



# VII Corso Nazionale AME di Endocrinologia Clinica

Caso clinico  
Teriparatide nell'Ipoparatiroidismo  
grave

D. Serino – A. Scillitani

17/19 marzo BARI – Hotel Majesty



# Caso clinico

- L.C. è una donna di anni 52, coniugata con 3 figli riferiti in abs.
- Menopausa a 48 anni.
- L'anamnesi patologica remota non è degna di nota, fino all'anno 2009, allorché all'età di 46 anni, le viene diagnosticato un M. di Crohn per la qual cosa è stata sottoposta a resezione intestinale; da allora è in trattamento con HUMIRA (adalimumab) fl 40 mg.

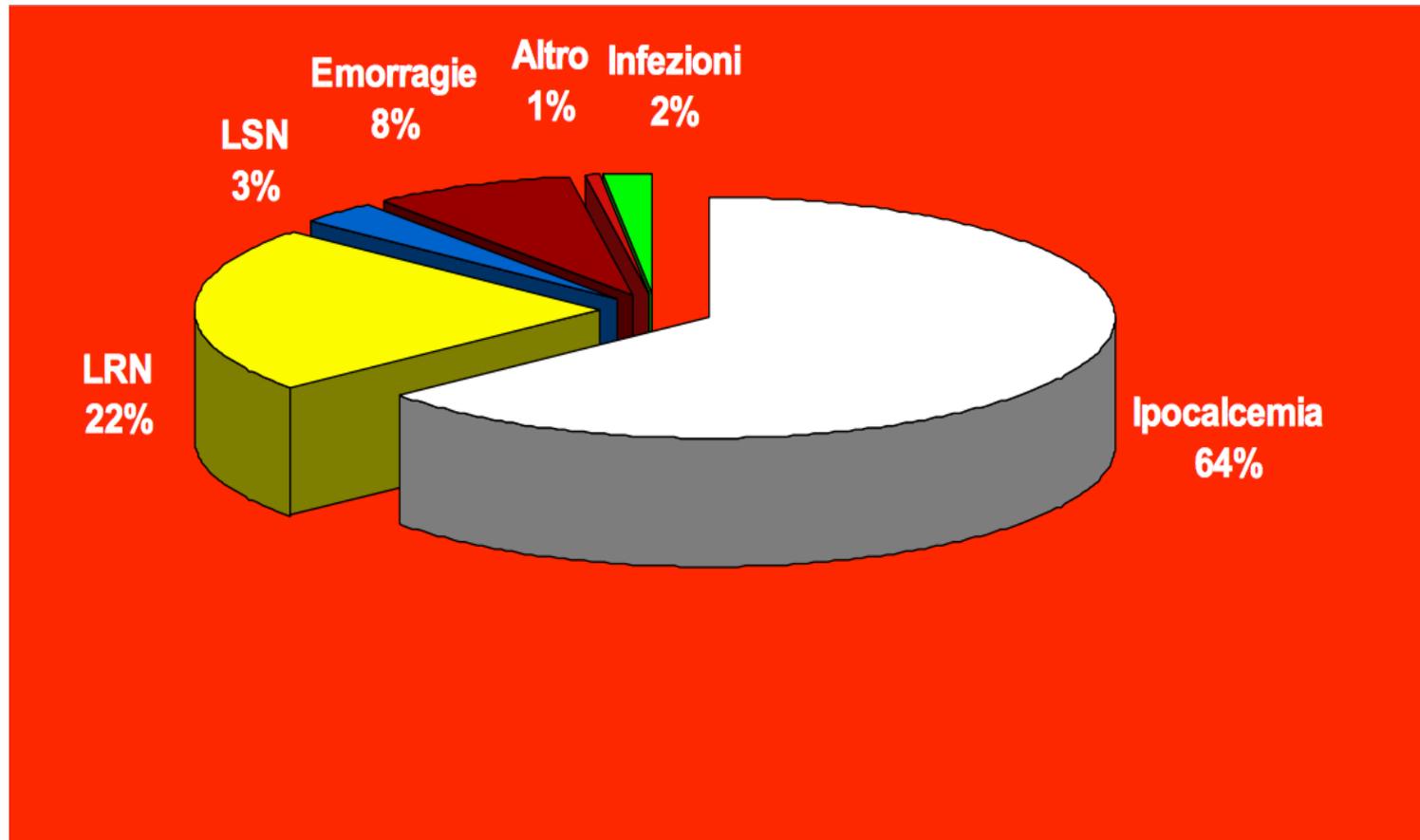
# Caso clinico

- In data 31-03-2011 viene sottoposta a tiroidectomia totale per voluminoso gozzo plurinodulare, con diagnosi istologica di “Gozzo colloide plurinodulare”.
- Sin dall’immediato post-operatorio, si rileva un ipoparatiroidismo post chirurgico per la qual cosa viene instaurata terapia, oltre che con levotiroxina (125 mcg/die) con Calcio carbonato e Calcitriolo.

# Caso clinico

- Il dosaggio del calcio e della vitamina D vengono progressivamente aumentati al fine di raggiungere una condizione di normocalcemia con le seguenti dosi: Calcio carbonato 1000 mg x tre volte al dì, Calcitriolo 0,50 mcg x 3 volte al dì.
- A tali dosaggi sia il compenso funzionale tiroideo che quello fosfocalcico sono ottimali.

# COMPLICANZE DEGLI INTERVENTI DI TIROIDECTOMIA



- Ipocalcemia transitoria: (pazienti che richiedono trattamento)
  - 1<sup>a</sup> giornata 30%
  - 2<sup>a</sup> 7<sup>a</sup> giornata 26%
  - 8 – 30 giorni 18%
  - 6 mesi 15%
  - 1 anno <10%
- Ipoparatiroidismo permanente

# FOLLOW-UP

L'OBIETTIVO E' QUELLO DI MANTENERE LA  
CONCENTRAZIONE DI CALCIO SIERICO NELLA PARTE  
INFERIORE DELL'INTERVALLO DI NORMALITA':

**8.5 – 9.0 mg/dl**

SE SI SVILUPPA IPERCALCIURIA PRIMA DI  
RAGGIUNGERE LIVELLI SODDISFACENTI DI  
CALCEMIA



Diuretico tiazidico  
(es. idroclorotiazide: 25-50 mg/die)

# Caso clinico

**Febbraio 2013:**

- comparsa di intensa colica renale, con necessità di ricovero in ospedale, risoltasi dopo 1 giorno di ricovero con opportuna terapia.
- nel corso del ricovero, l'ecografia renale mette in evidenza un voluminoso calcolo in rene destro con iniziale segni di idronefrosi ed altre micro calcificazioni diffuse in ambo i reni.

# Caso clinico

**Dicembre 2013:**

Nuovo episodio di colica renale: l'ecografia renale era sostanzialmente sovrapponibile e gli esami di funzionalità renale documentavano:

-creatininemia: 1,6 mg/dl; azotemia: 56 mg/dl;  
esame delle urine: nella norma.

# **PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE DELL' IPOPARATIROIDISMO CRONICO GRAVE**

**Spesso la terapia normalizza il calcio sierico ma non quello urinario con tendenza all' ipercalciuria e rischio di nefrocalcinosi, nefrolitiasi o insufficienza renale.**

**L' 80% può avere riduzione della velocità di filtrazione glomerulare ed il 40% una nefrocalcinosi (Winer et al.).**

**La riduzione della posologia del calcio e della Vitamina D nel tentativo di superare queste problematiche, espone spesso il paziente ad incorrere in gravi e frequenti crisi tetaniche da ipocalcemia.**

- Linee guida ESE (Società Europea di Endocrinologia)

Monitorare attentamente l'escrezione urinaria di calcio

La somministrazione orale di calcio e vitamina D non corregge il ridotto riassorbimento renale di calcio, aspetto caratteristico dell'IpoPHT

- Escrezione urinaria di calcio <300 mg/24h negli uomini <250 mg/24h nella donna
- 4 mg/Kg 24h

CHE FARE ?

# Caso clinico

- Per il perdurare della sintomatologia , la comparsa di una lieve insufficienza renale, il riscontro di aumentata escrezione renale di calcio (450mg/24h) nonché per il notevole fastidio procurato dalla terapia con calcio e vitamina D, si decise di iniziare con Teriparatide.

## Cosa è stato chiesto ad AIFA?

Proposta di applicazione della legge 648/96 in merito all' utilizzo del Paratormone 1-34 (Teriparatide) per la cura dell' ipoparatiroidismo cronico grave, attraverso l' inserimento dello stesso nell' elenco dei medicinali la cui commercializzazione è autorizzata attualmente per una indicazione terapeutica diversa

**Martedì, 18 Giugno 2013**

Publicata sulla G.U. n.141 del 18-06-2013 la Determina AIFA n. 507 (del 27 maggio 2013) di inserimento del medicinale Teriparatide - PTH nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, quale terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave.

## Criteri di Inclusione: età >18 anni

Pazienti che sviluppano durante l' utilizzo della terapia convenzionale con calcio e vitamina D nefrolitiasi o nefrocalcinosi

Pazienti che già in partenza presentano difetti della funzionalità renale che potrebbe aggravarsi con l' assunzione di calcio

Pazienti non responder alla vitamina D

Pazienti affetti da mutazioni attivanti del calcium-sensing receptor (CaR) che non sono adeguatamente responsivi alla terapia con calcio e vitamina D

Le forme congenite di insufficienza delle ghiandole paratiroidi o le forme di Ipoparatiroidismo autoimmune

## Criteri di Esclusione

Età inferiore a 18 anni

Buon compenso dalla terapia con calcio e vitamina D

Insufficienza renale grave

Insufficienza epatica grave

Gravidanza ed allattamento

# Posologia

**0,5-0,7 mcg/kg,**

**orientativamente tra i 20 e gli 80 mcg/die**

**in doppia somministrazione sottocutanea**

**per non più di 2 anni.**

## Modalità burocratiche per la prescrizione

La struttura prescrittrice deve:

Redigere il "*Piano Terapeutico*"

compilando l'apposita *scheda di richiesta*

*del farmaco* al proprio servizio

farmaceutico ospedaliero o territoriale.

# Caso clinico

- Dopo 1 anno di terapia con Teriparatide, si è assistito a normocalcemia malgrado una riduzione progressiva dei dosaggi di calcio e vitamina D, tanto che sia il calcio che la vitamina D<sub>3</sub> vengono interrotti dopo 3 mesi dall'inizio della nuova terapia.



COSA ACCADE PER TUTTI QUEI PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA TERAPIA CON TERIPARATIDE E PER I QUALI LA DURATA MASSIMA DEL TRATTAMENTO ACCORDATA È STATA SOLO PER DUE ANNI ?

Nel 2015 AIFA non autorizza la prosecuzione del trattamento con Teriparatide oltre i 24 mesi.

“Alla luce di quanto riportato nel RCP del farmaco Forsteo (Teriparatide) relativamente alla durata massima del trattamento (non oltre 24 mesi nell’arco di vita del paziente) conseguente all’osservazione di una maggiore incidenza di osteosarcoma osservata negli studi preclinici con somministrazione a lungo termine nel ratto, **AIFA esprime parere non favorevole**”



## LA FDA APPROVA PTH 1-84 PER L'IPOPARATIROIDISMO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

La FDA ha approvato il PTH 1-84 in dose giornaliera sottocutanea, insieme a calcio e vitamina D, per controllare l'ipocalcemia nei pazienti con ipoparatiroidismo.

L'ipoparatiroidismo è una patologia caratterizzata da bassi livelli di PTH con alterazione dell'omeostasi calcio-fosforo, che si manifesta spesso a seguito di interventi chirurgici a carico della tiroide e/o delle paratiroidi o più raramente a malattie autoimmuni o genetiche delle paratiroidi. I pazienti possono andare incontro ai sintomi dell'ipocalcemia (parestesie, crampi, spasmi muscolari, depressione, aritmia) che impattano sulla loro qualità di vita. L'ipoparatiroidismo è associato anche a complicanze a lungo termine, come danno renale, nefrolitiasi, sviluppo di cataratta e calcificazioni dei tessuti molli.

Le opzioni di trattamento sono limitate. La terapia *standard* si basa sulla supplementazione con calcio e vitamina D3, che a volte può non essere sufficiente o causare disturbi gastro-intestinali.

Il PTH 1-84 offre un'alternativa ai pazienti non controllati con calcio e vitamina D. Il Natpara è stato approvato nel settembre scorso, ma la FDA ha chiesto una valutazione del rapporto rischi/benefici alla NPS Pharmaceuticals. Uno dei problemi è il rischio di osteosarcoma, osservato in rari casi negli studi su PTH 1-84. In realtà non è noto se causi osteosarcoma nell'uomo (i dati sono solo sull'animale), ma essendo un rischio potenziale, il suo uso è raccomandato solo nei pazienti non controllati con calcio e vitamina D.

La dose iniziale è di 50 µg una volta al dì. Si prevede che il farmaco sarà disponibile per la seconda metà del 2015.

I più comuni effetti collaterali riscontrati durante il trattamento sono stati parestesie, tremori, ipocalcemia, emicrania e nausea.

L'approvazione della FDA ha tenuto conto di diversi studi: [REPLACE](#), basato su un'ampia coorte di pazienti ipoparatiroidi, del 2013, [RELAY](#), [RACE](#) e [REPEAT](#).

L'articolo che riporta la notizia dell'approvazione FDA afferma: "L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) solo ora starebbe valutando l'autorizzazione del farmaco proposta dalla NPS Pharma's per l'uso nell'ipoparatiroidismo, essendo autorizzato in Europa solo nell'osteoporosi." In realtà gli americani ignorano che il PTH 1-34 è già autorizzato dal 2013 in Italia (dall'AIFA con la L.648) per l'ipoparatiroidismo cronico grave, grazie all'impegno dell'AME attraverso la sua Commissione Farmaci.



### Commissione Farmaci AME

Raffaele Volpe (Coordinatore) ([rafaelvolpe@libero.it](mailto:rafaelvolpe@libero.it))  
Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Giorgia Anna Garinis, Paolo Falasca,  
Agostino Paoletta, Barbara Pirali, Agostino Specchio

A cura di  
Renato Cozzi

1/1

# FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism



**Natpara**<sup>®</sup>  
(parathyroid hormone)  
for Injection  
25 • 50 • 75 • 100 mcg per dose strength





[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)

# Breaking news

nr. 23 – ottobre 2015

## TRATTAMENTO DELL'IPOPARIETIROIDISMO CRONICO NEL PAZIENTE ADULTO. LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ EUROPEA DI ENDOCRINOLOGIA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'impiego di **PTH o analoghi del PTH** non è raccomandato quale terapia di prima scelta per il trattamento dell'IpoPHT. Dati promettenti sulla possibile riduzione nella posologia di calcio e calcitriolo in corso di trattamento con PTH o PTH analoghi, vanno confermati in studi con adeguato *follow-up* che abbiano come *end-point* la qualità di vita o le complicanze d'organo e che consentano di chiarire i dubbi sulla sicurezza. L'FDA ha recentemente approvato il PTH intatto (Natpara Shire) per il trattamento dell'IpoPHT, sebbene con una *black-box* per il possibile aumentato rischio di osteosarcoma. Il farmaco è attualmente in corso di revisione da parte dell'EMA.

## «SAFETY» DEL TRATTAMENTO CON PARATORMONE: IL RISCHIO DI OSTEOSARCOMA

Nel 2002 *Vahle et al Toxicol Pathol 2002; 30:312-21*, dimostrano, in uno studio sulla carcinogenesi del PTH (1-34) **in monosomministrazione per 2 anni** (che corrisponde al 70-80 % della «lifetime» murina) **a dosi 3-60 volte superiori all'equivalente umano in ratti Fisher, lo sviluppo , in alcuni di essi, di lesioni ossee proliferative (osteoma, osteoblastoma ed osteosarcoma) in modo dose e tempo-dipendente.**

Un secondo studio (*Vahle et al, Toxicol Pathol 2004; 32: 426-438*) dimostra che la durata del trattamento (20-24 mesi) e la dose somministrata (5-30 mcg/Kg) sono i fattori più importanti nella genesi dei tumori ossei indotti dal Teriparatide nei ratti, mentre è di scarsa rilevanza l'età di inizio del trattamento.

**Conclusioni:** sembra improbabile che lo sviluppo di tumori ossei nei ratti trattati con Teriparatide sia predittivo di un aumentato rischio di tumori ossei nell'uomo relativamente al dosaggio utilizzato ed alla durata attuale del trattamento (2 anni).

## «SAFETY» DEL TRATTAMENTO CON PARATORMONE: IL RISCHIO DI OSTEOSARCOMA

Nel 2012 Watanabe et al (*Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with Teriparatide, J Toxicol Sci, 2012; 37(3): 617-629*)

conclude che **il potenziale carcinogenetico del Teriparatide nei ratti SD dipende dalla dose e dalla durata del trattamento** ed è sovrapponibile a quello osservato nei ratti F344 e che **la dose non carcinogenetica del Teriparatide è di 4.5 mcg/Kg/die per 2 anni**, sia nei ratti maschi che femmine.

## «SAFETY» DEL TRATTAMENTO CON PARATORMONE: IL RISCHIO DI OSTEOSARCOMA

Lo studio di sorveglianza **sull'osteosarcoma** (*Andrews et al, J Bone Miner Res, 2012; 27: 2429-37*), attualmente in corso con durata prevista di 15 anni, condotto su 549 pazienti affetti da tale patologia, mostra, **dopo 7 anni, che nessun paziente intervistato aveva praticato in precedenza trattamento con Teriparatide.**

Il secondo studio (*Capriani et al, J Bone Miner Res, 2012; 27: 2419-28*) conclude che **dopo una decade di esperienza nel trattamento con Teriparatide ed oltre 6 anni di trattamento con PTH (1-84) nell'osteoporosi, non ci sono evidenze di correlazioni significative tra tali trattamenti e lo sviluppo di osteosarcoma nell'uomo alle dosi terapeutiche di PTH impiegate.**

Tuttavia sono stati riportati rari casi di osteosarcoma in pazienti trattati con Teriparatide (*Harper et al 2007; Lubitz et al 2009, Subbiah et al 2010*), mentre non ci sono segnalazioni con il PTH (1-84).

Nonostante questi rari casi, l'incidenza di osteosarcoma nei pazienti trattati con Teriparatide è sovrapponibile a quella della popolazione generale adulta.

# Take-home message

- Controllare i sintomi dell'ipocalcemia e migliorare la qualità di vita con terapia personalizzata cercando di mantenere i livelli della calcemia nel range inferiore della norma
- Periodico controllo (6 mesi) della calcemia, fosforemia, magnesio e creatinina
- Controlli più ravvicinati (anche 7 giorni) se ci sono variazioni della terapia
- Determinazione della calciuria ed eventuale imaging renale
- Attualmente l'impiego del PTH o analoghi non è di prima scelta nel trattamento dell'ipoparatiroidismo

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**