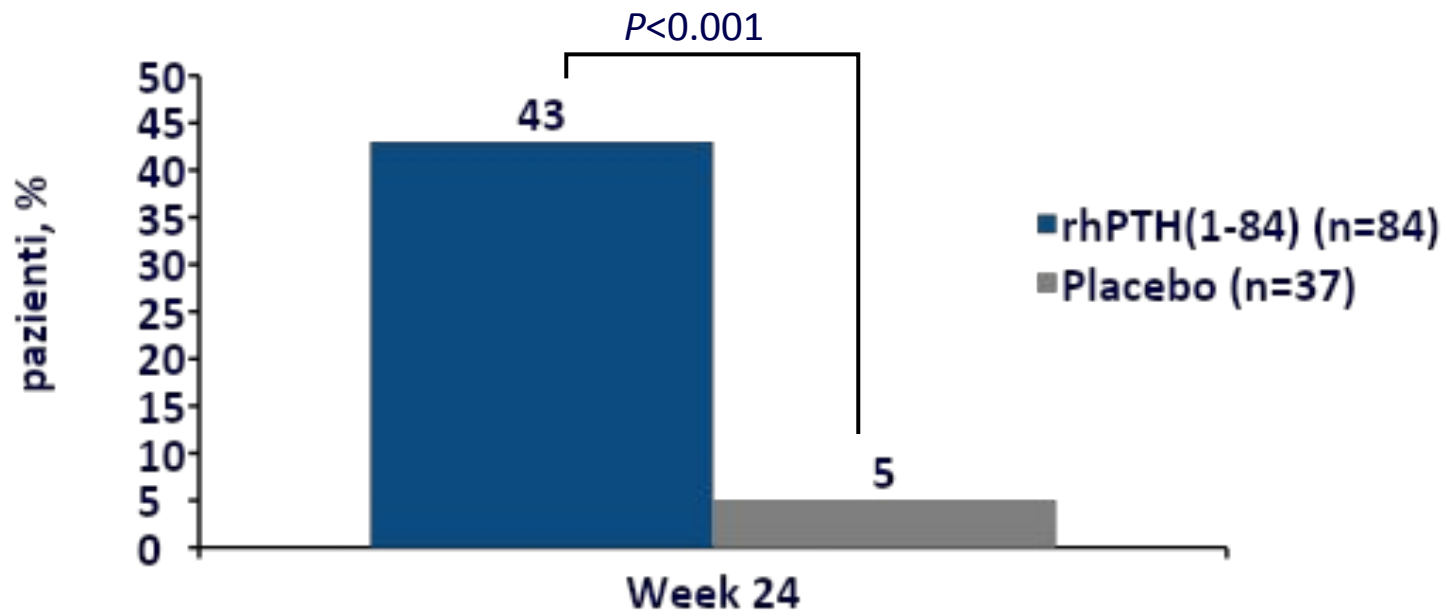
- ❑ Approvato da AIFA nel 2013 per la terapia dell'ipoparatiroidismo per un periodo di trattamento di 24 mesi, poi esteso nel 2017 al dosaggio massimo di 80 mcg/die
- ❑ Nessuno studio registrativo in questa popolazione
- ❑ Sicurezza a lungo termine ???
- ❑ Off-label

Terapia con teriparatide - PTH (1-34)

Authors and year of publication	Subjects	Type of study	Duration of the study	Main results
Winer et al. 1998 [20]	17 adults	Randomized, open-label crossover once-daily rhPTH (1-34) subcutaneous (s.c.) injections ($46 \pm 32 \mu\text{g}$) versus twice-daily rhPTH 1-34 s.c. ($97 \pm 60 \mu\text{g}$)	28 weeks	During the second half of the day (12–24 h), twice-daily rhPTH (1-34) increased serum calcium levels more effectively than once-daily rhPTH (1-34).
Winer et al. 2003 [21]	27 adults	Randomized, open-label crossover, twice-daily rhPTH (1-34) s.c. injections ($37 \pm 2.6 \mu\text{g}$) versus calcium and 1-25(OH) ₂ D	3 years	Throughout the 3-year study period, serum calcium levels were similar in both treatment groups within or just below the normal range. Mean urinary calcium excretion was within the normal range from 1 to 3 years in rhPTH (1-34)-treated patients, but remained above normal in the calcitriol group
Winer et al. 2010 [22]	12 children	Randomized, open-label, twice-daily rhPTH (1-34) s.c. injections ($0.6 \pm 0.5 \mu\text{g}$) versus calcium and 1-25(OH) ₂ D	3 years	Mean predose serum calcium levels were maintained at, or just below, the normal range, and urine calcium levels remained in the normal range throughout the 3-year study, with no significant differences between treatment groups.
Winer et al. 2012 [23]	8 adults	Open-label crossover via pump rhPTH (1-34) s.c. injections ($13 \pm 4 \mu\text{g/d}$) versus twice-daily rhPTH 1-34 s.c. injections ($37 \pm 14 \mu\text{g/d}$)	24 weeks	Pump versus twice-daily delivery of rhPTH (1-34) produced less fluctuation in serum calcium levels, a more than 50% reduction in urine calcium levels, and a 65% reduction in the PTH dose to maintain normal serum calcium levels
Winer et al. 2014 [24]	12 children and adults	Randomized, open-label crossover via pump rhPTH (1-34) s.c. injections ($0.32 \mu\text{g/Kg/d}$) versus twice-daily rhPTH 1-34 s.c. injections ($0.85 \mu\text{g/Kg/d}$)	13 weeks	rhPTH (1-34) delivered via pump produced near normalization of mean serum calcium, and normalized mean urine calcium excretion. Serum and urine calcium showed a biphasic pattern during twice-daily injection versus minimal fluctuation during pump delivery. The rhPTH (1-34) dosage was markedly reduced during pump delivery
Santonati et al. 2015 [26]	42 adults	Prospective, open-label study, once-daily rhPTH (1-34) 20 μg s.c. injections	2 years	Decrease of total dose of calcium and calcitriol supplementation. Serum calcium concentration remained stable in the normal range. The daily urinary excretion of calcium increased slightly, but not significantly, after 3 months of therapy, and then it returned to baseline values

Terapia con PTH (1-84): studio REPLACE

Percentuale di pazienti con Indipendenza dalla vitamina D attiva e dosi orali di calcio ≤ 500 mg alla settimana 24



rhPTH(1-84) (Natpar)

☐ Approvazio

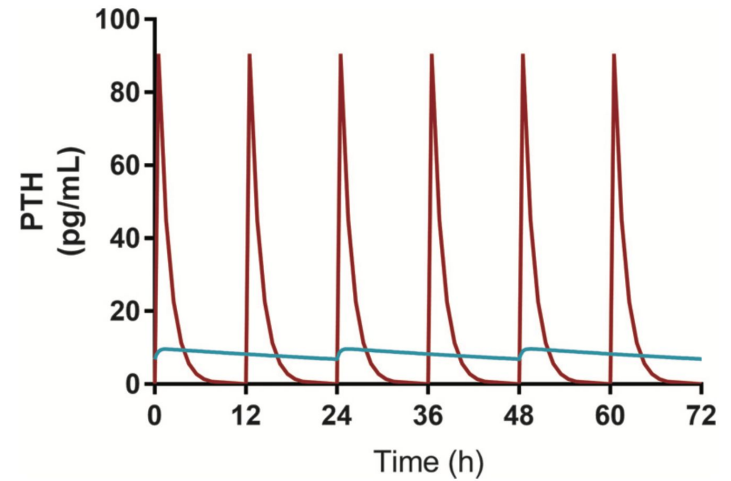
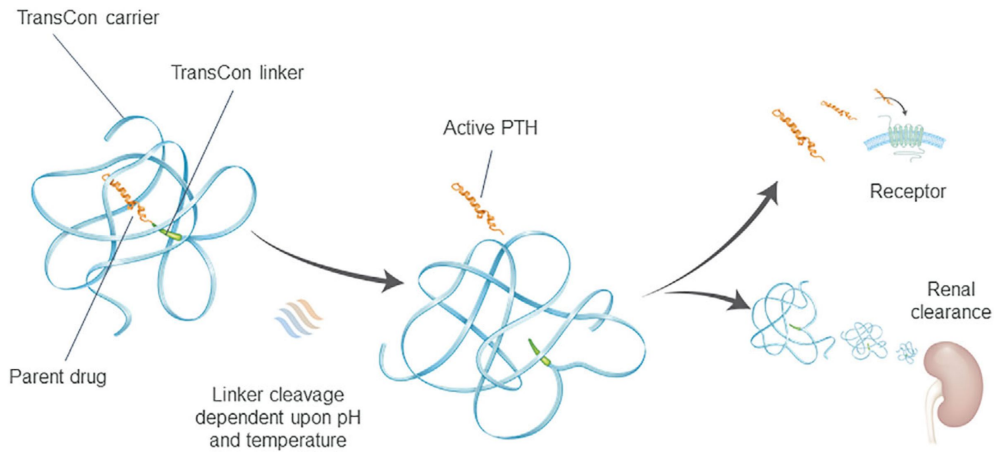
☐ Approvazio

☐ Approvazio

☐ Ritiro dal c



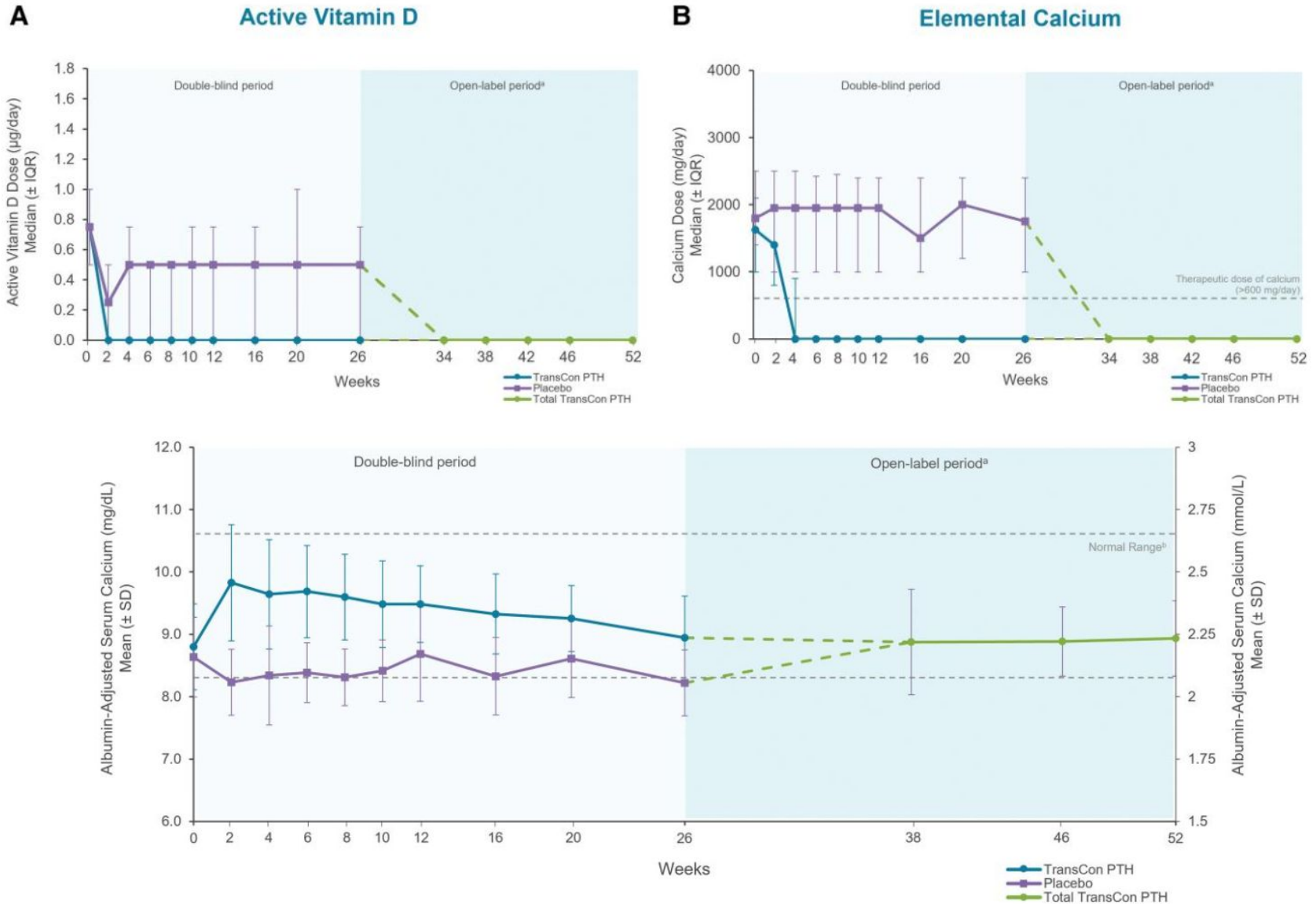
Palopegteriparatide



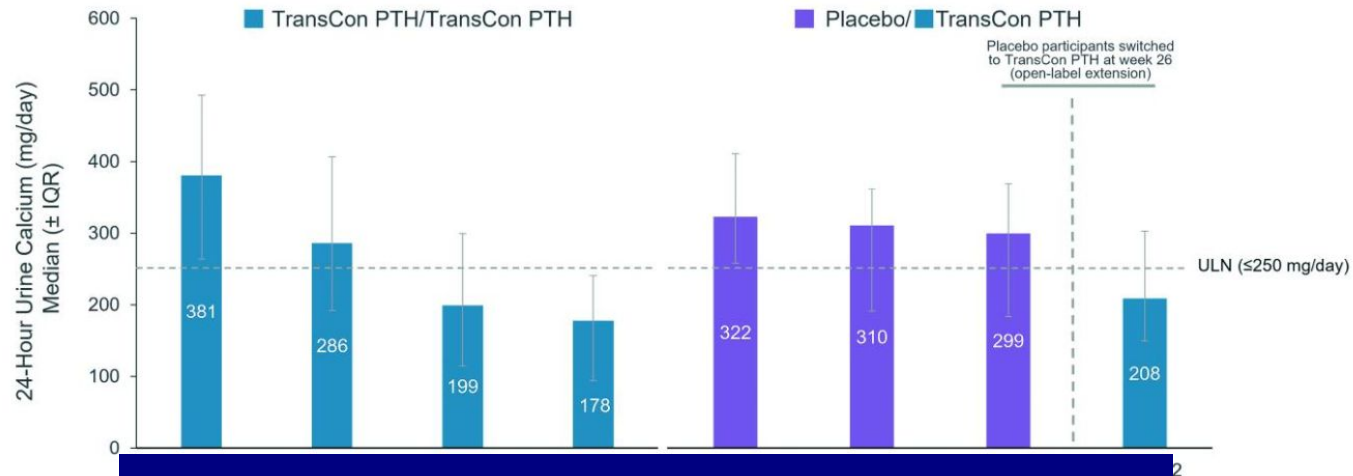
Khan A et al, PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022

Journal of Bone and Mineral Research 2019

Palopegteriparatide e calcemia



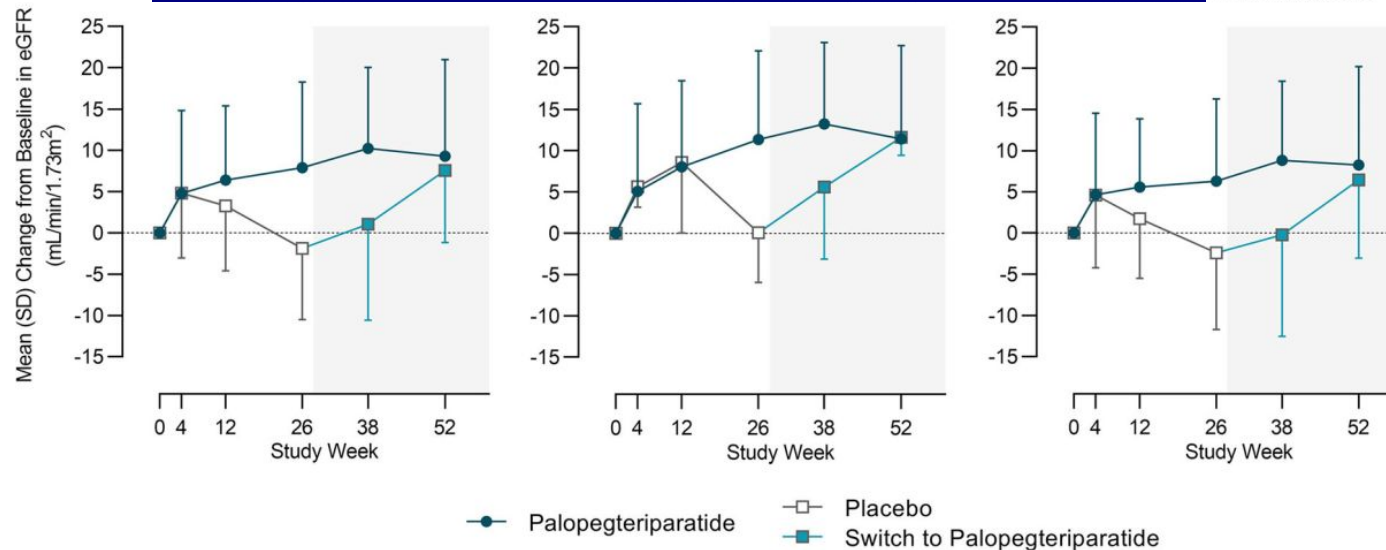
Palopegteriparatide e rene



NEFROPROTETTIVO

et al., J Clin Endocrinol Metab 2024

≥ 60 mL/min/1.73 m²



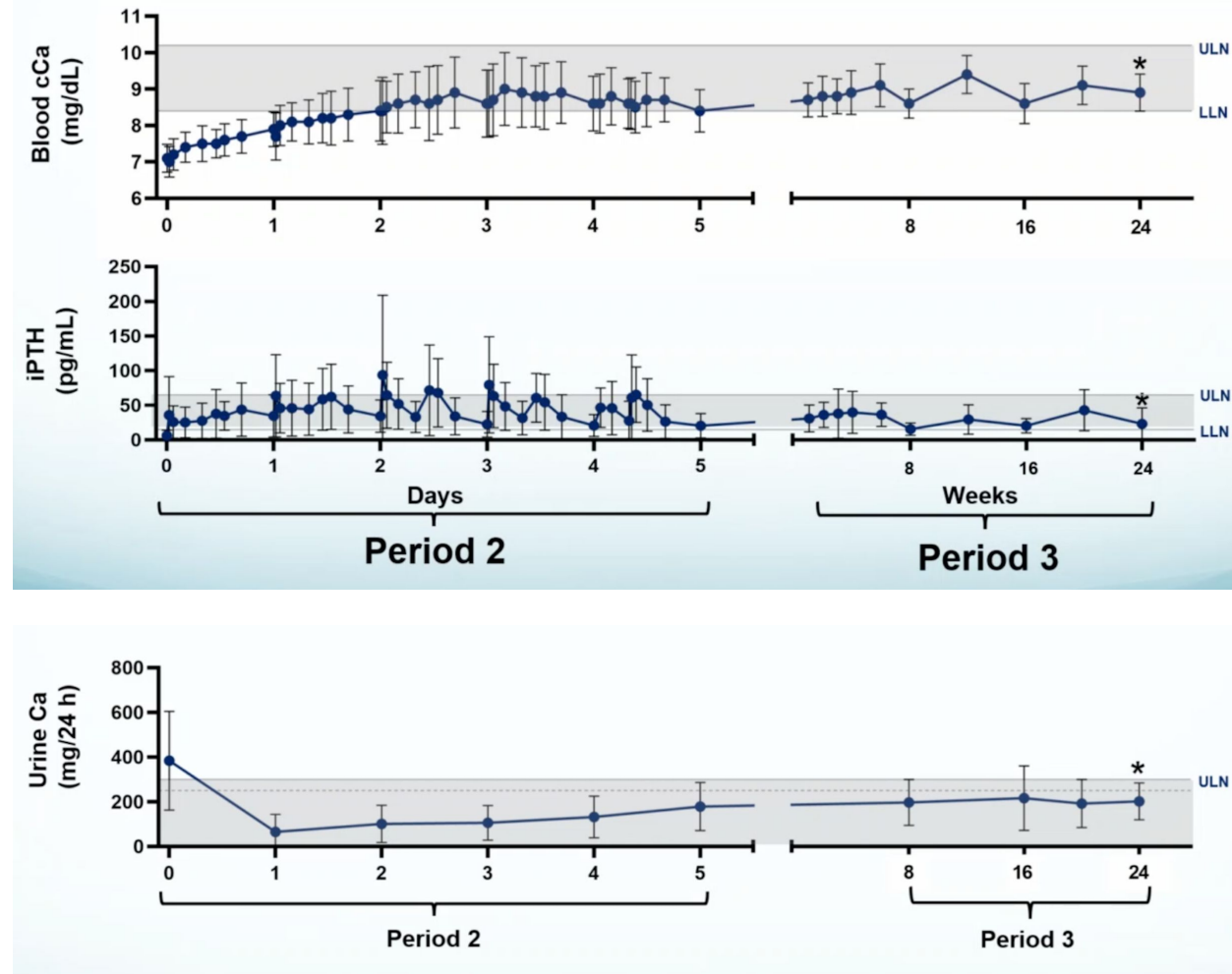
Rejnmark et al., Adv Ther 2024

Palopegteriparatide

- ☐ **Approvazione FDA**
- ☐ **Approvazione EMA**
- ☐ **Approvazione AIFA: rimborsabilità in contrattazione**

Calcilittici - encarelet

- Terapia specifica per ADH1-2
- **Modulatori allosterici negativi** del CaSR, spostano la curva di sensibilità al calcio
- ↑ secrezione PTH per livelli più bassi di calcemia



In progress....

- **AZP-3601 – Eneboparatide: A long-acting PTH–PTH-related peptide (PTHrP) analogue – phase III**
- **A novel oral orthosteric PTH1 receptor agonist small molecule - phase I study in healthy human volunteers**
- **MBX 2109 - a PTH 35-aa-peptide prodrug with a long half life. The prodrug has fatty acyl groups attached to it at both termini, which extend PTH (1–32) by 2 amino acids at the N terminus and 1 amino acid at the C terminus – phase II**



European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults

Jens Bollerslev^{1,2,*}, Lars Rejnmark^{3,*}, Claudio Marcocci⁴, Dolores M Shoback⁵,
Antonio Sitges-Serra⁶, Wim van Biesen⁷ and Olaf M Dekkers^{8,9,10}

**Nuove linee guida europee
in via di pubblicazione
???**

- ✓ Calcemia instabile e/o ipocalcemia sintomatica
- ✓ Compromissione della QoL
- ✓ Funzione renale compromessa (eGFR < 60)
- ✓ Ipercalciuria
- ✓ Iperfosfatemia

R.3.5 We recommend that the doses of activated vitamin D analogues or cholecalciferol are titrated in such a manner that patients are without symptoms of hypocalcaemia and serum calcium levels are maintained within the target range. (⊕○○○)

R.3.6 We recommend vitamin D supplementations in a daily dose of 400–800 IU to patients treated with activated vitamin D analogues. (⊕○○○)

R.3.7 In a patient with hypercalciuria, we suggest considering a reduction in calcium intake, a sodium-restricted diet, and/or treatment with a thiazide diuretic. (⊕○○○)

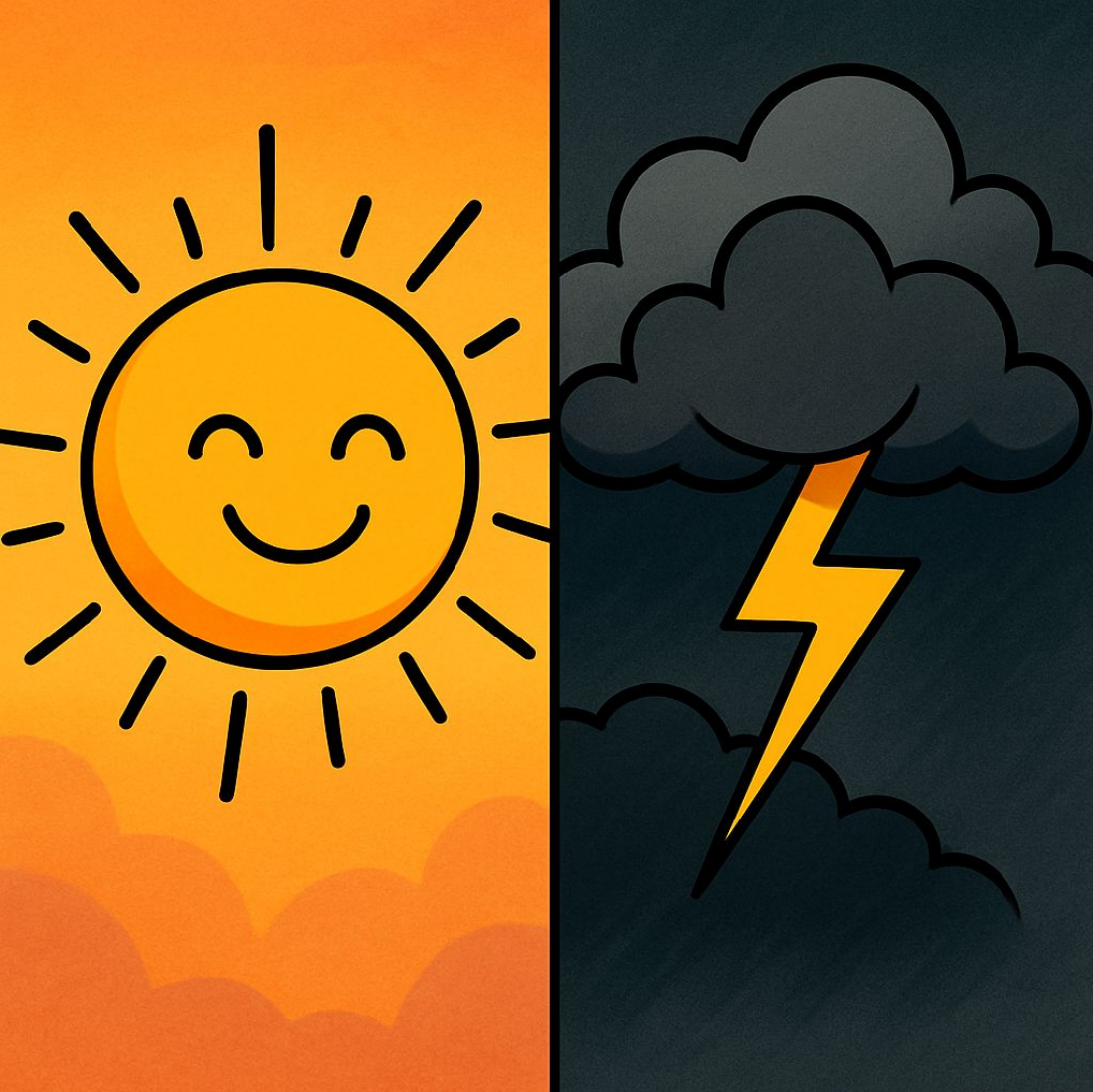
R.3.8 In a patient with renal stones, we recommend evaluation of renal stone risk factors and management according to relevant international guidelines.

R.3.9 In a patient with hyperphosphataemia and/or an elevated calcium–phosphate product, we suggest considering dietary interventions and/or adjustment of treatment with calcium and vitamin D analogues.

R.3.10 In a patient with hypomagnesaemia, we suggest considering measures that may increase serum magnesium levels

R.3.11 We recommend against the routine use of replacement therapy with PTH or PTH analogues. (⊕○○○)

CONCLUSIONI

- ☐ L'ipoparati...
manifestazi...
peggiora sig...
 - ☐ Molti dati s...
ancora mar...
 - ☐ La terapia c...
un buon co...
maggior pa...
 - ☐ La terapia s...
gestione di...
della vita e...
modo preciso
- 
- go termine,
azienti affetti
- rapeutici sono
- co, garantisce
matologia nella
- aiuto nella
la qualità
da definire in