



Venerdì 16 maggio 2025
dalle ore 14.00 alle 19.00
Aula 6
Nuovo Ospedale S. Anna
Cona - Ferrara



Con il patrocinio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Con il Patrocinio di:



Iperparatiroidismo Dal sospetto clinico alla terapia Percorso multidisciplinare

La Terapia Medica Maria Rosaria Ambrosio

Sezione di Endocrinologia Geriatria e Medicina Interna
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Ferrara
mbrmrs@unife.it



EFE 2025



Università
degli Studi
di Ferrara

Iperparatiroidismo : Dal sospetto clinico alla terapia Percorso multidisciplinare

La Terapia Medica

La paratiroidectomia dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con iperparatiroidismo primario

ma

- ☐ Pazienti che non soddisfano i criteri chirurgici
- ☐ Presenza di comorbidità
- ☐ Pazienti con controindicazioni alla anestesia
- ☐ Fallimento chirurgia
- ☐ Pazienti che rifiutano la chirurgia



TERAPIA FARMACOLOGICA per
ridurre i livelli di calcemia
prevenire l'insorgenza o la progressione del danno osseo e renale



IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica

Misure generali

Adeguate idratazione per prevenire l'esacerbazione dell'ipercalcemia

Evitare diuretici tiazidici → aumentano il riassorbimento renale del calcio

Evitare litio → può aumentare il PTH innalzando il punto di riferimento al quale il calcio extracellulare sopprime la secrezione di PTH

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica

Assunzione alimentare di calcio



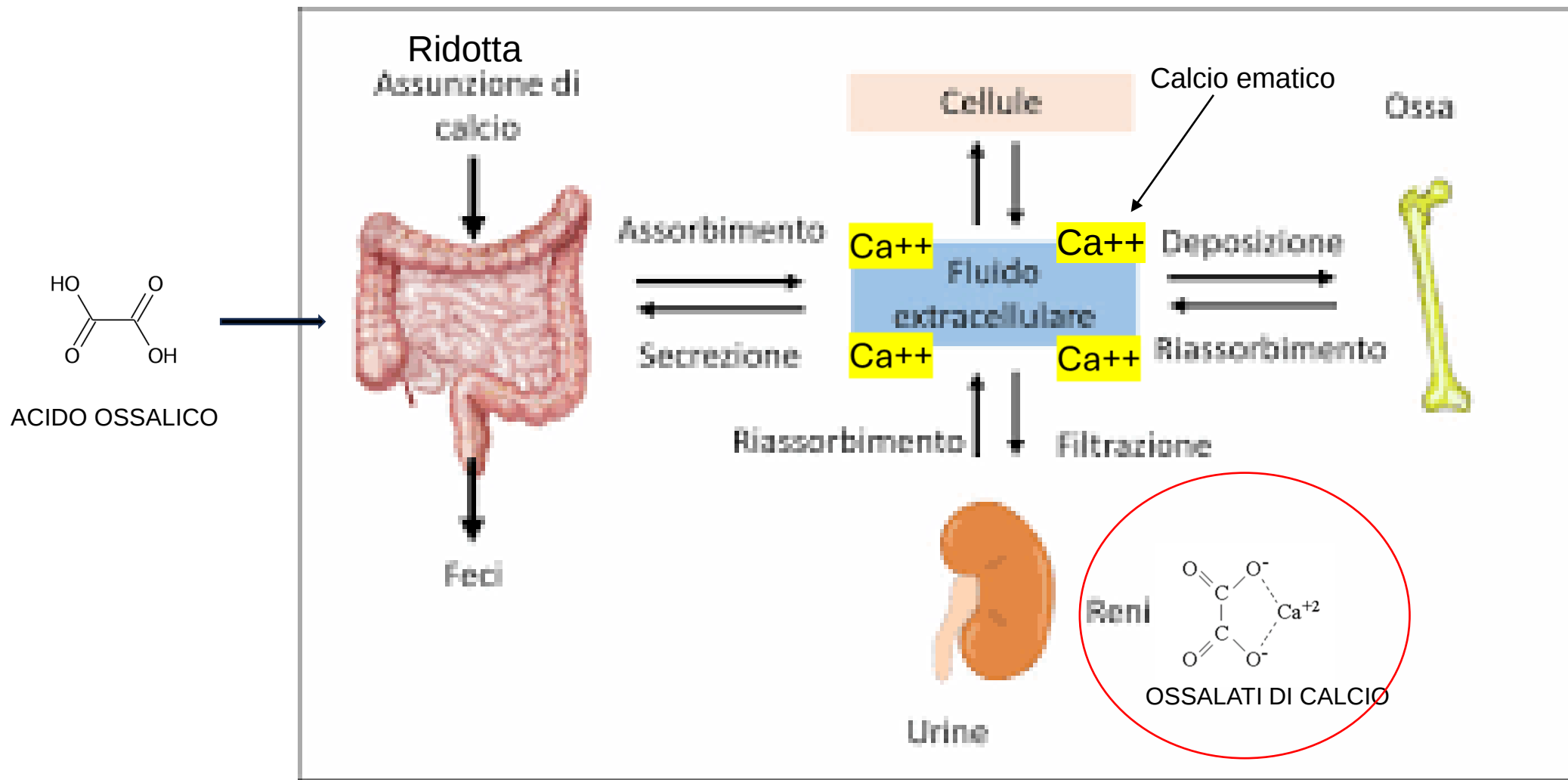
Tutti i pazienti devono essere istruiti a un adeguato introito di calcio

Diete povere in calcio si accompagnano ad aumento dei livelli di PTH, con conseguente incremento del riassorbimento osseo e aumento del calcio filtrato a livello renale

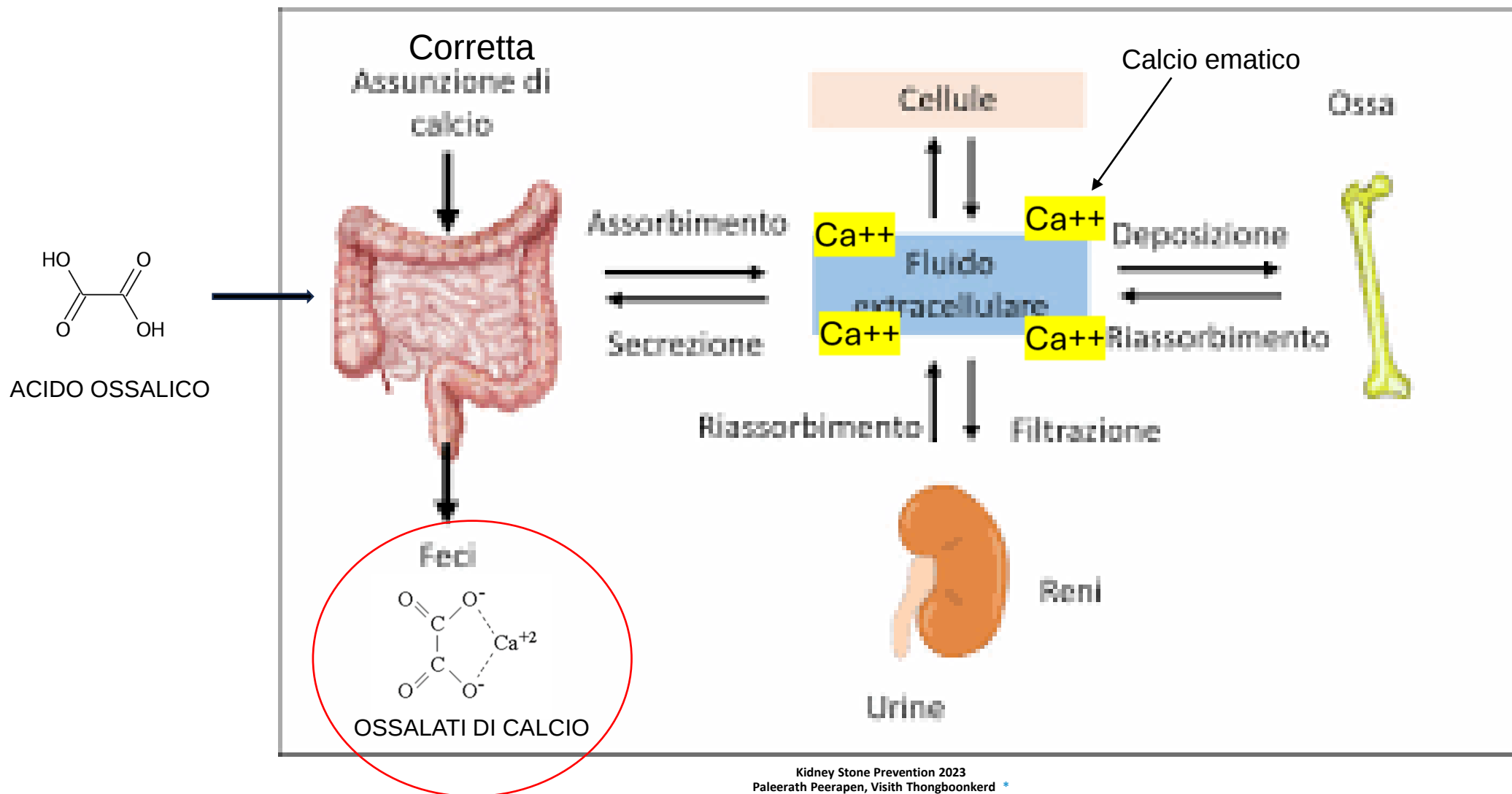
Apporto di calcio giornaliero consigliato è
lo stesso della popolazione generale
(1000-1200 mg/die)

take home

BILANCIO DEL CALCIO - APPORTO RIDOTTO DI CALCIO



BILANCIO DEL CALCIO - APPORTO CORRETTO DI CALCIO



IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica



Vitamina D

- La prevalenza del deficit di vitamina D è maggiore tra i pazienti con IPP rispetto alla popolazione generale, a causa dell'incrementata conversione nella sua forma attiva operata dal PTH e dell'aumentato metabolismo epatico
- Il deficit vitaminico D sembra associato a fenotipi più gravi, in particolare sul versante osseo, con aumentato turn-over e ridotta BMD
- Il deficit di vitamina D è stato anche identificato come fattore di rischio indipendente per ipocalcemia post-operatoria e per sindrome dell'"osso affamato"

Una meta-analisi di 10 studi osservazionali su pazienti con IPP carenti di vitamina D, dopo supplementazione con diversi regimi non ha riportato alcuna variazione dei livelli di calcemia, fosfatemia e calciuria, a fronte di un lieve calo dei livelli di PTH

Vitamin D Treatment in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo Controlled Trial

Patients: 46 PHPT patients mean age of 58 (range 29-77) years 35 (76%) were women

Interventions: Intervention included daily supplementation with 70 g (2800IU) cholecalciferol or identical placebo for 52 weeks.

Treatment was administered 26 weeks before PTX and continued for 26 weeks after PTX.

Compared with placebo, vitamin D

- decreased PTH significantly by 17% before PTX (P .01),
- increased lumbar spine bone mineral density by 2.5% (P .01),
- decreased C-terminal-CrossLaps by 22% (P .005).

The trabecular bone score did not change in response to treatment, but improved after PTX. Postoperatively, PTH remained lower in the cholecalciferol group compared with the placebo group (P .04).

Plasma creatinine and plasma and urinary calcium did not differ between groups.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica

take home

Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop

In patients who meet surgical guidelines but do not have surgery what non-surgical approaches are reasonable? Panel recommendations.

11.2. Vitamin D should be maintained >30 ng/mL. Cautious supplementation with parental forms of vitamin D (eg, cholecalciferol) is advised, as clinically indicated.

Bilezikian JP et al Journal of Bone and Mineral Research 2022; 37: 2293

Italian Guidelines for the Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism

3.6. Indications for Good Clinical Practice

7. Vitamin D repletion and adequate calcium dietary intake are advised in PHPT patients before surgery to prevent hungry bone syndrome and to improve serum PTH levels and bone turnover markers

Vescini F et al Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets, 2024, 2(8)

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/sali di calcio
- calcifediolo

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota con indicazione **“prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D”** nell’adulto (≥ 18 anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:

A. indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D

- persone istituzionalizzate
- persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio
- donne in gravidanza o in allattamento
- persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non candidate a terapia remineralizzante (vedi [Nota 79](#))

B. previa determinazione della 25(OH)D
(vedi Allegato 1)

- persone con livelli sierici di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)** e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)**
- persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D
- persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** affette da malattie che possono causare malassorbimento nell’adulto
- persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o 75 nmol/L)** con diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario)
- persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o 75 nmol/L)** affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell’ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all’inizio della terapia *

* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.



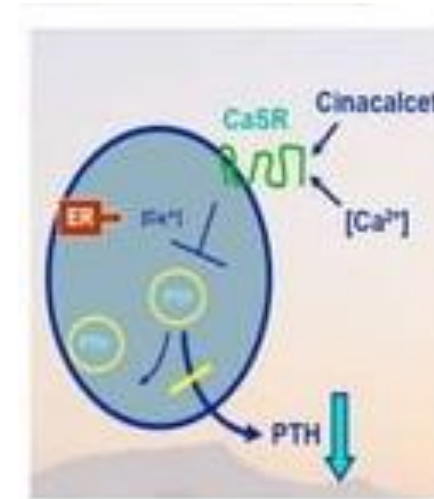
IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica

IPERCALCEMIA

Cinacalcet

Farmaco calciomimetico aumenta la sensibilità del recettore sensibile al calcio (CaSR), presente sulle paratiroidi, al calcio extracellulare, inducendo una riduzione della secrezione di PTH



Approvato da AIFA

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:
carcinoma paratiroideo;

iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica **IPERCALCEMIA**



Cinacalcet

Posologia e somministrazione:

Si assume oralmente, di solito durante o subito dopo i pasti, per ottimizzare l'assorbimento

La dose iniziale è di solito di 30 mg una volta al giorno, ma può essere aumentata gradualmente a seconda della risposta individuale

Permette di ottenere una riduzione della calcemia generalmente entro le prime 2 settimane di somministrazione, che si mantiene poi stabile nel tempo

La terapia richiede un monitoraggio regolare dei livelli di PTH e calcio nel sangue

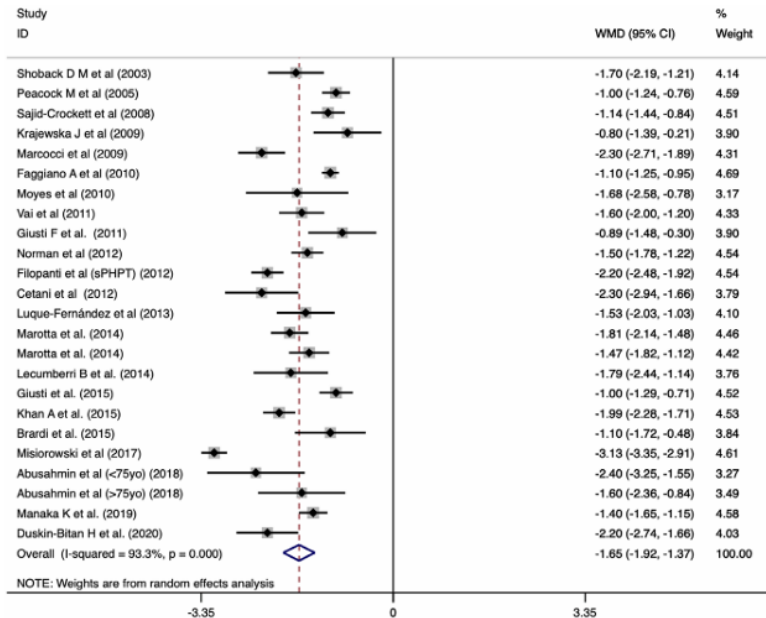
Effetti collaterali:

I più comuni effetti collaterali sono nausea, vomito, dispepsia, diarrea, e ipocalcemia.

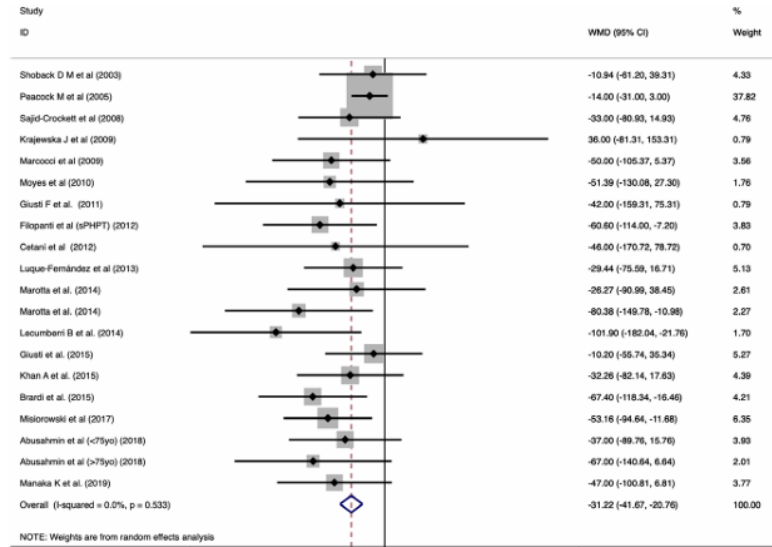
In alcuni casi, possono verificarsi ipocalcemia grave, iperfosfatemia, e ipomagnesemia

Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression

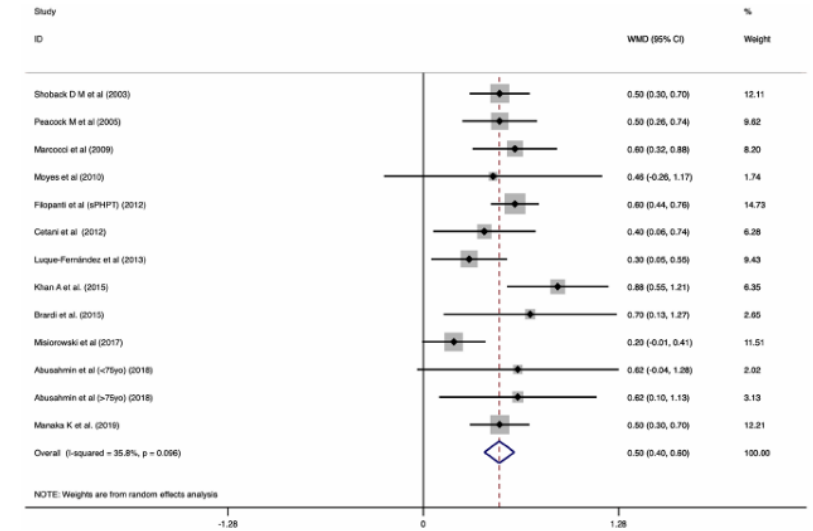
Forest plot of Ca levels before and after cinacalcet



Forest plot of PTH levels before and after cinacalcet



Forest plot of phosphate levels before and after cinacalcet



Risultati: Sono stati inclusi 28 articoli.

Dopo la terapia con cinacalcet

tasso di normalizzazione dei livelli sierici di Ca 90% (CI: da 0,82 a 0,96)

livelli sierici di Ca e PTH significativamente ridotti

(Ca, WMD: 1,647, CI: da -1,922 a -1,371; PTH, WMD: -31,218, CI: da -41,671 a -20,765)

livelli di fosfato significativamente aumentati (WMD: 0,498, CI: da 0,400 a 0,596)

Maggiore era il livello basale di Ca, maggiore era la riduzione di Ca

Età e sesso non hanno modificato l'effetto del cinacalcet sui livelli sierici di Ca

Italian Guidelines for the Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism

The use of the following drugs should be considered:

Cinacalcet, when serum calcium levels are >1 mg/dL above the upper limit of normal range

take home

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Terapia Medica

Malattia ossea correlata al PHPT

Misure generali

Un apporto normale di calcio (come indicato nella popolazione generale) e l'integrazione di vitamina D nei pazienti carenti con un obiettivo >30 ng/mL sono solitamente raccomandati anche nei pazienti con IPPT

Terapia Medica

Malattia ossea correlata al PHPT

Anti-riassorbitivi ossei

Solo per ALENDRONATO esistono studi controllati verso placebo o nessun trattamento

Revisione sistematica ha preso in considerazione tre studi (95 pazienti)

- la BMD aumentava in modo significativo a 1-2 anni di follow-up nei pazienti trattati con alendronato rispetto al gruppo di controllo
- non variazioni significative di calcemia, PTH e calciuria delle 24 ore

Un solo studio riportava dati sulle fratture
non comparsa di fratture con alendronato o nel gruppo controllo

BMD ↑ nei siti ricchi di trabecole rispetto a quelli ricchi di corticale (colonna lombare, anca)
=↓ a livello del radio distale

L'effetto positivo dell'alendronato sul metabolismo osseo è stato dimostrato in ogni variante clinica di PHPT, incluso PHPT sintomatico, lieve, normocalcemico e asintomatico

Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study

ZOLEDRONATO

Design: This randomized, placebo-controlled study compared the effects of surgery alone and surgery combined with zoledronic acid on bone metabolism in PHPT with osteoporosis

Methods: 56 patients (f/m 47/9, mean age 68.4 years) with PHPT and osteoporosis were randomized 1-3 months after parathyroidectomy to receive a 2-year treatment of zoledronic acid or placebo.

DXA and bone turnover markers (N-terminal propeptide of type 1 procollagen, C-terminal telopeptide of type 1 collagen, and alkaline phosphatase) were measured annually during the 2-year follow-up

Results: Two years after parathyroidectomy, BMD was significantly higher in the zoledronic acid (ZOL) group compared with the placebo (PBO) group at the femoral neck ($P = 0.045$ for Z-score) and lumbar spine ($P = 0.039$ and 0.017 for T- and Z-scores, respectively). Bone turnover markers were significantly lower in the ZOL group ($P < 0.001$ for all markers). **Of the 18 patients who had received bisphosphonates for >1 year before surgery, BMD improved significantly in the ZOL group both in the femoral neck and lumbar spine ($n = 10$; all $P < 0.001$ - 0.01), but in the PBO group, only in the lumbar spine ($n = 8$, $P = 0.03$), ($P = 0.08$ - 0.95 for between-group changes).**

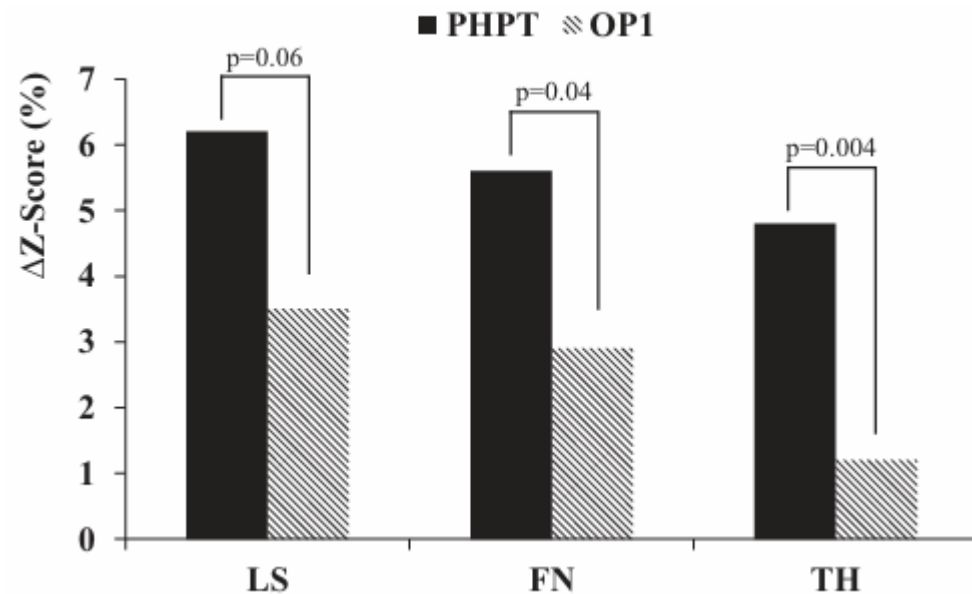
Conclusion: BMD increases after parathyroidectomy both with and without zoledronic acid but the increase is significantly higher with postoperative zoledronic acid

Terapia Medica

Malattia ossea correlata al PHPT

Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism

Bone mineral density changes before and after 24 months of denosumab therapy in women with primary hyperparathyroidism (PHPT) and those with primary osteoporosis (PO)



Two subjects in each group had an incident fracture

CONCLUSIONS: Denosumab therapy is effective in older women with PHPT-related osteoporosis

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Malattia ossea correlata al PHPT

Terapia Medica

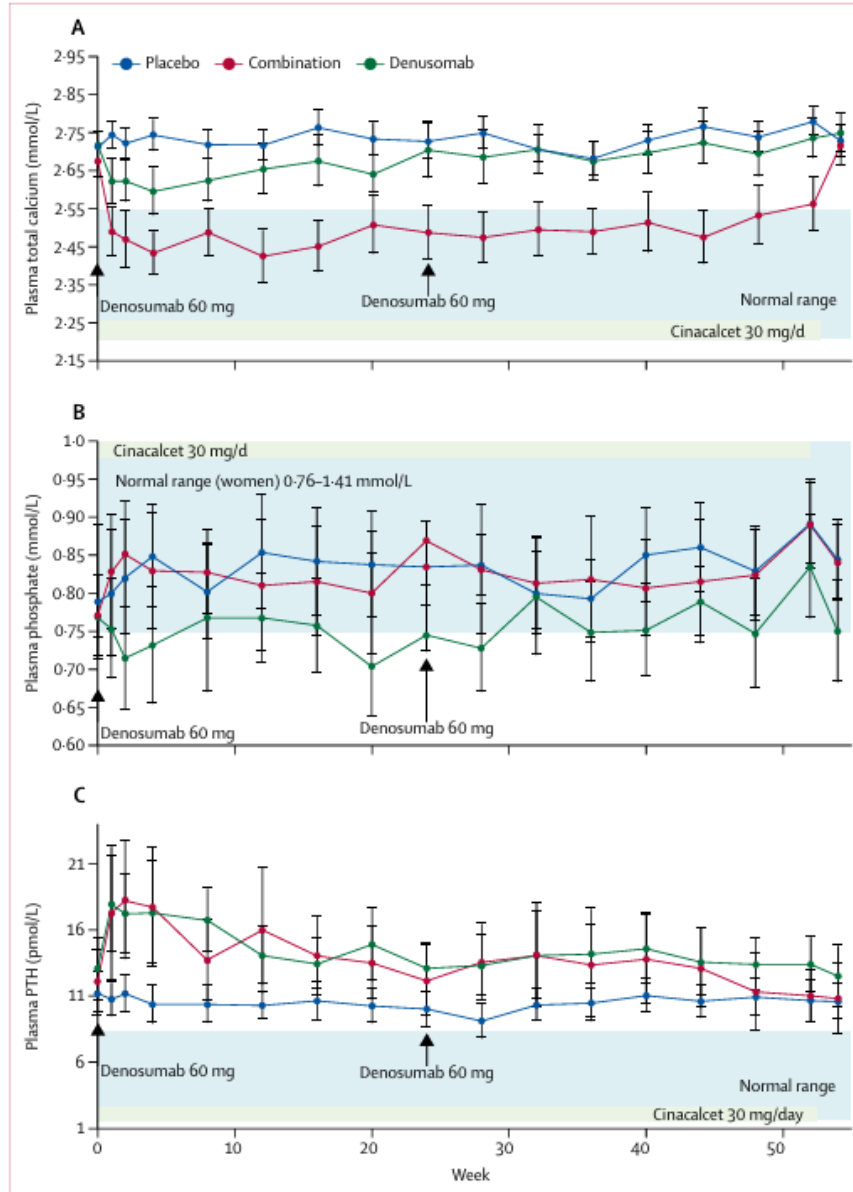
DENOSUMAB

	(Cinacalcet + denosumab)- (placebo + placebo)	(95% CI); p value	(Denosumab + placebo)- (placebo + placebo)	(95% CI); p value
Primary analyses, percentage change*				
BMD lumbar spine (%)	5.4 (1.4)	(2.7 to 8.1); p<0.0001	6.9 (1.4)	(4.2 to 9.6); p<0.0001
BMD total hip (%)	5.0 (1.0)	(3.0 to 6.9); p<0.0001	4.1 (0.8)	(2.5 to 5.8); p<0.0001
BMD femoral neck (%)	4.5 (1.3)	(1.9 to 7.9); p=0.0008	3.8 (1.2)	(1.4 to 6.3); p=0.0022
BMD third distal forearm (%)	1.9 (1.0)	(-0.1 to 3.8); p=0.06	1.8 (0.9)	(0.1 to 3.5); p=0.04
	(Cinacalcet + denosumab)- (placebo + placebo)	(95% CI); p value	(Denosumab + placebo)- (placebo + placebo)	(95% CI); p value
Median change in concentration of bone turnover markers*				
Plasma CTX (%)	-73.1 (23.2)	(-118.6 to -27.6); p=0.0016	-92.6 (19.8)	(-131.5 to -53.7); p<0.0001
Plasma P1NP (%)	-65.1 (11.4)	(-87.4 to -42.8); p<0.0001	-78.7 (9.1)	(-96.5 to -60.8); p<0.0001
Plasma osteocalcin (%)	-64.7 (9.6)	(-83.6 to -45.8); p<0.0001	-72.8 (7.6)	(-87.8 to -57.8); p<0.0001
Plasma sclerostin (%)	5.4 (4.8)	(-4.0 to 5.8); p=0.26	4.1 (5.0)	(-5.8 to 14.0); p=0.42
Plasma FGF-23 (%)	56.4 (40.6)	(-23.2 to 136); p=0.16	8.2 (18.2)	(-27.2 to 18.2); p=0.64
Serum BAP total (%)	-43.9 (8.3)	(-60.1 to -27.7); p<0.0001	-54.0 (7.1)	(-68.0 to -40.0); p<0.0001
Serum TRAP5B (%)	-27.7 (9.3)	(-46.0 to -9.4); p=0.003	-44.2 (6.7)	(-57.4 to -31.0); p<0.0001

“denosumab was effective in improving BMD and lowering bone turnover in patients with PHPT irrespective of cinacalcet and might be a valid option for patients in which surgery is undesirable”

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Development in plasma calcium, PTH, and phosphate



Terapia Medica

DENOSUMAB

La calcemia diminuiva in modo significativo e persistente solo nel gruppo di combinazione cinacalcet + denosumab. Il PTH aumentava precocemente nei pazienti in terapia di combinazione o con solo denosumab, per poi progressivamente tendere verso una diminuzione, ma rimanendo superiore rispetto al gruppo placebo.

Durante il periodo di follow-up non si verificavano fratture vertebrali, ma una frattura di polso in un paziente nel gruppo denosumab

Pharmacological approaches and their effect on bone metabolism in primary hyperparathyroidism

Agent	Serum calcium	PTH	BTMs	BMD
Bisphosphonates (alendronate)	=	=	↓	↑
Denosumab	=, ↓	=, ↑	↓	↑
Cinacalcet	↓↓	↓	↑, ↓	=
Estrogen	↓	=	↓	=, ↑
Raloxifene	↓, =	=	↓	↑
Combination cinacalcet + alendronate	↓↓	↓	—	↑
Combination cinacalcet + denosumab	↓↓	↓	↓	↑
Calcium	=	↓	—	↑ ^a
Vitamin D analogs	=	=, ↓	—	—

Abbreviations: ↓, decrease; ↑, increase; ↓↓, marked decrease; =, nonsignificant change; —, no data; BMD, bone mass density; BTMs, bone turnover markers.

^aIn asymptomatic primary hyperparathyroidism patients with a low-calcium diet.

Sindrome dell'osso affamato

Ipocalcemia postoperatoria rapida, profonda e prolungata accompagnata da ipofosfatemia e ipomagnesemia



Evento raro

Dopo PTX efficace in pazienti con IPPT con grave coinvolgimento osseo



Indicatori prognostici

- biochimici (aumento dei livelli sierici preoperatori di ALP, PTH, calcio e urea)
- clinici (età avanzata, presenza di tumori bruni e osteite fibrosa cistica)
- caratteristiche del tumore paratiroideo (dimensioni, carcinomi atipici)
- tempo prolungato di paratiroidectomia
- carenza vitamina d

Questa condizione può provocare una grave ipocalcemia, che richiede la somministrazione di calcio per via endovenosa

Sebbene la reintegrazione di calcio, vitamina D e magnesio debba essere presa in considerazione immediatamente, non è ancora stato stabilito un approccio terapeutico universale

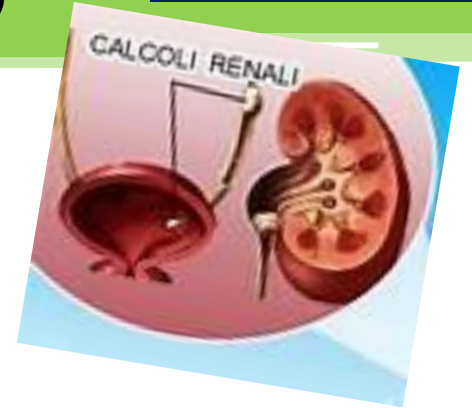


Supplementazione preoperatoria in pazienti carenti vitamina D sottoposti a PTX

Effetto protettivo dei bifosfonati preoperatori
Attenzione a ipocalcemia postoperatoria

Citrato di potassio

Terapia Medica



Nel 15-20% dei pazienti con IPP è presente nefrolitiasi: nel 73-79% dei casi i calcoli renali sono composti da ossalato di calcio, nel 21-22% da fosfato di calcio

Nei soggetti con calcolosi renale, in cui la PTX sia controindicata o non sia stata risolutiva, non vi è alcuna indicazione in merito alla gestione della calcolosi renale

Non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia del potassio citrato nei pazienti con IPP e calcolosi calcica

Tuttavia,

- ☐ i meccanismi patogenetici condivisi tra pazienti con e senza IPP
 - ☐ l'efficacia dimostrata del citrato di potassio nel ridurre il rischio di recidiva di nefrolitiasi in assenza di IPP
 - ☐ l'assenza di sostanziali rischi associati alla supplementazione con citrato di potassio
 - ☐ l'assenza di un'alternativa terapeutica nei soggetti con persistenza di IPP o controindicazione all'intervento
- potrebbero far prendere in considerazione questa terapia ove indicato

GRAVIDANZA

Terapia Medica

L'IPPT in gravidanza è un evento raro

Durante una gravidanza normale, i livelli sierici di calcio totale non corretti diminuiscono a causa di un aumento del volume extracellulare e della riduzione dei livelli di albumina sierica

I valori di calcio sierico ionizzato non cambiano

Si verifica anche una riduzione del PTH a livelli bassi-normali durante il primo trimestre e poi un aumento costante nel range medio-normale entro il termine

I casi lievi di IPPT possono solitamente essere gestiti senza intervento chirurgico o farmacologico.

I farmaci potenzialmente disponibili per l'IPPT, bifosfonati, denosumab e cinacalcet, hanno avuto un'esperienza limitata in gravidanza



Panel recommendations for management of PHPT during pregnancy (unGRADEd)

1. Mild cases should be managed with hydration and monitoring of calcium levels
2. Bisphosphonates and denosumab should not be used
3. Data are very limited on use of cinacalcet

Conclusion

In patients who meet surgical guidelines but do not have surgery what non-surgical approaches are reasonable? Panel recommendations.

- 11.1. Calcium intake should be consistent with nutritional guidelines
- 11.2. Vitamin D should be maintained >30 ng/mL. Cautious supplementation with parental forms of vitamin D (eg, cholecalciferol) is advised, as clinically indicated.
- 11.3. When indicated to reduce the serum calcium, cinacalcet is effective
- 11.4. When indicated to increase BMD, bisphosphonates or denosumab can be used
- 11.5. When indicated to lower the serum calcium and to increase BMD bisphosphonates or denosumab in combination with cinacalcet can be considered

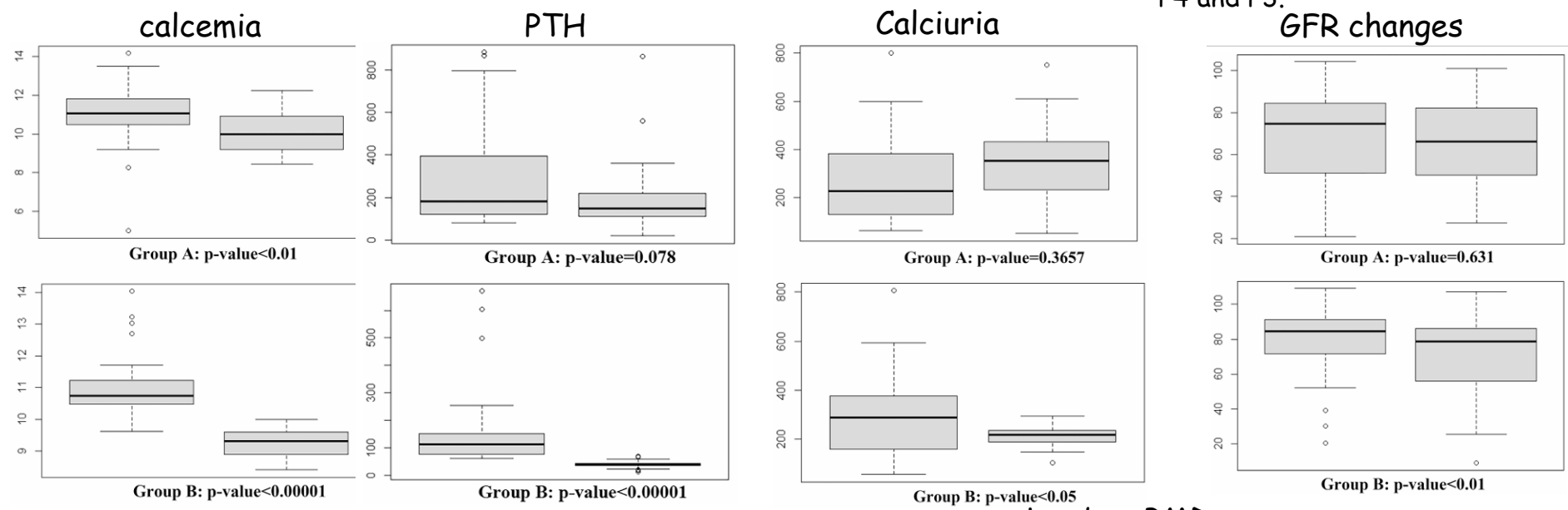
For management of PHPT during pregnancy

- 1. Mild cases should be managed with hydration and monitoring of calcium levels
- 2. Bisphosphonates and denosumab should not be used
- 3. Data are very limited on use of cinacalcet

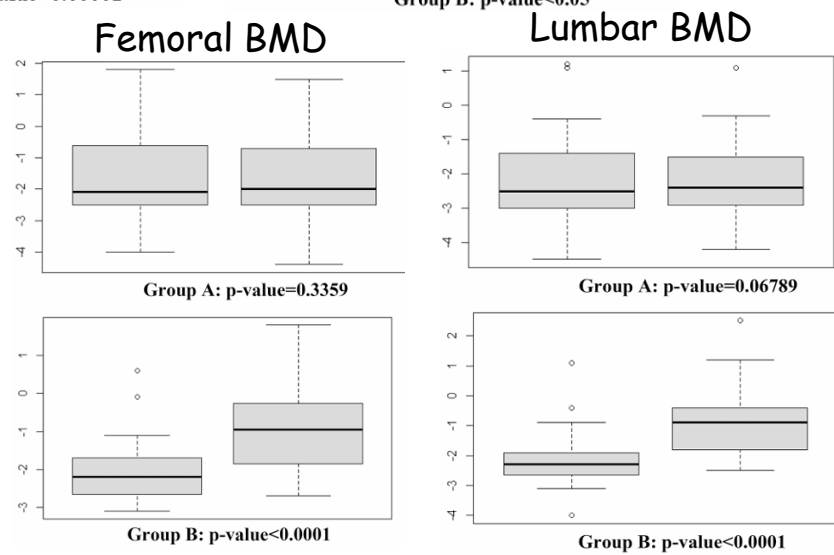
Comparative analysis of surgical versus medical treatment in non-localized primary hyperparathyroidism: renal and skeletal outcomes

Group A (medical treatment, 42 patients) and Group B (Surgery, 45 patients)

Due to the absence of localization on preoperative imaging, all surgeries were conventional cervicotomy with bilateral exploration of the thyroid lodges, extending the search for pathological glands in potential dispersion areas of P4 and P3.



Surgical intervention in non localized PHPT showcased distinct advantages in normalizing calcemia and PTH levels and improving skeletal metabolism



**LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA
DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SPORADICO NELL'ADULTO**



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

Differenza di costo netta fra le diverse strategie terapeutiche

Strategia	Costo individuale annuale	Costo rapportato a 30 anni
Chirurgia	€ 5116	€ 5116
Sorveglianza	€ 197	€ 5910
Farmaci	€ 953	€ 28.590

Endocrine Emergencies

PARATHYROID EMERGENCIES: HYPERCALCEMIC CRISIS

1. Rehydration: Aggressive IV rehydration with isotonic saline to counteract hypercalcemia-driven osmotic diuresis and arginine vasopressin (AVP) resistance.
2. Calcium lowering therapy: IV calcitonin and IV infusion of bisphosphonates such as pamidronate and zoledronic acid. Denosumab is the preferred agent among patients with severe acute kidney injury (AKI).
3. Loop diuretics: to promote calciuresis, only if patient appears to have fluid overload.

Hypercalcemic crisis secondary to hyperparathyroidism is considered a surgical emergency and surgical parathyroidectomy within 24 to 72 hours remains the definitive treatment option.²¹ Therefore, ectopic release of parathyroid hormone must be ruled out, and the diagnosis must be established early to plan for necessary surgical treatment.



IV CORSO DI AGGIORNAMENTO IN TEMA DI PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA
**SALUTE DELL'OSSO:
OSTEOPOROSI E NON SOLO**

FERRARA
6 GIUGNO 2025

Le mura inquietanti / Giorgio De Chirico

con il patrocinio di