



La gestione terapeutica dell'ipoparatiroidismo: tra terapia convenzionale e nuove prospettive

Therapeutic management of hypoparathyroidism: conventional therapy and new perspectives

Giulia Del Sindaco^{1,2} · Giovanna Mantovani^{1,2}

Accettato: 13 gennaio 2025 / Pubblicato online: 27 febbraio 2025
© The Author(s) 2025

Sommario

L'ipoparatiroidismo è una rara malattia endocrina caratterizzata da ipocalcemia, iperfosfatemia e livelli inappropriati di ormone paratiroideo (PTH). Nella maggior parte dei casi consegue a danni a carico delle paratiroidi che si verificano durante interventi chirurgici di tiroidectomia/paratiroidectomia (75% dei casi). Il trattamento convenzionale non prevede la sostituzione dell'ormone carente (PTH) ma si basa sulla supplementazione *per os* con calcio e vitamina D attiva. Tuttavia, una percentuale non trascurabile di pazienti non raggiunge un controllo biochimico adeguato e soffrono di sintomi persistenti, complicanze e ridotta qualità della vita. Negli ultimi anni, il trattamento dell'ipoparatiroidismo sta evolvendo verso terapie innovative. Sono state proposte terapie sostitutive con PTH o con farmaci che ne simulano l'azione. L'ormone paratiroideo (PTH) ha incontrato il problema della breve emivita, che richiede iniezioni multiple giornaliere o un'infusione sottocutanea continua con pompa. Tuttavia, recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia di questa patologia hanno aperto la strada a nuovi approcci terapeutici, come forme di PTH a lunga durata d'azione, analoghi del recettore del PTH e, più recentemente, agenti calcilicitici. Questi nuovi approcci terapeutici sono attualmente ancora in parte oggetto di studi clinici con risultati promettenti. Il loro utilizzo futuro dipenderà dagli studi di efficacia e dagli impatti a lungo termine sul metabolismo osseo e sulla funzione renale, che devono ancora essere determinati, oltre che da una valutazione farmaco-economica di costo-beneficio.

Parole chiave Ipoparatiroidismo · Paratormone · Ipocalcemia

Abstract

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disorder characterised by hypocalcaemia, hyperphosphataemia, and inappropriate levels of parathyroid hormone (PTH). In most cases, it results from damage to the parathyroid glands occurring during thyroidectomy or parathyroidectomy surgeries (75% of cases). Conventional therapy does not include the replacement treatment with PTH, but relies on oral supplementation with calcium and active vitamin D. However, a subset of patients does not achieve adequate biochemical control, experiencing persistent symptoms, complications, and complaining about reduced quality of life. In recent years, hypoparathyroidism management has shifted toward innovative therapies. Replacement therapies with PTH or drugs that mimic its action have been proposed. PTH therapy has faced challenges due to its short half-life,

Proposto da M. Arosio; M. R. Ambrosio

✉ G. Mantovani
giovanna.mantovani@unimi.it

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

² S.C. di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

necessitating multiple daily injections or continuous subcutaneous infusion via a pump. Recent advances in the understanding of the disease's pathophysiology have paved the way for new therapeutic approaches, including long-acting PTH formulations, PTH receptor analogues, and, more recently, calcilytic agents. These emerging therapies are currently under clinical investigation, showing promising results. However, their future application will depend on further studies of their efficacy and the long-term impacts on bone metabolism and kidney function, which remain to be fully determined.

Keywords Hypoparathyroidism · Parathormone · Hypocalcaemia

Introduzione

L'ipoparatiroidismo è un raro disturbo endocrino con una prevalenza stimata negli Stati Uniti di 37 casi per 100.000 abitanti/anno. In Europa, si stima che circa 110.000 persone siano affette da questa patologia e che l'incidenza sia di 22–40/100.000 anno [1].

Dal punto di vista biochimico, tale condizione clinica si caratterizza per la presenza di ipocalcemia, iperfosfatemia, livelli bassi o inappropriatamente normali di ormone paratiroideo (PTH) e, in alcuni casi, ipercalcemia. Infatti, il PTH normalmente regola il metabolismo del calcio e del fosfato a livello renale, favorendo il riassorbimento tubulare del calcio, con riduzione dell'escrezione renale dello stesso, e aumentando l'escrezione renale di fosfato, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di fosfato e del prodotto calcio-fosfato (CaxP) [2]. Nella maggior parte dei casi, questo quadro biochimico è causato da un difetto nella secrezione di PTH, mentre occasionalmente è dovuta a resistenza all'azione del PTH sui tessuti bersaglio. In questa rassegna non ci soffermeremo sulle sindromi da resistenza al paratormone ma affronteremo nel dettaglio gli approcci terapeutici dell'ipoparatiroidismo.

Nella maggior parte dei casi (75%), l'ipoparatiroidismo è una conseguenza di interventi chirurgici a livello del collo che causano danni alle ghiandole paratiroidi (ad esempio chirurgia tiroidea o paratiroidea) [3]; in tali casi, l'ipoparatiroidismo transitorio si verifica nel 7–46% dei pazienti, a seconda delle serie pubblicate, mentre diventa cronico solo nello 0,9–1,6% dei casi chirurgici [4].

In una minoranza di casi l'ipoparatiroidismo riconosce altre cause, ad esempio:

- cause autoimmuni: ipoparatiroidismo isolato o nell'ambito di sindromi come la sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS-1);
- mutazioni genetiche (ad esempio nei geni PTH, GCMB, CASR, SOX3);
- malattie da accumulo, come nel caso dell'emocromatosi (accumulo di ferro), della malattia di Wilson (accumulo di rame) o di infiltrazioni metastatiche;
- disturbi mitocondriali;
- forme funzionali, es. ipomagnesiemia.

Inoltre, il 15% dei pazienti presenta cause sconosciute: questa forma è definita ipoparatiroidismo idiopatico, seb-

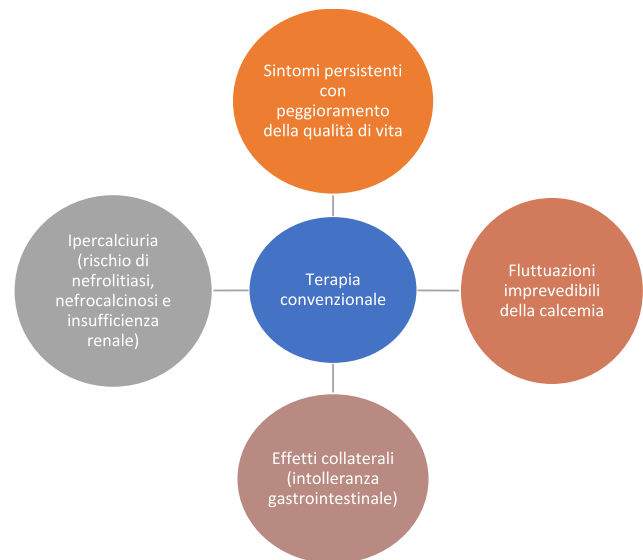


Fig. 1 Attuali limiti della terapia convenzionale con calcio e vitamina D attiva per il trattamento dell'ipoparatiroidismo

bene spesso sia probabile una sottostante causa genetica o autoimmune non identificata [1].

Terapia convenzionale

Il trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico rappresenta, ad oggi, una sfida terapeutica.

A differenza di molte altre carenze ormonali, trattate con terapie sostitutive, l'ipoparatiroidismo è stato tradizionalmente trattato con supplementi orali di calcio e analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo). Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo post-chirurgico solitamente sono necessari 2–3 gr/die di calcio elementare e 0,5–1,5 mcg/die di calcitriolo [5]. In alcuni casi tale terapia è gravata da effetti collaterali, come intolleranza gastrointestinale e ipercalcemia. Infatti, sebbene questa terapia possa prevenire gli episodi sintomatici di ipocalcemia, non affronta la mancanza di riassorbimento renale del calcio mediato dal PTH e, anche con un attento monitoraggio, i pazienti possono presentare ipercalcemia, che aumenta il rischio di nefrocalcinosi, nefrolitiasi e insufficienza renale (Fig. 1) [6].

Quindi, la terapia per l'ipoparatiroidismo ha come principale obiettivo quello di mantenere i livelli di calcio sierico

nella fascia bassa del range di norma, evitando l'ipercalcemia, che rappresenta un problema significativo per molti di questi pazienti [6].

La terapia con diuretici tiazidici può essere utilizzata per ridurre e tentare di normalizzare l'escrezione renale di calcio, dal momento che questa classe di farmaci aumenta il riassorbimento di calcio nel tubulo renale distale quando associata a una dieta povera di sale [5]. La terapia con diuretici tiazidici necessita di monitoraggio degli elettroliti, per la possibile insorgenza di ipokaliemia, ipomagnesemia e iponatremia.

Una significativa proporzione di pazienti non raggiunge il compenso biochimico con la terapia convenzionale, soffrendo di sintomi persistenti che influenzano negativamente la qualità della vita, come ad esempio parestesie agli arti e nella zona peri-orale, aumento del tono muscolare con crampi e rigidità, fino a gravi ipocalcemie associate a spasmi laringei o bronchiali. Anche quando viene raggiunta la normocalcemia, i pazienti possono sperimentare fluttuazioni imprevedibili dei livelli di calcio plasmatico, con conseguente rischio di ipo- o ipercalcemia [2]. Infine, l'ipoparatiroidismo è associato a numerose complicanze, inclusi un aumento del rischio di insufficienza renale, calcificazioni extra-scheletriche e patologie neuropsichiatriche. Non è chiaro se ciò sia dovuto alla malattia stessa o al trattamento convenzionale [2].

Nuovi approcci terapeutici

Negli ultimi anni, diversi studi hanno esplorato terapie sostitutive con PTH o farmaci che ne simulano l'azione (Tabella 1).

Fuller Albright fu il primo, nel 1929, a trattare un paziente con un estratto bovino di PTH [7]. Più di 60 anni dopo, Winer e colleghi dimostrarono che il PTH 1-34, un frammento attivo N-terminale del PTH, poteva essere utilizzato nei pazienti con ipoparatiroidismo [8].

Negli anni la somministrazione dell'ormone paratiroideo (PTH) (dapprima 1-34 e, successivamente, 1-84) ha incontrato il problema della breve emivita, che richiede iniezioni multiple giornaliere o un'infusione sottocutanea continua con una pompa.

I recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'ipoparatiroidismo hanno aperto la strada a nuovi approcci terapeutici, come forme di PTH a lunga durata d'azione, analoghi del recettore del PTH e, più recentemente, agenti calcilitici. Questi nuovi approcci terapeutici sono attualmente oggetto di studi clinici con risultati promettenti. Tuttavia, il loro utilizzo futuro dipenderà dagli impatti a lungo termine sul metabolismo osseo e sulla funzione renale, che devono ancora essere determinati.

Di seguito sono elencati i nuovi potenziali approcci terapeutici.

Trapianto di paratiroidi e microincapsulazione

Il trapianto autologo di paratiroidi rappresenta una possibile opzione per i pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico. Uno dei metodi più comunemente usati per l'autotrapianto paratiroideo è quello messo a punto da Wells, che prevede il raffreddamento del tessuto paratiroideo in soluzione salina, seguito dal sezionamento e dall'innesto in muscoli come lo sternocleidomastoideo, il brachioradiale, il grande pettorale o il tessuto sottocutaneo dell'avambraccio [9]. Una nuova strategia suggerisce, invece, di preservare in situ le ghiandole paratiroidi facilmente conservabili e di autotrapiantare solo quelle localizzate nel parenchima o nella capsula tiroidea, riducendo così il rischio di ipoparatiroidismo permanente [10]. L'allograpianto rappresenta un'alternativa per i pazienti in cui l'autotrapianto non è possibile, ma è meno efficace a causa della possibilità di rigetto tissutale.

Recentemente, la tecnica della microincapsulazione delle cellule paratiroidi ha mostrato promettenti risultati pre-clinici, consentendo di proteggere le cellule trapiantate dal rigetto immunitario. Si tratta di un approccio innovativo che consiste nell'incapsulare le cellule con un biomateriale selettivamente permeabile, in grado di imitare l'ambiente fisiologico, limitando al contempo l'attacco del sistema immunitario dell'ospite ma permettendo la secrezione di ormoni, l'ossigenazione cellulare e la penetrazione dei nutrienti [11]. Tuttavia, diversi problemi impediscono ancora l'uso della microincapsulazione nell'ipoparatiroidismo: non è ancora definito il numero di microcapsule necessarie né il numero di cellule paratiroidi da inserire in ciascuna microcapsula; inoltre, è fondamentale determinare quale sito anatomico sia più adatto per l'inserimento delle microcapsule, al fine di garantire la sopravvivenza delle cellule e il successo del trapianto del tessuto paratiroideo [11]. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per stabilire il trapianto paratiroideo mediante microincapsulazione come trattamento consolidato per l'ipoparatiroidismo.

PTH (1-34)

Il PTH(1-34), contenente la porzione N-terminale della molecola di PTH, importante per l'azione fisiologica dell'ormone, ha un'emivita plasmatica più breve rispetto al PTH(1-84).

Nel 2002, il PTH(1-34) (teriparatide) è stato inizialmente approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e, successivamente, negli uomini ad alto rischio di fratture. In Italia venne approvato nel 2004 per l'osteoporosi postmenopausale grave e, dal 2013, anche per l'ipoparatiroidismo cronico negli adulti con controllo inadeguato in corso di terapia convenzionale. Inizialmente fu

Tabella 1 Nuovi approcci terapeutici nell'ipoparatiroidismo, terapie sostitutive con PTH o con farmaci che ne simulano l'azione

Farmaco	Meccanismo d'azione	Uso nella pratica clinica	Modalità di somministrazione	Durata di azione	Effetti su ipercalcemia	Effetti sulla qualità di vita
PTH(1-34)/teriparatide	porzione N-terminale del PTH	Off-label	Sottocute o infusione continua	Molto breve (ore)	Ridotta (infusione continua)	+
rhPTH(1-84)/Natpar	PTH ricombinante	Approvato da FDA, EMA e AIFA (non rimborsabile) ma ritirato dal commercio a fine 2024	Sottocute	Breve (ore)	+ (studi osservazionali, non trial clinici randomizzati)	+ (studi osservazionali, non trial clinici randomizzati)
Palopegteriparatide (TransCon)/Xorvi-path	PTH(1-34) coniugato con carrier di glicole polietilene	Approvato da FDA ed EMA – Valutazione AIFA (rimborsabilità)	Sottocute	Lunga (giorni)	Normalizzazione	+
Eneboparatide (AZP-3601)	Analogo long acting PTH	Studio di fase 3 in corso	Sottocute	Lunga (giorni)	Riduzione	NA
Encaleret	Antagonista di CaSR (per ADHI)	Studio di fase 3 in corso	Orale	Breve (due volte al giorno)	Riduzione	NA

approvato con un limite di trattamento di due anni, successivamente esteso a tre anni e, attualmente, senza limite di tempo, sebbene si raccomandi una stretta sorveglianza a causa del rischio dose-dipendente di osteosarcoma osservato nei modelli murini [12].

È stato dimostrato che, a causa della breve emivita di 1 ora, per mantenere la normocalcemia, è necessaria una somministrazione due volte al giorno o un'infusione continua mediante pompa per insulina. Quest'ultima modalità consente un migliore controllo e una maggiore stabilità dei livelli di calcio plasmatico, riduce l'escrezione urinaria di calcio e diminuisce la dose totale di PTH(1-34) necessaria [13, 14].

PTH (1-84)

Il PTH(1-84) (nome commerciale: Natpar) è stata la prima terapia non convenzionale approvata negli Stati Uniti e in Europa per i pazienti con ipoparatiroidismo non adeguatamente controllati dalla terapia convenzionale.

La sua emivita, leggermente più lunga (3 ore) rispetto al PTH(1-34), consente una somministrazione sottocutanea una volta al giorno, con effetti più stabili sul metabolismo calcio-fosforo.

Il trattamento con iniezioni sottocutanee giornaliere di PTH(1-84) umano ricombinante (rhPTH[1-84]) è stato introdotto nel 2015 (approvazione FDA) e nel 2017 (approvazione EMA) per i pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico non controllabile con la sola terapia convenzionale. Tale terapia è stata approvata a seguito delle evidenze dello studio REPLACE, un trial clinico di fase 3 su 134 pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico randomizzati a rhPTH(1-84) o placebo [15]. In tale studio, la dose iniziale di rhPTH(1-84) era di 50 mcg/die, incrementabile a 75 o 100 (e similmente per il gruppo placebo); le dosi di calcio e vitamina D attiva, invece, venivano progressivamente ridotte in base ai valori di calcemia. Il 53% dei pazienti trattati con rhPTH(1-84) raggiungeva una riduzione di almeno il 50% del dosaggio dei supplementi di calcio e vitamina D attiva, mantenendo la normocalcemia (endpoint primario). Inoltre, la terapia con rhPTH(1-84) riduceva i valori di fosfato sierici e, di conseguenza, il prodotto CaxP. Tuttavia, non sono stati osservati miglioramenti significativi nell'escrezione renale di calcio nello studio REPLACE, nonostante un successivo studio open-label con un follow-up di 8 anni ha suggerito effetti positivi anche su questo endpoint.

L'emivita plasmatica è relativamente breve e, se iniettato una volta al giorno, il PTH non sarà presente in circolazione per tutto il periodo di 24 ore. Sebbene l'emivita farmacodinamica sia più lunga dell'emivita farmacocinetica, questa potrebbe essere una probabile spiegazione del fatto che lo studio REPLACE non abbia mostrato una riduzione significativa dell'escrezione renale di calcio nelle 24 ore in risposta al trattamento con rhPTH(1-84) somministrato una volta al

giorno. Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento causa fluttuazioni nei livelli di calcio, con un aumento immediatamente dopo l'iniezione, seguito da un calo alla fine delle 24 ore [15].

La terapia con PTH (1-84), similmente a quella con PTH(1-34), è associata a un iniziale importante rialzo dei marker di turnover scheletrico che, dopo il raggiungimento di un plateau, raggiungono un livello maggiore rispetto ai valori pre-trattamento, pur rimanendo nel range di normalità [13]. La densità minerale ossea (BMD) rimane, invece, stabile nel tempo.

Dalla sua introduzione nel 2015, rhPTH(1-84) è stato utilizzato in diversi Paesi per il trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico ma non è più disponibile negli Stati Uniti dal 2019 a causa di problemi legati al dispositivo di somministrazione del farmaco. Di conseguenza, il produttore ha deciso di interrompere la produzione del farmaco a livello globale alla fine del 2024.

Infusione continua sottocutanea di PTH (CSPI)

A causa dell'emivita breve del PTH (1-34 e 1-84), la copertura terapeutica di 24 ore non è sempre soddisfacente. L'infusione continua sottocutanea di PTH tramite pompa (CSPI) è un'alternativa che imita le dinamiche secretorie fisiologiche del PTH.

Uno studio comparativo condotto da Winer e collaboratori ha confrontato l'efficacia delle iniezioni sottocutanee di PTH(1-34) due volte al giorno con l'infusione continua tramite pompa [8]. Il regime con pompa ha richiesto il 65% in meno di dose di PTH per controllare il calcio sierico, ha ridotto le fluttuazioni del calcio nel sangue e ha diminuito del 50% l'escrezione urinaria di calcio. Un ulteriore studio ha dimostrato effetti favorevoli della CSPI su bambini con ipoparatiroidismo refrattario alla terapia convenzionale, con una riduzione significativa delle manifestazioni cliniche severe dell'ipocalcemia [14].

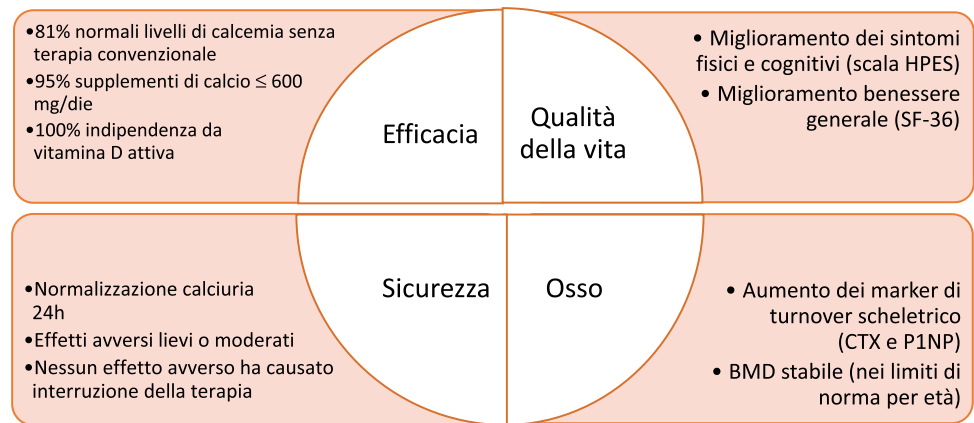
Tenendo conto del rischio teorico di osteosarcoma osservato in modelli murini, l'infusione continua di PTH tramite pompa rimane un approccio sperimentale off-label da riservare a una minoranza di pazienti con ipoparatiroidismo. Probabilmente, lo sviluppo di terapie innovative con farmaci *long-acting* sorpasserà quest'alternativa terapeutica.

Agenti innovativi

Palopegteriparatide

Palopegteriparatide (TransCon PTH) è un analogo del PTH a lunga durata d'azione con un'emivita di 60 ore, sviluppato per ovviare alla necessità di somministrazione del PTH(1-34) in infusione continua. Si tratta di un pro-farmaco a rilascio prolungato di PTH(1-34), progettato per fornire livelli stabili di PTH per 24 ore al giorno. Un linker TransCon proprietario lega il PTH(1-34) a una molecola carrier

Fig. 2 Efficacia e sicurezza di TransCon PTH in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo, risultati dal trial di fase 3 PaTHway dopo 52 settimane [18]



inerte di metossipoli-etilenglicole (mPEG) impedendo che il PTH si leghi al suo recettore e prolungando l'emivita del peptide in circolazione. Con l'esposizione a temperature e pH fisiologici, il PTH viene rilasciato in maniera controllata dal carrier, mentre la molecola carrier viene escreta a livello renale. Dopo un'iniezione sottocutanea giornaliera, quindi, il farmaco rilascia gradualmente PTH attivo, mimando la secrezione fisiologica nell'arco delle 24 ore.

Uno studio clinico di fase 2, "PaTH Forward", ha dimostrato che il trattamento con TransCon PTH ha permesso al 93% dei partecipanti di sospendere la terapia convenzionale con vitamina D attiva e supplementi di calcio, mantenendo normali concentrazioni sieriche di calcio e fosforo. Inoltre, la concentrazione urinaria di calcio è diminuita significativamente e i marker di riassorbimento e neoformazione ossea sono aumentati, riflettendo l'esposizione al fisiologico rimodellamento osseo indotto dal PTH [16].

Uno studio di fase 3 (PaTHway) ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita rispetto al trattamento convenzionale; sono risultati significativamente migliorati i sintomi e il benessere generale nei partecipanti trattati con palopegteriparatide, inclusi miglioramenti rispetto al placebo nei punteggi relativi ai domini fisico e cognitivo [17, 18]. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato placebo-controllato in doppio-cieco. Una prima analisi, relativa alle 26 settimane in cieco, ha portato una percentuale significativamente maggiore di partecipanti trattati con TransCon PTH (48/61, 79%) rispetto al placebo (1/21, 5%) a raggiungere l'endpoint primario di efficacia, definito come livelli normali di calcemia e indipendenza dalla terapia convenzionale. Il trattamento con TransCon PTH era stato ben tollerato, normalizzando l'escrezione media di calcio urinario nelle 24 ore e migliorando la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), i sintomi specifici della malattia, la funzionalità fisica e il benessere generale [17]. Al termine delle prime 26 settimane di studio, a tutti i pazienti era concesso di entrare nell'open-label-extension period (OLE) e ricevere TransCon PTH. Una seconda analisi è stata condotta alla 52esima settimana dello studio PaTHway, riportando risultati significa-

tivi in termini di efficacia (il 95% dei pazienti non necessitava più di terapia convenzionale), di qualità della vita (miglioramenti nella qualità della vita, nei sintomi correlati alla malattia e nella funzionalità fisica misurati con scale specifiche, HPES e SF-36) e di metabolismo osseo (marcatori di turnover osseo migliorati, suggerendo un ritorno a livelli fisiologici) (Fig. 2). Inoltre, risultati positivi sono stati descritti anche in termini di sicurezza; gli eventi avversi, principalmente lievi o moderati, includevano reazioni a livello del sito di iniezione e ipercalcemia transitoria [18].

Il TransCon PTH, dopo un periodo di 52 settimane, è risultato, quindi, ben tollerato e ha offerto benefici clinici sostenuti, mostrando la capacità di restaurare le funzioni fisiologiche del PTH e migliorando significativamente la gestione dell'ipoparatiroidismo rispetto alla terapia convenzionale.

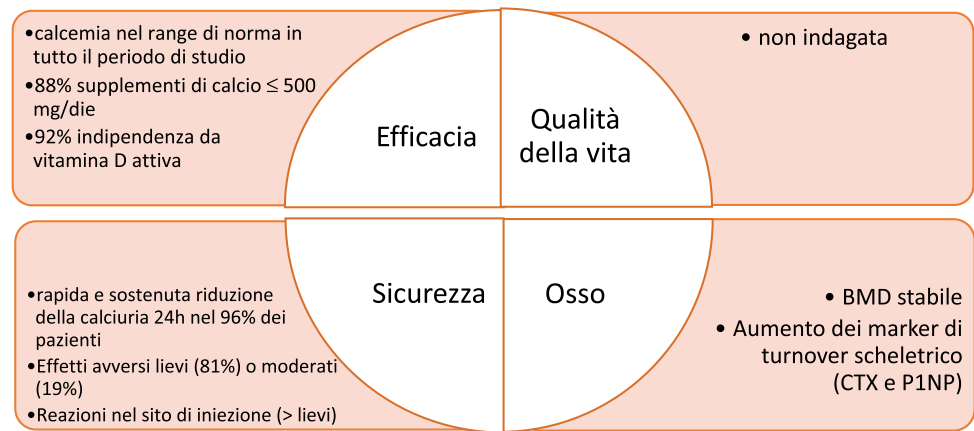
Questo farmaco è stato approvato dall'EMA nel 2023 con il nome di Yorvipath, per la somministrazione giornaliera nei pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico. Nell'agosto 2024, palopegteriparatide è stato autorizzato anche da parte della Food and Drug Administration (FDA) per l'uso negli Stati Uniti. In Italia, Yorvipath è stato approvato da AIFA con la determina n° 11 del 22/01/2024 ed è in corso di valutazione ai fini della rimborsabilità. Ad oggi non ci sono studi sull'utilizzo pediatrico di palopegteriparatide.

Peptidi ibridi PTH/PTHrP

Eneboparatide (AZP-3601) è un peptide sintetico la cui sequenza amminoacidica deriva in parte dal PTH (aminoacidi 1-14) e in parte dal PTHrP (aminoacidi 15-36). Si tratta, pertanto, di un analogo del PTH a lunga durata d'azione che agisce come agonista del recettore del PTH legando preferenzialmente la specifica conformazione R₀, in modo da produrre un segnale intracellulare prolungato e sostenuto, nonostante la brevissima emivita [19].

Studi preclinici su modelli animali hanno evidenziato che eneboparatide aumenta efficacemente e in modo duraturo

Fig. 3 Studio open-label di fase 2 sull'utilizzo di eneboparatide (AZP-3601) in pazienti con ipoparatiroidismo cronico [19]



il calcio sierico senza aumentare significativamente l'escrezione urinaria di calcio o indurre cambiamenti scheletrici [20].

Uno studio di fase 2 su 28 pazienti ha mostrato buona tollerabilità; iniezioni sottocutanee giornaliere hanno consentito la sospensione della terapia convenzionale, in aggiunta a una riduzione dell'escrezione urinaria di calcio e una densità minerale ossea stabile nei pazienti trattati [19].

Infatti, dopo 3 mesi più dell'88% dei pazienti ha raggiunto l'indipendenza dalla terapia convenzionale, mentre i livelli medi di calcio sierico corretto per albumina si sono stati mantenuti entro il range target (7,8–9,0 mg/dL). Inoltre, eneboparatide ha indotto una rapida e sostenuta riduzione del calcio urinario nelle 24 ore anche tra i pazienti con ipercalciuria. I marcatori del turnover osseo sono aumentati leggermente e la densità minerale ossea (BMD) è rimasta invariata, in linea con una progressiva ripresa del turnover osseo fisiologico (Fig. 3). Eneboparatide è stato ben tollerato senza eventi avversi gravi.

Il trial clinico multicentrico di fase 3 (CALYPSO), controllato con placebo, è attualmente in corso e mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di eneboparatide nei pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico.

Ad oggi non ci sono studi sull'utilizzo pediatrico di eneboparatide.

Calcilici

L'ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1 (ADH1) è una forma genetica di ipoparatiroidismo causata da varianti *gain of function* nel gene del recettore sensibile al calcio (CaSR). La prevalenza esatta di questa patologia è sconosciuta, si stima che possa variare tra 1/70.000 e 3,9/100.000 [21]. Sia la secrezione di PTH che il calcio urinario sono regolati dal CaSR e varianti *gain of function* aumentano la sensibilità del recettore ai livelli di calcio circolanti, riducendo la secrezione di PTH e aumentando l'escrezione renale di calcio e magnesio, con conseguenti ipocalcemia, iperfosfa-

temia, ipomagnesemia e ipercalciuria. Alcuni pazienti possono presentare manifestazioni cliniche severe sin dall'infanzia; in altri casi, la diagnosi viene posta tardivamente in adulti asintomatici o paucisintomatici. La terapia convenzionale nell'ADH1 aumenta i valori di calcio sierico ma peggiora l'ipercalciuria e, quindi, il rischio di patologia renale. Ad oggi non esistono terapie approvate che abbiano come target il difetto molecolare alla base di tale sindrome. I calcilici, inizialmente concepiti come terapia anabolica per l'osteoporosi, sono modulatori allosterici negativi del recettore sensibile al calcio (CaSR); pertanto, aumentano la secrezione di PTH riducendo la sensibilità del recettore al calcio sierico. Finora sono stati testati su modelli animali e in una piccola coorte di 5 pazienti adulti con ADH1 [21].

Un recente studio di fase 2b su 13 pazienti adulti affetti da ADH1 ha mostrato l'efficacia di Encaleret, somministrato due volte al giorno con dosi titolate in base ai livelli di calcemia corretta per albumina [22]. Encaleret, un antagonista orale del CaSR, si è dimostrato efficace nel correggere l'ipocalcemia e ridurre l'ipercalciuria, aumentando i livelli di PTH. La funzione renale e la preesistente nefrocalcinosi non è peggiorata ma, ovviamente, sono necessari ulteriori studi per meglio stabilire gli effetti scheletrici e renali a lungo termine [22].

La terapia con calcilici sembra, quindi, promettente per forme genetiche rare di ipoparatiroidismo. Attualmente un trial clinico internazionale di fase 3, su pazienti adulti e pediatrici, è in corso.

Terapie emergenti

- Agonista di PTHR1 (PCO371): un agonista orale del recettore PTHR1 (PCO371) è stato valutato in pazienti con ipoparatiroidismo in uno studio di Fase 1. Lo studio è stato interrotto a causa di un aumento degli enzimi epatici [5].

- Molecola orale di PTH: composta da PTH(1-34) complessata con eccipienti per facilitare l'assorbimento nell'intestino tenue, è stata valutata in uno studio pilota open-label

della durata di 16 settimane [23]. I dati preliminari indicano che può mantenere il calcio e il fosforo sierici nel range target.

Conclusioni

Il trattamento dell'ipoparatiroidismo rimane una sfida. Nonostante migliori i sintomi più gravi dell'ipocalcemia, il trattamento convenzionale è associato a fluttuazioni dei livelli di calcio plasmatico, ipercalciuria e complicanze renali. Il panorama terapeutico dell'ipoparatiroidismo sta evolvendo rapidamente, con l'introduzione di farmaci innovativi e approcci biologici avanzati. Le terapie sostitutive con PTH(1-84) o PTH(1-34) rappresentano un miglioramento, offrendo la possibilità di un controllo più fisiologico della patologia, ma presentano limitazioni dovute alla breve durata d'azione. Palopegteriparatide offre un'alternativa promettente con rilascio prolungato di PTH, migliorando il controllo clinico e la qualità di vita. Anche eneboparatide ed encalcret mostrano risultati promettenti, con studi clinici in corso per valutarne l'efficacia.

In conclusione, le nuove terapie offrono speranze per migliorare il controllo biochimico, ridurre le complicanze renali e migliorare la qualità della vita dei pazienti con ipoparatiroidismo. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi a lungo termine per valutarne la sicurezza e l'efficacia e per integrarle nella pratica clinica.

Informazioni supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-025-01598-w>.

Funding information Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Le autrici Giulia Del Sindaco e Giovanna Mantovani dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questa rassegna non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al (2016) Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 101(6):2284–2299
- Rejnmark L (2024) Treatment of hypoparathyroidism by re-establishing the effects of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Seoul Korea* 39(2):262–266
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al (2016) Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 101(6):2273–2283
- Hamny I, Chanson P, Borson-Chazot F (2023) New directions in the treatment of hypoparathyroidism. *Ann Endocrinol* 84(4):460–465
- Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al (2022) Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res* 37(12):2568–2585
- Bilezikian JP (2020) Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 105(6):1722–1736
- Albright F, Ellsworth R (1929) Studies on the physiology of the parathyroid glands: I. calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 7(2):183–201
- Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB (1996) Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 276(8):631–636
- Wells SA, Gunnells JC, Shelburne JD, et al (1975) Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 78(1):34–44
- Su A, Gong Y, Wei T, et al (2018) A new classification of parathyroid glands to evaluate in situ preservation or autotransplantation during thyroid surgery. *Medicine* 97(48):e13231
- Miglietta F, Palmieri G, Giusti F, et al (2021) Hypoparathyroidism: state of the art on cell and tissue therapies. *Int J Mol Sci* 22(19):10272
- Marcucci G, Beccuti G, Carosi G, et al (2022) Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH (1-84) treatment. *J Endocrinol Invest* 45(9):1653–1662
- Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al (2012) Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2):391–399
- Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al (2011) Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 96(11):3308–3312
- Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al (2013) 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* 1(4):275–283
- Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, et al (2022) PaTH forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 107(1):e372–385
- Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al (2023) Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Bone Miner Res* 38(1):14–25
- Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, et al (2024) Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Clin Endocrinol Metab* 8:dgae693

19. Takacs I, Mezosi E, Soto A, et al (2024) An open-label phase 2 study of eneboparatide, a novel PTH receptor 1 agonist, in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 109(9):2199–2209
20. Shimizu M, Joyashiki E, Noda H, et al (2016) Pharmacodynamic actions of a long-acting PTH analog (LA-PTH) in thyroparathyroidectomized (TPTX) rats and normal monkeys. *J Bone Miner Res* 31(7):1405–1412
21. Roszko KL, Stapleton Smith LM, Sridhar AV, et al (2022) Autosomal dominant hypocalcemia type 1: a systematic review. *J Bone Miner Res* 37(10):1926–1935
22. Gafni RI, Hartley IR, Roszko KL, et al (2023) Efficacy and safety of encaleret in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *N Engl J Med* 389(13):1245–1247
23. Ish-Shalom S, Caraco Y, Khazen NS, et al (2021) Safety and efficacy of oral human parathyroid hormone (1-34) in hypoparathyroidism: an open-label study. *J Bone Miner Res* 36(6):1060–1068

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.