

rhPTH IN ADULTI CON IPOPARATIROIDISMO: EFFICACIA E SICUREZZA A 5 ANNI

Premesse

Il paratormone (PTH) è un ormone essenziale per il controllo del metabolismo fosfo-calcico, poiché è un potente regolatore del *turnover* osseo, promuove il riassorbimento renale di calcio, l'escrezione di fosforo e stimola la produzione della vitamina D attivata, promuovendo quindi indirettamente l'assorbimento di calcio intestinale, tramite la 1,25(OH)₂-vitamina D.

L'ipoparatiroidismo (IPO) è caratterizzato da ipocalcemia e assente o ridotta produzione di PTH, per lo più dovuta a cause iatrogene (chirurgia del collo) (1); la terapia convenzionale consiste nell'utilizzo di calcio e calcitriolo, che tuttavia non sostituiscono completamente le molteplici azioni del PTH, con conseguenze renali (nefrolitiasi, nefrocalcinosi, ipercalciuria) e in alcuni casi inadeguato controllo della calcemia e ridotta qualità di vita (2,3). Attualmente è disponibile e approvato in USA e in alcuni paesi Europei (ma non in Italia) l'utilizzo di PTH umano ricombinante 1-84 [rhPTH(1-84)], la cui efficacia è stata dimostrata da recenti studi (4-6). Tra questi lo studio REPLACE, di fase 3 randomizzato contro *placebo*, in doppio cieco della durata di 24 settimane, ha dimostrato come tale terapia sia efficace nel mantenere la calcemia nel *range* della norma, riducendo di più del 50% le dosi di calcio e calcitriolo assunte (5).

Lo studio RACE (7)

È un'estensione *open label* dello studio REPLACE (5), che ha coinvolto 12 centri negli USA, con l'obiettivo primario di valutare sicurezza ed efficacia del trattamento con rhPTH(1-84) in pazienti adulti con IPO per un periodo massimo di 60 settimane.

I **pazienti candidabili** dovevano aver completato lo studio REPLACE oppure lo studio RELAY (studio *open label* in cieco della durata di 8 settimane - 6) e avere funzione renale normale e livelli di calcemia al di sotto del limite superiore del *range* di normalità. Tra i criteri di **esclusione** vi era l'assunzione di terapie che alterano il metabolismo fosfo-calcico, mentre era consentito proseguire la terapia con calcio, analoghi della vitamina D ed eventuali diuretici tiazidici.

La somministrazione di rhPTH(1-84) avveniva per via sottocutanea, una volta al giorno al mattino, con i seguenti **schemi posologici** di partenza:

- 50 µg/die per i pazienti con calcio sierico ≤ 9.5 mg/dL o con calcio sierico > 9.5 mg/dL e contemporanea assunzione di più di 500 mg di calcio/die e qualunque dose di calcitriolo;
- 25 µg/die in pazienti con calcio sierico > 9.5 mg/dL e assunzione solo di calcio (< 500 mg/die).

Il dosaggio di rhPTH(1-84) poteva essere adeguato durante lo studio, fino a un massimo di 100 µg/die, mantenendo la calcemia tra 8 e 9 mg/dL.

Esiti valutati: scostamento medio rispetto al basale dei livelli di calcio, fosforo, creatinina, eGFR, calciuria 24 ore, impatto dell'utilizzo dei tiazidici sulla calciuria, comparsa di eventi avversi, modifica percentuale dei dosaggi di calcio e calcitriolo e impatto sul *turnover* osseo. L'*outcome* composito di efficacia consisteva nella proporzione di pazienti che riuscivano a ottenere una riduzione di più del 50% nel dosaggio di calcio e calcitriolo, mantenendo livelli normali di calcemia (corretta per albumina).

Le **valutazioni** biochimiche venivano effettuate al basale, dopo 4 settimane, dopo 8 settimane e successivamente ogni 8 settimane fino al massimo di 60 settimane di terapia.

Risultati:

- **popolazione** in studio: 40/49 pazienti arruolati hanno completato 60 settimane di trattamento;
- **dati biochimici:**
 - i livelli di calcemia si sono mantenuti nel *range target* (8-9 mg/dL);
 - i livelli di fosfemia e il prodotto calcio-fosforo si sono ridotti significativamente;
 - i livelli di calciuria delle 24 h si sono ridotti: ipercalciuria era presente nel 68.8% dei pazienti all'inizio dello studio e nel 45% al termine dello studio. La riduzione della calciuria era più evidente nei pazienti in terapia con diuretici, ma era rilevante anche negli altri;
 - la funzione renale si è mantenuta invariata durante tutto il trattamento;



- il *turnover* osseo ha avuto un aumento graduale, con picco massimo intorno a 12 mesi e successivo ritorno ai livelli basali;
 - **eventi avversi:** sebbene in 48/49 pazienti si siano verificati eventi avversi (ipocalcemia, tetania, parestesie, nausea, reazioni nel sito di iniezione), solo in 25 casi tali eventi avversi erano direttamente correlati con l'assunzione di rhPTH(1-84);
 - **adeguamenti posologici:** il dosaggio di rhPTH(1-84) è stato aumentato gradualmente e al termine dello studio il 72.5% dei pazienti assumeva 100 µg/die, il 10% 75 µg/die ed il 17.5% 50 µg/die; i dosaggi di calcio e calcitriolo sono stati contemporaneamente ridotti significativamente, fino alla loro sospensione al termine dello studio, rispettivamente nel 26.5% e nel 55% dei casi;
 - **outcome composto di efficacia dello studio:** è stato raggiunto dal 70% dei pazienti.
- In **conclusione**, questo studio rafforza le basi per l'utilizzo nel lungo periodo di questa terapia, che sta diventando sempre più utile nel nostro armamentario per l'IPO.

Bibliografia

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* [2011, 26: 2317-37](#).
2. David K, Moyson C, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* [2019, 180: 71-8](#).
3. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* [2011, 17 suppl 1: 18-25](#).
4. Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Natpara for the treatment of hypoparathyroidism. *Expert Opin Biol Ther* [2016, 16: 1417-24](#).
5. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2013, 1: 275-83](#).
6. Bilezikian JP, Clarke BL, Mannstadt M, et al. Safety and efficacy of recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism randomly assigned to receive fixed 25-µg or 50-µg daily doses. *Clin Ther* [2017, 39: 2096-102](#).
7. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 5136-47](#).