

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

ΔΗΜΟΣ ΦΛΩΡΑΚΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΕΕΜΜΟ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Bιβλιογραφική
Ενημέρωση

17-19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2023
Grand Serai Congress Hotel
Ιωάννινα

Γραμματούχο Επισημονικής Εκδόσεως
CONVIN Α.Ε. Κ. Βάρναλη 29, 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα
T 210 6833600 | F 210 6847700 | W www.convin.gr

Ενημέρωση Επισημονικής Εκδόσεως
registrations_eemmo@convin.gr
www.eemmo.gr

- **ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΦΕΡΟΝΤΩΝ**

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ
ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

<https://www.endo.gr/kateythyntiries-odigies>

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΝΩΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΩΝ

Επιστημονικό Τμήμα Μεταβολικών Νοσημάτων των
Οστών

Συντακτική Επιτροπή:

Μάκρας Πολυζώης
Κασσή Ευανθία
Αναστασιλάκης Αθανάσιος

Τουρνής Σοφίας
Γιαβροπούλου Μαρία
Βρυωνίδου Ανδρομάχη

Δεκέμβριος 2019

Insight

2022 Issue 1

ISSN 2057-4312 (print)
ISSN 2057-3286 (online)

**Global Expert Summit
on Hypoparathyroidism:
Intervening to decrease
long term complications
2-3 December 2021**

Meeting Faculty:

Karin Amrein (Austria)
John P Bilezikian (USA)
Sigríður Björnsdóttir (Sweden)
Maria Luisa Brandi (Italy)
Bart L Clarke (USA)
Neil Gittoes (UK)
Andrea Giustina (Italy)
Elvira O Gosmanova (USA)
Markus Ketteler (Germany)
Aliya A Khan (Canada)
Polyzois Makras (Greece)
Claudio Marcocci (Italy)
Lars Rejnmark (Denmark)
Heide Siggelkow (Germany)

Task Force

Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop

[Aliya A. Khan](#), [John P. Bilezikian](#), [Maria Luisa Brandi](#), [Bart L. Clarke](#), [Neil J. Gittoes](#), [Janice L. Pasieka](#), [Lars Rejnmark](#), [Dolores M. Shoback](#), [John T. Potts](#), [Gordon H. Guyatt](#), [Michael Mannstadt](#) First published: 28 August 2022 <https://doi.org/10.1002/jbmr.4691>

ABSTRACT

This clinical practice guideline addresses the prevention, diagnosis, and management of hypoparathyroidism (HypoPT) and provides **evidence-based recommendations**. The HypoPT task forces included four teams with a **total of 50 international experts** including **representatives from the sponsoring societies**. A methodologist (GG) and his team supported the taskforces and conducted the systematic reviews. A formal process following the **Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology** and the systematic reviews provided the structure for seven of the guideline recommendations. The task force used a less structured approach based on narrative reviews for **20 non-GRADEd recommendations**. Clinicians may consider postsurgical HypoPT permanent if it persists for >12 months after surgery. To predict which patients will not develop permanent postsurgical HypoPT, we recommend evaluating serum PTH within 12 to 24 hours post total thyroidectomy (strong recommendation, moderate quality evidence). PTH > 10 pg/mL (1.05 pmol/L) virtually excludes long-term HypoPT. In individuals with nonsurgical HypoPT, genetic testing may be helpful in the presence of a positive family history of nonsurgical HypoPT, in the presence of syndromic features, or in individuals younger than 40 years. HypoPT can be associated with complications, including nephrocalcinosis, nephrolithiasis, renal insufficiency, cataracts, seizures, cardiac arrhythmias, ischemic heart disease, depression, and an increased risk of infection. Minimizing complications of HypoPT requires careful evaluation and close monitoring of laboratory indices. In patients with chronic HypoPT, **the panel suggests conventional therapy with calcium and active vitamin D metabolites as first-line therapy (weak recommendation, low-quality evidence)**. **When conventional therapy is deemed unsatisfactory, the panel considers the use of PTH.** © 2022 The Authors.

Journal of Bone and Mineral Research published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)



Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- **Υποπαραθυροειδισμός:** σπάνια πάθηση
- ❖ **Συχνότητα νόσου:** 6.4 έως 37/100000 άτομα - έτη *
- ❖ **Επίπτωση νόσου:** 0.8 έως 2.3 /100000 άτομα - έτη *
- ❖ **Θνησιμότητα** δεν είναι σαφές εάν είναι αυξημένη, ενώ υπάρχει **αυξημένη νοσηρότητα** (επιπλοκές νόσου, νοσηλείες) ιδίως σε ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου

* Björnsdottir S, Ing S, Mitchell D, et al. Epidemiology and financial burden of adult chronic hypoparathyroidism. *JBMR*. 2022;37(12):2602-2614
Khan et al. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- ❖ **Υπασβεστιαμία** (χαμηλά επίπεδα ασβεστίου - διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη ή χαμηλά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου) μαζί με **χαμηλά (μη ανιχνεύσιμα) ή κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης** (*PTH intact* – χρησιμοποιώντας ανοσολογική μέθοδο 2^{ης} ή 3^{ης} γενιάς) σε 2 μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 15 ημέρες
- ❖ Συμπληρωματικά διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα λόγω χαμηλής PTH:
υπερφωσφοραιμία, μείωση 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) και αυξημένο Ca ούρων 24h
- ❖ Χαμηλά επίπεδα PTH και ασβεστίου διακρίνει τη νόσο (**πρωτοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός**) από άλλα αίτια υπασβεστιαμίας (**αυξημένη PTH – δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός**)

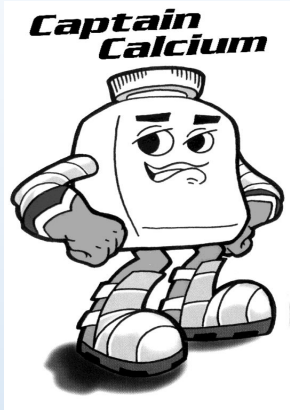
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- Ασβέστιο, αλβουμίνη, φώσφορος, κρεατινίνη ορού , μαγνήσιο
- PTH *intact*
- Κάθαρση κρεατινίνης (GFR)
- Ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων 24ώρου (*έλλειψη PTH προκαλεί υπερασβεστιουρία*)
- Νάτριο ούρων 24ώρου (*η αυξημένη πρόσληψη νατρίου αυξάνει την αποβολή ασβεστίου*)
- 25 (OH) D

ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Διορθωμένο Ασβέστιο < 8,4 mg/dl (<2,1 mmol/l) (τιμές αναφοράς ποικίλουν)

Ιονισμένο Ασβέστιο < 4,4 mg/dl (<1.1mmol/l)



CORRECTED CALCIUM FOR SERUM ALBUMIN

❖ Διόρθωση ασβεστίου: υπο ή υπερ λευκωματαιμία

CORRECTED CALCIUM CALCULATOR

Corrected calcium = serum calcium + 0.8 (4 - serum albumin)

Patient's measured total calcium:

mg/dL ▾

Patient's serum albumin level:

g/dL ▾

Calculate corrected calcium Reset

- Συμπτώματα: εξαρτάται από τα επίπεδα ασβεστίου ορού και τη διάρκεια νόσου (οξεία ή χρόνια)
- Ηπια υπασβεστιαίμια είναι συνήθως ασυμπτωματική

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

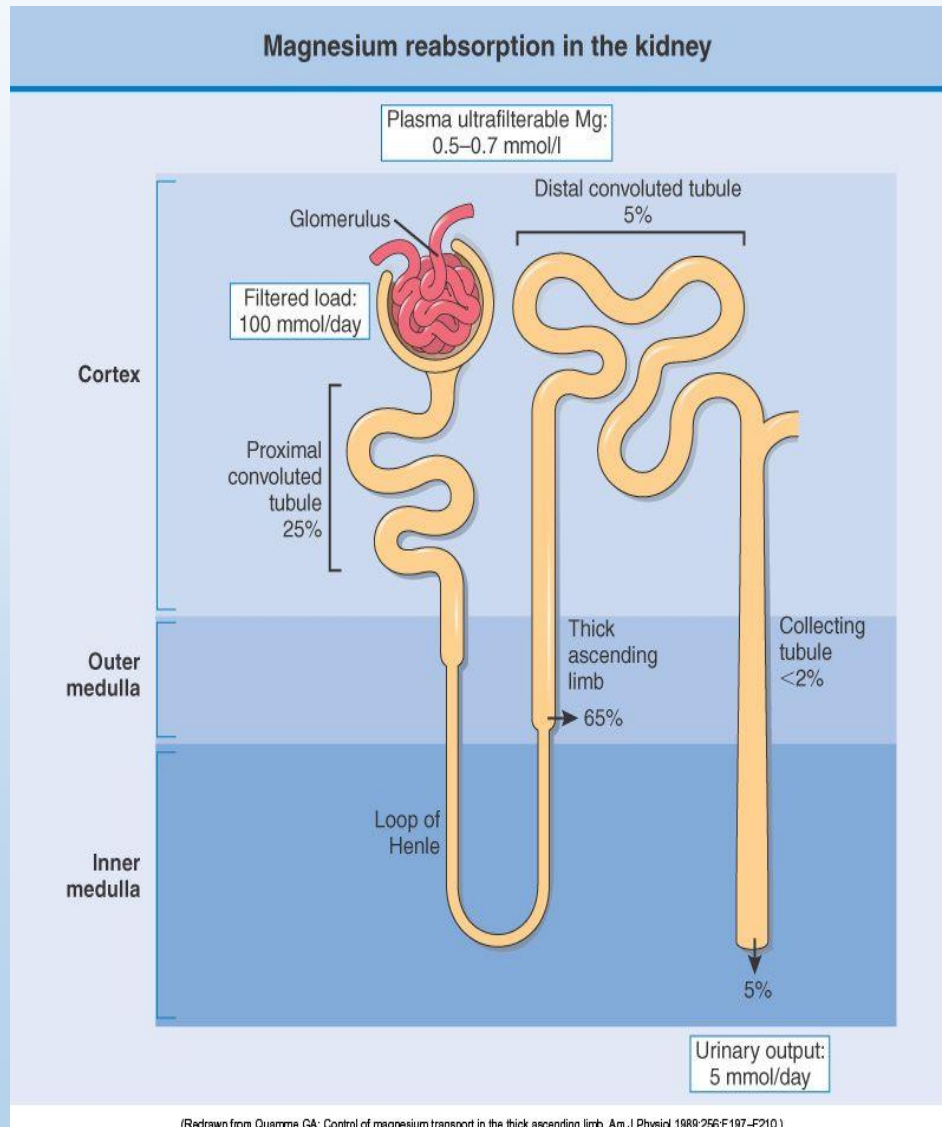
ΟΡΓΑΝΟ - ΣΥΣΤΗΜΑ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ - ΣΗΜΕΙΑ
ΚΝΣ	Κατάθλιψη, θόλωση διανοίας (brain fog), σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, παρκινσονική συνδρομή, δυστονία, σπαστική παραπληγία, δυσφαγία, δυσαρθρία ή εξωπυραμιδικά σύνδρομα (αποτιτανώσεις βασικά γάγγλια)
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	Παράταση QT διαστήματος (ΗΚΓ), αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια
ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟ (συχνότερα)	Νευρομυϊκή ευερεθιστότητα (αιμωδίες περιστοματικά και στα δάκτυλα των άκρων), τετανία, μυϊκές κράμπες/σπασμοί, λαρρυγόσπασμος ή βρογχόσπασμος
ΓΕΣ	Κοιλιακά άλγη / κράμπες
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Δύσπνοια, συριγμός
ΔΕΡΜΑ - ΔΟΝΤΙΑ	Ξηρότητα, ανώμαλη οδοντοφυΐα

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

- ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ (*συχνότερη*)
- ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΣ
- ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ
- ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ
- ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ
- ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΠΟ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗ ΝΟΣΟ / ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ (*μετάσταση*)
- ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ (*εναπόθεση σιδήρου*)
- ΝΟΣΟΣ WILSON (*εναπόθεση χαλκού*)
- ΦΑΡΜΑΚΑ (**cinacalcet**, Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs - **nivolumab**)
- ΠΑΡΟΔΙΚΟΣ (*σοβαρά εγκαύματα ή οξεία ασθένεια*)
- ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ
- ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ (**Υπομαγνησισαιμία** ή **Υπερμαγνησισαιμία**)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΣΜΟΣ



- Mg ενεργοποιεί τον υποδοχέα CaSR (*calcium-sensing receptor*) και μειώνει την έκκριση και τη σύνθεση της PTH

ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ (<1,5 mg/dl)

- Αντίσταση στη δράση της PTH



Μείωση 1,25 (OH)₂ D

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

ΣΥΧΝΟΤΕΡΟ ΑΙΤΙΟ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ– 75% των περιπτώσεων (Ολική Θυρεοειδεκτομή) *

❖ Αναθεώρηση Ορισμού Μόνιμου Υποπαραθυρεοειδισμού

> 12 μήνες παρατεταμένη μείωση ασβεστίου και PTH* (Παλαιότερος Ορισμός: > 6 μήνες) +

❖ How can the risks of chronic postsurgical HypoPT be minimized? *

- Προτείνεται η αποφυγή παραθυρεοειδεκτομής και η διεγχειρητική αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδή αδένων (μόνο σε ακούσια παραθυρεοειδεκτομή) κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης τραχήλου

❖ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ: *

- Ανεπάρκεια βιταμίνης D
- Υποκείμενο νόσημα (κακοήθεια, θυρεοτοξίκωση, μέγεθος παραθυρεοειδών αδένων στην επέμβαση)
- Χειρουργικοί παράγοντες (επανεπέμβαση-redo, έκταση χειρουργείου, ικανότητα χειρουργού: 2% έως 10%+)
- Αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδή αδένων (μετα-ανάλυση 25 μελετών έδειξε αυξημένο κίνδυνο) ++

* Khan et al. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

+ Συστάσεις Διαγνωστικής και Θεραπευτικής προσέγγισης Χρόνιου Υποπαραθυρεοειδισμού <https://www.endo.gr/kateythyntiries-odigies>

++ Wang B, et al. PLoS One 2019;14(8):e0221173. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: a meta-analysis

Ποιά είναι η αξία μέτρησης PTH μετεγχειρητικά (*PTH post-thyroidectomy*) στην πρόβλεψη του μόνιμου μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού (*postsurgical HypoPT*) ?

- ❖ Προτείνεται η **έγκαιρη μέτρηση PTH (12-24 ώρες) μετά την ολική θυρεοειδεκτομή** με σκοπό την πρόβλεψη του μη μόνιμου μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού
(*strong recommendation, moderate quality evidence*)
- ❖ **Επίπεδα PTH >10 pg/mL (12–24 ώρες) μετεγχειρητικά** θεωρείται ότι είναι απίθανο να παραμείνει μόνιμος μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός και δεν χρειάζεται θεραπεία με ανάλογο βιταμίνης D και ασβέστιο
- ❖ **Αρκετοί ασθενείς με επίπεδα PTH <10 pg/ml (12-24 ώρες) μετεγχειρητικά** θα αναρρώσουν από τον προσωρινό υποπαραθυρεοειδισμό (**μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός <50%**)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ
Μεμονωμένος Υποπαραθυρεοειδισμός	GCM2 (Glial Cells Missing transcription factor 2) PTH (ParaThyroidHormone) CASR (Calcium Sensing Receptor) GNA11 (Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11)
Σύνδρομο Di George	Χρωμόσωμα 22q - απλασία ή υποπλασία παραθυρεοειδών αδένων που συνοδεύονται από καρδιακές ανωμαλίες και δυσμορφίες προσώπου
X-linked υποπαραθυρεοειδισμός	SOX3 locus (αγόρια) – απλασία αδένων στους πρώτους 6 μήνες ζωής
Σύνδρομο Sanjad-Sakati/Kenny-Caffey τύπος 1	TBCE (Tubulin-specific chaperone E) – διαταραχή σύνθεσης PTH
Σύνδρομο Kenny-Caffey τύπος 2	FAMM111A (Family with sequence similarity 111 Member A)
Kearns-Sayre syndrome Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)	Μιτοχονδριακή DNA μετάλλαξη (οφθαλμοπληγία, αταξία, νευροαισθητική κώφωση με υποπαραθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό μετά την ηλικία 5 ετών) Μιτοχονδριακή σημειακή μετάλλαξη tRNA γονιδίου MTTL1

❖ Η διάγνωση υποπαραθυρεοειδισμού σε νεαρό άτομο (<40 ετών) με θετικό κληρονομικό ιστορικό χωρίς ιστορικό χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να εγείρει την υποψία γενετικού συνδρόμου και να παραπέμπεται για γενετική ανάλυση

ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΠΟΛΥΑΔΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ 1 (APS 1)

(at least 1 major and positive abs type 1 interferon >95%)

MAJOR FEATURES

- Μυκητίαση (Mucocutaneous candidiasis)
- Υποπαραθυρεοειδισμός (>80%) (**AIRE gene mutations**, positive abs for antigen NALP5, activating abs to CaSR)
- Επινεφριδική Ανεπάρκεια (positive abs for 21-OHase)

Σημείωση: Η ονομασία αυτοάνοσος υποπαραθυρεοειδισμός θα πρέπει να αποφεύγεται εάν δεν πληρούνται τα κριτήρια *autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy syndrome (APECED) – **autoimmune regulator gene (AIRE) mutations*** διότι δεν υπάρχει οριστικό γενετικό test για τον πολυγονιδιακό αυτοάνοσο υποπαραθυρεοειδισμό

MINOR FEATURES

- *Keratitis*
- *Autoimmune hepatitis*
- *Primary ovarian failure*
- *Enamel hypoplasia*
- *Enteropathy with chronic diarrhea or constipation*
- *Periodic fever with rash*
- *Pneumonitis*
- *Nephritis*
- *Pancreatitis*
- *Type 1 diabetes*
- *Functional asplenia*
- *Celiac disease*
- *Thyroiditis*
- *Retinitis*
- *Pure red-cell aplasia*
- *Polyarthritis*

ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

93 studies enrolling a total of 18,973 patients proved eligible

(at least 3 studies with greater frequency vs individuals with normal parathyroid function)

Επιπλοκή	Συχνότητα Επιπλοκής (median %)
ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ *	17
ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ / ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ	15
ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	12
ΛΟΙΜΩΞΗ (λόγω υπερφωσφοραϊμίας / επεισόδια υπερασβεστιαϊμίας / διάρκεια νόσου)	11
ΕΠΙΛΗΨΙΑ	11
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	9
ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ *	7
ΑΡΡΥΘΜΙΑ	7

- * Επί ιδιοπαθούς και όχι μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού
- Ασβεστοποίηση βασικών γαγγλίων όχι στις πιο συχνές επιπλοκές

ΟΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- ❖ **Μειωμένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής με αυξημένη οστική πυκνότητα (BMD)**
τόσο του δοκιδώδους όσο και του φλοιώδους οστού
- ❖ Οστικές βιοψίες έδειξαν αύξηση στη φλοιώδη πάχυνση (cortical thickness) και αύξηση όγκου σπογγώδους οστού (cancellous bone volume). Η επίδραση της αλλαγής των δεικτών οστικής ανακατασκευής στην οστική αντοχή δεν έχει πλήρως κατανοηθεί
- ❖ Μεγάλες μελέτες καταγματικού κινδύνου σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί. Μέχρι σήμερα ο καταγματικός κίνδυνος έχει μελετηθεί σε μικρό δείγμα ασθενών με αντικρουόμενα αποτελέσματα

1. Bilezikian JP. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020 (105): 1722–1736
2. Rubin et al. *Journal of Bone & Mineral Research* 2008 (23): 2018–2024
4. Sakane et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019 (104): 5795–5803
5. Underbjerg et al. *Journal of Bone & Mineral Research* 2015 (30): 1738–1744
6. Pal et al. *Osteoporosis International* 2021 (32): 2145–2153

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

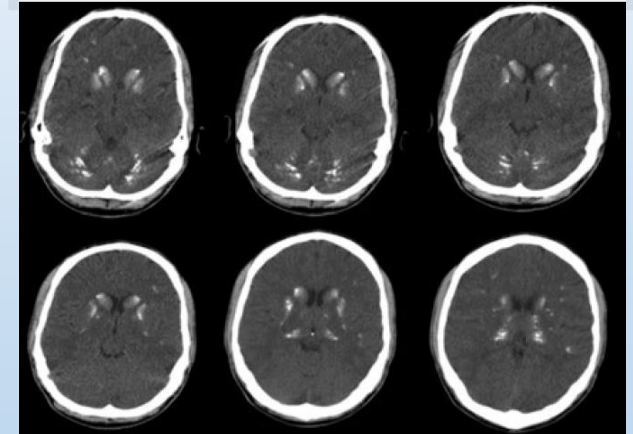
- ❑ **U/S νεφρών:** Θα πρέπει να γίνει πριν την αρχική θεραπεία

Η θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού μπορεί να οδηγήσει σε νεφρασβέστωση λόγω υπερασβεστιουρίας



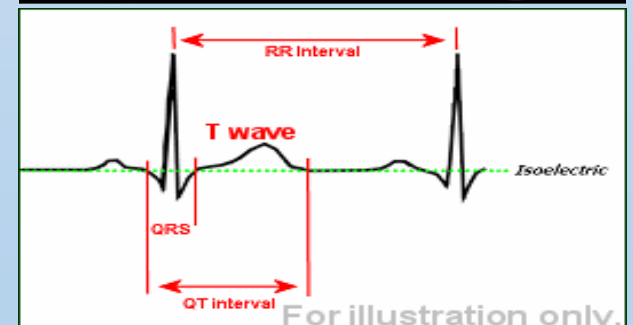
Επί ενδείξεων:

- ❑ **CT εγκεφάλου:** αβεστοποίηση βασικών γαγγλίων



- ❑ **A/α ΘΜΣΣ/ΟΜΣΣ/Λεκάνης:** σπονδυλοαρθροπάθεια, επασβεστώσεις συνδέσμων, οστεόφυτα και ενθεσοπάθεια

- ❑ **ΗΚΓ:** Επιμήκυνση διαστήματος QT



- ❑ **Οφθαλμολογική εξέταση:** Καταρράκτης





**ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- ❖ Σε ασθενείς με PTH < 10 pg/ml μετά από ολική θυρεοειδεκτομή χορήγηση ασβεστίου 2-3 gr/ημέρα και alfacalcidol 0,5-3 μg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις
- Στο 70% - 80% των ασθενών με μετεγχειρητική διαταραχή της παραθυρεοειδικής λειτουργίας θα αναρρώσουν εντός 30 ημερών μετά την ολική θυρεοειδεκτομή και θα πρέπει να μειωθεί σταδιακά η δόση ασβεστίου και ανάλογων βιταμίνης D

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

ΟΞΕΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ (διορθωμένο Ca < 7mg/dl)

- **Γλυκονικό ασβέστιο i.v.** δόση 90-180 mg στοιχειακού ασβεστίου σε 10-20 min (50-100 ml 5% D/W) και μετά συνεχή έγχυση δόση 0.5 – 3.0 mg/Kg/h υπό ΗΚΓ παρακολούθηση
(10 ampules gluconate calcium σε 1 L D/W 5% ή N/S με ρυθμό 50ml/h)
Calcium chloride 272mg στοιχειακού Ca per 10ml (πιο ερεθιστικό στη φλέβα)
Calcium gluconate 93mg στοιχειακού Ca per 10ml (προτιμάται)
- Ημερήσια δόση ασβεστίου i.v. 400-1000mg / 24h
- **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ i.v.**
- **Ασβέστιο >7.0mg/dl** είναι ασφαλές να δώσουμε **per os** ασβέστιο + ανάλογα vitamin D

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

Per os ασβέστιο: 1.5 – 3 gr

➤ Calcium carbonate

- **Ανθρακικό ασβέστιο** έχει μικρότερο κόστος και μεγαλύτερο ποσοστό στοιχειακού Ca (40%)
- Λήψη με γεύμα για καλύτερη ανοχή και απορρόφηση και μείωση εντερικής απορρόφησης φωσφόρου – **φωσφοροδεσμευτική δράση ασβεστίου**)

➤ Calcium citrate

- **Κιτρικό ασβέστιο** ανεξαρτήτως τροφής σε λήψη PPIs, αχλωρυδρία, δυσαπορρόφηση, αυτοάνοση γαστρίτιδα
- Χορήγηση ασβεστίου σε πολλαπλές διαιρεμένες δόσεις

❑ **ΑΣΒΕΣΤΙΟ > 3gr/ΗΜΕΡΑ - ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

ΧΟΡΗΓΗΣΗ VITAMIN D ΜΑΖΙ ΜΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

- **Calcitriol** (1, 25 (OH)₂ D) - **0.75μg - 2.25μg** την ημέρα (*δεν διατίθεται στην Ελλάδα*)
- **Alfacalcidol** (1α OH cholecalciferol): **0.5-3 μg** την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις (*μετατρέπεται γρήγορα σε 1,25 (OH)₂ D στο ήπαρ. Εναρξη δράσης σε 1-3 ημέρες και χάνεται 5-7 ημέρες μετά τη διακοπή*)
 - ❑ Alfacalcidol > 3 μg/ημέρα - ένδειξη τροποποίησης θεραπευτικής παρέμβασης
- **Vitamin D3 - χοληκαλσιφερόλη:** **3000-10000 IU** (75μg - 255μg) την ημέρα
- **Στόχος 25(OH)D:** **30-50 ng/ml** (*>20 ng/ml*)

25 μg vit. D = 1000 IU (1μg αντιστοιχεί σε 40IU)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

- **ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ:** αντιμετώπιση υπερασβεστιουρίας λόγω έλλειψης PTH & περιορισμός πρόσληψης νατρίου
- **Θειαζιδικά:** υδροχλωροθειαζίδη ή χλωροθαλιδόνη 25-100 mg/ημέρα - Παρακολούθηση Α.Π. (υπόταση)
- **Ινδαπαμίδη:** δόση 1.5-2.5 mg/ημέρα
- **Αμιλορίδη:** μειώνει το κίνδυνο υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- **Όχι θειαζιδικά διουρητικά σε αυτοάνοσο υποπαραθυρεοειδισμό με νόσο Addison (APS 1) - υπονατρία**
- **Διόρθωση διαταραχών μαγνησίου:** άλατα μαγνησίου δόση 250-1000 mg στοιχειακού μαγνησίου/ημέρα
- **Διόρθωση διαταραχών καλίου**
- **Διόρθωση διαταραχών φωσφόρου:** Περιορισμός φωσφόρου από τη τροφή μαζί με αύξηση δόσης ασβεστίου και μείωση δόσης αλφακαλσιδόλης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για χρήση φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων (Όταν **φώσφορος** > 6 mg/dl μπορεί να χορηγηθεί **ανθρακική σεβελαμέρη** στα γεύματα)

Conventional therapy for hypoparathyroidism

Medication	Dose	Comments/half-life
Calcium carbonate or calcium citrate	Ranges from 500–3000 mg three times daily preferably with meals to enhance phosphate binding effects	Calcium citrate preferred in presence of Proton Pump Inhibitor (PPI) use
Vitamin D3 (cholecalciferol)	1000 IU/day to 100,000 IU/day based on 25-hydroxy vitamin D level	4–6 hours plasma half-life
Vitamin D2 (ergocalciferol) <i>(Δεν χρησιμοποιείται στην Ελλάδα)</i>	50,000 IU weekly to daily based on 25-hydroxyvitamin D levels	4–6 hours plasma half-life
Calcitriol <i>(Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)</i>	0.25–3 µg /day total dose administered in divided doses	5–8 hours plasma half-life
Alfacalcidol	0.5–6 µg/day	3–6 hours plasma half-life
Thiazide diuretics	25–100 mg/day	6–12 hours plasma half-life

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΕΤΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (ΑΙΜΑ /ΟΥΡΑ)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ – ΡΤΗ

ΡΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

- **Human PTH₁₋₃₄, teriparatide** (οστεοπόρωση) έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του χρόνιου υποπαραθυρεοειδισμού. Μειονέκτημα πολλαπλές ημερήσιες δόσεις λόγω μικρού χρόνου ημισείας ζωής
- ❖ **1^η ΜΕΛΕΤΗ:** Winer KK, Yanovski JA, Cutler GBJ. **Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA 1996 ;276(8):631-636**
- **Recombinant human PTH₁₋₈₄** (πιο σταθερό μόριο) έχει εγκριθεί στη θεραπεία του χρόνιου υποπαραθυρεοειδισμού

Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

[Michael Mannstadt](#), [Bart L Clarke](#), [Tamara Vokes](#), [Maria Luisa Brandi](#), [Lakshminarayan Ranganath](#), [William D Fraser](#), [Peter Lakatos](#), [Laszlo Bajnok](#), [Roger Garceau](#), [Leif Mosekilde](#), [Hjalmar Lagast](#), [Dolores Shoback](#), [John P Bilezikian](#)

Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(4): 275-83

Εγκριση: 2015 - FDA / 2017 - EMA ως συμπληρωματική θεραπεία - **rhPTH (1-84) – Natpar**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ rhPTH (1-84)

- **Εναρξη θεραπείας με 50 mg/day υποδορίως στο μηρό με παράλληλη μείωση δόσης αλφακαλσιδόλης και ασβεστίου κατά 50%** (εναλλαγή μηρού κάθε ημέρα)
- **Ασβέστιο > 9,0 mg/dl έναρξη με 25 mg/day**
- Δεν είναι έτοιμο για χρήση, απαιτείται ανασύσταση. Διατήρηση για 14 ημέρες στο ψυγείο (2°C–8°C) και μέχρι 3 μέρες εκτός ψυγείου (< 25°C). Υποδόρια έγχυση στο μηρό 1 φορά ημερησίως
- Παρακολούθηση ασβεστίου, αλβουμίνης, φωσφόρου ανά 7 ημέρες
- **Τιτλοποίηση δόσης (ανά 25 mg) προτείνεται να γίνεται ανά 2-4 εβδομάδες (μέγιστη ημερήσια δόση 100 mg)** με στόχο τη διακοπή αλφακαλσιδόλης εάν είναι δυνατόν και μείωση ασβεστίου σε δόση 500 mg/ημέρα
- Διάρκεια αρχικής αγωγής για 6 μήνες και επί επίτευξης θεραπευτικού στόχου μακροχρόνια χορήγηση με παρακολούθηση
- Διακοπή της θεραπείας με rhPTH (1-84) πρέπει να γίνεται σταδιακά και να συνοδεύεται από σημαντική αύξηση ασβεστίου και αλφακαλσιδόλης

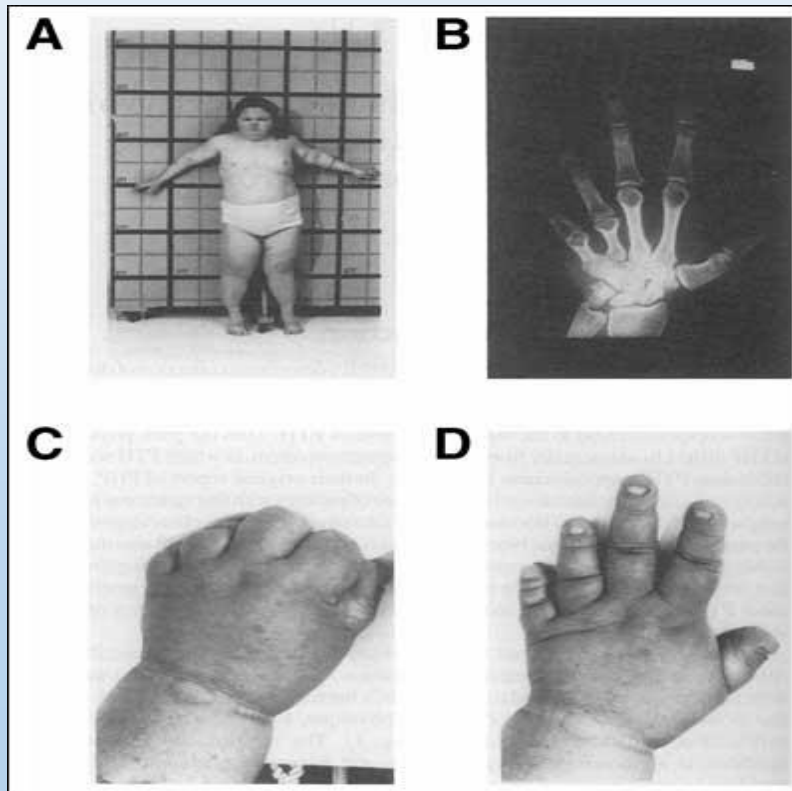
ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ (PHP) – ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ rhPTH (1-84)

➤ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΤΗ (ΝΕΦΡΟΙ, ΟΣΤΑ)

ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ / ΥΠΕΡΦΩΣΦΟΡΑΙΜΙΑ / ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΡΤΗ

❖ Χορήγηση ΡΤΗ δεν αυξάνει τα επίπεδα του Ca και δεν αυξάνει την απέκκριση φωσφόρου στα ούρα

Albright Hereditary Osteodystrophy - Μετάλλαξη GNAS γονιδίου (βλάβη $Gs\alpha$ - 2nd messenger)



- ▶ Κοντό ανάστημα
- ▶ Παχυσαρκία
- ▶ Αποπλατυσμένο επίπεδο προσωπείο
- ▶ IQ χαμηλό
- ▶ Πρόβλημα οφθαλμών
- ▶ Ασβεστοποίηση βασικών γαγγλίων
- ▶ Κοντό μετακάρπιο 4^ο/5^ο
- ▶ Βραχυδακτυλία
- ▶ Potter's thumb

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ rhPTH (1-84)

- ❖ **Επίπεδα διορθωμένου ασβεστίου $< 8.0 \text{ mg/dl}$ ή $< 8.2 \text{ mg/dl}$ με συμπτώματα υπασβεστιαιμίας παρά τη χορήγηση μέγιστων δόσεων αλφακαλσιδόλης ($3\mu\text{g/day}$) και ασβεστίου (3gr/day)**

*Individuals with poor compliance or malabsorption or who are intolerant of large doses of calcium and active vitamin D may also benefit from PTH therapy. Individuals requiring high doses of conventional therapy (i.e., calcium $>2 \text{ g/day}$ or active vitamin D $> 2 \mu\text{g/day}$) may also benefit from PTH therapy **

- ❖ **Ασυμπτωματικοί ασθενείς** με διορθωμένο ασβέστιο ορού εντός θεραπευτικού στόχου και **με 2 τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:**
 - Υπερασβεστιουρία (Ca ούρων $>300 \text{ mg/24h}$ άνδρες – Ca ούρων $>250 \text{ mg/24h}$)
 - Υπερφωσφοραιμία ($\text{P} > 6 \text{ mg/dl}$ ή γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P} > 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$)
 - Νεφρολιθίαση ή νεφρασβέστωση
 - $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$

Συστάσεις Διαγνωστικής και Θεραπευτικής προσέγγισης του Χρόνιου Υποπαραθυρεοειδισμού <https://www.endo.gr/kateythyntiries-odigies>

*Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

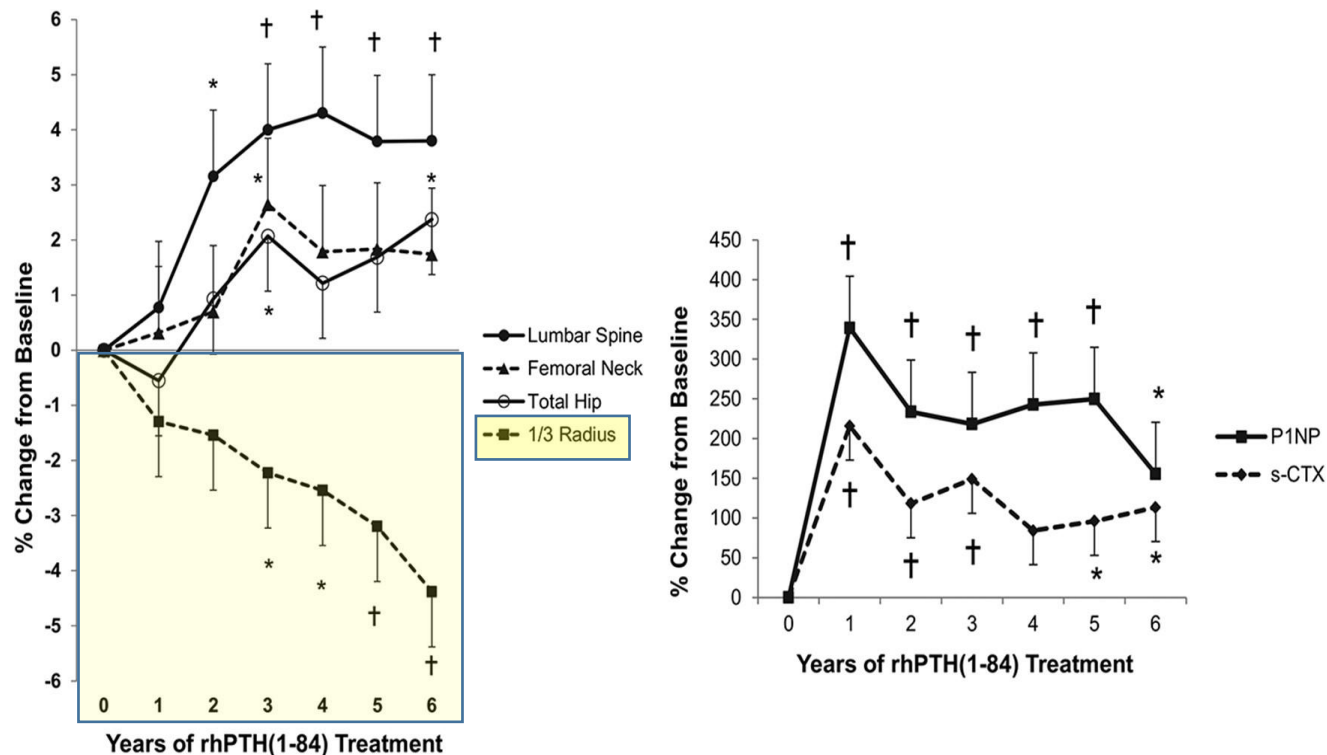
ΡΤΗ - ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1–84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety

Rubin MR, et al. JCEM 2016; 101 (7): 2742-2750

- **Context:** Human recombinant (rh)PTH(1–84) was recently approved for the treatment of refractory hypoparathyroidism, based upon a short-term phase 3 clinical trial. Long-term data are needed, because no time limit was placed on the treatment period
- **Objective:** We studied the effect of long-term rhPTH(1–84) treatment in hypoparathyroidism for up to 6 years
- **Design:** Prospective open-label study
- **Setting:** Referral center
- **Patients:** A total of 33 subjects with hypoparathyroidism
- **Interventions:** rhPTH(1–84) treatment was initiated at a starting dose of 100 µg every other day for 6 years. Due to the availability of new dosages during the 6-year time period of the study, the dose could be and was adjusted for most patients to a daily dosing regimen
- **Main Outcome Measures:** Supplemental calcium and vitamin D requirements, serum and urinary calcium (monthly for 6 mo and then biannually), serum phosphorus, bone turnover markers, and bone mineral density (BMD) biannually
- **Conclusions:** Long-term, continuous therapy of hypoparathyroidism for 6 years with rhPTH(1–84) is associated with reductions in supplemental calcium and calcitriol requirements, stable serum calcium concentration, and reduced urinary calcium excretion. The safety profile remains good. These data represent the longest experience with the therapeutic use of PTH for any condition and demonstrate its long-term efficacy and safety in hypoparathyroidism
- **rhPTH(1–84) is safe and effective as a long-term treatment of hypoparathyroidism for 6 yrs. It permits reductions in supplemental calcium and active vitamin D while maintaining normal calcium levels**

Figure. Changes in BMD, P1NP, and serum CTX



Low bone turnover is a major clinical concern in hypoparathyroid patients. However, data were only available for 92 patients, with variable treatment duration (6 and 36 months). In any case, **BMD may be a misleading marker for bone health in hypoparathyroidism:** despite a normal or even increased BMD compared to age and sex-matched controls, there were conflicting data on the risk of fractures. **Some studies reported that patients with hypoparathyroidism have an increased risk of fractures whereas others reported no increase in the risk of fracture or a reduced risk of upper extremity fracture in postsurgical hypoparathyroidism.** In contrast with the results for BMD, **both bone formation and resorption markers significantly increased during PTH replacement therapy.**

Lumbar spine and total hip BMD increased, whereas the femoral neck did not change and the distal one third radius BMD decreased. Markers remained elevated throughout the 6 years of treatment, although not as high as the initial 1-year peak
 *, $P < .05$ compared with baseline; †, $P < .01$ compared with baseline

The Effects of Long-term Administration of rhPTH (1-84) in Hypoparathyroidism by Bone Histomorphometry

- With long-term treatment (8 years), indices of bone remodeling become comparable to or exceed euparathyroid values (13 patients vs 45 controls: 22 postmenopausal 12 premenopausal 11 men) ¹
- Structural changes with long-term rhPTH (1–84) treatment include significant increases in cancellous bone volume, intratrabecular tunneling, and cortical porosity to levels that exceed those in controls
- The impact of skeletal changes with long-term rhPTH (1–84) on fracture risk is unknown
- The structural and remodeling patterns that we observed are reminiscent of the effects of PTH treatment when used in osteoporosis, although the osteoporosis data are generally limited to 2 to 3 years of PTH exposure

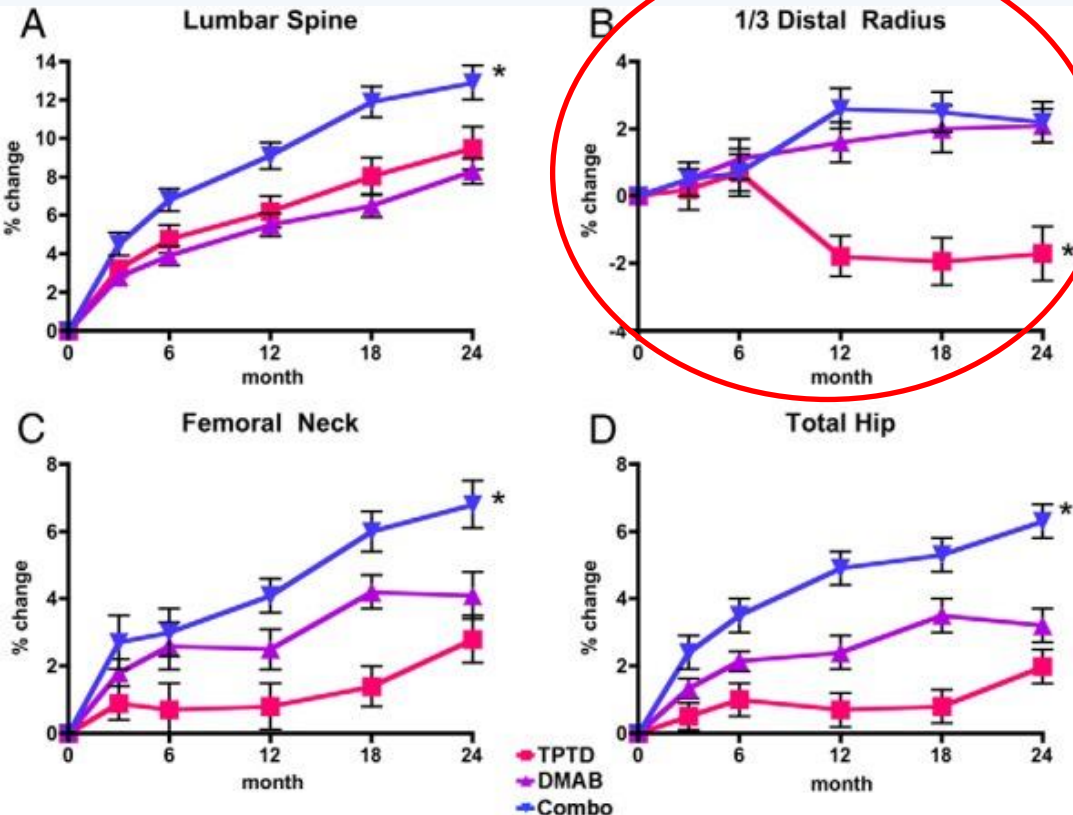
TERIPARATIDE & DISTAL RADIUS

❖ **BMD περιφερικής κερκίδας** αυξάνει $2.1 \pm 3.1\%$ (ομάδα Denosumab) και $2.2 \pm 3.1\%$ (ομάδα TPTD + Denosumab) ($P < .01$). Η μικρή μείωση BMD στην ομάδα TPTD ($-1.7 \pm 4.6\%$) δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0.09$)

❖ Hansen και συν. μελέτησαν την **ογκομετρική (volumetric) BMD** της περιφερικής κερκίδας και κνήμης (18 μήνες αγωγή με TPTD): **Σημαντική μείωση ογκομετρικής BMD με ταυτόχρονη σημαντική αύξηση της φλοιώδους αραιώσης (cortical porosity) και της φλοιώδους πάχυνσης (cortical thickness), χωρίς όμως οι αλλαγές αυτές να συνοδεύονται από μείωση της οστικής αντοχής (αξιολόγηση με finite element analysis)**

❖ **Παράγοντες** που πιθανώς εξηγούν τα ευρήματα είναι: η **αύξηση ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής (endocortical remodeling), αύξηση διαστήματος οστικής ανακατασκευής (remodeling space) και αύξηση της μετρήσιμης περιοχής με περιοστική εναπόθεση οστού (periosteal apposition)**

❖ **Μελέτες οστικών δεικτών** (διάρκειας 24-36 μηνών), έδειξαν ότι η **αύξηση του procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) υπερβαίνει την αύξηση του C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (BCTX), σε όλη τη διάρκεια χορήγησης TPTD**. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι επιμένει το ονομαζόμενο **αναβολικό παράθυρο (anabolic window)** σε όλη τη διάρκεια χορήγησης PTH 1-34 (TPTD)



The DATA Extension Study. JCEM 2014; 99(5): 1694-700

Hansen S et al. JBMR 2013; 28: 736-745

Saag KG et al. Arthritis Rheum 2009; 60: 3346-3355

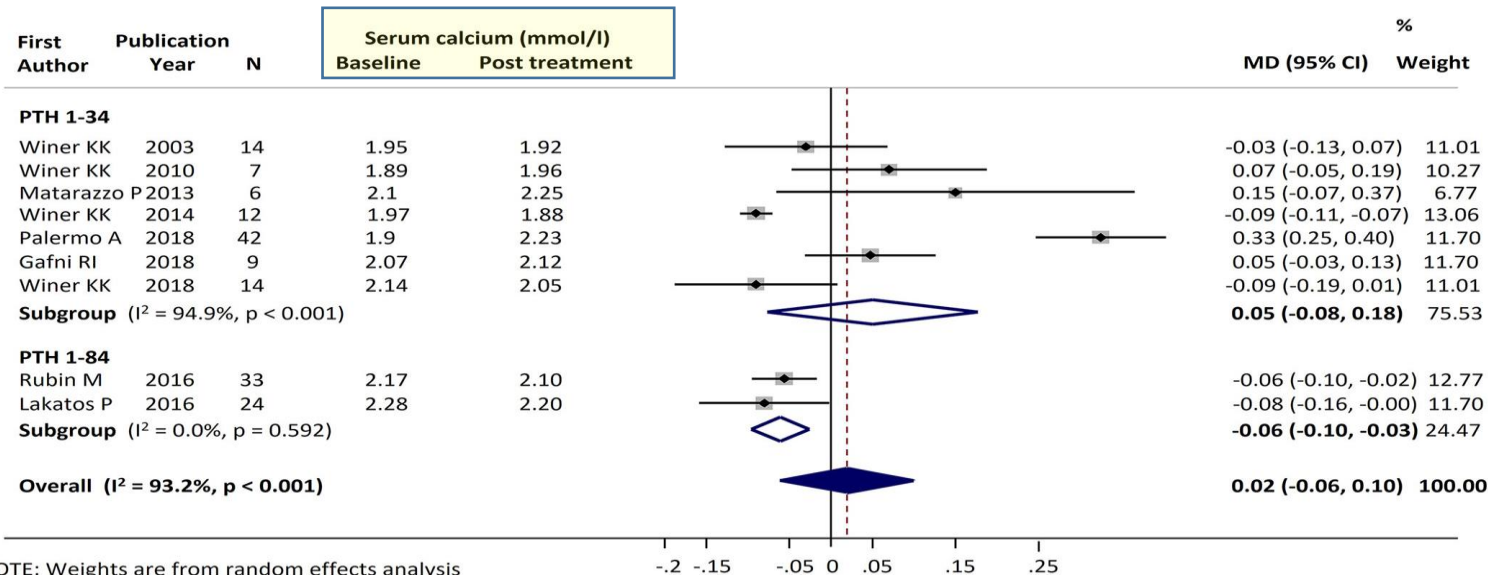
Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials

Giulia Puliani, Valeria Hasenmajer, Ilaria Simonelli, Valentina Sada, Riccardo Pofi, Marianna Minnetti, Alessia Cozzolino, Nicola Napoli, Patrizio Pasqualetti, Daniele Gianfrilli, Andrea M. Isidori First published: 29 April 2022 <https://doi.org/10.1002/jbmr.4566>

- The first clinical study on PTH replacement therapy in hypoparathyroidism dates back to 1996. Despite the 25 years elapsed since then, **very few randomized trials have been conducted to date, and none have compared PTH₁₋₃₄ and PTH₁₋₈₄**. Given the rarity of this disease, the few trials conducted were small in size and heterogeneous in outcomes or design, limiting the ability to draw robust conclusions. **PTH replacement therapy is not currently used as standard clinical practice according to the European guidelines.** However, although the conventional therapies are generally able to control hypocalcaemia, they leave several clinical issues unaddressed: hyperphosphatemia, hypercalciuria, and nephrocalcinosis are a significant burden for many patients, for whom PTH treatment might well be a better alternative

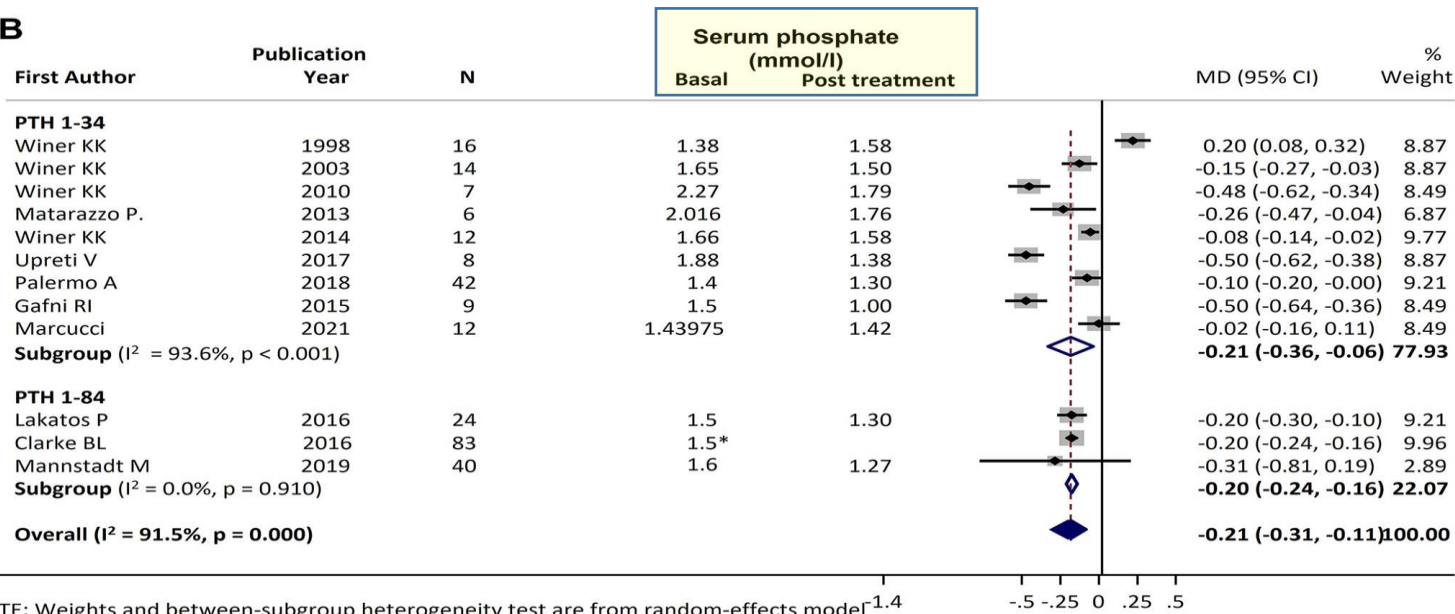
Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials

A



NOTE: Weights are from random effects analysis

B

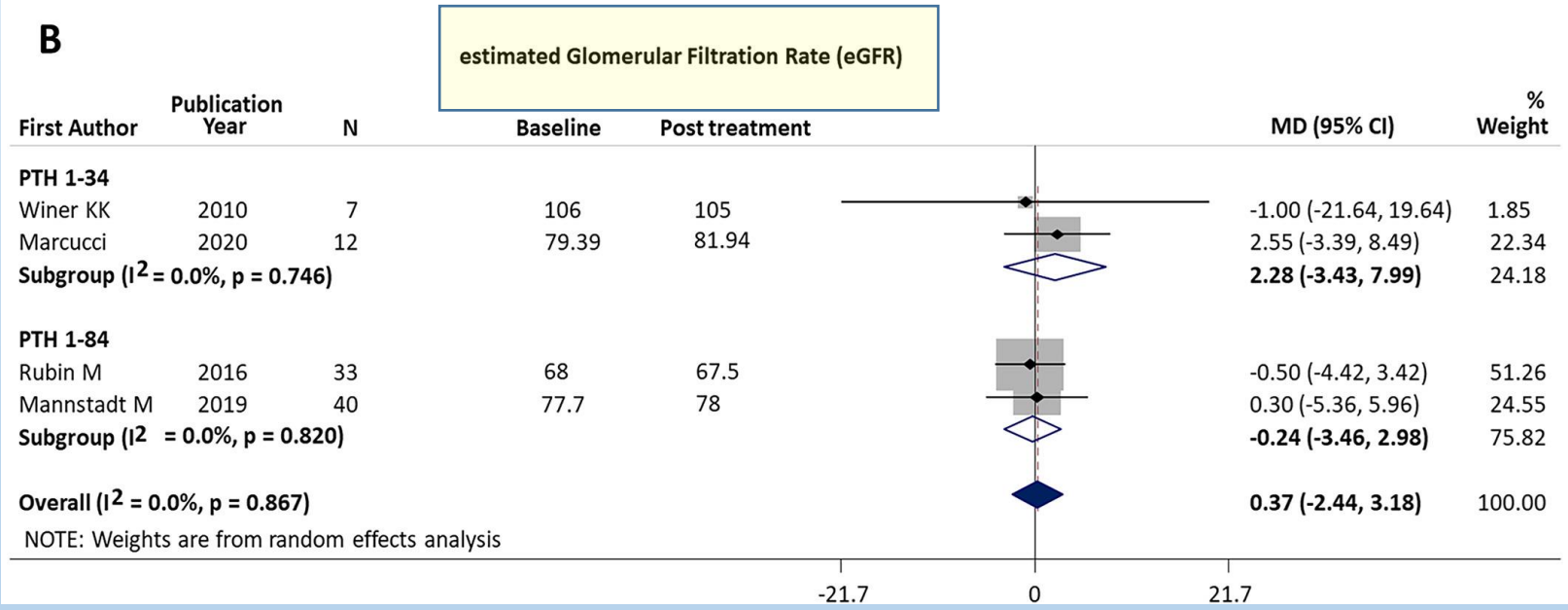
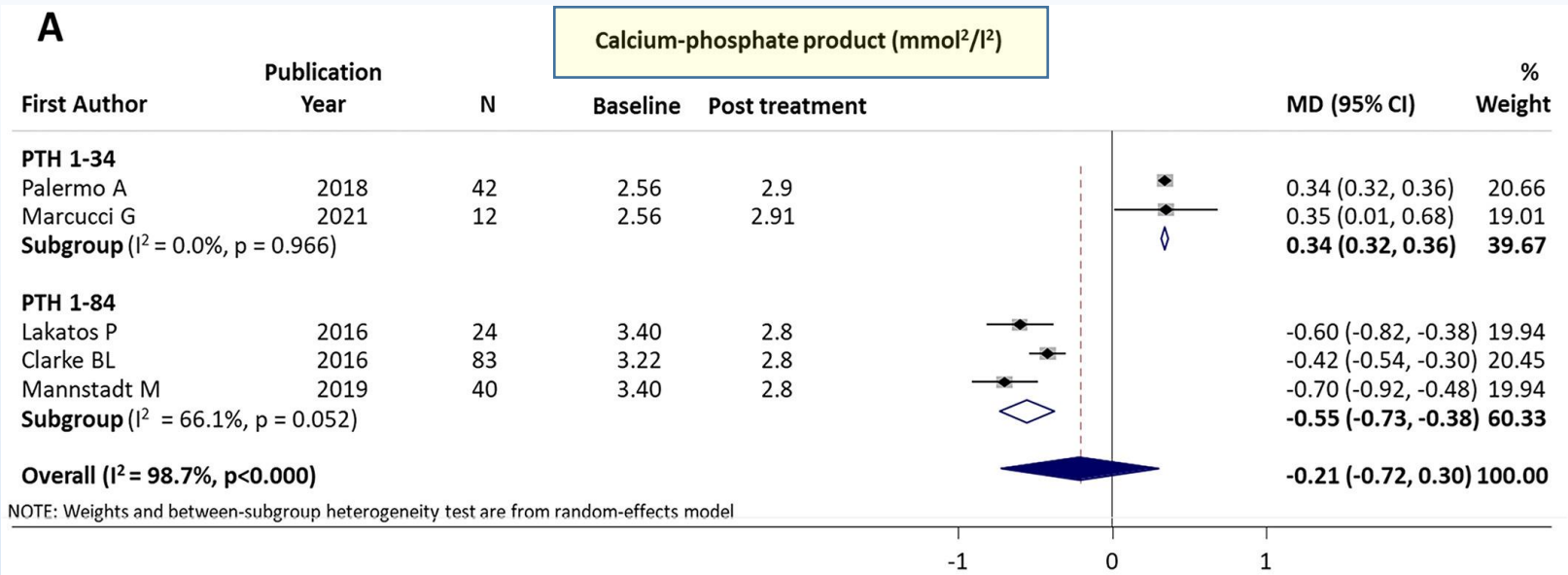


NOTE: Weights and between-subgroup heterogeneity test are from random-effects model

The treatment had **no significant effect on calcium levels** and there was **no difference in the overall effect size between the two treatment groups**

PTH₁₋₃₄ and PTH₁₋₈₄ showed a similar efficacy in lowering serum phosphate

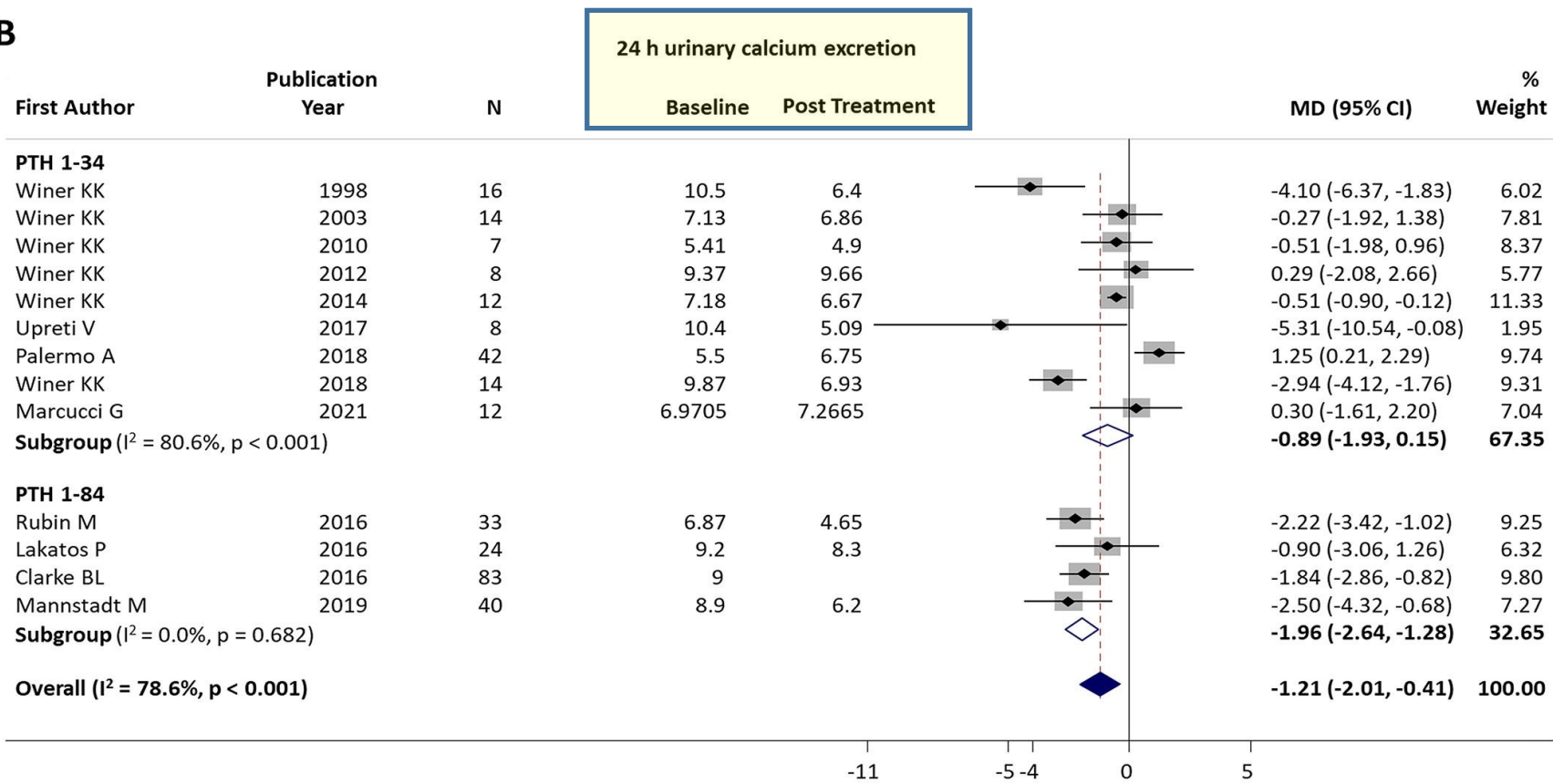
Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials



Surprisingly, we found that **PTH₁₋₈₄** was more effective than **PTH₁₋₃₄** in reducing calcium phosphate product. This finding, which needs further confirmation as only four studies could be included in the analysis, **suggests that PTH₁₋₈₄** is more effective in preventing ectopic calcifications

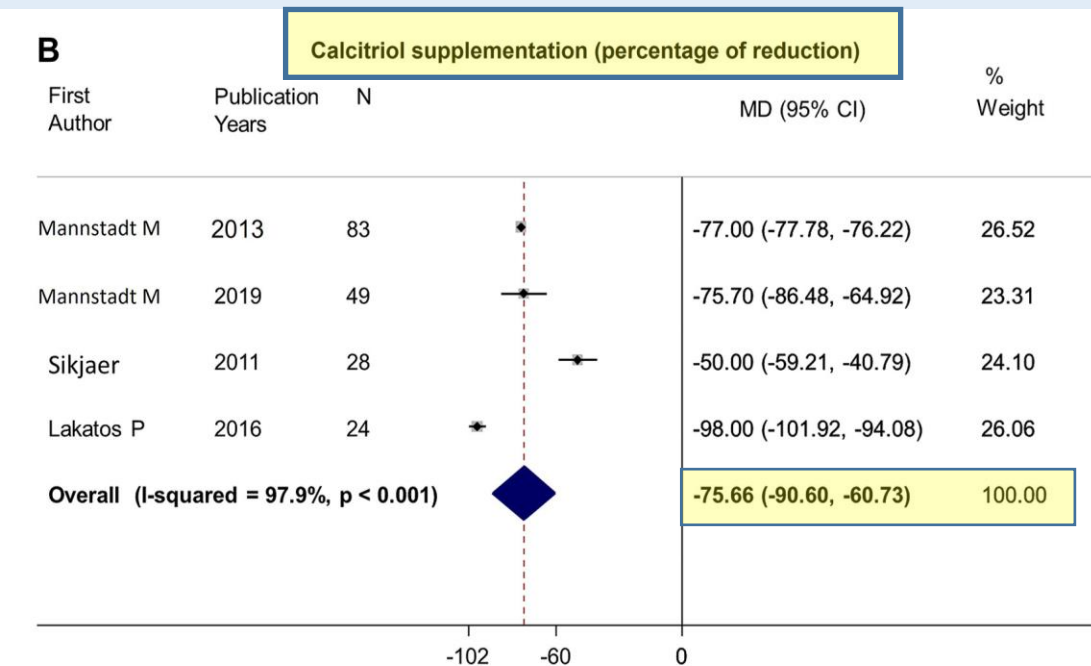
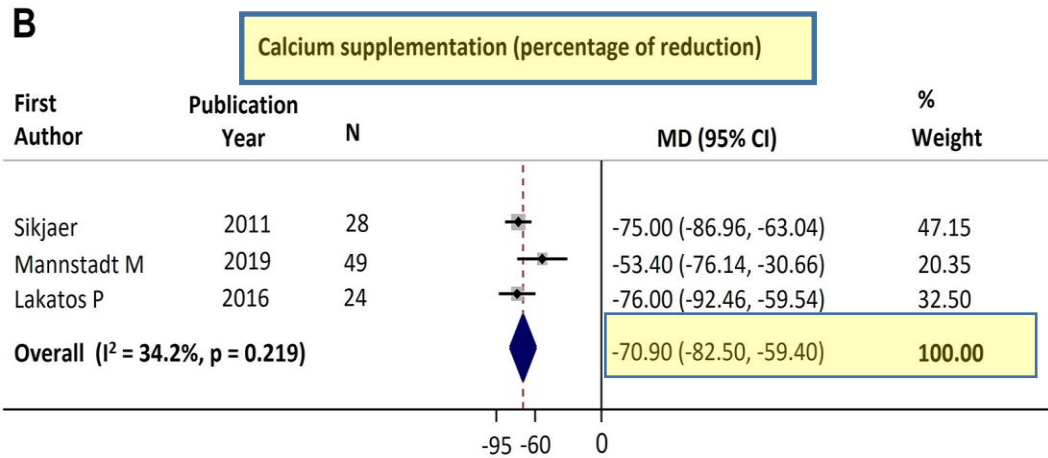
Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials

B



Our meta-analysis found that PTH replacement therapy is not only safe but is also decidedly superior to conventional therapy in controlling urinary calcium excretion

Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials



- Meta-analysis of the published data confirmed that PTH replacement is effective in reducing calcium and calcitriol therapy. **This reduction also appears to be clinically meaningful, with a mean reduction in calcium supplementation of more than 70% of the daily calcium dosage** (~1.5 g/daily) or calcitriol (or equivalent) replacement (~0.60 µg/daily)
- **Withdrawal of oral supplementation was also possible in a large percentage of patients after transitioning to PTH replacement therapy**
- Interestingly, no difference was found between the PTH formulations, suggesting that both are equally effective in this respect
- **PTH replacement therapy could thus be a valid alternative to calcium supplements in terms of adherence and overall perceived wellness**

Current and Future possible options for Hormone Therapy delivery in hypoPT

- **TransCon PTH(1–34) 18μg (palopeg teriparatide)**

(mPEG: μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλη)

❖ TransCon PTH consists of a parent drug, PTH(1-34), transiently conjugated to a branched methoxypolyethylene glycol (mPEG) carrier through a proprietary linker. The carrier blocks the parent drug from binding to the PTH receptor and decrease renal clearance and enzymatic degradation.

Ετοιμο προ χρήση υγρό (υποδορίως μηρό ή κοιλιά 1 φορά/ημέρα). Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου 14 ημέρες

Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial

Khan et al. JBMR January 2023; 38(1): 14-25 <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726> First published: 21 October 2022

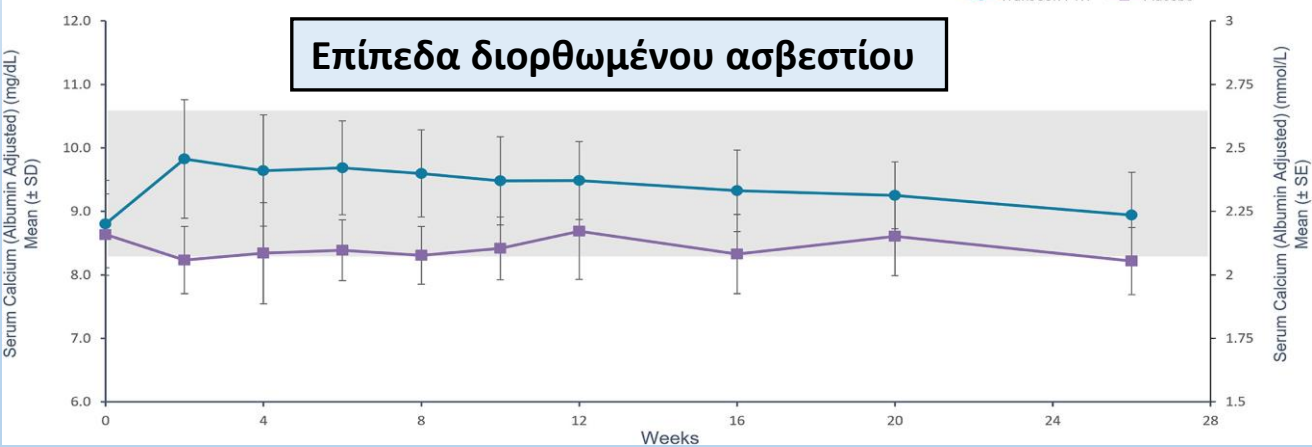
- **rhPTH(1–34): oral preparation**
- rhPTH(1–84) or PTH(1–34) by pump infusion
- PTH by patch or implantable microchip
- **Nasal spray PTH(1–34)**
- **Long- acting PTH analogues** (AZP-3601)
- **Small molecular PTHR1 agonists:** CH5447240 after PC0371 discontinued
- **Calcilytics** (antagonists of CaSR): NPSP795

Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement with TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-week results from the Phase 3 PaTHway Trial

Aliya A Khan, Mishaela R Rubin, et al. JBMR 2023; 38(1): 14-25

- The double-blind, placebo-controlled, 26-week, phase 3 PaTHway trial assessed the efficacy and safety of PTH replacement therapy for hypoparathyroidism individuals with the investigational drug **TransCon PTH (palopegteriparatide)**
- Participants (n=84) were randomized 3:1 to once-daily TransCon PTH (initially 18µg/d) or placebo, both co-administered with conventional therapy
- **The composite primary efficacy endpoint was the proportion of participants at week 26 who achieved normal albumin-adjusted serum calcium levels (8.3–10.6 mg/dL), independence from conventional therapy (requiring no active vitamin D and ≤600 mg/d of calcium), and no increase in study drug over 4 weeks before week 26**
- At week 26, **79% (48/61) of participants treated with TransCon PTH versus 5% (1/21) with placebo met the composite primary efficacy endpoint ($p < 0.0001$)**

Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial



- **93% (57/61) of participants treated with TransCon PTH achieved independence from conventional therapy**
- **TransCon PTH maintained normocalcemia while permitting independence from conventional therapy and was well-tolerated in individuals with hypoparathyroidism**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΧΡΟΝΙΟΥ
ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΥ
ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΣ & ΚΥΗΣΗ**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

❖ **Διορθωμένο ασβέστιο 8.4 – 9.2 mg/dl** με απουσία συμπτωμάτων υπασβεστιαμίας και αποφυγή επιπλοκών⁺

Treat with calcium and an active vitamin D analogue, with the goal of raising serum calcium to the target range, i.e.,

the lower half of the normal reference range or just below the normal reference range

*At this time, it is not clear how to best balance the doses of calcium relative to those of the active vitamin D analogue**

❖ **Δευτερογενείς θεραπευτικοί στόχοι**

- **Αποφυγή υπερασβεστιουρίας** - Διατήρηση ασβεστίου ούρων <300mg/24h (άνδρες) και <250mg/24h (γυναίκες) ή κάτω από 4 mg/kg (και στα 2 φύλα) – αποφυγή νεφρολιθίασης / νεφρασβέστωσης
- **Αποφυγή υπερφωσφοραιμίας (αποφυγή έκτοπης ασβεστοποίησης)***
Διατήρηση επιπέδων φωσφόρου 3.5-5.5 mg/dl και γινόμενο Ca x P <55 mg²/dl² +
- **Επίπεδα μαγνησίου φυσιολογικά** (1.7-2.3 mg/dl)
- **Επίπεδα 25(OH)D: 30 -50 ng/dl*** (>20 ng/ml) +
- **eGFR > 60 ml/min**

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΕΤΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (ΑΙΜΑ /ΟΥΡΑ)

⁺ Συστάσεις Διαγνωστικής και Θεραπευτικής προσέγγισης του Χρόνιου Υποπαραθυρεοειδισμού <https://www.endo.gr/kateythyntiries-odigies>

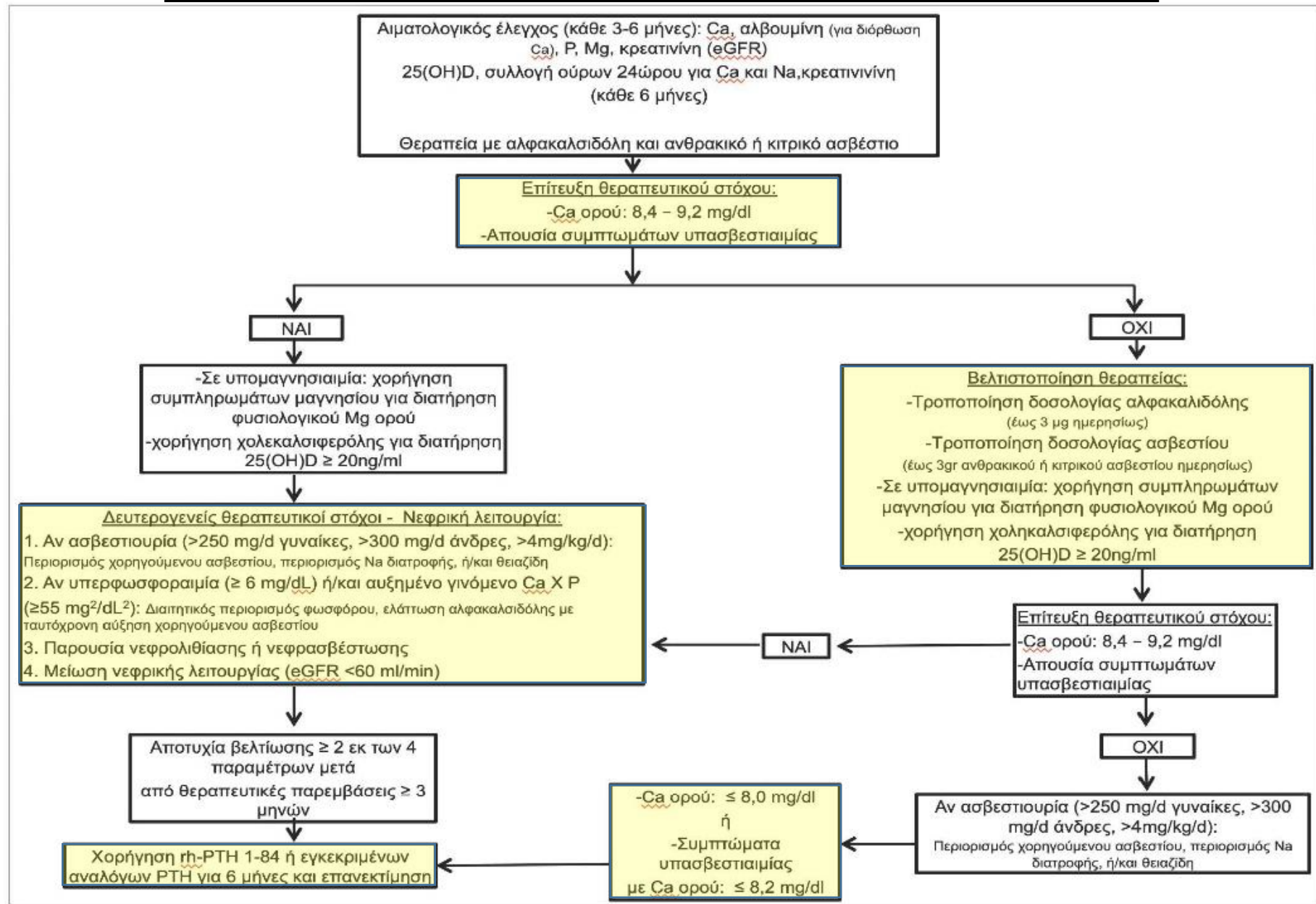
*Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

How are patients with HypoPT managed?

- ❖ Σε ασθενείς με χρόνια υποπαραθυρεοειδισμό **προτείνεται η συμβατική θεραπεία (ασβέστιο και ανάλογα βιταμίνης D) ως 1^η επιλογή θεραπείας και όχι η αγωγή υποκατάστασης με PTH** (*weak recommendation, low-quality evidence*)
- ❖ Όταν η συμβατική θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική λαμβάνεται υπόψιν η **αγωγή υποκατάστασης με PTH**

I. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ



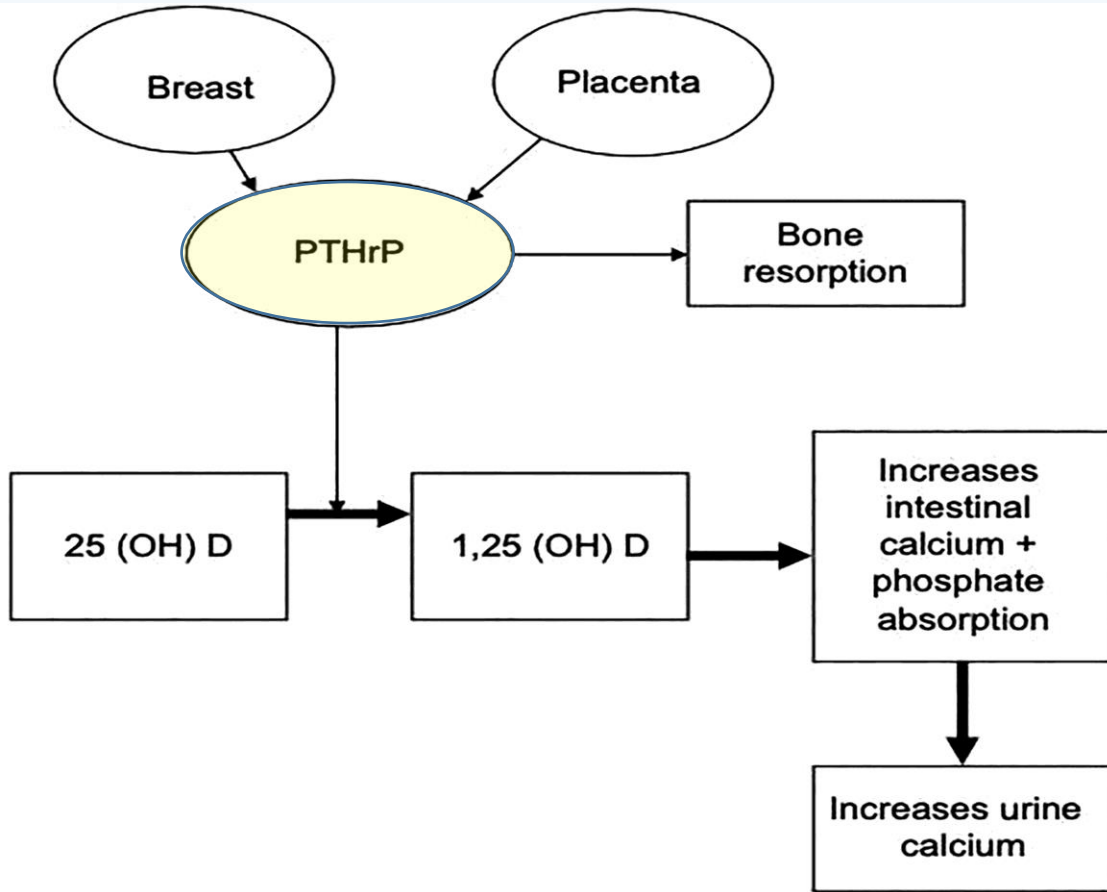
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΧΡΟΝΙΟΥ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΣΜΟΥ

- Προσδιορισμός Ca (διορθωμένο με αλβουμίνη ή ιονισμένο), P, Mg, κρεατινίνης, eGFR κάθε 6-12 μήνες – συχνότερα όταν Ca και P εκτός θεραπευτικού στόχου
- Μέτρηση διορθωμένου ασβεστίου μετά από κάθε αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή
- 25(OH)D κάθε 6-12 μήνες
- Προσδιορισμός Ασβεστίου, Νατρίου, Κρεατινίνης ούρων 24h κάθε 6-12 μήνες
- U/S ή CT νεφρών (έλεγχος νεφρολιθίασης / νεφρασβέστωσης)
- Επί ενδείξεων Οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

- *Επί νεφρολιθίασης/νεφρασβέστωσης πλήρης έλεγχος νεφρολιθισιακού profile (οξαλικά, κιτρικά ούρων 24h)*
- *Οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ και αντιβράχιο σε ασθενείς υπό θεραπεία με rhPTH (1-84) ή ΟΜΣΣ και ισχίο σε ασθενείς υπό συμβατική θεραπεία*
- *Επί ενδείξεων CT εγκεφάλου (επασβεστώσεις βασικών γαγγλίων)*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΚΥΗΣΗ & ΓΑΛΟΥΧΙΑ



- Στη κύηση και γαλουχία μεταφορά μεγάλης ποσότητας μετάλλων (Ca, P, Mg) από τη μητέρα προς το έμβryo και το μητρικό γάλα
- Παρατηρείται μείωση ή αύξηση των αναγκών σε ασβέστιο και αλφακαλσιδόλη
- Αυξάνεται η καλσιτριόλη ($1, 25 (OH)_2 D$), ανεξάρτητα από την PTH
- Αυξάνεται η εντερική απορρόφηση Ca, ανεξάρτητα από την καλσιτριόλη
- Η μητρική υπασβεστιαμία αυξάνει τις συσπάσεις μήτρας, τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, τις αποβολές και τον πρόωρο τοκετό. Προκαλεί δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό στο έμβryo και μείωση επιμετάλλωσης του νεογνικού σκελετού
- Στη γαλουχία οι ανάγκες σε ασβέστιο και αλφακαλσιδόλη μειώνονται λόγω αυξημένης οστικής κινητοποίησης ασβεστίου μέσω του **σχετιζόμενου με την PTH πεπτιδίου (PTHrp)**
- **PTHrp** παράγεται στο πλακούντα και αυξάνεται από την 3^η -13^η εβδομάδα κύησης και 3πλασιάζεται ανά 3μηνο
- Μητρική υπερασβεστιαμία προκαλεί παροδική υπασβεστιαμία εμβρύου μετά τον τοκετό

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΚΥΗΣΗ & ΓΑΛΟΥΧΙΑ

➤ **Συστάσεις ρύθμισης ασβεστίου στη κύηση**

- Επίπεδα ασβεστίου στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα
- Επίπεδα φωσφόρου, μαγνησίου, 25 (OH) D, Ca ούρων 24 ωρου εντός φυσιολογικών ορίων
- Παρακολούθηση ιονισμένου ασβεστίου ή ολικού διορθωμένου ασβεστίου ανά 3-4 εβδομάδες
- **Διακοπή θειαζιδικών διουρητικών / Οχι θεραπεία με PTH**
- **Συμβατική Θεραπεία** (ασβέστιο και ανάλογα βιταμίνης D)

Khan et al. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 12, December 2022, pp 2568–2585

Συστάσεις Διαγνωστικής και Θεραπευτικής προσέγγισης του Χρόνιου Υποπαραθυρεοειδισμού <https://www.endo.gr/kateythyntiries-odigies>

Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας !

