

# UTILIZZO DEL CINACALCET NELLA PRATICA CLINICA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: ANALISI DEI DATI ITALIANI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE ECHO

**Fabio Malberti<sup>1</sup>, Alberto Albertazzi<sup>2</sup>, Giacomo Garibotto<sup>3</sup>, Sergio Papagni<sup>4</sup>, Elvira Sicurezza<sup>5</sup>, Fabio Gambini<sup>6</sup>, Carmela Piccolo<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona

<sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Policlinico di Modena, Modena

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

<sup>4</sup>Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Centro Dialisi C.B.H. di Bisceglie, Bisceglie (BT)

<sup>5</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

<sup>6</sup>Amgen Dompé SpA, Milano

## Use of cinacalcet in clinical practice for the treatment of secondary hyperparathyroidism: analysis of the italian data of the ECHO study

*Several studies have shown that, compared with standard therapy, cinacalcet reduces parathyroid hormone (PTH) as well as calcium and phosphorus levels in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). The ECHO study evaluated cinacalcet use in actual clinical practice.*

*ECHO enrolled 1865 patients treated with cinacalcet at 187 sites in 12 European countries. In Italy 263 patients were enrolled at 20 sites. The primary objective of the study was to evaluate K/DOQI target achievement in SHPT dialysis patients after the introduction of cinacalcet. Patients on cinacalcet treatment between July 2005 and October 2006 were enrolled and data were collected from 6 months prior to starting cinacalcet up to 12 months after. No treatment algorithm was provided to the investigators. Italian patients had suboptimally controlled SHPT at baseline according to K/DOQI targets (median PTH 760 pg/mL, P 5.4 mg/dL, Ca 9.7 mg/dL). After 1 year of cinacalcet treatment a reduction of PTH (-53.4%), Ca (-7.3%), P (-4.6%) and Ca x P (-14.4%) was observed. The proportion of patients that reached the K/DOQI targets after 1 year of cinacalcet treatment was higher compared to baseline for all parameters (PTH 32% vs 5%; Ca 48% vs 35%; P 59% vs 55%, Ca x P 82% vs 64%).*

*The Italian ECHO data show that cinacalcet treatment increases the proportion of patients achieving the K/DOQI targets for PTH, Ca, P and Ca x P, confirming the effectiveness of cinacalcet in clinical practice in Italy. These findings are consistent with the phase III study results on cinacalcet use in dialysis patients in Europe.*

Conflict of interest: F.M., A.A., G.G. and S.P. report no conflict of interest. F.G. and C.P. are employees of Amgen Dompé SpA.

Financial support: There has been no financial support for the article.

### KEY WORDS:

Calcimimetic,  
Cinacalcet,  
Secondary  
hyperparathyroidism,  
Clinical practice,  
Observational  
study,  
K/DOQI targets

### PAROLE CHIAVE:

Calcimimetico,  
Cinacalcet,  
Iperparatiroidismo secondario,  
Pratica clinica,  
Studio osservazionale,  
Target K/DOQI

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Fabio Malberti  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Azienda Ospedaliera Istituti  
Ospitalieri di Cremona  
Largo Priori 1  
26100 Cremona  
e-mail: f.malberti@ospedale.cremona.it

## INTRODUZIONE

L'iperparatiroidismo secondario (SHPT) è una complicanza frequente dell'insufficienza renale cronica ed è caratterizzato da un innalzamento dei livelli di paratormone (PTH) e da alterazioni del metabolismo del calcio (Ca), del fosforo (P) e della vitamina D (1, 2). L'innalzamento dei livelli del calcio e del fosforo può associarsi a calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli e a un'aumentata incidenza di fratture (3, 4, 5). Dati epidemiologici mostrano una significativa correlazione tra elevati livelli di PTH, Ca e P e mortalità e morbilità nei pazienti dializzati (6, 7, 8). Alla luce di ciò, la *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/K/DOQI™ [K/DOQI™]) raccomanda, per i pazienti in dialisi, i seguenti livelli *target*: PTH 150-300 pg/mL (15.9-31.8 pmol/L), calcemia totale corretta 8-4-9.5 mg/dL (2.10-2.37 mmol/L), fosforemia 3.5-5.5 mg/dL (1.13-1.78 mmol/L), prodotto calcio x fosforo <55 mg<sup>2</sup>/mL<sup>2</sup> (<4.4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) (9). Il raggiungimento e il mantenimento nel tempo di tali *target* sono fattori predittivi di sopravvivenza nei pazienti in dialisi (10); tuttavia, è stato osservato che solo il 5% circa dei pazienti emodializzati raggiunge contemporaneamente i quattro *target* consigliati dalle linee guida K/DOQI™ (11).

La terapia convenzionale per la gestione dell'SHPT include supplementi di calcio, restrizione dell'apporto dietetico di fosforo, utilizzo di chelanti del fosforo e impiego di metaboliti attivi della vitamina D e, nei casi non controllabili con la terapia medica, la paratiroidectomia (12). Tuttavia, i supplementi di calcio e i chelanti del fosforo a base di calcio possono indurre un'ipercalcemia, soprattutto quando associati a metaboliti della vitamina D, che aumentano l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo. Una percentuale significativa di pazienti trattati con la terapia *standard* presenta ipercalcemia e iperfosforemia, fattori che favoriscono l'insorgenza di calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli (13). Lo sviluppo dell'ipercalcemia o dell'iperfosforemia rende spesso necessario ridurre o interrompere il trattamento con vitamina D attiva e ciò comporta il rischio di perdita del controllo biochimico dell'SHPT e di progressione della malattia (12).

Il cinacalcet è un attivatore allosterico dei recettori del calcio e, a livello paratiroideo, aumenta la sensibilità al calcio extracellulare (14). Il cinacalcet è in grado di sopprimere la secrezione e la sintesi di PTH, riducendo contemporaneamente la calcemia (14). Ciò ha consentito un approccio alternativo al trattamento dell'SHPT e ha permesso un più facile raggiungimento dei *target* raccomandati dalle Linee Guida K/DOQI™ per il metabolismo calcio-fosfori-

co, come documentato in diversi studi controllati e randomizzati (15, 16).

Vi sono poche informazioni circa l'utilizzo del cinacalcet nella pratica clinica quotidiana e sul suo impatto sui parametri del metabolismo minerale. Per tale motivo è stato condotto lo studio ECHO (*Evaluation of the Clinical use of cinacalcet in Haemodialysis and peritoneal dialysis patients, an Observational study*), che, grazie al suo carattere osservazionale, ha consentito la valutazione dell'utilizzo e dell'efficacia del cinacalcet nella pratica clinica quotidiana in 1865 pazienti dializzati in 187 centri in 12 Paesi europei (17).

Scopo dello studio è l'analisi dei dati della coorte italiana e il confronto con i risultati ottenuti nella popolazione complessiva europea.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Nello studio ECHO sono stati arruolati i pazienti in trattamento dialitico cronico affetti da SHPT, ai quali era stato somministrato il cinacalcet (Mimpara®, Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) nel periodo tra il Luglio del 2005 e l'Ottobre del 2006.

### Disegno dello studio

Lo studio ECHO è uno studio osservazionale, multicentrico, parzialmente retrospettivo e prospettico. Lo studio è costituito da due periodi di raccolta dati: un primo periodo retrospettivo, relativo ai sei mesi precedenti l'inizio della terapia con cinacalcet, quando i pazienti erano in trattamento con la terapia *standard* (chelanti del fosforo e/o vitamina D), e un secondo periodo, che segue alla somministrazione di cinacalcet, della durata di 12 mesi, che poteva essere parzialmente prospettico o retrospettivo, a seconda del momento in cui il paziente veniva arruolato (17).

Nel corso dello studio non è stato fornito alcun algoritmo di trattamento e la decisione di iniziare la terapia con cinacalcet è stata presa sulla base della valutazione clinica del singolo paziente. Lo studio non prevedeva esami o visite aggiuntivi rispetto a quelli effettuati nel corso della normale gestione clinica del paziente.

Sono stati raccolti i seguenti dati demografici e clinici: età, sesso, razza, eziologia dell'insufficienza renale, comorbilità, età dialitica, tipo e schema di dialisi, eventuale precedente trapianto renale ed eventuale precedente paratiroidectomia. Venivano analizzati i seguenti parametri di laboratorio: PTH, P, Ca e albuminemia. Sono stati, inoltre, raccolti i dati relativi alla terapia con chelanti del fosforo e vitamina D, alla concentrazione di calcio nel dialisato, alle

ospedalizzazioni e a eventuali reazioni avverse.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti che raggiungeva i *target* K/DOQITM per il PTH e per il prodotto Ca x P dopo 12 mesi dall'inizio della terapia con cinacalcet rispetto al periodo basale. Gli endpoints secondari erano: a) la percentuale di pazienti che raggiungevano i *target* K/DOQITM per iPTH, Ca, P e prodotto Ca x P, dopo 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia con cinacalcet, b) la percentuale di pazienti che hanno mantenuto ciascun *target* K/DOQITM nei 12 mesi successivi all'inizio della terapia con cinacalcet e c) la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una riduzione dei livelli di iPTH pari ad almeno il 30% del valore basale. La sicurezza e la tollerabilità del cinacalcet sono state valutate per tutta la durata dello studio.

### Analisi statistica

Il disegno dello studio ECHO, come in genere avviene per gli studi osservazionali, non prevedeva la conduzione di un confronto statistico formale. Pertanto, l'analisi statistica eseguita è di tipo descrittivo. La popolazione analizzata comprende tutti i pazienti della coorte italiana in terapia con cinacalcet. Per le variabili continue sono state utilizzate misurazioni di tipo descrittivo quali media, deviazione *standard* (DS), mediana e intervallo interquartile (IQR). Per le variabili categoriche sono stati riportati il numero e la percentuale dei pazienti in ciascuna categoria con un intervallo di confidenza del 95%.

Per eliminare i dati incongruenti, i valori al di fuori dei seguenti intervalli sono stati esclusi dall'analisi: calcitriolo 0-15 µg/settimana, paracalcitolo 0-50 µg/settimana, chelanti 0-15000 mg/die (0-10000 mg/die se a base di calcio), calcio nel dialisato 0-20 mg/dL, iPTH 10-12000 pg/mL, calcio corretto 5-14 mg/dL, calcio ionizzato 4.4-5.2 mg/dL, fosforo 2-10 mg/dL, albumina 1-20 g/L. Non sono state raccolte informazioni sull'introito di calcio con la dieta. Per una descrizione dettagliata dell'analisi statistica si rimanda allo studio di Urena P et al. (17).

## RISULTATI

Sono stati arruolati 263 pazienti in 20 centri italiani. L'età media all'inizio della terapia con cinacalcet era 60±14 anni (Tab. I). L'86% dei pazienti italiani era in trattamento emodialitico e il 14% in dialisi peritoneale. Nella Tabella I sono riassunte le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

Nella Tabella II sono riportate le terapie concomitanti in condizioni basali. All'inizio della terapia con cinacalcet, il 68.8% dei pazienti era trattato con metaboliti at-

**TABELLA I** - CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI ITALIANI (N. = 263)

<b>Età (Media±DS)</b>	<b>60±14 anni</b>
<i>Range</i>	(21-89)
<b>Maschi</b>	<b>154 (59%)</b>
<b>Anamnesi per diabete</b>	<b>14%</b>
<b>Anamnesi per patologie cardiovascolari</b>	<b>43%</b>
<b>Emodialisi (HD)</b>	<b>n. 226 (86%)</b>
Durata (Media±DS)	110±93 mesi
• <1 anno	19 (8%)
• 1-5 anni	72 (32%)
• >5 anni	135 (60%)
<b>Dialisi peritoneale (DP)</b>	<b>n. 37 (14%)</b>
Durata (Media±DS)	35±50 mesi
• <1 anno	11 (30%)
• 1-5 anni	21 (57%)
• >5 anni	5 (14%)
<b>Progresso trapianto renale</b>	<b>41 (16%)</b>
<b>In lista trapianto</b>	<b>66 (25%)</b>
<b>Pregressa paratiroidectomia</b>	<b>18 (7%)</b>

**TABELLA II** - TERAPIA CON METABOLITI DELLA VITAMINA D E CON CHELANTI DEL FOSFORO IN CONDIZIONI BASALI

	<b>Numero pazienti (%)</b>
<b>Vitamina D</b>	<b>181 (68.8%)</b>
• Orale*	71 (27.0%)
• Endovena**	110 (41.8%)
<b>Chelanti del fosforo</b>	<b>231 (97.8%)</b>
• Contenenti calcio	54 (20%)
• Sevelamer	172 (65%)
• Contenenti alluminio	73 (27%)
• Carbonato di lantanio	1 (<1%)
<b>In associazione:</b>	
• Calcio e sevelamer	22 (8%)
• Calcio e alluminio	9 (3%)
• Sevelamer e alluminio	38 (14%)

\* Vitamina D orale: calcitriolo.

\*\* Vitamina D endovena: calcitriolo, paracalcitolo.

tivi della vitamina D e il 97.8% con chelanti del fosforo.

La Tabella III riassume i parametri biochimici basali complessivi e stratificati per livelli di PTH. All'inizio della terapia con cinacalcet, i pazienti presentavano un iperparatiroidismo non controllato con un valore mediano di iPTH di 760 pg/mL (IQR 491.1188). Nella Figura 1 è riportato l'andamento dei valori mediani di PTH, Ca e P nel corso dello studio. Il valore mediano di iPTH, che mostrava una tendenza all'aumento nei 6 mesi precedenti la terapia con cinacalcet, dimi-

**TABELLA III - PARAMETRI BIOCHIMICI BASALI [MEDIANA (IQR)] DEI PAZIENTI DELLA COORTE ITALIANA, SUDDIVISI IN SOTTOGRUPPI PER LIVELLI DI iPTH BASALE. PER IL CONFRONTO SONO RIPORTATI ANCHE I DATI BIOCHIMICI DELLA POPOLAZIONE COMPLESSIVA EUROPEA CHE HA PARTECIPATO ALLO STUDIO (17)**

	Popolazione	Corte	Sottogruppi per valore basale di		
	n=1865	n=259	300-499 (n=55)*	500-800 (n=71)*	>800 (n=121)*
iPTH [pg/mL]	721 (506, 1050)	760 (491, 1188)	386 (347, 459)	634 (572, 724)	1213 (964, 1643)
Ca x P [mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> ]	56 (46, 67)	51 (43, 61)	53 (46, 60)	51 (43, 58)	50 (43, 61)
Ca [mg/dL]	9.6 (9.1, 10.4)	9.7 (9.1, 10.3)	9.8 (9.1, 10.3)	9.4 (9.2, 10)	9.8 (9.1, 10.4)
P [mg/dL]	5.9 (4.9, 6.8)	5.4 (4.5, 6.3)	5.2 (4.8, 6.0)	5.4 (4.6, 6.3)	5.3 (4.5, 6.4)

IQR = Range interquartile.

\* I pazienti con valore basale di PTH non disponibile o con PTH al basale inferiore a 300 pg/mL non sono stati inclusi in nessun sottogruppo.

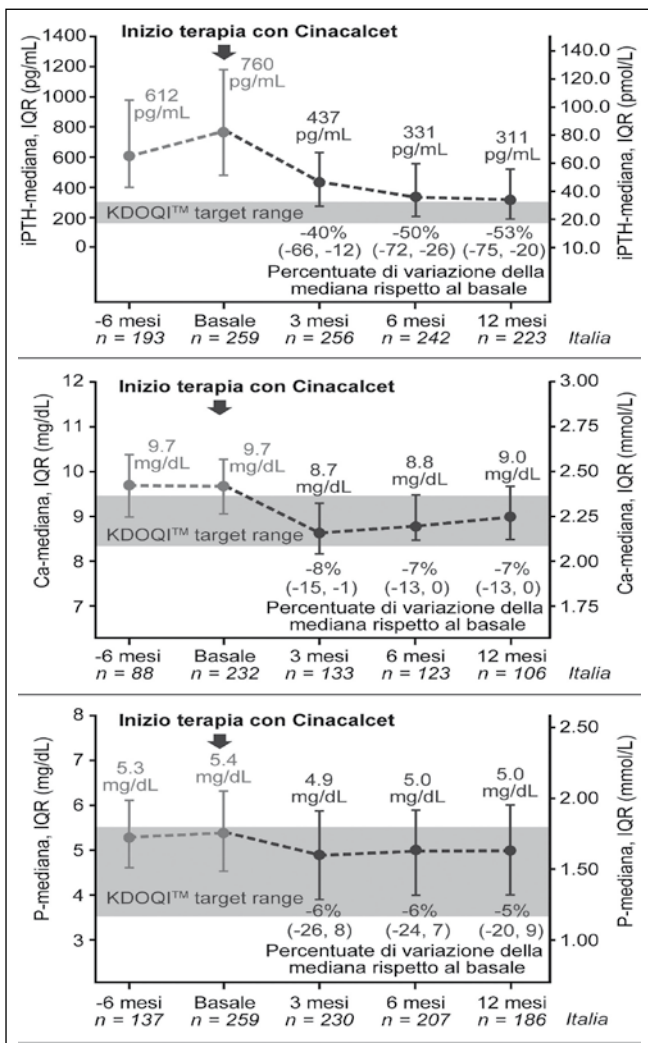


Fig. 1 - Andamento dei valori mediани di PTH, calcio e fosforo nel corso dello studio.

nuiva progressivamente dopo l'inizio del trattamento fino a raggiungere, dopo 12 mesi, una riduzione del 53.4% rispetto al basale. La calcemia corretta, immutata nei sei mesi precedenti l'inizio della terapia

con cinacalcet, si riduceva tra il 7% e l'8% rispetto al valore basale dopo 3, 6 e 12 mesi di terapia, mentre la riduzione del valore mediano di fosforo era rispettivamente del 5.9%, del 6.2% e del 4.6%.

Il raggiungimento contemporaneo dei target K/DOQI™ per iPTH e per il prodotto Ca x P, che costituiva l'endpoint primario dello studio, osservato nel 3% dei pazienti in condizioni basali, veniva raggiunto nel 23% dei pazienti dopo 6 e 12 mesi.

Una riduzione dei livelli di PTH maggiore del 30% rispetto al basale si osservava nel 71% e nel 69% dei pazienti dopo 6 e 12 mesi di terapia con cinacalcet.

Nella Figura 2 è riportata la distribuzione dei pazienti per quanto riguarda il raggiungimento dei target K/DOQI™ per PTH, Ca e P. La percentuale dei pazienti che raggiungevano il target K/DOQI™ per il PTH aumentava durante il periodo di trattamento con cinacalcet passando dal 5% (basale) al 32% (fine dello studio). Anche la percentuale dei pazienti che raggiungevano il target K/DOQI™ per il calcio aumentava sensibilmente durante il periodo del trattamento (dal 35%, in condizioni basali, al 59% e al 48% dopo 6 e 12 mesi). Il 59% dei pazienti aveva una fosforemia in target al termine dello studio (vs 55% basale).

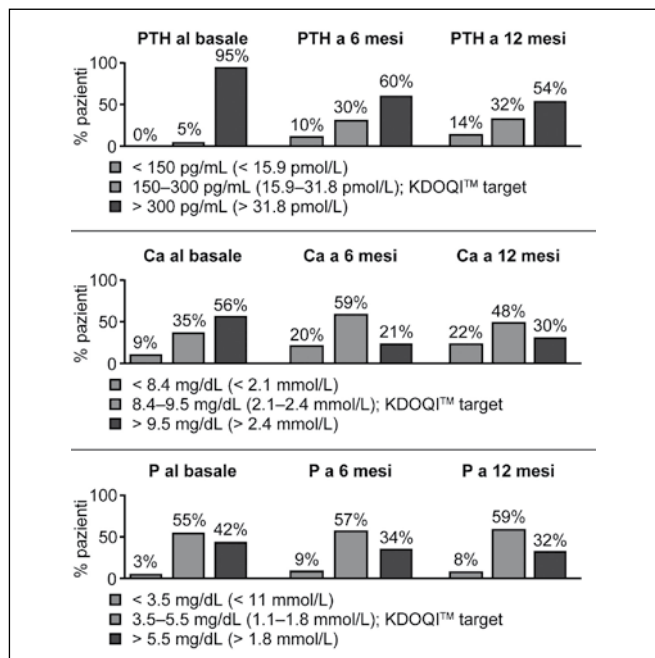
La dose media (±DS) di cinacalcet utilizzata alla fine dello studio era 44 (±30) mg/die (mediana 30 mg/die). Nei pazienti che non raggiungevano il target K/DOQI™ per il PTH, il dosaggio mediano di cinacalcet era di 30 mg/die nei casi di SHPT lieve (PTH basale tra i 300 e i 500 pg/mL) e di 60 mg/die nei casi moderati/gravi (PTH >500 pg/mL) (Tab. IV).

La percentuale dei pazienti trattati con metaboliti attivi della vitamina D rimaneva costante per tutta la durata dello studio (68.8% basale e 66.5% a fine studio) (Tab. II e Fig. 3). Il dosaggio medio di calcitriolo per via endovenosa si riduceva da 3.9 a 3 µg/settimana dopo 12 mesi, mentre il dosaggio del calcitriolo orale aumentava da 2.4 a 2.7 µg/settimana (Tab. V).

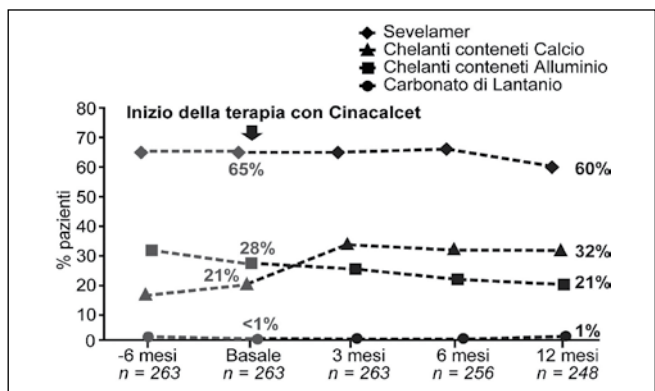
A fine studio, si riducevano lievemente sia la percentuale dei pazienti trattati con sevelamer (60% vs

**TABELLA IV - TITOLAZIONE DEL CINACALCET NELLA PRATICA CLINICA: DOSE MEDIANA DI CINACALCET (MG/DIE) IN RELAZIONE CON IL RAGGIUNGIMENTO DEI TARGET K/DOQI™ A 12 MESI E CON I LIVELLI DI PTH BASALI**

	Dose mediana di cinacalcet (mg/die)		
Sottogruppi per PTH basale [pg/mL]	300-499 (n=47)	500-800 (n=58)	>800 (n=105)
Pazienti che raggiungevano il target K/DOQI™ (iPTH 150-300 pg/mL) a 12 mesi	30 n=17 (36%)	30 n=20 (34%)	30 n=23 (22%)
Pazienti che non raggiungevano il target K/DOQI™ (iPTH >300pg/mL) a 12 mesi	30 n=18 (38%)	60 n=31 (53%)	60 n=67 (64%)

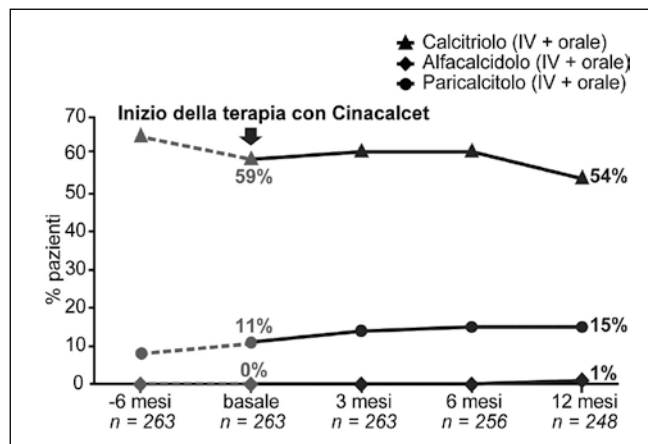


**Fig. 2 - Raggiungimento dei target K/DOQI™ per PTH, Ca e P durante lo studio: distribuzione percentuale dei pazienti in relazione ai vari range di PTH, calcemia corretta e fosforemia. Per la calcemia sono riportati solo i dati di quei pazienti che, nel follow-up, disponevano del dato di calcemia corretta per l'albuminemia.**



**Fig. 4 - Distribuzione dei pazienti in relazione all'uso dei chelanti del fosforo nel corso dello studio.**

65% basale) (Fig. 4) sia il dosaggio medio utilizzato (4658 mg/die vs 5005 mg/die basale) (Tab. V).



**Fig. 3 - Distribuzione dei pazienti in relazione all'uso dei metaboliti della Vitamina D nel corso dello studio.**

Al contrario, la percentuale dei pazienti trattati con chelanti contenenti calcio aumentava a fine studio (32% vs 21% basale) (Fig. 4), così come aumentava il dosaggio medio utilizzato (2161 mg/die a fine studio vs 1852 mg/die basale) (Tab. V).

L'utilizzo di chelanti a base di alluminio si riduceva a fine studio (21% vs 28% basale) (Fig. 4), mentre la dose media rimaneva pressoché invariata (Tab. V).

In totale, 28 pazienti (10.6%) uscivano dallo studio prima del 12° mese. Dieci pazienti (3.8%) decedevano durante lo studio. Dopo 12 mesi di follow-up, 50 pazienti (19%) avevano interrotto il trattamento con cinacalcet e le cause più frequenti dell'interruzione del trattamento erano: un'eccessiva soppressione dei livelli di PTH (6%), il trapianto renale (5%), un'intolleranza gastrica (nausea, vomito, 3%) e la non compliance (3%). Durante lo studio, si sono osservate 2 reazioni avverse serie (ulcera peptica emorragica), mentre le reazioni avverse non serie più frequenti sono state il vomito (7.2% dei pazienti) e la nausea (2.7%).

## DISCUSSIONE

Lo studio ECHO fornisce interessanti informazioni sulla modalità di gestione dei pazienti con SHPT e

**TABELLA V** - DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI NELLE VARIE TERAPIE CONCOMITANTI: DOSI MEDIE (DS)

	Basale N=263	12 mesi N=248
Calcitriolo ev ( $\mu\text{g}/\text{settimana}$ )	n=79 (30%) 3.9 (1.7)	n=44 (18%) 3.0 (1.1)
Calcitriolo orale ( $\mu\text{g}/\text{settimana}$ )	n=67 (25%) 2.4 (1.3)	n=84 (34%) 2.7 (1.5)
Paracalcitolo ev ( $\mu\text{g}/\text{settimana}$ )	n=28 (11%) 20.0 (12.5)	n=35 (14%) 17.3 (11.2)
Alfacalcidolo ev ( $\mu\text{g}/\text{settimana}$ )	n=0	n=1 (<1%) 1.0
Alfacalcidolo orale ( $\mu\text{g}/\text{settimana}$ )	n=0	n=1 (<1%) 1.8
Chelanti contenenti calcio (mg/die)	n=54 (21%) 1852 (1218)	n=80 (32%) 2161 (1286)
Sevelamer (mg/die)	n=170 (65%) 5005 (2219)	n=148 (60%) 4658 (2273)
Chelanti contenenti alluminio (mg/die)	n=67 (25%) 2238 (1684)	n=52 (21%) 2279 (1413)
Carbonati di lantanio (mg/die)	n=1 (<1%) 750	n=3 (1%) 1967 (407)

sull'utilizzo del cinacalcet in Europa (17).

Analogamente a quanto dimostrato nella popolazione totale studiata, i dati italiani mostrano che, nel contesto della pratica clinica quotidiana, il trattamento con cinacalcet aumenta la percentuale dei pazienti in dialisi con SHPT che raggiungono i *target* K/DOQI™ per tutti e quattro i parametri del metabolismo minerale considerati.

I pazienti italiani, così come la popolazione totale, presentavano valori basali di PTH non controllati [mediana 760 pg/mL (coorte italiana) vs 721 pg/mL (popolazione totale)], malgrado il trattamento con la terapia convenzionale. Solo il 5% dei pazienti italiani e il 4% della popolazione totale dello studio erano, in condizioni basali, nell'intervallo previsto dai *target* K/DOQI™ per il PTH. Anche i valori del calcio non erano sufficientemente controllati dalla terapia *standard* e una considerevole proporzione di pazienti non rientrava nei *target* K/DOQI™ (65% nella coorte italiana vs 60% nella popolazione generale). La fosforemia, nella coorte dei pazienti italiani, risultava controllata meglio se confrontata con la popolazione generale dello studio (55% dei pazienti italiani nel *target* vs 39% della popolazione totale). Alla fine dello studio, una percentuale maggiore di pazienti in Italia raggiungeva i *target* K/DOQI™ per il PTH (32% vs 28% della popolazione totale) e per il fosforo (59% vs 48%). Il *target* della calcemia era raggiunto dal 48% dei pazienti rispetto al 51% della popolazione generale.

L'introduzione del cinacalcet nella terapia era associata a effetti benefici su tutti i parametri del metabolismo minerale in quanto, dopo 12 mesi di terapia, i livelli mediani di PTH, Ca e P si riducevano rispettivamente del 53%, del 7% e del 5%. Nella popolazione totale dello studio la riduzione mediana era del 50% per il PTH, del 6% per il calcio e del 9% per il fosforo.

Il dato più interessante nel confronto con la popolazione generale dello studio è quello relativo al

controllo della fosforemia. La coorte italiana presentava, in condizioni basali, livelli mediani di fosforemia inferiori rispetto alla popolazione generale (5.4 mg/dL vs 5.9 mg/dL) e una percentuale maggiore di pazienti in *target* (55% vs 49%), per cui l'effetto positivo della terapia con cinacalcet sul controllo della fosforemia risultava, alla fine dello studio, apparentemente meno evidente nei pazienti italiani. In realtà, la coorte italiana presentava una riduzione percentuale mediana della fosforemia minore rispetto alla popolazione complessiva (5% vs 9%), ma la maggiore percentuale di pazienti (59% vs 48%) che raggiungevano il *target* di fosforemia alla fine dello studio e i livelli mediani di fosforemia dopo 12 mesi inferiori rispetto alla popolazione generale (5.0 mg/dL vs 5.3 mg/dL) confermavano, comunque, un effetto positivo del cinacalcet sul controllo della fosforemia anche nella coorte italiana.

Il 69% dei pazienti italiani era trattato con metaboliti attivi della vitamina D quando è stata iniziata la terapia con il cinacalcet; la percentuale è leggermente superiore rispetto a quella riportata nella popolazione generale dello studio ECHO (62%) (17) e simile a quella di altri studi randomizzati (65%-68%) (15, 16, 18, 19). Il motivo per cui il 31% dei pazienti non era trattato con metaboliti attivi della vitamina D in condizioni basali, nonostante la presenza di un iperparatiroidismo avanzato, era verosimilmente dovuto alla presenza di ipercalcemia (il 25% dei pazienti aveva una calcemia >10.4 mg/dL) e/o di iperfosforemia (il 25% dei pazienti aveva una fosforemia >6.8 mg/dL).

Sebbene nello studio ECHO non vi fosse un algoritmo di trattamento e l'utilizzo del cinacalcet fosse completamente affidato all'esperienza e alla decisione del clinico, la riduzione percentuale dei valori mediani dei parametri biochimici ottenuta nella coorte italiana è in linea con quanto osservato negli studi di fase III (18, 19).

La dose media di cinacalcet utilizzata nella coorte italiana era inferiore a quella riportata negli studi di

fase III (44 vs 107 mg/die), nei quali veniva seguito un protocollo di titolazione del farmaco (18).

Generalmente, la terapia dei pazienti affetti da SHPT richiede un approccio farmacologico basato sull'impiego di più farmaci con dosaggi diversi a seconda delle caratteristiche del singolo paziente (20). Questo studio ha mostrato che, nei pazienti che non raggiungevano il *target* K/DOQI™ per il PTH, il cinacalcet non veniva adeguatamente titolato. In particolare, nei pazienti con livelli basali di PTH inferiori a 500 pg/mL, la dose mediana di cinacalcet utilizzata era di 30 mg/die indipendentemente dal raggiungimento del *target*. Inoltre, nel sottogruppo con PTH basale maggiore di 500 pg/mL che non raggiungeva il *target* di PTH dopo 12 mesi, la dose di cinacalcet era <60 mg/die in meno del 50% dei casi. Una titolazione più appropriata avrebbe potuto migliorare il controllo dei parametri biochimici, ma avrebbe potuto anche aumentare il rischio di comparsa di effetti collaterali. Un altro dato da evidenziare è l'elevato livello mediano basale di PTH (760 pg/mL). Questo dato indica che il cinacalcet è stato utilizzato principalmente nei pazienti con SHPT più severo. È noto che il cinacalcet è più efficace nel controllare i livelli di PTH e gli altri parametri del metabolismo minerale se utilizzato in una fase più precoce della malattia (18, 19). Ne consegue che sarebbe importante, dal punto di vista clinico e farmacoeconomico, trattare i pazienti affetti da SHPT con cinacalcet in uno stadio più precoce, quando l'SHPT è responsivo a dosi più basse del farmaco, piuttosto che trattare l'SHPT in una fase avanzata, quando può essere resistente alla terapia.

Studi recenti suggeriscono che il trattamento dell'SHPT con una combinazione di restrizione dietetica di fosforo, chelanti del fosforo e cinacalcet associato a basse dosi di metaboliti attivi della vitamina D può ulteriormente aumentare la percentuale di raggiungimento dei *target* K/DOQI™ per il metabolismo minerale (20-22). Nello studio ECHO, pur rimanendo costante la percentuale dei pazienti trattati con metaboliti attivi della vitamina D, il dosaggio di calcitriolo per via endovenosa si è ridotto, mentre è aumentato l'uso della forma orale. Una titolazione appropriata del dosaggio della vitamina D in associazione con il cinacalcet potrebbe ulteriormente migliorare il controllo dei parametri biochimici nei pazienti con SHPT.

Lo studio ECHO presenta diverse limitazioni, alcune intrinseche al disegno osservazionale dello studio stesso, altre relative al periodo storico (2005-2006) in cui lo studio è stato effettuato. Il 7% dei pazienti arruolati presentava un'anamnesi per pregressa paratiroidectomia, ma lo studio, non prevedendo la raccolta di dati relativi all'intervento, non è in grado di definire né se i pazienti arruolati avessero un iperparatiroidismo persistente o recidivo né quale

fosse l'intervallo di tempo intercorso tra intervento e inizio della terapia con cinacalcet. Non era, altresì, prevista la raccolta di dati biochimici indicativi dello stato metabolico dell'osso, per cui non emergono informazioni sull'effetto del cinacalcet sul *turnover* osseo. Tuttavia, uno studio recente ha dimostrato che la percentuale dei pazienti che hanno una riduzione dei livelli della fosfatasi alcalina o la normalizzazione dei livelli inizialmente elevati è significativamente maggiore nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale (23).

Nel periodo in cui è stato effettuato lo studio, le Linee Guida di riferimento a livello internazionale erano le K/DOQI (9), che consideravano il prodotto Ca x P uno degli indicatori più importanti del metabolismo minerale. Tale parametro è stato abbandonato dalle Linee Guida più recenti, in quanto il peso clinico dei 2 singoli fattori a parità di prodotto è diverso, per cui calcemia e fosforemia andrebbero valutate singolarmente (24).

Lo studio presenta, inoltre, i limiti che hanno quegli studi che si pongono come *endpoint* il raggiungimento di *target* biochimici quando non vi è ancora alcuna evidenza di un beneficio clinico importante, in termini di morbilità o di mortalità, nel raggiungimento del *target* (25).

Lo studio, pur essendo antecedente alla pubblicazione delle Linee Guida KDIGO (24), risulta attuale. I pazienti arruolati al trattamento con cinacalcet presentavano, in più del 50% dei casi, livelli di PTH ben al di sopra del *range* consigliato dalle KDIGO (2-9 volte il limite superiore della norma, corrispondente a 130-600 pg/mL) e avevano, inoltre, come gruppo, livelli di PTH in progressivo aumento nei 6 mesi precedenti l'arruolamento (PTH mediano 612 pg/mL 6 mesi prima dell'inizio del cinacalcet e 760 pg/mL basale). Secondo le KDIGO, uno dei criteri da considerare per iniziare il trattamento con metaboliti attivi della vitamina D e/o con cinacalcet era rappresentato dai livelli di PTH in progressivo aumento (24).

Un altro aspetto positivo dello studio è che i risultati ottenuti sui parametri del metabolismo calcio-fosforico e sul raggiungimento dei *target* per il metabolismo minerale in un'elevata percentuale di pazienti non si discostano da quelli riportati in altri studi randomizzati e controllati (18, 19).

## CONCLUSIONI

Gli studi osservazionali consentono di ottenere importanti informazioni sull'efficacia e sulle modalità di trattamento nella pratica clinica quotidiana. In quest'ottica, lo studio ECHO fornisce dati rilevanti sulla gestione dell'iperparatiroidismo secondario in

pazienti dializzati trattati con il cinacalcet. I dati italiani, che non evidenziano rilevanti differenze rispetto a quelli europei, suggeriscono che, nonostante il diffuso utilizzo della terapia convenzionale, esiste una considerevole percentuale di pazienti non controllati. L'introduzione del cinacalcet ha determinato un evidente miglioramento in termini di controllo dei parametri biochimici del metabolismo minerale, nonostante il farmaco non sia stato titolato in maniera ottimale. Analogamente ai dati ottenuti nella popolazione generale europea e in accordo con quanto emerso dagli studi registrativi, viene confermata l'efficacia del cinacalcet nel controllo dell'SHPT anche nella pratica clinica quotidiana in Italia.

## RIASSUNTO

*Diversi studi hanno documentato che il cinacalcet, rispetto alla terapia convenzionale, riduce i livelli plasmatici di PTH e, contemporaneamente, di calcio (Ca) e fosforo (P) nei pazienti dializzati affetti da iperparatiroidismo secondario (SHPT). Lo studio ECHO valuta l'utilizzo del cinacalcet nella pratica clinica reale.*

*Sono stati arruolati 1865 pazienti trattati con cinacalcet in 187 centri di 12 Paesi europei. In Italia, sono stati coinvolti 20 centri per un totale di 263 pazienti. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare la percentuale di pazienti affetti da SHPT che raggiungevano i target K/DOQI per i parametri relativi al metabolismo minerale dopo l'introduzione del cinacalcet nella terapia. Sono stati arruolati tutti i pazienti in trattamento con cinacalcet tra*

*il Luglio del 2005 e l'Ottobre del 2006 e sono stati raccolti i dati relativi ai 6 mesi che precedevano e ai 12 mesi che seguivano l'inizio del trattamento con cinacalcet. Lo studio non prevedeva un algoritmo di trattamento.*

*I pazienti italiani avevano, in condizioni basali, un SHPT poco controllato (PTH mediano 760 pg/mL, P 5.4 mg/dL, Ca 9.7 mg/dL). Dopo 1 anno di terapia con cinacalcet, si osservava, rispetto alla condizione basale, una riduzione di tutti i parametri considerati: PTH (-53.4%), Ca (-7.3%), P (-4.6%), Ca x P (-14.4%). La percentuale dei pazienti che rientravano nei target K/DOQI dopo 1 anno di terapia aumentava rispetto al basale (PTH 32% vs 5%, Ca 48% vs 35%, P 59% vs 55%, Ca x P 82% vs 64%).*

*I dati della coorte italiana mostrano che il trattamento con cinacalcet aumenta la percentuale di pazienti che raggiungono i target K/DOQI per PTH, Ca, P e Ca x P. Lo studio ECHO conferma l'efficacia del cinacalcet nella pratica clinica quotidiana, in accordo con i dati degli studi di fase III.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

F.M., A.A., G.G. e S.P. dichiarano di non avere conflitto di interessi.

F.G. e C.P. sono dipendenti di Amgen Dompé SpA.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Si dichiara l'assenza di contributi economici per l'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl.* 1999; 73: S14-9.
2. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288 (2): F253-64.
3. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1478-83.
4. Tarras F, Benjelloun M, Zamd M, et al. Heart valve calcifications in patients with end-stage renal disease: analysis for risk factors. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (6): 494-6.
5. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 396-9.
6. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (10): 2131-8.
7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2208-18.
8. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67 (3): 1179-87.
9. 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.
10. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (5): 1423-9.
11. 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.
12. Moe SM, Drüeke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of control-



- ling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol* 2003; 23 (6): 369-79.
13. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1478-83.
  14. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95 (7): 4040-5.
  15. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1516-25.
  16. 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 (3): 800-7.
  17. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended *target* values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (9): 2852-9.
  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 (2): 760-71.
  19. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 36-45.
  20. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (2): 305-12.
  21. Block GA, Zeig S, Sugihara J, et al. Combined therapy with cinacalcet and low dose of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (7): 2311-8.
  22. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5 (1): 24-33.
  23. Belozeroff V, Goodman WG, Ren L, Kalantar-Zadeh K. Cinacalcet lowers serum alkaline phosphatase in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (3): 673-9.
  24. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; (113): S1-130.
  25. Palmer SC, Craig JC, Strippoli GF. Taking aim at *targets*. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1358-61.