

# RISPOSTA TERAPEUTICA AI NUOVI FARMACI DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO IN RELAZIONE AL GRADO ECOGRAFICO DI IPERPLASIA PARATIROIDEA: ANALISI RETROSPETTIVA IN UN SINGOLO CENTRO DIALISI

Carlo Vulpio<sup>1</sup>, Maurizio Bossola<sup>1</sup>, Annamaria De Gaetano<sup>2</sup>, Giulia Maresca<sup>2</sup>, Nicola Panocchia<sup>1</sup>, Pierluigi Spada<sup>1</sup>, Luigi Tazza<sup>1</sup>, Giovanna Luciani<sup>1</sup>, Marco Castagneto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Clinica Chirurgica Divisione Trapianti ed Emodialisi, Università "Cattolica del Sacro Cuore", Roma

<sup>2</sup>Istituto di Radiologia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

## Ultrasound parameter-based reponse to treatment with new drugs for secondary hyperparathyroidism: a retrospective analysis in a single dialysis center

*In hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) ultrasonography of the parathyroid glands allows to assess the glandular growth and to define the limits of medical treatment. The present retrospective study evaluated the relationship between parathyroid gland hyperplasia and the effectiveness of new drugs.*

*Fifty-three patients with SHPT (iPTH >400 pg/mL) after treatment with oral calcitriol were included in the study. These patients underwent parathyroid ultrasonography and sequential therapy with intravenous calcitriol (first step), paracalcitol (second step), and paracalcitol + cinacalcet (third step). Patients with median PTH <300 pg/mL during the period of therapy and follow-up were considered responders. The therapeutic response was correlated with ultrasound parameters (number of parathyroid glands, maximum longitudinal diameter, structural score, and vascular score).*

*Four (10%) of 41 patients treated with IV calcitriol, 7 (27%) of 26 patients treated with paracalcitol, 7 (41%) of 17 patients treated with cinacalcet and paracalcitol, and 1 (20%) of 5 patients treated with cinacalcet alone were responders. ROC curve analysis showed that maximum longitudinal diameter (<9 mm), number of parathyroid glands (≤1), structural score (<2), and vascular score (<2) predicted response to any treatment.*

*New drugs (paracalcitol, cinacalcet) are more effective in SHPT than conventional ones. However, the traditional ultrasonographic cutoff for the efficacy of medical therapy remained unchanged. Thus parathyroid gland ultrasonography predicts the therapeutic response also to the new drugs.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Calcitriol,  
Cinacalcet,  
Ultrasound,  
Paracalcitol,  
Parathyroid  
gland,  
Secondary  
hyperparathyroidism

### PAROLE CHIAVE:

Calcitriolo,  
Cinacalcet,  
Ecografia  
paratiroidi,  
Paracalcitolo

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Vulpio  
Istituto Clinica Chirurgica  
Università Cattolica  
del "Sacro Cuore"  
Largo A. Gemelli 8  
00168 Roma  
e-mail: c.vulpio@alice.it

## INTRODUZIONE

Il controllo dell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) rappresenta un aspetto fondamentale della terapia dei pazienti emodializzati (HD), essendo un'importante concausa di eventi cardiovascolari ed osteoarticolari e della elevata morbilità e mortalità correlata. Per diversi anni la terapia convenzionale del SHPT si è avvalsa esclusivamente dei chelanti del fosforo contenenti Calcio e della vitamina D (calcitriolo) orale o endovenosa. Purtroppo si è dimostrato che questa terapia permette

di ottenere il controllo di tutti i principali parametri metabolici [iPTH, Calcio (Ca) e fosforo (Pi)], entro i range stabiliti dalle linee guida NKF-KDOQI (1), solo nel 25-30% dei casi (2). È stato dimostrato che la causa principale della refrattarietà alla terapia medica convenzionale è la comparsa nelle paratiroidi (PTG) di iperplasia nodulare (HN) (3-5), in cui la densità dei recettori cellulari del Calcio (CaSR) e della vitamina D (VDR) è notevolmente ridotta (6, 7).

Gli studi istologici hanno evidenziato che l'85% delle PTG con diametro massimo (DLM) >1 cm ed il

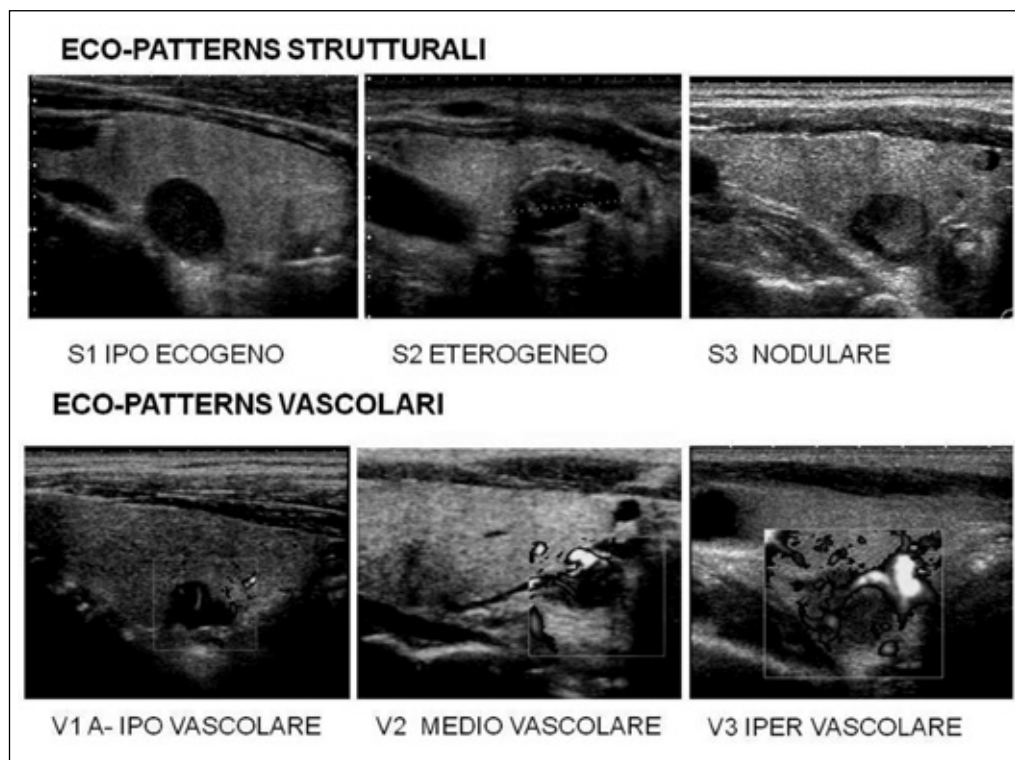


Fig. 1 - Classificazione degli scores degli eco-patterns strutturali (S) e vascolari (V) delle paratiroidi (PTG).

volume >500 mm<sup>3</sup> presentano HN. Pertanto, la determinazione ecografica (US) di questi parametri predice la presenza di HN e di conseguenza la risposta al trattamento medico convenzionale (8-13). Più di recente è stato dimostrato che anche alcuni eco-patterns strutturali e vascolari delle PTG (9, 13), sono indicativi della presenza di HN.

Per questo motivo, alcuni Autori e le Linee Guida Giapponesi (4, 14), a differenza di quelle Internazionali (NFK-DOQI) e della Società Italiana di Nefrologia (SIN) (15), hanno inserito il diametro ed il volume delle PTG tra i parametri utili a definire il *cut-off* tra terapia medica e chirurgica.

Il dibattito, ancora aperto, si è riaperto dopo l'introduzione dei nuovi farmaci (paracalcitolo, cinacalcet, chelanti del fosforo non contenenti calcio). Certamente le numerose esperienze riportate hanno ampiamente dimostrato che questi farmaci permettono di controllare meglio e con minori effetti collaterali anche forme più avanzate di SHPT, ma non è stato ancora definito un algoritmo terapeutico condiviso (16-28). Inoltre, tutti gli studi riportati in letteratura hanno valutato l'efficacia dei nuovi farmaci in relazione esclusivamente al grado iniziale di iPTH. La loro efficacia terapeutica in presenza di diversi gradi di iperplasia ghiandolare, non è stata, invece, sufficientemente indagata.

I criteri ecografici di *cut-off* della risposta alla terapia convenzionale sono validi anche per i nuovi farmaci?

Nel presente studio retrospettivo abbiamo valutato l'efficacia dei farmaci convenzionali (calcitriolo) e di recente introduzione in commercio (paracalcitolo, cinacalcet) in relazione al diverso grado di SHPT con e senza evidenza ecografica indicativa di HN.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Nel presente studio retrospettivo sono stati considerati 53 pazienti, emodializzati da almeno 1 anno presso un unico Centro Dialisi dal Gennaio 2001 al Giugno 2009, affetti da SHPT (iPTH >400 pg/mL). Quarantasette risultavano *non responders* (NR) alla terapia con calcitriolo orale, e 6 non erano trattabili con vit. D per elevati valori di fosforemia.

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei 53 pazienti sono mostrate in Tabella I.

Questi 53 pazienti, prima di essere avviati alla successiva terapia, avevano eseguito US delle PTG.

### Ecografia

L'esame è stato eseguito da un unico radiologo esperto utilizzando lo stesso ecografo (*Toshiba Aplio*; Toshiba Co Ltd., Tokio, Japan), settaggio e sonda multi-frequenza ad alta definizione. Nel presente studio abbiamo definito PTG tutte le lesioni ovoidali localizzate

**TABELLA I** - CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOCHIMICHE DEI 53 PAZIENTI EMODIALIZZATI AFFETTI DA IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO (SHPT) SOTTOPOSTI AD ECOGRAFIA PARATIROIDEA PRIMA DEL TRATTAMENTO MEDICO

TOTALE pazienti SHPT (iPTH >400 pg/mL)	53
Età (M±DS)	57.5±15.8
Sesso (M/F)	33/21
Durata dialisi (anni)	5.5±4.2
Durata follow-up (mesi)	42.1±27.3
kt/v	1.32±0.2
Creatinina (mg/dL)	10.5±2.2
<b>Causa di IRC</b>	
Iperensione n. (%)	15 (29.5)
Glomerulonefrite	11 (21)
Diabetica	6 (11)
Nefrite Interstiziale	7 (13)
M. Policistica	5 (9.5)
Sconosciuta	9 (16)

a stretto contatto della capsula tiroidea. Tutti i noduli interni alla capsula tiroidea sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati considerati il numero di ghiandole, il diametro longitudinale massimo (DLM) e gli eco-patterns strutturali e vascolari di quella maggiore descritti in un precedente studio (2). Gli score degli eco-patterns strutturali (SS), sono stati classificati come segue: 1) ipocogeo omogeneo o lievemente disomogeneo (score S1); 2) eterogeneo (score S2); 3) nodulare (score S3). Le PTG che presentavano calcificazioni, degenerazioni cistiche o bande fibrose, sono state classificate come eterogenee (score 2) (Fig. 1a). Gli score degli eco-patterns vascolari (VS) sono stati classificati come segue: 1) A/Ipo-vascolare (score V1): segnali assenti o piccoli spot periferici o centrali; 2) Medio vascolare (score V2): segnali di flusso <30% della circonferenza e/o della superficie ghiandolare; 3) ipervascolare (score V3): segnali periferici e centrali >30% della superficie (Fig. 1b). Gli SS e VS sono stati definiti retrospettivamente da 2 radiologi che hanno revisionato il set di immagini e video clips di ciascun paziente.

### Terapia

I 47 pazienti refrattari alla terapia con calcitriolo orale hanno eseguito una terapia medica la cui strategia prevedeva l'introduzione di diversi farmaci in modo sequenziale.

Come 1° step è stato utilizzato il calcitriolo ev: la du-

rata media della terapia follow-up è stata 12.6±7.9 m (range 6-32) e la dose mediana 3.1±0.6 γ/sett. (range 0.5-6 γ/sett.). Le dosi di Calcitriolo sono state modulate in relazione ai valori mensili di iPTH, Ca e Pi secondo lo schema suggerito dalle Linee Guida SIN.

Al 2° step terapeutico nei pazienti NR al calcitriolo è stato introdotto il paracalcitolo (fattore di conversione 1:4). La durata media della terapia follow-up è stata di 13.3±7.8 mesi (range 6-36) e la dose mediana 12.5±3.1 γ/sett. (range 6-30). La dose settimanale di mantenimento è stata calcolata in base al rapporto iPTH/100 ed ai valori massimi consentiti di Ca e Pi. Essa veniva sospesa se iPTH<150 pg/mL.

Al 3° step terapeutico, nei pazienti NR al paracalcitolo, è stato associato il cinacalcet. La durata media della terapia follow-up è stata 14±4.8 mesi, la dose mediana di cinacalcet 53.4±15.6 mg/die e di paracalcitolo 8.5±5.2 μg/sett.

Il paracalcitolo è stato somministrato in dosi standard in relazione ai valori di Ca e Pi, indipendentemente dalle variazioni dei valori di iPTH (5 μg 3volte/sett. se Ca 8-8.5 mg/dL nonostante la dose massima di 1.5 g/die di Calcio; 5 μg 2 volte/sett. se Ca 8.6-9.5 mg/dL, 5 μg 1 volta/sett. se Ca 9.6-10.5 mg/dL). Il paracalcitolo è stato sospeso se Ca >10.5 mg/dL, o Pi ≥6.5 mg/dL, o iPTH <150 pg/mL.

Il cinacalcet è stato associato in dosi progressive da 30 a 180 mg/die se iPTH >300 pg/mL e Ca >8.0 in assenza di segni di ipocalcemia fino al raggiungimento della dose massima individuale tollerata. Nella fase di mantenimento la dose di cinacalcet è stata ridotta del 50% se il iPTH era compreso tra 150-300 pg/mL, o nel caso in cui il paziente riferiva effetti collaterali; viceversa è stata incrementata del 50% se il iPTH >300 pg/mL. Il cinacalcet è stato sospeso in presenza di ipocalcemia sintomatica o di valori di iPTH <150 pg/mL.

Infine, nei 6 pazienti in cui non era somministrabile la vitamina D, è stato utilizzato solo il cinacalcet, secondo lo schema precedentemente descritto.

La terapia chelante del fosforo, rimasta sempre invariata, prevedeva supplementi di Ca (0.5-1.5 g/die) e chelanti del fosforo (Sevelamer da 1.6 a 8 g/die se Pi > di 6.0 nonostante 1.5 g/die di Calcio). In nessun paziente è stato utilizzato lantano, mentre l'idrossido di alluminio è stato utilizzato in basse dosi e per periodi limitati di tempo solo in caso di valori di Pi >7.5 nonostante la massima dose degli altri chelanti.

### PARAMETRI BIOCHIMICI E DEFINIZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

I livelli sierici di Ca, Pi, fosfatasi Alcalina (FAL) e iPTH, [dosato con un kit di seconda generazione (electro-

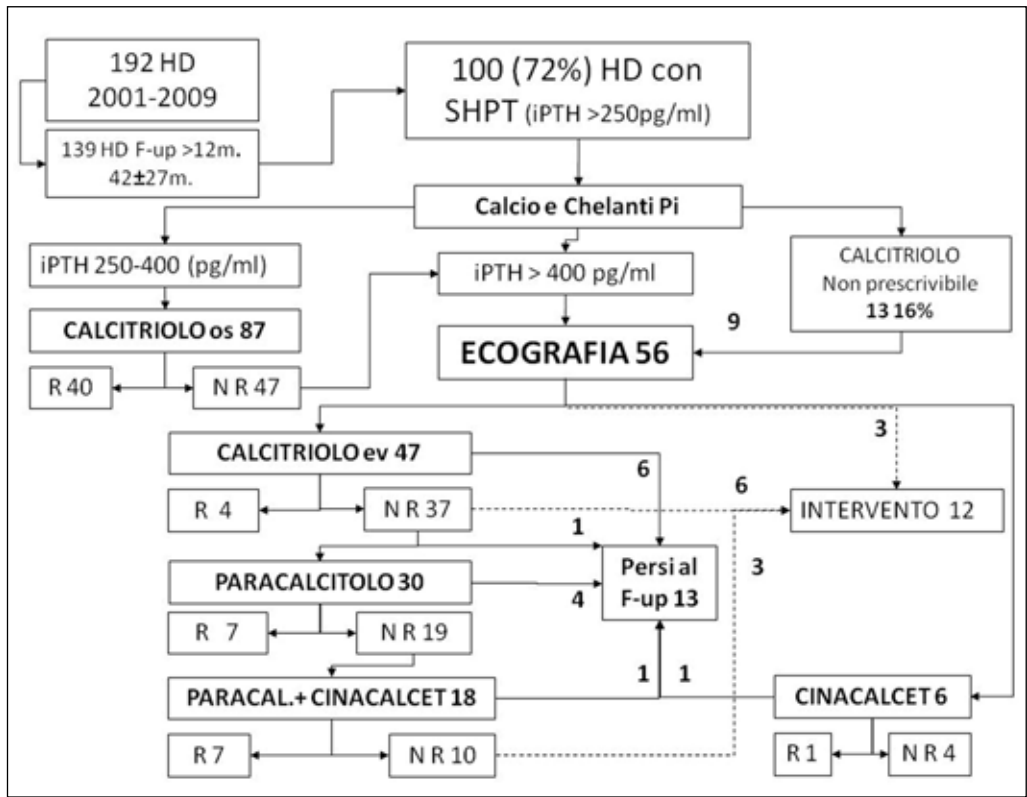


Fig. 2 - Algoritmo della risposta terapeutica dei 53 pazienti avviati a terapia con i nuovi farmaci. Nell'ambito di 100 pazienti con SHPT, sono stati valutati i pazienti non responders al calcitriolo orale (47) e quelli in cui non era somministrabile la vitamina D per elevati valori di fosforo (6). Tutti i pazienti avevano eseguito l'ecografia delle paratiroidi prima dell'ulteriore terapia.

chemiluminescence immunoassay, Roche Modular E 170®); range normalità 10-65 pg/mL], sono stati determinati mensilmente ed ogni 15 giorni nella fase di titolazione del cinacalcet. Durante la terapia con il cinacalcet, il dosaggio del iPTH è stato effettuato prima della dialisi (intervallo lungo) e dopo 12-18 ore dall'ultima assunzione del farmaco.

I pazienti sono stati classificati Responders (R) se il valore mediano di iPTH durante ciascuno step di terapia e follow-up risultava ≤300 pg/mL.

La paratiroidectomia è stata proposta se il paziente presentava valori di iPTH costantemente elevati (>800 pg/mL) per oltre sei mesi in presenza di ipercalcemia e/o iperfosforemia intrattabili. Indicazione assoluta all'intervento era la calcifilassi.

Nei casi di mancato consenso del paziente all'intervento o in presenza di elevato rischio operatorio, è stata proseguita la terapia medica.

**ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma MedCalc 11.1 per Windows<sup>XP</sup>. Le variabili continue sono state espresse come media ± deviazione standard e le variabili categoriche come frequenze. Il confronto di gruppi di medie o frequenze è stato

effettuato mediante i test più appropriati per tipo di variabile (*t-test*, ANOVA, *Student-Newman-Keuls post-hoc comparison*,  $\chi^2$  test). Le correlazioni lineari sono state valutate con il test di Pearson (variabili continue) o con il test di Spearman (variabili categoriche). È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$ .

Il valore predittivo della risposta al trattamento medico dei parametri biochimici ed ecografici è stato valutato con il metodo della curva sensibilità/specificità ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

**RISULTATI**

**Risposta terapeutica**

La Figura 2 mostra i risultati complessivi della strategia terapeutica adottata.

Calcitriolo ev: quarantuno su 47 HD avviati a terapia con calcitriolo ev hanno completato almeno 6 mesi di terapia (6 sono stati esclusi per trapianto). Di questi 41 pazienti, 4 (10%) sono risultati R e 37 NR. Dei 37 pazienti NR, 1 paziente è deceduto, 6 sono stati sottoposti a paratiroidectomia per la gravità del SHPT, ed i rimanenti sono stati avviati a terapia con paracalcitolo.

Paracalcitolo: ventisei su 30 HD candidati a terapia

**TABELLA II - PARAMETRI BIOCHIMICI (CA=CALCIO, PI=FOSFORO, IPTH, FALC=FOSFATASI ALCALINA) ALL'INIZIO DI CIASCUN CICLO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI RESPONDER (R) E NON RESPONDER (NR) AL TRATTAMENTO**

	Risposta Terapeutica	Ca (M±DS)	Pi (M±DS)	F. Alc (M±DS)	PTH (M±DS)
<b>INTERO CAMPIONE</b>					
46	NR = 25	9.5±0.7	6.5±2.1	311.2±145.9	829.4±304.5
	R = 21	9.2±0.5	5.4±1.9	303.4±117.9	577.3±180.1
	p	ns	ns	ns	<0.001
<b>CALCITRIOLO</b>					
41	NR = 37	9.4±0.6	5.6±1.7	300.4±140.9	688.4±268.7
	R = 4	9.2±0.8	5.9±2.3	340.6±160.2	508.5±44.3
	p	ns	ns	ns	0.001
<b>PARACALCITOLO</b>					
26	NR = 19	9.6±0.7	5.4±1.4	287.9±143.8	732.7±460.1
	R = 7	9.2±0.7	5.7±1.5	285.8±101.7	461.3±101.1
	p	ns	ns	ns	0.02
<b>PARACALCITOLO + CINACALCET</b>					
17	NR = 10	9.8±1	5.4±1.3	340.4±139.1	1039.8±497.5
	R = 7	9.4±0.7	6.5±1.6	249.4±91.6	529.1±129.2
	p	ns	ns	ns	0.007
<b>CINACALCET</b>					
5	5 (1R)	9.4±0.7	9.4±2.7	242.8±55.2	923±743.8

con paracalcitolo hanno completato almeno 6 mesi di terapia: 1 paziente è stato escluso per epilessia, 1 per effetti collaterali (vomito e vertigini durante infusione di paracalcitolo) e 2 per trasferimento in altro Centro. Dei 26 pazienti considerati, 7 (27%) sono risultati R e 19 NR ed avviati a successiva terapia.

**Paracalcitolo + Cinacalcet:** dei 17 HD che hanno concluso un periodo minimo di 6 mesi di terapia, 7 (41%) sono risultati R e 10 NR. Dei 10 NR, 7 hanno rifiutato l'intervento chirurgico (2 sono deceduti) e 3 sono stati paratiroidectomizzati.

**Cinacalcet:** cinque su 6 HD candidati a monoterapia con cinacalcet, hanno concluso 6 mesi di terapia ed un solo paziente ha ottenuto una riduzione dei parametri Ca/Pi e del iPTH, i rimanenti 4 sono risultati NR.

## PARAMETRI BIOCHIMICI

I valori di Ca, Pi, FAl e iPTH esaminati all'inizio di ciascun tipo di trattamento, non mostravano differenze statisticamente significative (Tab. II).

Il confronto dei parametri biochimici tra pazienti R e NR a ciascun tipo di trattamento ha mostrato una differenza statisticamente significativa solo per i valori di iPTH. Nessuna differenza è stata riscontrata dei parametri iniziali dei pazienti R ai vari tipi di terapia.

L'analisi della curva ROC ha dimostrato una buona sensibilità (86%), ma una bassa specificità (67%) della concentrazione del iPTH nel predire la risposta alla terapia medica per valori di *cut-off* ≤688 pg/mL [Area sotto la curva ROC (AUC) 0.70]. Infatti, livelli di iPTH iniziali anche molto elevati non sempre hanno escluso la possibilità di risposta al trattamento farmacologico.

L'analisi ROC dei valori di Ca, Pi e FAl dimostra una scarsa sensibilità e specificità diagnostica predittiva (AUC rispettivamente 0.61, 0.67 e 0.54) (Fig. 3a).

## PARAMETRI ECOGRAFICI

La Tabella III mostra i diversi parametri ecografici riscontrati nei pazienti R e NR.

Il numero di PTG evidenziate dalla US nei pazienti R

**TABELLA III** - PARAMETRI ECOGRAFICI INIZIALI DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI ALLA TERAPIA SEQUENZIALE SECONDO L'ALGORITMO MOSTRATO IN FIGURA 2. SCORES STRUTTURALI (S1-S3) E VASCOLARI (V1-V3) DELLA PTG MAGGIORE. L'INTERO CAMPIONE DI 46 PAZIENTI COMPRENDE 41 PAZIENTI AVVIATI A TERAPIA CON CALCITRIOLO E SUCCESSIVAMENTE A PARACALCITOLO E PARACALCITOLO+CINACALCET E 5 PAZIENTI AVVIATI IN PRIMA ISTANZA A MONOTERAPIA CON CINACALCET

	INTERO CAMPIONE		CALCITRIOLO		PARACALCITOLO		PARAC.+ CINACALCET	
	N=46		N=41		N=26		N=17	
	R=21	NR=25	R=4	NR=37	R=7	NR=19	R=7	NR=10
<b>DLM mm</b>	5.7±4	13.2±5	6.7±1.6	11±4.8	4.7±3.4	11.2±5.5	5.6±2.6	15.4±4.3
P	<0.0001		Ns		0.006		0.006	
<b>N° ptg mediana</b>	1	2	1.5	1	1	1	1	2
P	<0.02		ns		ns		0.01	
0 ptg	4	0	1	2	2	0	1	0
1 ptg	10	9	3	16	3	10	5	2
2 ptg	6	8	0	11	1	5	1	4
3-4 ptg	1 (0)	7 (4.3)	0	8	1	4	0	4
P	0.01		ns		ns		ns	
<b>Scores strutturali</b>								
S1	14	5	2	16	2	8	1	1
S2	3	6	1	6	5	3	6	1
S3	0	13	0	13	0	8	0	8
P	0.0001		Ns		0.004		0.004	
<b>Scores vascolari</b>								
V1	16	7	3	17	5	11	6	2
V2	1	13	0	14	0	6	0	6
V3	0	5	0	4	0	2	0	2
P	0.0001		ns (0.053)		0.01		0.01	

rispetto ai NR è risultato significativamente minore ( $\chi^2$  test  $p<0.01$ ).

Il DLM medio della PTG maggiore dei pazienti R era significativamente inferiore rispetto a quello dei NR (rispettivamente 5.7±4 e 13.2±5 mm  $p<0.0001$ ) ed è rimasta sostanzialmente invariata per qualsiasi tipo di trattamento.

Gli scores degli *eco-patterns strutturali e vascolari* dei pazienti R rispetto ai NR sono risultati significativamente inferiori ( $\chi^2$  test 0.0001). Nei pazienti R le PTG generalmente erano ipoecogene (S1) ed ipovascolarizzate (V1); mentre nei NR erano eterogeneo/nodulari (score S2/S3) e più vascolarizzate (score V2/V3).

L'analisi della curva ROC ha dimostrato un'elevata sensibilità (91%) e specificità (75%) del DLM nel predire la risposta a qualsiasi tipo di terapia medica per valori di *cut-off* ≤9 mm [Area sotto la curva ROC (AUC) 0.92]. Anche il numero di PTG e gli S e V sco-

res dimostrano una discreta capacità predittiva [PTG ≤1:AUC 0.7; S score <2:AUC 0.86; V score <2:AUC 0.85] (Fig. 3b).

I livelli di iPTH ed il DLM della paratiroide maggiore sono risultati significativamente correlati (Coefficiente di correlazione di Spearman 0.517,  $p<0.0001$ ) (Fig. 4).

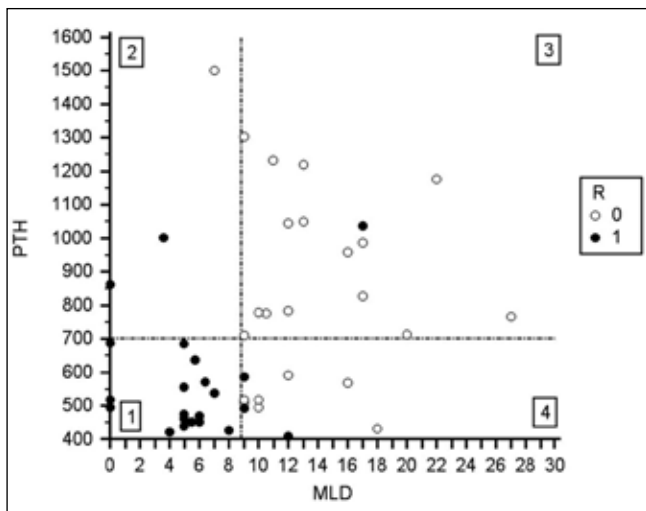
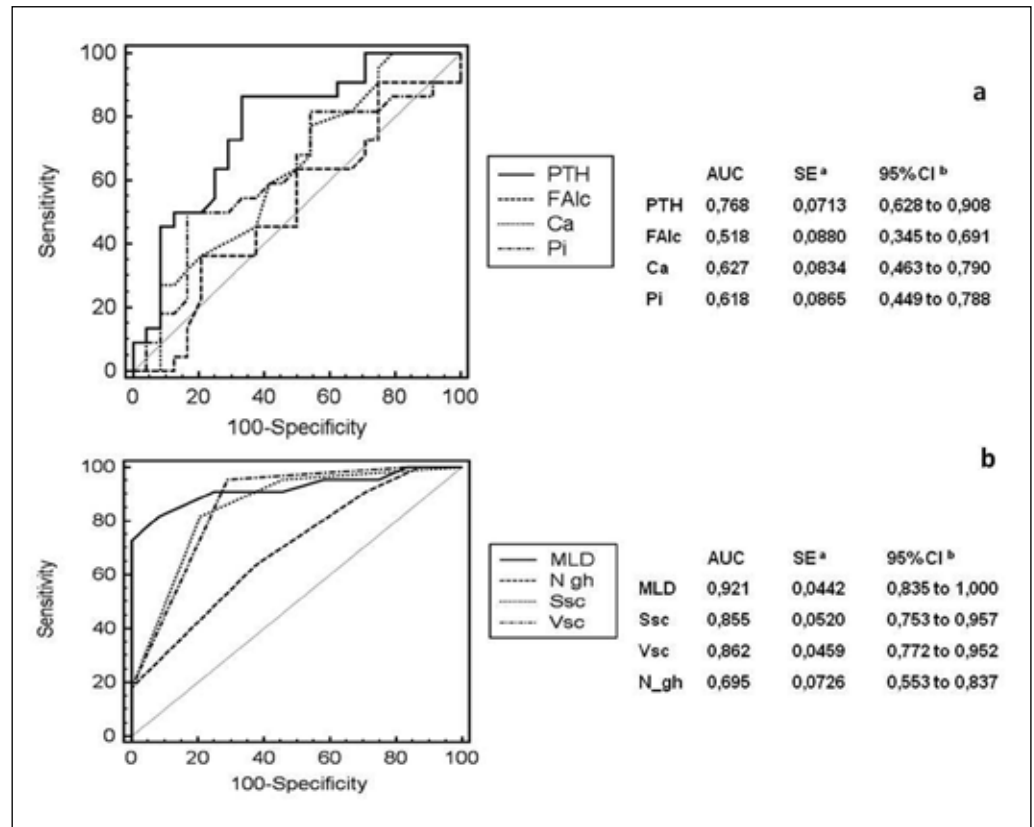
La Figura mostra che alcuni pazienti con valori iniziali di iPTH anche molto elevati (>1000 pg/mL), ma con DLM <9 mm sono risultati R; viceversa alcuni pazienti con valori di iPTH non particolarmente elevati (<700 pg/mL) ma con MLD >9mm sono risultati NR a qualsiasi tipo di trattamento.

#### PARAMETRI ECOGRAFICI ED ESAME ISTOLOGICO

Nei 12 pazienti sottoposti a paratiroidectomia l'esame istologico delle 41 PTG asportate ha dimostrato

**Fig. 3a** - Curve ROC (Receiver operating characteristic) dei parametri biochimici basali (Ca = Calcio, Pi = Fosforo, iPTH, FAlc = Fosfatasi Alcalina) dei 46 pazienti trattati. Il iPTH è il principale parametro, con discreta sensibilità (86%), ma bassa specificità (67%), nel predire la risposta al trattamento medico (cut-off  $\leq 688$  pg/ml). AUC= area sotto la curva, SE= errore standard, 95%CI= 95% indice di confidenza.

**Fig. 3b** - Curve ROC dei parametri ecografici (MLD = diametro longitudinale massimo, Ssc = Score strutturale, Vsc = Score Vascolare, N Gh = numero ghiandole). Il DLM della paratiroide maggiore è il migliore indice predittivo della risposta terapeutica (cut-off  $\leq 9$  mm sensibilità 91%, specificità 75%). Il numero delle PTG rispetto al DLM della ghiandola maggiore (anche se unica) è meno predittivo della risposta terapeutica ( $P < 0.006$ ).



**Fig. 4** - Correlazione lineare tra iPTH e diametro longitudinale massimo (MLD) della PTG maggiore nei 46 pazienti trattati. (Coefficiente di correlazione di Spearman 0,517,  $p < 0.0001$ ). Il diagramma è stato suddiviso in quadranti in base ai valori di cut-off del iPTH (688 pg/ml) e del DLM ( $< 9$  mm) ricavati dalle curve ROC. L'ecografia, indipendentemente dai valori iniziali di iPTH, dimostra che il 90% dei pazienti responders (cerchio nero) non presentavano PTG rilevabili o una PTG maggiore con MLD  $< 9$  mm (quadranti 1 e 2). Anche i pazienti con valori di iPTH non particolarmente elevati ma con MLD  $> 9$  mm (quadrante 4), sono risultati non responders al trattamento (cerchio bianco).

una significativa correlazione tra DLM ecografico ed istologico ( $p < 0.0001$ ).

L'esame istologico ha dimostrato la presenza d'iperplasia nodulare nel 90% delle ghiandole con DLM  $> 9$  mm e con V e S score  $\geq 2$ . Inoltre si è dimostrata una significativa correlazione positiva (Coefficiente di Spearman 0.517  $p < 0.0001$ ) tra DLM ed il tipo di iperplasia (diffusa, micro- e macro-nodulare) classificata secondo Tominaga et al. (5).

## DISCUSSIONE

Il presente studio riporta i risultati della terapia con i nuovi farmaci per il SHPT in 53 HD, nei quali era stato preliminarmente valutato il grado ecografico di accrescimento delle PTG.

Il paracalcitolo è risultato più efficace rispetto al calcitriolo. Infatti, il 27% dei pazienti NR al calcitriolo ev sono risultati R al paracalcitolo ( $\chi^2$  test  $p < 0.02$ ). Questo risultato potrebbe dipendere dalla stimolazione selettiva da parte del paracalcitolo dei VDR delle cellule paratiroidi rispetto a quelle intestinali ed ossee con conseguente minore effetto ipercalcemizzante ed iperfosforemizzante (23). Nella nostra esperienza, infatti, la dose mediana di calcitriolo ev (circa 3  $\gamma$ /

sett.) utilizzabile mantenendo valori di Ca e Pi nei limiti consigliati, non è risultata particolarmente elevata essendo stata frequente la riduzione o la sospensione della dose somministrata. Al contrario la dose mediana di paracalcitolo (circa 12.5  $\gamma$ /sett.) era più alta con rarissime interruzioni del trattamento.

L'associazione cinacalcet/paracalcitolo è risultata ancora più efficace permettendo di ottenere un adeguato controllo dei valori di iPTH nel 41% dei pazienti NR al paracalcitolo. Questo effetto sinergico da noi osservato, in linea con più ampie e recenti casistiche (24), potrebbe dipendere dalla reciproca attivazione dei VDR e CaSR da parte del cinacalcet e vitamina D (25). Tuttavia il trattamento con paracalcitolo e cinacalcet è risultato efficace solo nel 20% dei nostri pazienti con SHPT più grave (iPTH >800 pg/mL) in analogia con quanto riportato in più ampie casistiche (22-25%) (19, 26). Abbiamo potuto verificare che tutti questi pazienti NR mostravano almeno una PTG con DLM >9 mm.

È stato suggerito che in forme avanzate di SHPT questa associazione di farmaci potrebbe offrire un'opportunità terapeutica da riservare, comunque, solo ai pazienti particolarmente anziani e ad elevato rischio chirurgico (27).

I nuovi farmaci sono risultati quindi più efficaci della terapia convenzionale del SHPT, tuttavia lo studio ecografico del grado di accrescimento ghiandolare - espresso soprattutto dal DLM e dagli eco-patterns della PTG maggiore, più che dal numero di PTG - ci ha permesso di dimostrare che il cut-off della risposta al trattamento convenzionale sia rimasto invariato anche per i nuovi farmaci. Infatti, la dimostrazione di almeno una PTG con DLM >9 mm (AUC 0.92), iperecogena disomogenea o nodulare (SS 2 e 3) (AUC 0.86) ed ipervascolarizzata (VS 2 e 3) (AUC 0.86), ha predetto con elevata sensibilità e specificità la scarsa responsività a qualsiasi tipo di trattamento, indipendentemente dal valore iniziale di iPTH. Questa osservazione, già riportata nei pazienti trattati con calcitriolo (8, 9, 13) e maxicalcitolo (10, 12), sembra confermata anche per la terapia con paracalcitolo e cinacalcet. Rimane ancora da stabilire se una terapia più prolungata con cinacalcet possa migliorare i risultati terapeutici sino ad ora riportati ed arrestare l'evoluzione della iperplasia ghiandolare o addirittura farla regredire. Al momento non sono numerosi gli studi prospettici che hanno valutato, mediante ecografia, gli effetti del cinacalcet sulla HN ed i risultati sono ancora discordanti (28-31).

L'analisi della nostra esperienza presenta i limiti di uno studio retrospettivo non randomizzato, e sono necessari studi prospettici su più ampie casistiche per confermare i criteri di cut-off ecografici predittivi della risposta ai nuovi farmaci. In ogni caso riteniamo che, anche dopo l'introduzione dei nuovi farmaci, la US delle PTG può fornire dati integrativi dei parametri clinici e biochimici contribuendo ad una più precisa e tempestiva stadiazione del SHPT, utile in particolar modo nel paziente candidato a trapianto renale.

## RIASSUNTO

*Nell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) degli emodializzati (HD) l'ecografia (US) valuta il grado di iperplasia delle paratiroidi (PTG), suggerendo alcuni criteri di cut-off della terapia medica convenzionale. Questi criteri sono validi anche per i nuovi farmaci? Il presente studio retrospettivo valuta la risposta terapeutica in relazione al grado ecografico della iperplasia paratiroidea.*

*Sono stati valutati 53 HD affetti da SHPT (iPTH>400 pg/mL): 47, non responders (NR) al calcitriolo orale, trattati con una terapia articolata in 3 step (1° calcitriolo ev, 2° paracalcitolo ev, 3° paracalcitolo e cinacalcet), ciascuno della durata minima di 6 mesi, e 6 trattati solo con cinacalcet. Prima della terapia tutti hanno eseguito la US che ha determinato il numero di PTG (n°PTG), il diametro longitudinale massimo (DLM), lo score strutturale (SS) e vascolare (VS) della PTG maggiore. I pazienti con valore mediano di iPTH <300 pg/mL nel corso della terapia/follow-up, sono stati considerati responders (R). Sono stati confrontati i parametri US dei pazienti R e NR.*

*Quattro (10%) pazienti erano R al calcitriolo ev; 7 R (27%) al paracalcitolo; 7 R (41%) al paracalcitolo associato al cinacalcet; 1 R (20%) al cinacalcet in monoterapia. La ROC curve analysis ha dimostrato che il DLM (<9 mm), il n°PTG ( $\leq 1$ ), lo SS e VS (<2) predicono la risposta a qualsiasi tipo di terapia.*

*I nuovi farmaci permettono un migliore controllo dei valori di iPTH, tuttavia i parametri US predittivi della scarsa risposta al trattamento medico, descritti per la terapia convenzionale, risultano invariati anche per i nuovi farmaci.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.



## BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
2. Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (5 Suppl. 2): 34-8.
3. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006; (102): S3-7.
4. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indication and procedure of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 44-7.
5. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka K, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and Indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 78-86.
6. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-43.
7. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 403-11.
8. Indridason OS, Heath H 3rd, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50: 1663-71.
9. Onoda N, Kurihara S, Sakurai Y, et al. Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 3): iii34-7.
10. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (5): 391-5.
11. Kato N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulse-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 465-8.
12. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2613-21.
13. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, et al. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2008; 28: 589-97.
14. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical practice guideline for management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Aph Dial* 2008; 12: 514-25.
15. Messa P, Brancaccio D, Canavese C, et al. Linee Guida osteodistrofia renale. *G It Nefrol* 2003; (20) S-24: S83-95.
16. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
17. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-7.
18. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-71.
19. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-800.
20. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5 Suppl. 5): S45-50.
21. Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. *Drugs* 2007; 67 (14): 1981-98.
22. Cozzolino M, Galassi A, Gallieni M, Brancaccio D. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: the role of paricalcitol. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6 (2): 148-53.
23. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-90.
24. Block GA, Zeig S, Sugihara J, et al. TARGET Investigators. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2311-8.
25. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1390-5.
26. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. KRN1493 study group. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorous and calcium level in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 328-35.
27. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (6): 801-13.
28. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract* 2010; 114 (3): c187-93.
29. Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, et al. Can cinacalcet replace parathyroid intervention in severe secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2009; 13 (Suppl. 1): S20-7.
30. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 982-9.
31. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, et al. Parathyroid gland ultrasound patterns and biochemical findings after one-year cinacalcet treatment for advanced secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 178-85.