



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

**LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA
DELL'IPOPARATIROIDISMO POST-CHIRURGICO NELL'ADULTO**

Edizione 2025

Gestione terapeutica dell'ipoparatiroidismo post-chirurgico nell'adulto

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 3 novembre 2025

LG prodotta da:

- AME-Associazione Medici Endocrinologi
- SIE-Società Italiana di Endocrinologia
- SIOT-Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia
- SIOMMMS-Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro
- SIUEC-Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia

in collaborazione con:

- ANIED-Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia
- APPI-Associazione per i Pazienti con Ipoparatiroidismo
- FADOI-Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti
- Fondazione Italiana Ricerca sulla Malattie dell'Osso
- SIGO-Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
- SIMG-Società Italiana di Medicina Generale
- SIN-Società Italiana di Nefrologia
- SIPMeL-Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DELL'IPOPARATIROIDISMO POST-CHIRURGICO NELL'ADULTO

Associazione Medici Endocrinologi (AME)  Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)  Società Italiana
Endocrinologia

Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)  SOCIETÀ ITALIANA
DI ORTOPEDIA
E TRAUMATOLOGIA

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

Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)  Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia

in collaborazione con:

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED) 

Associazione per i Pazienti con Ipoparatiroidismo (APPI)  Associazione
Per i Pazienti con
Ipoparatiroidismo

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI) 

Fondazione Italiana Ricerca sulla Malattie dell'Osso 

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)  SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)  SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di Nefrologia (SIN)  sin
società italiana
Nefrologia

Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)  SIPMeL

INDICE DEL DOCUMENTO

LISTA ABBREVIAZIONI, ACRONIMI E TERMINI	9
COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA.....	13
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI.....	18
1. INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	21
1.1. Definizione ed epidemiologia	21
1.2. Eziologia.....	21
1.2.1. Post-chirurgica.....	21
1.2.2. Non post-chirurgiche.....	23
1.3. Complicanze	26
1.3.1. Complicanze acute.....	26
1.3.2. Complicanze croniche	28
1.3.2.1. Complicanze renali.....	28
1.3.2.2. Complicanze scheletriche	30
1.3.2.3. Complicanze cardio-vascolari.....	31
1.3.2.4. Complicanze neurologiche e neuro-psichiatriche	32
1.3.2.5. Compromissione della qualità della vita	33
1.3.2.6. Altre complicanze.....	33
1.3.3. Complicanze dell'ipoparatiroidismo in gravidanza e allattamento.....	34
1.4. Diagnosi.....	36
1.4.1. Diagnosi biochimica.....	36
1.4.2. Esame genetico: quale e a chi proporlo	38

1.4.3.	Diagnostica delle complicanze	39
1.4.3.1.	Diagnostica delle complicanze scheletriche	39
1.4.3.2.	Diagnostica delle complicanze renali.....	40
1.4.3.3.	Altre indagini utili nella diagnostica delle condizioni associate e nel monitoraggio	40
1.5.	Terapia.....	41
1.5.1.	Gestione dell'ipocalcemia acuta grave.....	41
1.5.2.	Gestione dell'ipoparatiroidismo cronico	42
1.5.2.1.	Trattamento convenzionale	42
1.5.2.2.	Trattamento PTH-sostitutivo.....	44
1.5.3.	Gestione terapeutica in gravidanza e allattamento	47
1.6.	Follow-up	49
1.6.1.	Monitoraggio biochimico	49
1.6.2.	Monitoraggio delle complicanze.....	52
1.7.	Bibliografia	52
2.	OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER.....	72
2.1.	Obiettivi generali.....	72
2.2.	Quesiti sanitari	72
2.3.	Popolazione target.....	72
2.4.	Preferenze dei pazienti	72
2.5.	Destinatari della linea guida	72
3.	METODI.....	74
3.1.	Sviluppo del quesito clinico.....	74

3.2. Prioritizzazione degli esiti	74
3.3. Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione	75
3.4. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura.....	78
3.5. Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	78
3.6. Analisi statistica dei dati.....	79
3.7. Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove	79
3.8. Sviluppo delle raccomandazioni	80
3.9. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica	82
3.10. Bibliografia.....	82
4. RISULTATI DELLA RICERCA	84
5. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA	88
6. REVISIONE ESTERNA	96
7. APPLICABILITÀ.....	97
7.1. Implementazione.....	97
7.2. Fattori facilitanti e possibili ostacoli	97
7.3. Monitoraggio	97
8. AGGIORNAMENTO DELLA LG	99
9. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI	100
9.1. Finanziamenti.....	100
9.2. Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)	100
9.3. Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA	101
10. ALLEGATI	104

10.1. Appendice 1 - Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi	104
Appendice 1A - Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS e RCT) relativa al PICO 1	104
Appendice 1B. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze relative al PICO 1	113
Appendice 1C. Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza e sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze relative al PICO 2	120
Appendice 1D. Diagramma di flusso PRISMA per la selezione delle revisioni sistematiche e degli RCT	124
10.2. Appendice 2. RCT esclusi e motivi di esclusione	127
10.3. Appendice 3. Referenze studi inclusi	130
10.4. Appendice 4. Sintesi delle caratteristiche delle RS considerate solo come fonte di dati ...	132
10.5. Appendice 5. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi	138
10.6. Appendice 6. Evidence to Decision Framework.....	147
10.6.1. Quesito clinico n. 1 (PICO 1a): utilizzo del teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta a calcitriolo e calcio nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto	147
10.6.2. Quesito clinico n. 2 (PICO 1b): utilizzo del calcio citrato rispetto a calcio carbonato (in aggiunta a calcitriolo) nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto	177
10.6.3. Quesito clinico n. 3 (PICO 1c): utilizzo di rhPTH (1-84) rispetto a calcitriolo e calcio carbonato nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto	206
10.6.4. Quesito clinico n. 4 (PICO 1d): utilizzo di TransConPTH (Palopegteriparatide) rispetto a calcitriolo e calcio carbonato nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto.	244
10.6.5. Quesito clinico n. 5 (PICO 2): quali variazioni di trattamento devono essere effettuate in gravidanza e durante l'allattamento nella donna adulta con ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico?.....	280

10.7. Appendice 7 – Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2) 310	
10.8. Appendice 8 - Valutazione rischio di bias degli RCT inclusi nella metanalisi (Cochrane risk of bias assessment)	312
10.9. Appendice 9 - Tabelle di evidenza GRADE	313
10.10. Appendice 10. Forest plot delle metanalisi effettuate per esito.....	336
10.11. Appendice 11. Report di valutazione economica.....	348
10.11.1. Metodi.....	348
10.11.2. Risultati.....	351
10.11.2.1. Revisione di letteratura	351
10.11.2.2. Analisi economica	351
10.11.2.2.1. Driver di costo.....	352
10.11.2.2.2. Risultati PICO 1	356
10.11.2.2.2.1. Inquadramento iniziale.....	356
10.11.2.2.2.2. Trattamento farmacologico.....	360
10.11.2.2.2.3. Follow-up.....	362
10.11.2.2.2.4. Costi indiretti.....	365
10.11.2.2.2.5. Costo complessivo.....	367
10.11.2.2.3. Risultati PICO 2	370
10.11.2.2.3.1. Follow-up donna in gravidanza.....	370
10.11.2.2.3.2. Follow-up del neonato nel primo trimestre.....	372
10.11.2.2.3.3. Costi indiretti.....	374
10.11.2.2.3.4. Costo complessivo.....	374

10.11.3.	Bibliografia	375
10.11.4.	Appendici all'analisi reconomica.....	377
10.12.	Appendice 12. Altra documentazione.....	384
10.12.1.	Votazione.....	384
10.12.2.	Dichiarazioni.....	384
10.12.3.	Conflitti di interesse	385
10.12.4.	Contributi dei revisori	387
10.12.5.	AGREE reporting checklist	391

LISTA ABBREVIAZIONI, ACRONIMI E TERMINI

Acronimi

25OHD: 25-idrossi-vitamina D

ABC: *Activity Based Costing*

AC: adeguatamente controllati

ACADM: *Acyl-CoA Dehydrogenase Medium Chain*

acilCoA: acil-coenzimaA

ACTH: adreno-corticotropina

ADH1: ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1

AGREE: *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AIRE: *Autoimmune Regulator*

ALP: fosfatasi alcalina

ALT: alanina amino-transferasi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

APECED: *Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis- Ectodermal Dystrophy*

APS: *autoimmune poliglandular syndrome* (sindrome poli-ghiandolare autoimmune)

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza
Negoziale delle Pubbliche
Amministrazioni

AST: aspartato amino-transferasi

ATP1A1: *ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit Alpha 1*

BMD: *bone mineral density* (densità minerale ossea)

BMI: *body mass index* (indice di massa corporeo)

BMSi: *bone mineral strain index* (indice di resistenza del materiale osseo)

Ca-Cit: calcio citrato

CaCO₃: calcio carbonato

cAMP: AMP (adenosin-monofosfato) ciclico

CaSR: *calcium-sensing receptor* (recettore sensibile al calcio)

CdI: conflitto di interesse

CD4: *Cluster of Differentiation 4* (linfociti T-helper)

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

CGH: *Comparative Genomic Hybridization*

CINHAL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CLDN: *claudin*

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove

CNNM2: *Cystathionine- β -synthase-pair*
Domain Divalent Metal Cation Transport
Mediator 2

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CTX: telopeptide C-terminale del collagene di
 tipo 1

CV: cardio-vascolare

DEP: Dipartimento di Epidemiologia

DHCR7: *7-dehydrocholesterol reductase*

DNA: acido desossiribonucleico

DXA: *dual X-ray absorptiometry*
 (densitometria a raggi X a doppia energia)

DOI: *digital object identifier*

DRG: *diagnosis related group*

ECG: elettrocardiogramma

ECM: educazione continua in medicina

EGF: *epidermal growth factor* (fattore di
 crescita epidermico)

eGFR: *estimated glomerular filtration rate*
 (tasso stimato di filtrazione glomerulare)

EMA: *European Medicine Agency*

ERT: *Evidence Review Team* (gruppo di
 revisione sistematica)

ETD: *evidence to decision*

FAM111A: *family with sequence similarity*
 111

FDA: *Food and Drug Administration*

FGF-23: *Fibroblast Growth Factor-23* (fattore

di crescita fibroblastico)

FIMMG/METIS: Federazione Italiana Medici
 di Medicina Generale/Società Scientifica
 dei MMG

FSH: ormone follicolo-stimolante

FT4: tiroxina libera

FXD2: *Domain Containing Ion Transport*
Regulator 2

GATA3: *GATA binding protein 3*

GCM2: *Glial Cells Missing Transcription*
Factor 2

GGT: gamma-glutamyl transferasi

GH: *growth hormone* (ormone somatotropo)

GIMBE: Gruppo Italiano per la Medicina
 Basata sulle Evidenze

GNA11: *guanine nucleotide binding protein*
 11

GRADE: *Grading of Recommendations*
Assessment, Development and Evaluation

HADH: *Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HPES-impact: *Hypoparathyroidism Patient*
Experience Scale-Impact

HPES-symptom: *Hypoparathyroid Patient*
Experience Scale-Symptom

HPQ28: *Hypoparathyroidism Patient*
Questionnaire

HR: *hazard ratio*

HRpQCT: tomografia computerizzata
periferica quantitativa ad alta risoluzione

HRQoL: *health related* QoL (QoL correlata alla salute)

IC: intervallo di confidenza

IGF: *insulin-like growth factor* (fattore di crescita insulino-simile)

ipoPTH: ipoparatiroidismo

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

KCNA1: *potassium voltage-gated channel subfamily A member 1*

LEA: livelli essenziali di assistenza

LG: linea guida

LH: ormone luteinizzante

MD: *Mean difference* (differenza media)

MdC: mezzo di contrasto

MELAS: s. di encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi di *ictus*

MEN: *multiple endocrine neoplasia* (neoplasia endocrina multipla)

MESH: *Medical Subject Headings*

MMG: medico di medicina generale

mPEG: metossi-polietilen-glicole

MRC: malattia renale cronica

Mt: mitocondriale

N/A: non appropriato

NAC: non adeguatamente controllati

NNT: *number needed to treat* (numero da trattare per ottenere un risultato)

NGS: *Next Generation Sequencing*

OIS: *optimal information size* (dimensione ottimale dell'informazione)

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

OR: *odds ratio*

PINP: propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1

PET: *positron emission tomography* (tomografia a emissione di positroni)

PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, *Outcome* (esito)

PKA: protein-chinasi A

PRL: prolattina

PTH: paratormone

PTH-R: recettore del PTH

PTHrP: *parathyroid hormone-related peptide*

QoL: *quality of life* (qualità della vita)

QTc: intervallo QT corretto

RCT: *Randomized Controlled Trial* (studio clinico randomizzato controllato)

REMS: *Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry*

rhPTH: *recombinant human* PTH (PTH umano ricombinante)

RM: risonanza magnetica

RR: Rischio relativo

RS: Revisioni sistematiche

SIE: Società Italiana di Endocrinologia

SF-36: *short form 36*

SIN: Società Italiana di Nefrologia

SIOMMMS: Società Italiana

dell'Osteoporosi, del Metabolismo

Minerale e delle Malattie dello Scheletro

SIUEC: Società Italiana Unitaria di

Endocrino-Chirurgia

SLC12A3: *solute carrier family 12 member 3*

SMD: *Standardized mean difference*

(differenza media standardizzata)

SNLG: sistema nazionale delle linee guida

SoF: *Summary of Findings* (riepilogo dei risultati)

SOX3: *SRY-Box Transcription Factor 3*

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TBS: *trabecular bone score*

TBX1: *T-Box Transcription Factor 1*

TBCE: *Tubulin Folding Cofactor E*

TC: tomografia computerizzata

TRPM6: *transient receptor potential cation channel subfamily M member 6*

TSH: tireotropina

WHO: *World Health Organization*

(Organizzazione Mondiale della Sanità)

Termini

Allocation concealment: mascheramento della sequenza di randomizzazione

Attrition bias: descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al *follow-up* o usciti dallo studio

Blinding: cecità

Detection bias: o *bias* di rilevamento, si ha quando la rilevazione dell'esito non è corretta, perché, per esempio, si utilizza un test diagnostico non appropriato, oppure perché il test è operatore-dipendente (es. l'ecografia) e il ricercatore tende a registrare risultati più favorevoli, oppure tende a sovra-stimare o sotto-stimare segni e sintomi in relazione all'esito dello studio

Incomplete outcome data: incompletezza dei dati sugli esiti

Other bias: altre distorsioni

Performance bias: non tutti i pazienti ricevono la stessa assistenza o vengono sottoposti a controlli differenti.

Selective reporting bias: pubblicazione selettiva degli esiti di uno studio sperimentale

Sequence generation: generazione sequenza di randomizzazione

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG) è stato costituito secondo criteri di multi-professionalità e multidisciplinarietà, si è insediato il 25 febbraio 2025, ha eletto al suo interno il *chair* e ha sviluppato il quesito PICO in collaborazione con il gruppo metodologico del Dipartimento di Epidemiologia (DEP) del Servizio Sanitario Regionale del Lazio.

Società Proponente: Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Società Produttrici: Associazione Medici Endocrinologi (AME), Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), Società Italiana Unitaria di Endocrino-chirurgia (SIUEC)

Società Collaboranti: Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Società Italiana di Nefrologia (SIN), Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico

Fabio Vescini (<i>chair</i>)	AME	SOC Endocrinologia, ASU Friuli Centrale, PO Santa Maria della Misericordia, Udine
Maria Luisa Brandi	SIOT	Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (FIRMO)
Iacopo Chiodini	SIOMMMS	Unità di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano; Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
Giovanna Mantovani	SIE	Università degli Studi di Milano, SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Andrea Palermo	AME-SIOMMMS	UOC Patologie Osteo-Metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
Salvatore Sorrenti	SIUEC	Dipartimento di Chirurgia, Università di Roma Sapienza

Panel della Linea Guida

Nome	Qualifica	Affiliazione
Luisella Cianferotti	Endocrinologa	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Unità della Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU Careggi, Firenze
Federica D'Aurizio	Patologo clinico	Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASU Friuli Centrale. Coordinatore del Gruppo di Studio Intersocietario (AME, SIE, SIPMeL, ELAS e SIBioC) Medicina di Laboratorio in Endocrinologia.
Cristina Eller-Vainicher	Endocrinologa	SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Andrea Galassi	Nefrologo	SC di Nefrologia ed Emodialisi, Ospedale Garbagnate Milanese, ASST Rhodense (MI). Già Coordinatore del Gruppo di Progetto sul "Metabolismo minerale ed elementi in traccia" della Società Italiana di Nefrologia.
Francesca Giusti	Medico-chirurgo	Donatello Bone Clinic, Firenze
Noemi Manganaro	Rappresentante dei pazienti	
Andrea Montagnani	Internista	UOC Medicina Interna, Dipartimento Medicina Interna e Specialistiche, Azienda USL Toscana Sud Est. Presidente Eletto Nazionale FADOI
Anda Mihaela Naciu	Endocrinologa	UOC Patologie Osteo-Metaboliche e della Tiroide,

		Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
Anna Maria Paoletti	Ginecologa	Fondazione Benessere Donna, Università degli Studi di Cagliari
Alessandro Pigoni	Psichiatra	UO di Psichiatria dell'IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università Sigmund Freud di Milano
Andrea Pizzini	MMG	ASL Città di Torino, Responsabile Scientifico Nazionale FIMMG/METIS
Marco Raffaelli	Endocrino-chirurgo	UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma. Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Francesca Anna Letizia Strigini	Ginecologa	Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Pisa (ora in quiescenza); già Responsabile del PDTA della AOUP "Gravidanze ad alta complessità assistenziale"

Gruppo metodologico (*Evidence Review Team*)

Nome	Affiliazione
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del SSR - ASL Roma1 Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del SSR - ASL Roma1 Regione Lazio
Ilaria Valentini	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Revisori esterni

Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti, successivamente analizzati dai membri del *panel*.

Nome	Qualifica	Affiliazione
Nadia Bertossi	Infermiera	SOC Endocrinologia, ASU Friuli Centrale, PO Santa Maria della Misericordia, Udine
Valentina Camozzi	Endocrinologa	UOC Endocrinologia, DIMED, AOU di Padova
Marta Cecconi	Rappresentante dei pazienti	Presidente APPI (Associazione Per i Pazienti con Ipoparatiroidismo), Udine
Filomena Cetani	Endocrinologa	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, UO di Endocrinologia 2, AOU di Pisa
Cristiana Cipriani	Medico Internista	Dipartimento di Scienze Mediche e Cardio-vascolari, Sapienza Università di Roma
Giovanni Docimo	Endocrino-chirurgo	Università Vanvitelli della Campania, Presidente SIUEC, Napoli
Gerardo Medea	MMG	Giunta esecutiva SIMG e responsabile nazionale area ricerca, come esperto in metabolismo ed endocrinologia
Pietro Randelli	Ortopedico	Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Presidente SIOT
Assunta Santonati	Endocrinologa	Libero professionista, già AO S. Giovanni Addolorata, UOSD Endocrinologia e Diabetologia, Roma
Marina Vitillo	Patologo clinico	UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei Laboratori, ASL Roma 1, Roma. Coordinatore Gruppo di Studio Endocrinologia e Malattie del Metabolismo della SIPMeL

Segreteria scientifica (*Developer Team*)

Nome	Affiliazione
Roberto Attanasio	Commissione Linee Guida AME, Milano
Emilia Biamonte	Ospedale S. Biagio, Alessandria
Roberto Novizio	UO Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Roma
Agostino Paoletta	Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova
Agnese Persichetti	Commissione Linee Guida AME, Roma Ministero dell’Interno - Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile, Roma Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita, Università San Raffaele, Roma
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara
Alessandro Scoppola	UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Ospedale S. Spirito

Segreteria organizzativa

Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine
-----------------	-----------------------

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

QUESITO CLINICO: quali trattamenti sono efficaci e sicuri nei pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico?

Premessa

È essenziale che il paziente con ipoparatiroidismo venga trattato farmacologicamente con sali di calcio e vitamina D attiva, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo:

- a. la risoluzione dei sintomi e segni di malattia;
- b. la prevenzione delle complicanze;
- c. la normalizzazione dei parametri relativi al metabolismo calcio-fosforico;
- d. il miglioramento della qualità della vita.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> ritiene che non esistano prove sufficienti per suggerire l'utilizzo di teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta al trattamento convenzionale con calcio e calcitriolo, ma suggerisce di prenderne in considerazione l'uso (comunque <i>off-label</i>) in caso di inadeguata risposta al trattamento convenzionale e grave decadimento delle condizioni psico-fisiche generali (alterata qualità della vita).	Condizionata né per l'intervento (calcio e calcitriolo) né per il confronto (aggiunta di teriparatide, rhPTH 1-34)

Qualità delle prove	Raccomandazione 2	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico in presenza di stipsi, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di calcitriolo e calcio citrato rispetto a calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (calcitriolo e calcio citrato)

Qualità delle prove	Raccomandazione 3	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di rhPTH (1-84) in aggiunta alla terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (rhPTH 1-84 + calcitriolo e calcio carbonato)

Qualità delle prove	Raccomandazione 4	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di Palopegteriparatide in caso di inadeguatezza della terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato. Per inadeguatezza si intendono le seguenti condizioni: • compenso biochimico inadeguato (ipocalcemia e/o iperfosfatemia e/o ipercalciuria) con la dose massima tollerata di calcio e calcitriolo; • difficoltà o possibili effetti collaterali mal tollerati con l'assunzione di dosi elevate o di numerose somministrazioni giornaliere, qualora risultino necessarie per il controllo della malattia, in considerazione di fattori quali età e comorbidità; • persistenza di sintomi riferibili a ipocalcemia nonostante alti dosaggi di terapia sostitutiva e/o scarsa qualità della vita (misurata con questionari validati). I dati della letteratura per quanto limitati, indicano che potrebbero giovare di questo trattamento anche i pazienti fragili dal punto di vista renale (eGFR 30-59 mL/min) con nefrocalcinosi o nefrolitiasi di nuova insorgenza o progressiva riduzione del filtrato glomerulare.	Condizionata a favore del confronto (Palopegteriparatide)

In assenza di letteratura di sufficiente livello, per il PICO 2 non è stato possibile esprimere raccomandazioni formali.

A complemento delle raccomandazioni, è stata formulata e condivisa una serie di indicazioni per la buona pratica clinica (vedi [capitolo 5](#)).

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Definizione ed epidemiologia

L'ipoparatiroidismo (ipoPTH) è **definito** come una condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), ormone normalmente prodotto dalle ghiandole paratiroidi. La ridotta produzione di PTH comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1).

L'epidemiologia dell'ipoPTH varia in base all'eziologia, alla popolazione studiata e alla regione geografica di riferimento. In tutto il mondo la **prevalenza** dell'ipoPTH cronico mostra un *range* tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'**incidenza** è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno.

Negli Stati Uniti l'**età** dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4).

L'ipoPTH ha un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4).

In Europa, l'incidenza della forma più comune di ipoPTH, quella post-chirurgica (*cfr cap 1.2.2*), è di 0.8 casi ogni 100 000 abitanti all'anno, mentre la prevalenza è stimata tra 20 e 40 casi ogni 100 000 persone.

È raro, invece l'ipoPTH idiopatico, causato da malattie autoimmuni o genetiche (*cfr cap 1.2.3*), la cui prevalenza è stimata < 10 casi per 100 000 persone (5). Esistono diverse forme di ipoPTH genetico, ognuna con una prevalenza specifica, alcune estremamente rare (6).

1.2. Eziologia

1.2.1. Post-chirurgica

L'ipocalcemia post-operatoria transitoria è la complicanza più comune (fino al 68% dei casi) a seguito di chirurgia tiroidea bilaterale (totale/quasi totale, subtotale, di completamento) (7). Il 3-30% dei pazienti con ipocalcemia post-operatoria può sviluppare ipoPTH definitivo. Studi su casistiche nazionali in vari paesi hanno indicato che il rischio di ipoPTH post-operatorio permanente dopo interventi di tiroidectomia è del 5-16%, o anche superiore a seconda della definizione data (con PTH basso o inappropriatamente normale)(2,8,9,10,11).

La maggior parte degli studi recenti **definisce** l'ipoPTH post-chirurgico come la presenza combinata di ipocalcemia (calcio sierico < 8.0 mg/dL) con concentrazione inadeguata di PTH (livelli di PTH intatto al di sotto dell'intervallo di riferimento o inappropriati ai livelli di calcemia, seppur all'interno dell'intervallo di riferimento, a indicare insufficienza paratiroidea relativa) (12,13). L'ipoPTH viene definito permanente quando tale situazione persiste 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Le **cause** sono la rimozione accidentale delle paratiroidi o il danno funzionale permanente alle ghiandole lasciate *in situ* (devascolarizzazione).

Una recente revisione sistematica ha stimato l'**incidenza** di ipoPTH transitorio al 29% e quella di ipoPTH permanente, 6 mesi dopo l'intervento, al 4.1% (14). È stato riportato che i pazienti con ipoPTH permanente presentano aumentato rischio di morbidità (15) e mortalità (16).

I **fattori che possono influenzare l'insorgenza** di ipoPTH possono essere legati alla patologia tiroidea, all'estensione dell'intervento chirurgico e all'esperienza del chirurgo. Il rischio sembra più elevato in caso di patologia neoplastica, di malattie tiroidee autoimmuni (morbo di Graves o tiroidite di Hashimoto), di gozzo immerso o in caso di re-interventi per patologia sia benigna che maligna (17,18,19,20). I fattori di rischio legati alla procedura chirurgica includono l'estensione della tiroidectomia e l'eventuale associazione con una linfadenectomia in caso di patologia neoplastica (21,22). È noto, inoltre, che l'esperienza del chirurgo e del centro possono influenzare il tasso di ipoPTH post-tiroidectomia (23). Un ruolo importante gioca l'accurata identificazione e la preservazione di paratiroidi vascolarizzate in corso di intervento chirurgico. Il numero di ghiandole paratiroidi conservate *in situ* determina, infatti, il rischio di ipoPTH (24).

In caso di riscontro intra-operatorio di paratiroidi devascolarizzate, è proposto l'**auto-trapianto** delle stesse (25). È stato però riportato che l'auto-trapianto di paratiroidi normali devascolarizzate non previene completamente l'ipoPTH (24). Anche ghiandole apparentemente devascolarizzate possono essere solo transitoriamente compromesse, e la loro funzione può essere meglio preservata se lasciate *in situ* piuttosto che auto-trapiantate (26). Pertanto, l'auto-trapianto di paratiroidi normali può essere raccomandato solo quando la ghiandola è completamente avascolare.

Dal momento che le esigenze attuali dei sistemi sanitari vanno nella direzione della riduzione della degenza post-operatoria, al fine di dimettere precocemente e in sicurezza i pazienti sottoposti ad intervento di tiroidectomia, è stata valutata negli ultimi anni la possibilità di **predire precocemente l'ipoPTH**, e quindi trattare precocemente e prevenire i sintomi, attraverso il dosaggio precoce del PTH (dal momento della

chiusura alla prima giornata post-operatoria). I livelli di PTH durante le prime 24 ore dopo la tiroidectomia sembrano più accurati per la previsione dell'ipoPTH rispetto alle concentrazioni sieriche di calcio (27,28). Di conseguenza, sono state proposte supplementazioni selettive con calcio e calcitriolo per i pazienti con valori subnormali di PTH precocemente dopo tiroidectomia (29,30) o con un decremento significativo dei valori di PTH rispetto ai valori pre-operatori (13,31). Come alternativa, al fine di facilitare la dimissione precoce dei pazienti dopo tiroidectomia, sono stati anche proposti protocolli con supplementazione routinaria di calcio orale e vitamina D (32), anche prima dell'intervento (31).

L'ipoPTH post-chirurgico può essere conseguenza non solo di interventi di tiroidectomia ma, anche se più raramente, di **altri interventi**, quali laringectomia (associata o meno a tiroidectomia totale) (33) e paratiroidectomia subtotale o totale con re-impianto, per patologia multi-ghiandolare (iperparatiroidismo primario su base eredo-familiare, iperparatiroidismo secondario o terziario) (34,35,36), per vascolarizzazione inadeguata del residuo o mancato attecchimento del re-impianto. Al fine di verificare l'adeguata vascolarizzazione del residuo in caso di paratiroidectomia subtotale e ridurre il rischio di ipoPTH, è stato proposto l'utilizzo delle tecniche di angiografia con verde di indocianina (37), anche se non ancora entrato nella pratica clinica routinaria.

1.2.2. Non post-chirurgiche

Queste forme rappresentano, nel loro insieme, circa il 25% dei casi clinici di ipoPTH e sono riconducibili a cause eziologiche diverse (tabella 1), distinguibili in:

- ipoPTH **primario**, quando la ridotta secrezione di PTH è dovuta a malfunzionamento primitivo o a danno diretto e irreversibile delle paratiroidi, che può essere:
 - congenito (presente fin dalla nascita), avente una causa genetica ereditata o acquisita *de novo* a livello germinale embrionale;
 - autoimmune a carico delle paratiroidi;
 - conseguente a trattamenti medici o patologie che danneggiano direttamente le ghiandole paratiroidi, quali estesa radioterapia nella regione del collo o malattie infiltrative (emocromatosi, talassemia, malattia di Wilson, malattie granulomatose, infiltrazione metastatica);

- ipoPTH **secondario**, quando le paratiroidi funzionano normalmente ma la secrezione di PTH è cronicamente ridotta in risposta a un'altra condizione clinica primaria;
 - terapie farmacologiche che inducono ipocalcemia (i.e. inibitori di pompa protonica, solfato di magnesio in donne con parto pre-termine);
 - stati di carenza/deplezione cronica di magnesio (malassorbimento, alcolismo, malnutrizione, HIV, gravi ustioni);
 - forme temporanee a carico del feto e/o del neonato causate da:
 - iperparatiroidismo materno che inattiva temporaneamente le paratiroidi fetali fino alla nascita;
 - parto prematuro e/o neonato sottopeso;
 - perdurare di un basso livello di magnesio nella madre diabetica durante la gestazione.

Ad oggi sono stati identificati vari **geni**, le cui mutazioni germinali, attivanti o inattivanti, sono responsabili delle forme congenite di ipoPTH primario. Queste forme congenite possono presentarsi come ipoPTH familiare isolato, o, più comunemente, nel complesso di sindromi cliniche eterogenee, che coinvolgono più organi e nelle quali l'ipoPTH rappresenta solo una delle manifestazioni cliniche. La trasmissione può essere:

- autosomica dominante, se la mutazione di una sola delle due copie alleliche del gene (mutazioni eterozigoti) è sufficiente allo sviluppo della patologia;
- autosomica recessiva, se entrambi gli alleli del gene causativo devono essere mutati affinché la patologia si manifesti clinicamente (mutazioni omozigoti o mutazioni eterozigoti composite);
- è stata inoltre descritta una forma recessiva di ipoPTH legata al cromosoma X.

Tabella 1			
Classificazione delle forme di ipoPTH primario non post-chirurgico (38)			
Meccanismo patogenetico		Sindromi	Alterazioni genetiche
Forme congenite	Disturbi della formazione delle paratiroidi	S. di Di George	Del (<i>TBX1</i>)
		S. con ipoPTH, displasia renale e sordità	<i>GATA3</i>
		S. di Kenney-Caffey 1	<i>TBCE</i>
		S. di Kenney-Caffey 2	<i>FAM111A</i>

		IpoPTH familiare isolato di tipo 2	<i>GCM2</i>
		IpoPTH <i>X-linked</i>	Del./ins. (<i>SOX3</i>)
	Disordini mitocondriali	S. di encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi di <i>ictus</i> (MELAS)	mtDNA
		<i>Deficit</i> di acilCoA-deidrogenasi a catena media	<i>ACADM</i>
		<i>Deficit</i> di idrossiacil-CoA-deidrogenasi a catena lunga	<i>HADHA</i>
		<i>Deficit</i> di proteina trifunzionale mitocondriale	<i>HADHA</i> e <i>HADHB</i>
	Disordini della sintesi e secrezione del PTH	Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1	<i>CaSR</i>
		Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 2	<i>GNA11</i>
		IpoPTH familiare isolato di tipo 1	PTH
		Sindromi da ipomagnesiemia ereditaria	<i>ATP1A1</i>
			<i>CLDN16</i>
			<i>CLDN19</i>
			<i>CNNM2</i>
<i>EGF</i>			
	<i>FXD2</i>		
	<i>KCNA1</i>		
	<i>SLC12A3</i>		
	<i>TRPM6</i>		
Disordini enzimatici associati a ipoPTH	S. di Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	
IpoPTH autoimmune	Sindrome autoimmune	<i>AIRE</i>	

	poliendocrinopatia-candidosi-distrofia (APS-1) ectodermica (APECED)	
	IpoPTH autoimmune isolato (APS-3 e APS-4)	Ereditarietà correlata agli aplotipi del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA)

1.3. Complicanze

1.3.1. Complicanze acute

I pazienti con ipoPTH post-chirurgico, dopo una prima fase sintomatica di esordio, spesso sono paucisintomatici anche in presenza di ridotti livelli di calcemia o possono presentare sintomi transitori (39).

I **sintomi** legati all'ipocalcemia sono molto variabili e dipendono sia dall'entità, sia dalla rapidità di insorgenza; possono inoltre essere aggravati dalla presenza di iperventilazione e alcalosi metabolica che, a parità di livelli di calcemia, aumentano la quota di calcio ematico legato all'albumina, portando a riduzione dei livelli circolanti di calcio ionizzato (6,40,41). Le manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia acuta sono legate all'ipereccitabilità neuro-muscolare. I sintomi d'esordio sono solitamente parestesie peri-orali e delle estremità, ma il quadro più tipico è costituito dalla **tetania** (spasmi della muscolatura del volto e degli arti, adduzione delle braccia al tronco, flessione dell'avambraccio sul braccio, mano con atteggiamento ad "ostetrico", spasmo laringeo, crisi convulsive, ipotensione, bradicardia, aritmie e alterazione della contrattilità cardiaca). Nelle fasi iniziali molti pazienti possono presentare un quadro tetanico atipico, caratterizzato da astenia, cefalea, parestesie, dolore addominale, nausea e vomito. Nei casi di ipocalcemia grave può essere anche presente papilledema, che può associarsi a incremento della pressione liquorale (39).

Alcuni fattori possono indirizzare verso il sospetto di ipocalcemia grave soprattutto in soggetti in cui l'ipoPTH non è stato ancora diagnosticato (tabella 2).

Tabella 2 Fattori che possono indirizzare verso il sospetto di ipocalcemia grave (specie in soggetti non già diagnosticati)	
Sintomi gravi:	Crisi tetaniche Laringo-spasmo Convulsioni
Alterazioni ECG:	Grave prolungamento QT Aritmie
Alterazioni di laboratorio	Ipocalcemia severa: calcemia totale (o corretta per albumina) < 7 mg/dL Calcio ionizzato < 1.0 mmol/L Iperfosfatemia marcata (> 5.5 mg/dL=

La **crisi ipocalcémica**, per definizione sintomatica, compare quando vi è un rapido decremento della calcemia fino a livelli di calcemia corretta per albumina solitamente < 7.5 mg/dL (ipocalcemia severa) o di calcio ionizzato < 1.0 mmol/L. Uno studio riportava che il 39% dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico riferiva di essere stato ospedalizzato almeno una volta per una crisi ipocalcémica (42). In un altro studio il 21% dei soggetti riferiva almeno un accesso in pronto soccorso per crisi ipocalcémica e il 40% di questi aveva presentato una crisi epilettica secondaria a ipocalcemia (43).

Fattori scatenanti la crisi ipocalcémica:

- non corretta assunzione della terapia abituale;
- malattie acute intercorrenti e/o situazioni di *stress*, che determinano l'incremento del fabbisogno di calcio;
- uso di farmaci (i.e. bisfosfonati, denosumab, glucocorticoidi, diuretici dell'ansa, inibitori di pompa protonica);
- ipomagnesiemia.

La crisi ipocalcémica è un'**emergenza** che spesso richiede l'ospedalizzazione (44,45) per il monitoraggio e l'impostazione tempestiva di una terapia con calcio per via endovenosa. Nei casi più gravi, soprattutto se con comorbidità, se non riconosciuta e prontamente trattata, l'ipocalcemia può portare allo sviluppo di tetania,

convulsioni e aritmie, che possono essere addirittura fatali (46,47).

1.3.2. Complicanze croniche

1.3.2.1. Complicanze renali

Le principali complicanze dell'ipoPTH post-chirurgico sono la malattia renale cronica (MRC), la nefrolitiasi e la nefrocalcinosi (48), la cui prevalenza è altamente variabile.

Il rischio di sviluppare **MRC** in corso di ipoPTH risulta nettamente superiore rispetto alla popolazione generale (49,50,51), con prevalenza stimata tra il 4.5% e il 41% (43,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61).

La prevalenza di **calcolosi e nefrolitiasi o nefrocalcinosi** risulta compresa tra 8% e 42.6% nei pazienti con ipoPTH (43,50,52,53,54,55,57,59,60,61,62,63), con rischio di sviluppare calcificazioni renali certamente superiore alla popolazione generale (49,50,51).

L'eterogeneità dei dati di prevalenza sembra influenzata dalle caratteristiche metodologiche degli studi (numerosità campionaria, disegno prospettico o retrospettivo, durata del *follow-up*, parametri ematochimici di riferimento utilizzati, metodo di valutazione delle calcificazioni). In Italia le sequele renali rappresentano una delle principali cause di ospedalizzazione per le complicanze da ipoPTH (4,64,65,66).

Sebbene l'età anagrafica, il tempo di esposizione all'ipoPTH e la ridotta funzione renale di partenza siano stati identificati come fattori di rischio importanti (53,67), i **meccanismi** responsabili delle complicanze renali in corso di ipoPTH restano a oggi solo parzialmente noti. In condizioni di omeostasi il PTH induce il riassorbimento tubulare del calcio, aumenta la quota di Ca mobilizzato dallo scheletro attraverso l'azione degli osteoclasti, inibisce il riassorbimento tubulare del fosfato e stimola l'idrossilazione della vitamina D nella sua forma attiva. La mancata sintesi di PTH comporta quindi ipocalcemia, ipercalcemia, iperfosfatemia, ipofosfaturia e ridotta attività del sistema di attivazione della vitamina D. La disregolazione del sistema Ca–P–vitamina D è stata considerata sino ad oggi come il meccanismo principale delle complicanze renali in corso di ipoPTH. Le correnti linee guida (LG) raccomandano di mantenere calcemia, calciuria e fosfatemia entro l'intervallo di riferimento per ridurre l'impatto sistemico delle loro alterazioni (58). A fronte di tali raccomandazioni, è stata osservata elevata prevalenza di ipercalcemia e di elevato prodotto Ca x P in corso di ipoPTH (43,57,59,60,63). Tuttavia, l'associazione indipendente tra il rischio di complicanze renali e i livelli di calciuria, calcemia, fosfatemia e di prodotto Ca x P sierico è stata confermata solo in alcuni degli studi

osservazionali condotti in soggetti con ipoPTH (52,53,54,55,60,61,68,69,70). L'inconsistenza delle evidenze può essere ricondotta a fattori sia clinici che metodologici. Misurazioni isolate dell'escrezione urinaria di calcio possono risultare di per sé scarsamente rappresentative dell'effettiva esposizione alle concentrazioni tubulari di Ca nel lungo periodo. È stata osservata un'associazione diretta e indipendente tra livelli di calciuria ancora all'interno dell'intervallo di riferimento e la presenza di calcificazioni renali, suggerendo come la soglia di rischio potrebbe essere inferiore rispetto a quanto sin qui raccomandato (52). Altri fattori concomitanti possono condizionare l'insorgenza di nefrolitiasi e nefrocalinosi, come la predisposizione genetica, l'apporto nutrizionale di sodio, i livelli di citraturia, il pH urinario, la diuresi e la risposta alle diverse formulazioni di sali di calcio (carbonato vs citrato) (71). Inoltre, la carenza di PTH potrebbe essere di per sé coinvolta nella riduzione della funzione renale, anche attraverso meccanismi indipendenti dal riassorbimento tubulare di Ca, P e dal sistema della vitamina D, come, ad esempio, le proprietà vaso-dilatatorie e di regolazione emodinamica esercitate dal PTH (72,73,74), o l'aumentata sintesi del *Fibroblast Growth Factor*-23 (FGF-23) osservata in condizioni di ipoPTH. La carenza di PTH, l'iperfosfatemia e la terapia con sali di calcio e vitamina D stimolano infatti la sintesi osteocitaria di FGF-23, una fosfatina ad azione fosfaturica, le cui alte concentrazioni sono risultate direttamente associate a elevato rischio di complicanze cardio-vascolari (CV) nonché di insorgenza e progressione dell'insufficienza renale (59). Nei pazienti affetti da ipoPTH sono stati osservati elevati livelli di FGF-23, sebbene non sia stata indagata in tale ambito l'associazione diretta tra i livelli di FGF-23 e il rischio di complicanze renali e CV (59,60).

Le attuali LG per la gestione dell'ipoPTH raccomandano il monitoraggio ogni 6-12 mesi del filtrato glomerulare (eGFR, *estimated Glomerular Filtration Rate*) e uno *screening* basale con *imaging* dedicato, per indagare la presenza di eventuali calcoli o calcificazioni renali (58).

La sostituzione ormonale con analoghi del PTH (vedi oltre) potrebbe ripristinare una maggior quota delle vie metaboliche alterate in corso di ipoPTH, rispetto a quanto offerto dalla sola terapia tradizionale (79,80,81,82,83,84).

L'aderenza agli obiettivi proposti dalle LG e l'impatto delle nuove terapie sulle complicanze renali sono un tema di alta rilevanza clinica e farmaco-economica, nell'ottica di un futuro miglioramento della QoL e della prognosi a lungo termine dei pazienti affetti da ipoPTH.

1.3.2.2. Complicanze scheletriche

La carenza cronica di PTH nei soggetti con ipoPTH riduce il *turn-over* osseo ed è associata ad anomalie della densità minerale (BMD) e della micro-architettura (85,86,87), anche se gli effetti di queste alterazioni sulla resistenza dell'osso non sono ancora completamente chiari.

Diversi studi hanno dimostrato una riduzione dei **marcatori di riassorbimento e di neo-formazione ossea** nei pazienti con ipoPTH cronico (86,88,89), mentre i valori di **BMD** risultano generalmente più elevati rispetto ai controlli sani della stessa età e sesso (86,87). In particolare, è stato osservato un aumento della BMD corticale e trabecolare sia negli studi condotti mediante densitometria a raggi X a doppia energia (DXA), sia in quelli con tomografia computerizzata periferica quantitativa ad alta risoluzione (HRpQCT) (90,91,92,93,94). Un recente studio (95) sulla BMD nei pazienti del Registro Canadese dell'ipoPTH ha evidenziato invece che il 30-35% delle donne in post-menopausa e degli uomini ultra50enni potevano essere classificati come osteoporotici, in base ai livelli di BMD valutati mediante DXA o alla presenza di una pregressa frattura da fragilità.

D'altro canto, la **micro-architettura ossea**, valutata mediante *trabecular bone score* (TBS) appare degradata in circa il 30% dei pazienti con ipoPTH (96,97).

I dati **istomorfometrici** nei pazienti con ipoPTH cronico hanno rivelato una riduzione della superficie di mineralizzazione, del tasso di neo-formazione ossea e della frequenza di attivazione del rimodellamento rispetto ai controlli appaiati per età e sesso (98). La profondità del riassorbimento sembra ridotta, mentre il periodo totale di riassorbimento è aumentato da 26 a 80 giorni, e in ciascun ciclo di rimodellamento viene formato più osso di quanto ne venga riassorbito (98).

L'indice di **resistenza** del materiale osseo (BMSi), valutato mediante micro-indentazione, è risultato inferiore rispetto ai controlli (99).

Il significato clinico di queste alterazioni è tuttavia poco chiaro. Una revisione sistematica e meta-analisi, che ha coinvolto sette studi osservazionali con un totale di 1470 pazienti con ipoPTH cronico, ha mostrato che il **rischio di fratture** vertebrali è aumentato di due volte nei pazienti con ipoPTH cronico rispetto ai controlli sani, indipendentemente dai valori di BMD (OR 2.22, IC 95% 1.23-4.03, $p = 0.009$, $I^2 = 49\%$, modello a effetti casuali) (100); non è stato evidenziato invece un incremento del rischio di altre fratture. Una sotto-analisi ha tuttavia confermato un aumento del rischio di fratture vertebrali solo nei pazienti con ipoPTH cronico non

chirurgico (OR 2.31, IC 95% 1.32-4.03, $p = 0.003$, $I^2 = 3\%$, modello a effetti casuali) (100). Anche un recente studio (101), non incluso nella metanalisi, non ha evidenziato un'aumentata prevalenza di fratture morfometriche vertebrali nei soggetti con ipoPTH post-chirurgico: lo studio sottolineava tuttavia che, rispetto ai controlli, il grado di frattura valutato mediante classificazione di Genant era mediamente più grave nei pazienti con ipoPTH (102). In contrasto, un recentissimo studio di coorte nazionale svedese, su 1915 pazienti con ipoPTH cronico trattati con vitamina D attiva tra il 1997 e il 2018 e 15 838 controlli, ha rilevato un aumentato rischio di fratture vertebrali (HR 1.55, IC 95% 1.12-2.14) e un rischio inferiore di fratture femorali (HR 0.70, IC 95% 0.50-0.98) rispetto ai controlli (103). Inoltre, sembrerebbe che l'ipoPTH non chirurgico possa essere associato ad aumentato rischio di fratture degli arti superiori (104).

Le attuali LG internazionali non raccomandano specificamente un *follow-up* regolare della salute scheletrica nei pazienti con ipoPTH cronico in terapia convenzionale (58). Le attuali informazioni sulla salute scheletrica nei soggetti con ipoPTH cronico di tutte le età sono limitate, con possibile sotto-stima degli effetti sullo scheletro dell'invecchiamento e della menopausa.

1.3.2.3. Complicanze cardio-vascolari

L'ipoPTH può influenzare il sistema CV, tuttavia sono ancora poco compresi i meccanismi fisiopatologici dell'aumentata incidenza di malattie CV in questi pazienti.

L'ipocalcemia può causare alterazioni elettrocardiografiche, incluso il **prolungamento dell'intervallo QT** corretto (QTc). Sono stati descritti rari episodi di cardiomiopatia e **insufficienza cardiaca congestizia** associati a ipocalcemia. I dati provenienti da un ampio registro nazionale danese hanno evidenziato un aumento del rischio di malattie CV (HR 1.91, IC 95% 1.29–2.81) e cardiopatia ischemica (HR 2.01, IC 95% 1.31–3.09), in assenza di aumento della mortalità per cause CV. Altri lavori supportano gli stessi risultati (53,105,106).

L'aumento del rischio CV nell'ipoPTH cronico è stato associato a livelli più bassi di calcio ionizzato ponderati nel tempo, a maggior numero di episodi ipercalcemici e a maggiore durata della malattia (53). Un recente studio (107) ha riportato che, rispetto al gruppo di controllo, nei soggetti con ipoPTH è più frequente il prolungamento dell'intervallo QTc (24% vs 6%, $P < 0.01$) ed è maggiore l'incidenza di ipertensione, accompagnata dal prolungamento significativo dell'intervallo QTc (438 msec vs 420 msec, $P < 0.01$), risultati confermati in altri studi (108).

Il principale **fattore eziologico** di molte di queste complicanze è ritenuto l'ipocalcemia (109,110,111,112), ma è stato anche ipotizzato un ruolo importante per la perdita dell'azione del PTH sulla muscolatura liscia vascolare arteriosa, sulle cellule endoteliali, sui cardiomiociti e sul sistema di conduzione cardiaco (113,114).

1.3.2.4. Complicanze neurologiche e neuro-psichiatriche

L'ipoPTH causa problematiche neuro-psichiatriche, in particolare alterazioni cognitive e del tono dell'umore, condizioni di grande impatto sulla QoL, spesso riportate come altamente invalidanti.

Nello specifico, rispetto alla popolazione generale eiparatiroidica, i pazienti con ipoPTH mostrano un rischio quasi raddoppiato di depressione e **disturbi dell'umore**. In uno studio che ha coinvolto oltre 600 pazienti con ipoPTH post-chirurgico il rischio di depressione e disturbo bipolare è risultato circa doppio rispetto alla popolazione di controllo, anche dopo correzione per vari fattori confondenti (44). Questi dati sembrano in linea con altri studi più recenti (105) e con revisioni sistematiche e metanalisi (115).

Questi sintomi sembrano essere anche più prevalenti quando si valuta il vissuto del paziente (116) e si associano ad **alterazioni cognitive e difficoltà di concentrazione** in quasi due terzi dei pazienti (45). Nella vita quotidiana i pazienti spesso riportano soggettive difficoltà neuro-cognitive, fra cui confusione, scarsa memoria, mancanza di *focus* e di chiarezza mentale ("*brain fog*"). Le cause non sono ancora chiare poiché tali alterazioni cognitive sembrano persistere nonostante la normalizzazione dei valori plasmatici di calcio: un recente studio (117) ha mostrato riduzione delle capacità cognitive (in particolare velocità di processazione, funzioni esecutive, memoria visiva e uditiva) in un campione di pazienti con ipoPTH post-chirurgico, pienamente compensati dal punto di vista ematochimico. Queste alterazioni cognitive sono risultate associate a riduzione significativa dei volumi dell'ippocampo e del talamo, quando paragonati alla popolazione di controllo. In particolare, i pazienti che lamentavano "*brain fog*" soggettiva più marcata avevano la maggiore riduzione dei volumi ippocampali. Infine, le alterazioni morfologiche sono state associate anche alla riduzione della QoL.

In conclusione, sebbene le complicanze neuro-psichiatriche non siano probabilmente direttamente dipendenti dai livelli di calcio plasmatico, sono tuttavia estremamente frequenti e in grado di influenzare la vita dei pazienti affetti da ipoPTH. Conseguentemente, è importante che tali alterazioni vengano prese in considerazione in maniera multi-disciplinare e adeguatamente trattate.

1.3.2.5. Compromissione della qualità della vita

Numerosi studi, utilizzando strumenti standardizzati e validati per le patologie croniche, come il questionario SF-36, hanno evidenziato un marcato peggioramento della QoL, con effetti negativi rilevanti sulla salute fisica, mentale ed emotiva dei pazienti con ipoPTH (118,119,120,121,122).

I pazienti con ipoPTH riportano scarsa QoL a causa di debolezza muscolare, affaticamento e lievi compromissioni delle funzioni cognitive, spesso descritte come "annebbiamento mentale" (*brain fog*), anche in presenza di calcemia nei limiti (123,124).

Data la rilevanza di questo aspetto, sono stati sviluppati e validati questionari specifici per la malattia: in particolare, l'*Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom* (HPES-Symptom), l'*Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact* (HPES-impact) (125), l'*Hypoparathyroidism Patient Questionnaire* composto da 28 *item* (HPQ28) (126,127) e l'*ipoPTH symptom diary* (116).

La gravità dei sintomi e il loro impatto sulla QoL non sono necessariamente correlabili in modo diretto ai livelli sierici di calcio, poiché questi ultimi possono fluttuare nel corso della giornata, rendendo poco significative le misurazioni singole nel determinare gli effetti sulla QoL. Elementi come la presenza e l'intensità dei sintomi, la durata della malattia, l'eziologia dell'ipoPTH e fattori socio-demografici possono influenzare in modo rilevante la QoL dei pazienti con ipoPTH (128).

1.3.2.6. Altre complicanze

Complicanze oculari

La **cataratta** rappresenta una complicanza relativamente comune nei pazienti con ipoPTH, con rischio aumentato di circa due-quattro volte rispetto alla popolazione generale (61,105,129). In molti casi può rendersi necessario un intervento chirurgico in età precoce (in media intorno ai 35 anni) (129,130). I **meccanismi** responsabili della formazione della cataratta non sono ancora completamente chiariti, ma si ipotizza che l'alterazione della composizione elettrolitica dell'umor acqueo possa influenzare la solubilità delle fibre del cristallino, favorendone l'opacizzazione (131,132). Tra i principali fattori di rischio figurano la forma non chirurgica dell'ipoPTH e la durata prolungata della patologia.

Uno studio osservazionale ha poi descritto nei pazienti affetti da ipoPTH la riduzione dello spessore corneale centrale e dello strato delle fibre nervose retiniche, correlata ai livelli sierici di calcio, accompagnata da un

aumento significativo della profondità della camera anteriore (133).

Complicanze infettive

L'ipoPTH cronico è stato associato ad **aumentato rischio di infezioni** (134). Uno studio condotto su una coorte nazionale danese ha evidenziato una maggiore incidenza di infezioni di vario tipo nei pazienti con ipoPTH, sia non chirurgico che post-chirurgico (44). In particolare rispetto alla popolazione generale sono risultate più frequenti le infezioni delle vie urinarie e respiratorie (44). Tra i principali **fattori di rischio** figurano la durata prolungata della malattia, la presenza di alti livelli di fosfato e un numero elevato di episodi di ipercalcemia (53). Le infezioni sembrano manifestarsi più comunemente nella forma non chirurgica dell'ipoPTH rispetto a quella post-chirurgica (44,53).

I **meccanismi** alla base di questa predisposizione non sono ancora del tutto noti. Considerando che la segnalazione mediata dal calcio è cruciale per la produzione di citochine da parte di mastociti, cellule T e cellule *natural killer*, per la lisi delle cellule bersaglio da parte dei linfociti T cito-tossici e per la differenziazione dei linfociti (134), è plausibile che un'alterazione dei livelli sierici di calcio possa compromettere la funzione immunitaria. In effetti, l'analisi del profilo immunologico nei pazienti con ipoPTH post-chirurgico ha documentato una disfunzione immunitaria, con riduzione dei monociti e dei linfociti CD4+ totali, *naïve* e regolatori, in correlazione con i livelli di calcio totale, calcio ionizzato e PTH (134).

1.3.3. Complicanze dell'ipoparatiroidismo in gravidanza e allattamento

È noto che la maggior parte delle malattie croniche pre-esistenti alla gravidanza mantengono un decorso invariato, oppure peggiorano, nella donna gravida. Tuttavia, alcune malattie croniche possono avere una fase di remissione, in genere transitoria, durante la gravidanza: questo può essere il caso dell'ipoPTH post-chirurgico.

Durante la gravidanza i livelli di **calcitriolo** aumentano 2-3 volte per l'aumentata produzione renale, con un maggior assorbimento intestinale di calcio e fosfato (135). Inoltre, fin dal primo trimestre di gravidanza, ma soprattutto nel corso del terzo trimestre, la placenta è in grado di produrre il ***parathyroid hormone-related peptide*** (PTHrP) (136), che è funzionale al trasferimento trans-placentare di tutto il calcio necessario alla formazione dello scheletro fetale. Il PTHrP è prodotto anche dalla mammella, in quantità che dopo il parto e

il secondamento aumenta ulteriormente con l'allattamento al seno, per permettere il passaggio del calcio nel latte (137). Pertanto, in una donna che non produce o produce insufficienti quantità di PTH per assenza o insufficienza delle paratiroidi, l'azione vicariante del PTHrP, assieme all'aumentata disponibilità di calcitriolo, possono correggere la patologia endocrina durante la gravidanza e, con il PTHrP prodotto dalla mammella, durante l'allattamento. Nella donna con ipoPTH post-chirurgico ci può, quindi, essere in gravidanza una **riduzione della dose necessaria di calcio e di calcitriolo**: tuttavia, questa azione vicariante è di intensità variabile e raramente completa (138,139).

Di conseguenza, durante la gravidanza e l'allattamento la donna può andare incontro alle stesse complicanze acute che si osservano fuori della gravidanza. Inoltre, sono stati descritti in letteratura diversi casi clinici che possono suggerire che gli eventi acuti più gravi causino contrazioni uterine (in concomitanza con la tetania dei muscoli scheletrici), e quindi aborto o parto pre-termine, o anche ripercussioni fetali, fino alla morte in utero (140). Inoltre, l'ipocalcemia cronica materna, causando ipocalcemia fetale, può determinare l'eccessiva stimolazione delle paratiroidi fetali, con **iperparatiroidismo feto-neonatale** (141) e teoricamente demineralizzazione ossea, che in alcuni *case report* è stata correlata al riscontro di fratture peri-natali (142).

Al contrario, se accidentalmente si induce un'ipercalcemia iatrogena nella donna, questa si trasmette anche al compartimento fetale, inducendo una depressione delle paratiroidi fetali, che dopo il parto può causare **ipocalcemia neonatale**, con crisi convulsive recidivanti (143). In una serie di 5 donne con ipercalcemia materna (in questi casi da iperparatiroidismo) è stato riportato anche poli-idramnios, verosimilmente legato alla poliuria fetale indotta dall'ipercalcemia (144).

Sempre a proposito delle paratiroidi fetali, alle donne con ipoPTH da causa genetica deve essere offerta una **consulenza genetica** per valutare il rischio di ricorrenza. Al contrario, nel caso dell'ipoPTH post-chirurgico, oggetto di questa LG, la donna può essere tranquillizzata sul fatto che il rischio di ricorrenza nella prole non è aumentato rispetto alla popolazione generale, a meno che sia stata effettuata una paratiroidectomia per iperparatiroidismo da causa genetica: in queste ultime pazienti, deve essere offerta una consulenza genetica pre-concezionale, e, quando indicato, una diagnosi pre-natale (145).

Per quanto riguarda altre complicanze ostetriche, è ipotizzabile che nella popolazione generale una carenza di calcio si possa associare a maggior rischio di pre-eclampsia, e forse di **parto pre-termine** (146). In uno studio retrospettivo di popolazione nelle donne con ipoPTH è stato effettivamente evidenziato un maggior rischio di

parto pre-termine (147), che tuttavia non era stato rilevato in un altro studio retrospettivo caso-controllo dopo correzione per possibili fattori confondenti (148). Da ultimo, nella madre l'ipercalcemia da eccessiva somministrazione di calcio può essere responsabile di ipercalciuria e calcolosi renale (140).

È importante ricordare che **due momenti particolarmente critici per la madre sono i primi giorni dopo il parto**, quando bruscamente vengono meno gli ormoni prodotti dalla placenta che avevano indotto la maggior produzione renale di calcitriolo, **e lo svezzamento**, quando la mammella smette di produrre il PTHrP. Particolare cautela deve anche essere usata nel trattamento con solfato di magnesio per via endovenosa (o sottocutanea) per inibire le contrazioni uterine nella minaccia di parto pre-termine, o più frequentemente per ridurre il rischio di paralisi cerebrale neonatale nelle donne con imminente parto pre-termine precoce e/o di crisi eclamptica nelle donne con pre-eclampsia: in questi contesti, il livello terapeutico di magnesemia materna è 4-8 mg/dL, con il rischio di indurre ipocalcemia sintomatica (150).

1.4. Diagnosi

1.4.1. Diagnosi biochimica

La diagnosi biochimica di ipoPTH si basa sulla presenza, in almeno due occasioni distinte, di ipocalcemia associata a un valore di concentrazione ematica di PTH non rilevabile o inappropriatamente basso rispetto al valore della calcemia (151).

L'**ipocalcemia** è definita come valore di concentrazione ematica del calcio totale o del calcio libero (impropriamente indicato come "ionizzato") al di sotto del limite inferiore di riferimento. Considerato che nel sangue il calcio è legato per circa il 40% alle proteine, in particolare all'albumina, in presenza di alterazioni della protidemia o dell'equilibrio acido-base, è preferibile correggere la calcemia totale (151). La formula maggiormente utilizzata è la seguente:

$$\text{calcemia corretta} = \text{calcemia misurata (in mg/dL)} + [0.8 \times (4 - \text{albuminemia (in g/dL)})].$$

Tuttavia, in condizioni patologiche gravi, caratterizzate da rilevanti alterazioni della albuminemia o del pH ematico, tale correzione perde di affidabilità ed è preferibile ricorrere alla misura del **calcio libero** (151). Per la determinazione di quest'ultimo, il campione di sangue deve essere gestito con molta cautela, eseguendo la misura entro 30 minuti dal prelievo e garantendo, nella fase del trasporto, la refrigerazione e l'anaerobiosi, al

fine di minimizzare le variazioni di pH, la perdita di CO₂ e le variazioni del metabolismo cellulare (151).

Per la determinazione del **PTH** si utilizzano metodi immunometrici di seconda e di terza generazione, che differiscono tra loro per il sito di riconoscimento in posizione amino-terminale, con il saggio di terza generazione che misura più specificatamente la forma bioattiva 1-84 (152). Entrambe le generazioni sono disponibili in commercio, sebbene la seconda generazione sia ancora la più diffusa nei laboratori clinici. Da segnalare che i saggi immunometrici per la determinazione del PTH possono essere soggetti a interferenze, dovute principalmente alla presenza di fattore reumatoide, di anticorpi eterofili o all'assunzione esogena di biotina, con conseguente sovra-stima o sotto-stima del dato (152). In questi casi è di fondamentale importanza il confronto tra il clinico e il laboratorio, per evitare esami del sangue e di *imaging* non necessari, diagnosi errate ed eventuali interventi medici ritardati o inappropriati.

Nell'inquadramento diagnostico dell'ipoPTH deve essere inclusa la valutazione della **funzionalità renale** in termini di creatininemia, stima del filtrato glomerulare (eGFR) ed eventuale *clearance* della creatinina (149). Tali parametri sono utili anche per la valutazione della frazione di escrezione urinaria del calcio.

Ulteriori alterazioni biochimiche, tipiche della diagnosi di ipoPTH, sono rappresentate dalla iperfosfatemia e ipofosfaturia e dalla diminuzione della concentrazione ematica di 1,25-OH-vitamina D rispetto alla 25OHD, per soppressione dell'attivazione renale della 1-alfa-idrossilasi. Inoltre, nel contesto dell'inquadramento diagnostico dell'ipoPTH si suggerisce la valutazione del magnesio, in quanto sia l'ipomagnesiemia che l'ipermagnesiemia possono, con meccanismi diversi, causare soppressione del rilascio del PTH (153).

Per l'**interpretazione** degli esami di laboratorio devono essere sempre tenuti in considerazione gli aspetti pre-analitici e analitici. Tra i primi, risulta fondamentale l'adeguata preparazione del paziente e la corretta esecuzione del prelievo (151). Inoltre, sarebbe sempre opportuno effettuare le valutazioni biochimiche in condizione di normale introito alimentare di calcio e di fosfato e in assenza di fattori confondenti che potrebbero determinare un aumento della concentrazione ematica di calcio e/o di PTH. In fase analitica è importante ricordare che il risultato e gli intervalli di riferimento dipendono dal metodo e dallo strumento utilizzato.

Per la quantificazione dei parametri urinari è prevista la raccolta delle urine nell'arco delle 24 ore. I dati della letteratura indicano tuttavia che tale procedura rappresenta una rilevante fonte di errore pre-analitico, per inaccuratezza della raccolta domestica da parte del paziente (154). Al fine di sopperire a tale criticità, è

fondamentale dare al paziente adeguate istruzioni circa la corretta raccolta delle urine. È anche possibile eseguire una normalizzazione rispetto alla creatininuria, per correggere la diluizione delle urine e stimare l'escrezione di calcio in modo più stabile, sia nel campione di urine delle 24 ore sia, alternativamente, nel campione di urine estemporaneo (“spot”) del mattino o delle ore 14, orari che sembrano più correlati con i valori delle 24 ore (155).

1.4.2. Esame genetico: quale e a chi proporlo

Sono stati identificati e riportati sul *database* delle patologie umane a trasmissione mendeliana (OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*) molti geni, le cui mutazioni sono responsabili di varie forme congenite di ipoPTH (vedi cap. 1.2.2). L'identificazione di tali geni e la sempre più capillare disponibilità dei test genetici consentono oggi di poter affiancare la diagnosi clinica delle forme congenite di ipoPTH alla diagnosi genetica. Quest'ultima può essere particolarmente utile per dirimere casi clinici complessi, in particolare nelle forme sindromiche (non oggetto di questa LG) in cui l'ipoPTH rappresenta solo una delle manifestazioni cliniche di malattia e la diagnosi clinica da sola può essere complicata o comunque ritardata (7).

Sapere quale gene sia coinvolto può inoltre influenzare la gestione clinica del paziente e determinare le scelte terapeutiche.

Con le sempre maggiori conoscenze sui geni responsabili, la loro funzione biologica e gli effetti delle loro varianti sulla regolazione dei livelli di calcemia, la diagnosi genetica riveste sempre più un ruolo importante per migliorare la gestione clinica dei pazienti, definire la prognosi e fornire consulenza genetica al paziente e alla famiglia. In questa ottica, quando si sospetta una forma congenita di ipoPTH, si può suggerire ai pazienti, e, in seguito al risultato del test, ai loro familiari di primo grado, di eseguire una consulenza di genetica medica e sottoporsi a test genetici specifici. Il test genetico è un esame semplice, non invasivo, e che, al contrario degli esami biochimici, non richiede di essere ripetuto nel tempo. Lo si esegue con un prelievo di sangue venoso (o anche con tamponi buccali, che possono essere preferibili nei casi pediatrici), dal quale si estrae il DNA genomico, sul quale si va poi ad effettuare il sequenziamento del gene o dei geni di interesse. La scelta del test genetico più appropriato dipende dal sospetto clinico.

1.4.3. Diagnostica delle complicanze

1.4.3.1. Diagnostica delle complicanze scheletriche

La diagnostica delle complicanze scheletriche nell'ipoPTH richiede un approccio multi-modale.

L'ipoPTH si associa a una marcata riduzione del rimodellamento osseo, con conseguenze sia sul contenuto minerale dell'osso che sulla sua micro-architettura, con implicazioni diagnostiche rilevanti (91). I **marcatori biochimici del *turn-over* osseo** (CTX, P1NP, fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina), correlati alle funzioni osteoclastica e osteoblastica, sono stati utilizzati sia nella valutazione basale che nel monitoraggio del metabolismo minerale e scheletrico nell'ipoPTH (156). Il trattamento con rhPTH(1-84) è stato associato all'aumento dei livelli di questi marcatori e a modificazioni strutturali ossee progressive (157).

La **densitometria** a raggi X a doppia energia (DXA), effettuata a livello dei due siti assiali di riferimento (colonna lombare e femore prossimale) e del terzo distale del radio, maggiormente rappresentativo dell'osso corticale, è la tecnica *standard* per la valutazione della BMD. Nei pazienti con ipoPTH cronico, la BMD è spesso normale o aumentata, in particolare a livello del rachide lombare e del femore prossimale (91,157). Questo paradosso è dovuto alla ridotta attività di rimodellamento osseo, che porta ad accumulo progressivo di tessuto osseo. Tuttavia, l'aumento della densità non corrisponde necessariamente a maggiore qualità ossea o resistenza meccanica (158).

Altre tecniche, quali la REMS e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione periferica (HR-pQCT), non ancora in uso nella pratica clinica quotidiana, consentono la valutazione della qualità ossea anche in pazienti con valori di BMD elevati ma sospetto aumento del rischio fratturativo, come nel caso dell'ipoPTH (159,160). Nonostante l'elevata BMD, studi recenti suggeriscono che i pazienti con ipoPTH presentino un rischio non trascurabile di fratture vertebrali e, meno frequentemente, non vertebrali (89,156). Nella valutazione dei pazienti con ipoPTH cronico può essere impiegata la **morfometria** vertebrale, tecnica radiologica che consente di identificare e quantificare in modo standardizzato le fratture vertebrali analizzando l'altezza dei corpi vertebrali su immagini ottenute tramite DXA o radiografia in proiezione laterale.

La **biopsia ossea** iliaca con doppia marcatura tetraciclinica è l'unico metodo diretto per valutare il rimodellamento osseo: nei soggetti con ipoPTH si osserva l'assenza quasi completa di marcatura, indicativa di *turn-over* osseo estremamente basso (91), ma tale procedura non è raccomandata nella diagnostica dell'ipoPTH.

1.4.3.2. Diagnostica delle complicanze renali

Dal punto di vista strumentale, il primo passo nella valutazione delle complicanze renali è rappresentato dall'**ecografia renale**, che può evidenziare calcificazioni parenchimali diffuse, suggestive di nefrocalcinosi, oppure calcoli in sede pelvica o caliceale. Tuttavia, l'ecografia ha sensibilità limitata per le micro-calcificazioni parenchimali: nei casi dubbi o per una valutazione più accurata, può essere utilizzata la TC renale senza mezzo di contrasto, considerata *gold standard* per la rilevazione di calcificazioni renali anche in fase iniziale (56).

Dal punto di vista laboratoristico, un elemento fondamentale della sorveglianza è la misurazione dell'**escrezione urinaria di calcio** nelle 24 ore, che consente di valutare il rischio di danno renale iatrogeno. Valori persistentemente elevati ($> 250\text{--}300 \text{ mg}/24\text{h}$ o $> 4 \text{ mg}/\text{kg}/24 \text{ h}$) sono associati a rischio significativamente aumentato di nefrolitiasi e progressiva riduzione del filtrato glomerulare (53,161). Anche il rapporto urinario calcio/creatinina può essere utilizzato come indice di ipercalciuria nei campioni *spot*, soprattutto in ambito ambulatoriale.

Diversi studi osservazionali hanno evidenziato che fino al 40% dei pazienti con ipoPTH cronico sviluppa progressione silente verso la MRC, per lo più sostenuta da quadri di nefrocalcinosi (58). In questi casi è fondamentale il monitoraggio periodico dell'eGFR e dell'albuminuria, per intercettare precocemente i segni di deterioramento funzionale.

Il monitoraggio della funzione renale e della calciuria può essere affiancato dalla valutazione del pH urinario e della fosfaturia.

1.4.3.3. Altre indagini utili nella diagnostica delle condizioni associate e nel monitoraggio

Radiografie convenzionali possono evidenziare alterazioni come calcificazioni dei tessuti molli, sclerosi ossea e, nei casi gravi, ossificazioni eterotopiche (162).

TC e RM possono risultare utili nella valutazione del cranio e della colonna, in particolare per indagare calcificazioni dei nuclei della base e anomalie vertebrali nei pazienti con lunga durata di malattia.

1.5. Terapia

1.5.1. Gestione dell'ipocalcemia acuta grave

L'ipocalcemia grave rappresenta un'**emergenza** clinica, che richiede un intervento tempestivo per prevenire complicanze potenzialmente fatali, quali aritmie cardiache, laringo-spasmo, crisi tetaniche o convulsioni. La condizione si **definisce** generalmente in presenza di calcemia totale < 7.5 mg/dL o calcemia ionizzata < 1.0 mmol/L e sintomi neuro-muscolari o cardio-vascolari (163).

La gestione dell'ipocalcemia grave richiede una **valutazione urgente** dei sintomi (tetania, parestesie, crampi muscolari, convulsioni, disartria, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG), della calcemia ionizzata, dei livelli sierici di magnesio e fosfato, della funzionalità renale e, possibilmente, anche di PTH e 1,25(OH)vitamina D. È fondamentale correggere contestualmente eventuali ipomagnesiemie, poiché influenzando l'eventuale residua secrezione di PTH, una ridotta magnesemia può aggravare o essere causa diretta di ipocalcemia refrattaria (58).

L'obiettivo terapeutico è il **ripristino della normocalcemia ionizzata nelle prime 24–48 ore**, idealmente > 1.1 mmol/L, e la risoluzione dei sintomi acuti. Il trattamento deve sempre essere accompagnato dalla correzione delle cause sottostanti, laddove possibile.

Il trattamento dell'ipocalcemia grave si basa sull'infusione endovenosa di **calcio** nei pazienti sintomatici o con calcemia ionizzata < 1.0 mmol/L. Il gluconato di calcio è generalmente preferito al cloruro per via della minore irritazione venosa e del rischio ridotto di necrosi tissutale in caso di stravasamento. La **dose** iniziale raccomandata è 10 mL di gluconato di calcio al 10% (pari a circa 90 mg di calcio elementare), diluito in 50–100 mL di soluzione fisiologica e infuso lentamente in 10 minuti. A seguire, in presenza di persistenza della sintomatologia o di valori gravemente depressi della calcemia, si procede a infusione continua di calcio gluconato, tipicamente 0.5–2 mg/kg/h di calcio elementare, titolata in base alla risposta clinica e ai livelli sierici (86), embricando calcio carbonato o calcio citrato per *os* in dosi frazionate da 500 mg (in totale 1–3 g/die di calcio elementare), al fine di stabilizzare i livelli sierici della calcemia.

È raccomandato il **monitoraggio ECG** durante l'infusione ev di calcio (in bolo o continua) in caso di grave ipocalcemia sintomatica, soprattutto in presenza di aritmie, prolungamento del QT, o patologie cardiache pregresse, o se si utilizza cloruro di calcio, che ha un effetto più rapido e potente ma potenzialmente più irritante per il miocardio. Se non è disponibile ECG continuo, è utile eseguire almeno un ECG prima e dopo l'infusione

per valutare eventuali modifiche dell'intervallo QT. Il calcio ha, infatti, un'azione diretta sulla depolarizzazione cardiaca e può modificare l'intervallo QT, che è spesso prolungato in corso di ipocalcemia e tende ad accorciarsi con il ripristino dei livelli normali. Tuttavia, un'infusione troppo rapida o dosaggi eccessivi possono causare bradicardia, blocchi atrio-ventricolari o, raramente, aritmie ventricolari (163).

L'associazione precoce di **vitamina D attiva** (calcitriolo) è fondamentale, poiché in assenza di PTH non vi è attivazione renale della 25OHD. Il calcitriolo deve essere introdotto già durante l'ospedalizzazione, generalmente alla dose iniziale di 0.5–1 µg/die in due somministrazioni, associando calcio carbonato o calcio citrato in dosi frazionate (totale 1–3 g/die di calcio elementare), al fine di stabilizzare i livelli sierici della calcemia (58). È essenziale continuare l'infusione di calcio fino all'inizio dell'effetto del calcitriolo, che si manifesta dopo 24–48 ore dall'inizio dell'assunzione (86). In alternativa, può essere utilizzato alfa-calcidolo, che viene attivato nel fegato indipendentemente dal PTH. Nel caso di ipoPTH permanente sarà necessario proseguire cronicamente tale terapia.

La **correzione dell'ipomagnesiemia** è altrettanto importante, poiché il magnesio è un cofattore essenziale per la secrezione e l'azione del PTH. In presenza di magnesiemia < 1.6 mg/dL (0.66 mmol/L), si somministra solfato di magnesio ev (1–2 g ogni 6–8 ore), evitando il sovraccarico in pazienti con insufficienza renale. La somministrazione di sali di magnesio per via orale può seguire la somministrazione parenterale fino al controllo dei sintomi (58).

1.5.2. Gestione dell'ipoparatiroidismo cronico

La gestione dell'ipoPTH cronico si avvale del trattamento convenzionale con supplementazione di calcio e vitamina D attiva e non attiva e della terapia sostitutiva.

1.5.2.1. Trattamento convenzionale

L'**obiettivo** della terapia convenzionale è migliorare l'ipocalcemia sintomatica e mantenere i livelli sierici di calcio leggermente al di sotto o ai limiti inferiori dell'intervallo di riferimento (58). Il raggiungimento di livelli di calcemia in prossimità del limite superiore di riferimento o lievemente oltre spesso si associa, infatti, ad aumento anche di calciuria e fosfatemia, che aumentano il rischio di complicanze a lungo termine (58).

La terapia convenzionale dell'ipoPTH si basa sulla supplementazione per via orale di sali di calcio e vitamina D attiva (58).

La supplementazione orale di **calcio** può avvenire sotto forma di calcio carbonato, che contiene il 40% di calcio elementare, o di calcio citrato, che ne contiene il 21%. Il contenuto di calcio elementare è significativamente inferiore nel lattato di calcio (13%) e nel gluconato di calcio (9%). Per questo motivo, questi ultimi non sono normalmente raccomandati (164). Il calcio orale agisce anche come chelante del fosfato, risultando utile nella gestione dell'iperfosfatemia (165). Il calcio carbonato necessita, per un ottimale assorbimento, di un pH gastrico acido e pertanto deve essere assunto durante o appena dopo i pasti. Il calcio citrato, al contrario, non necessita di acidità gastrica e può essere assunto anche lontano dai pasti (166). Il dosaggio varia generalmente tra 2-3 g/die di calcio elementare, idealmente in dosi frazionate, in considerazione del fatto che il trasporto intestinale è saturato da 500 mg e dosi superiori non sono assorbite (166,167).

La **vitamina D attiva**, nelle forme di calcitriolo o alfacalcidiolo, migliora l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato (168). La carenza di PTH comporta, infatti, attivazione ridotta o assente dell'enzima 1α -idrossilasi a livello renale e conseguentemente ridotta produzione di vitamina D attiva, fondamentale per il corretto assorbimento intestinale di calcio. Il calcitriolo ha emivita di 4-6 ore, che ne rende necessaria la suddivisione in almeno due dosi giornaliere. Gli effetti del calcitriolo sull'incremento della calcemia si sviluppano generalmente nell'arco di 2-3 giorni, la dose usata mediamente varia tra 0.5–1.5 µg/die (ma può essere anche molto più alta in casi individuali). L'alfa-calcidiolo, attivato a livello epatico in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, viene utilizzato normalmente a una dose variabile tra 0.5 e 3.0 µg/die e le variazioni che induce sulla calcemia hanno tempistiche simili a quelle del calcitriolo (169).

In caso di ipovitaminosi D ($25\text{OHD} < 75 \text{ nmol/L}$, $< 30 \text{ ng/mL}$) è indicata la supplementazione con colecalciferolo (vitamina D3) (170).

La somministrazione orale di calcio e vitamina D non corregge il ridotto riassorbimento renale del calcio, aspetto caratteristico dell'ipoPTH. In presenza di **ipercalcemia**, che può associarsi allo sviluppo di calcolosi renale, viene suggerita una dieta povera di sodio e l'eventuale impiego di diuretici tiazidici (idroclorotiazide, clortalidone, amiloride) (171) sfruttando il loro effetto ipocalciurizzante a livello del tubulo distale renale (172). I potenziali effetti collaterali associati all'utilizzo di questi farmaci, che possono limitarne l'utilizzo, sono ipokaliemia, ipomagnesemia, iponatriemia e ipotensione.

In presenza di **iperfosfatemia** si consiglia una dieta a basso contenuto di fosfato (non semplice, vista la presenza praticamente ubiquitaria di fosfato negli alimenti), usando con giudizio la terapia attiva con analoghi della vitamina D e considerando l'effetto chelante sul fosfato del calcio citrato assunto durante i pasti. Non sono disponibili dati sull'uso di altri tipi di chelanti del fosfato nell'ipoPTH.

Infine, il gruppo di lavoro internazionale sull'ipoPTH raccomanda di normalizzare la magnesiemia (58), che risulta spesso ridotta. L'ipomagnesiemia, che può causare resistenza al PTH (173), deve essere corretta con sali di **magnesio** per *os*.

1.5.2.2. Trattamento PTH-sostitutivo

PTH (1-34)

Il PTH (1-34) contiene la porzione N-terminale della molecola del PTH, fondamentale per gli effetti fisiologici dell'ormone, ma ha emivita plasmatica più breve rispetto alla molecola intera, PTH (1-84). Alcuni studi hanno infatti riportato che per mantenere la normocalcemia nei pazienti con ipoPTH, il PTH (1-34) deve essere somministrato tramite iniezioni sottocute due volte al giorno, sia nei bambini (174) che negli adulti (175), a un dosaggio ottimizzato per il peso del paziente (in media 0.5 µg/kg/dose).

Oltre agli studi che hanno analizzato la somministrazione classica del PTH (1-34) per via sc, uno studio randomizzato *cross-over* in aperto della durata di 6 mesi ha evidenziato che l'infusione continua di PTH (1-34) mediante micro-infusore consente il controllo più stabile dei livelli plasmatici di calcio, la riduzione dell'escrezione urinaria di calcio e la diminuzione della dose giornaliera totale necessaria per mantenere la normocalcemia (176).

Sono stati condotti diversi studi per valutare l'effetto del PTH (1-34) sulla **QoL**, ma i risultati emersi sono eterogenei (177,178,179,180).

Il PTH (1-34) è stato ufficialmente approvato per la gestione dell'osteoporosi, ma in alcuni Paesi, come l'Italia, viene utilizzato **off-label** per il trattamento dell'ipoPTH cronico, in aggiunta alla terapia convenzionale con calcio e vitamina D attiva, a un dosaggio non ottimizzato per il peso e/o valutato in RCT, ma studiato per l'osteoporosi post-menopausale di 20 µg/die o multipli.

PTH (1-84)

Il PTH umano ricombinante (1-84) (rhPTH (1-84)), è una proteina sintetica che replica l'intera sequenza di 84 aminoacidi dell'ormone umano. È stato sviluppato come trattamento con somministrazione giornaliera per l'ipoPTH cronico nei pazienti non adeguatamente controllati con la terapia convenzionale (181).

L'**obiettivo** terapeutico del rhPTH (1-84) nella gestione dell'ipoPTH è imitare la secrezione naturale del PTH per supportare l'omeostasi di calcio e fosfato. Studi farmaco-cinetici hanno evidenziato assorbimento bifasico dopo iniezione sottocutanea, con picco iniziale entro 30 minuti e un secondo picco a due ore. L'emivita è di circa 2–3 ore, ma gli effetti sui livelli di calcio possono durare circa 24 ore. Gli studi clinici hanno dimostrato che il rhPTH (1-84) riduce il fabbisogno della terapia convenzionale con calcio e vitamina D, mantenendo al contempo parametri biochimici stabili (79). Nello studio REPLACE, il 53% dei pazienti ha raggiunto l'*end-point* primario di stabilità della **calcemia** con una ridotta supplementazione, rispetto al 2% nel gruppo *placebo*. Risultati simili sono stati riportati in studi a lungo termine in aperto, evidenziando efficacia sostenuta nella stabilizzazione dei livelli di calcio e nella riduzione del fabbisogno della terapia convenzionale (79).

Sebbene il rhPTH (1-84) riduca efficacemente i livelli sierici di fosfato e il prodotto calcio-fosfato (79,182), il suo impatto sull'**escrezione urinaria di calcio** è stato eterogeneo, con risultati contrastanti. Studi a lungo termine hanno indicato riduzione dei livelli di calcio urinario (183), non confermata da un RCT con dose fissa di 100 µg (184).

La **funzionalità renale** complessiva si mantiene stabile con una terapia prolungata (79,80,183,185).

Per quanto riguarda la **salute ossea**, il rhPTH (1-84) è in grado di invertire lo stato di basso *turn-over* osseo caratteristico dell'ipoPTH e di ripristinare le proprietà scheletriche a livelli quasi normali (186). Sebbene la BMD corticale possa ridursi lievemente (94,187), il significato clinico di questi dati rimane incerto, a causa della mancanza di evidenze robuste relative alle fratture da fragilità.

Studi a lungo termine sull'uso del rhPTH (1-84) utilizzando questionari generici per la valutazione della **QoL**, come il SF-36, hanno riportato un miglioramento dei punteggi, in particolare nei pazienti con punteggi basali più bassi (188). Tuttavia, gli studi a breve termine non hanno dimostrato in modo coerente miglioramenti significativi della QoL, probabilmente a causa della presenza di alcuni episodi di ipercalcemia legati al dosaggio fisso utilizzato durante lo studio (189,190).

I dati di **sicurezza** indicano l'ipercalcemia come uno degli eventi avversi più rilevanti, in particolare in caso di somministrazione a dosi fisse. La maggior parte degli episodi riscontrati sono in forma asintomatica o lieve e l'adeguato aggiustamento posologico e la personalizzazione della terapia consentono di ridurre significativamente questo rischio.

rhPTH (1-84) è stato approvato dalla FDA nel 2015 e dall'EMA nel 2017. Tuttavia, è stato **ritirato dal mercato** nel 2019 a causa di problemi di contaminazione legati al dispositivo di somministrazione. L'azienda produttrice ha cessato la produzione a livello globale, a causa di persistenti preoccupazioni legate alla sicurezza.

Palopegteriparatide

Il palopegteriparatide, o TransCon PTH (1-34), è un pro-farmaco del PTH (1-34), da somministrarsi una volta al giorno, che consente un rilascio prolungato dell'ormone attivo, mantenendo livelli fisiologici per 24 ore negli adulti affetti da ipoPTH. È costituito dal PTH (1-34) legato a un vettore inerte di metossi-polietilenglicole (mPEG) tramite un *linker* TransCon. A pH e temperatura fisiologici, il *linker* si scinde automaticamente, rilasciando il PTH attivo in modo prolungato (191). Il *linker* e il vettore vengono successivamente eliminati per via renale. Il legame al recettore PTH-R1 attiva la via di segnalazione cAMP/PKA, garantendo un effetto terapeutico sostenuto per almeno 24 ore. Questo meccanismo consente di evitare i picchi e i cali dei livelli plasmatici di PTH che si verificano con le somministrazioni multiple degli agonisti a breve durata d'azione del PTH.

Lo sviluppo clinico di Palopegteriparatide è supportato dai risultati di due **studi** principali. PaTH Forward è uno studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con *placebo*, a gruppi paralleli, condotto per quattro settimane, seguito da un'estensione in aperto della durata massima di 214 settimane (192), mentre PaTHway è uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con *placebo*, a gruppi paralleli, condotto per 26 settimane, seguito da un'estensione in aperto della durata massima di 156 settimane (193,194). In entrambi gli studi, palopegteriparatide ha mantenuto la **normocalcemia** e stabilizzato i livelli di fosfato, consentendo al contempo una completa indipendenza dalla terapia convenzionale, con impatto significativo e rilevante sulla **QoL**, valutata in modo rigoroso utilizzando un approccio gerarchico e un questionario specifico per la patologia (questionario HPES). Rispetto al trattamento

convenzionale, la somministrazione sottocutanea giornaliera di palopegteriparatide ha determinato miglioramenti sia statisticamente che clinicamente significativi della QoL nei pazienti con ipoPTH cronico.

È particolarmente interessante l'effetto potenziale di questo farmaco sulla **funzione renale**. In un'analisi *post-hoc* dello studio PaTHway (84), il trattamento con palopegteriparatide è stato associato a miglioramento significativo di eGFR alla 52° settimana, oltre al mantenimento e alla normalizzazione precedentemente riportati dei parametri biochimici sierici ed urinari. Per quanto noto, questo è il primo studio a riportare un miglioramento della funzione renale in seguito alla somministrazione di un analogo del PTH.

Il farmaco ha inoltre dimostrato un buon profilo di **tollerabilità**, senza segnalazioni di eventi avversi che abbiano portato all'interruzione del trattamento o a decessi. Inoltre, sembra sicuro anche per la **salute ossea**.

L'aggiornamento più recente dello studio di fase 2 PaTH Forward (195) mostra che i marcatori del *turn-over* osseo aumentano nei primi mesi rispetto al basale, per poi diminuire gradualmente verso i valori normali corretti per età e sesso, rimanendo stabili e al di sotto del limite superiore della norma per tutta la durata dello studio. Gli *z-score* della BMD si sono avvicinati ai valori normali per età e sesso, mantenendosi superiori a zero in tutte le regioni di interesse durante tutto il periodo dello studio. I partecipanti con BMD *t-score* e *z-score* basali più bassi hanno mostrato riduzioni minori della BMD nel tempo.

Palopegteriparatide ha ricevuto l'**autorizzazione all'immissione in commercio** per l'uso come terapia sostitutiva del PTH nel trattamento degli adulti con ipoPTH cronico da **EMA** il 17 novembre 2023, e successivamente da **AIFA** il 22 gennaio 2024 (anche se a oggi non è ancora rimborsabile per mancata definizione del prezzo) e da **FDA** il 9 agosto 2024.

1.5.3. Gestione terapeutica in gravidanza e allattamento

La presenza del feto in utero, o l'allattamento al seno del neonato, impongono di valutare se la terapia somministrata alla madre possa passare (attraverso la placenta o il latte materno) al compartimento feto/neonatale, e se possa indurre malformazioni congenite (nel periodo dell'organogenesi) e/o danni metabolici/funzionali nel feto o nel neonato. Poiché le donne in gravidanza sono escluse dalla maggior parte degli studi controllati, mancano dati. Una maggiore quantità di informazioni, accumulata negli anni, è in genere disponibile per i farmaci in commercio da più tempo.

La **terapia convenzionale** dell'ipoPTH utilizza presidi presenti in commercio da lungo tempo: calcio carbonato o citrato, vitamina D attiva, diuretici tiazidici.

Per quanto riguarda il **calcio**, è fondamentale evitare le fluttuazioni dei suoi livelli durante la gravidanza e l'allattamento per evitare le conseguenze negative, sia per la madre che per il feto, di livelli troppo alti o troppo bassi (140). Durante l'allattamento al seno da parte di una donna con ipoPTH, è possibile monitorare la calcemia non solo nella madre, ma anche nel neonato. Purtroppo, questo monitoraggio non è proponibile per il feto in utero, e quindi la terapia dovrà essere aggiustata in base ai soli parametri materni.

Per quanto riguarda la **vitamina D**, l'ipervitaminosi D può essere tossica, sia nella madre che nel feto/neonato, anche se nessun effetto teratogeno è stato descritto nella specie umana) (196). In base alle schede tecniche dell'AIFA, i preparati commerciali ad alte concentrazioni sono classificati come controindicati in gravidanza, mentre per preparati con concentrazioni più basse è riportata l'indicazione che in casi particolari (che possono logicamente includere l'ipoPTH) le dosi devono essere aumentate rispetto a quelle solitamente indicate. Diversi autori e/o società scientifiche suggeriscono di introdurre la supplementazione con colecalciferolo a tutta la popolazione di donne gravide, per la possibile riduzione di alcune complicanze ostetriche come la pre-eclampsia (197). Tuttavia, nella scheda tecnica AIFA è tuttora raccomandato di non utilizzare il calcifediolo e di utilizzare con cautela il colecalciferolo nei primi 6 mesi di gravidanza “per i possibili effetti teratogeni”, e di utilizzare il calcitriolo solo se i benefici superano il rischio potenziale per il feto, come è il caso dell'ipoPTH. Durante l'allattamento al seno, la vitamina D, essendo liposolubile, passa nel latte materno; alle basse dosi di colecalciferolo utilizzate nella popolazione generale, questo non esime dalla somministrazione della stessa anche al neonato, mentre è utile il controllo delle condizioni cliniche e della calcemia del neonato se devono essere usate dosi più alte o si rende necessario l'uso di calcifediolo o calcitriolo (come nell'ipoPTH) (198).

Per quanto riguarda i **diuretici tiazidici**, l'uso di tutti i diuretici è in genere ritenuto controindicato in gravidanza per il rischio che possano causare ipoperfusione placentare per riduzione del volume plasmatico materno, con conseguente nascita di neonati piccoli per l'età gestazionale. Questa problematica è stata recentemente rivalutata per le donne con cardiopatia in gravidanza, giungendo alla conclusione che lo scompenso cardiaco sia più rilevante per la restrizione di crescita fetale rispetto ai potenziali effetti negativi dei diuretici; in questo studio osservazionale, tuttavia, la maggior parte delle donne avevano utilizzato furosemide, e soltanto una piccola percentuale aveva utilizzato diuretici tiazidici (199). Per quanto riguarda

l'ipertensione essenziale, la scheda tecnica dell'AIFA prevede l'uso di idroclorotiazide soltanto in rare situazioni in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento. Non vi è motivo di ritenere che questo atteggiamento non sia applicabile anche nel caso dell'ipoPTH.

I **trattamenti PTH-sostitutivi** sono invece di recente introduzione: infatti, in letteratura sono riportati soltanto due casi di trattamento in gravidanza con rhPTH (1-34) per infusione continua con pompa elastomerica, entrambi esitati nella nascita di neonati apparentemente sani (200,201) e altri due casi trattati con PTH 1-84 (202,203). Tuttavia, pur non essendoci dati che ne indichino la pericolosità per il feto/neonato, in via prudenziale le agenzie regolatorie possono classificarli come controindicati (EMA e AIFA, teriparatide) perché non ci sono neanche abbastanza dati che ne indichino la sicurezza; per altre formulazioni, viene invece specificato che l'uso in gravidanza o allattamento può essere appropriato solo dopo attenta valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio (EMA, palopegteriparatide), monitorando la calcemia nel neonato.

1.6. Follow-up

1.6.1. Monitoraggio biochimico

Cosa misurare: le indagini biochimiche nel *follow-up* dell'ipoPTH prevedono il monitoraggio ematico del calcio, del fosfato, del magnesio e della funzionalità renale (creatininemia ed eGFR), nonché la valutazione dell'escrezione del calcio nelle urine con raccolta delle 24 ore (149). Gli aspetti pre-analitici e analitici di questi parametri sono stati trattati nel [capitolo 1.4.1](#).

L'**obiettivo** principale del monitoraggio biochimico è raggiungere la normalizzazione della concentrazione ematica e urinaria di calcio e fosfato, prevenendo però l'ipercalcemia e l'ipercalciuria nonché le calcificazioni extra-scheletriche, in particolare quelle in sede renale (nefrocalcinosi/nefrolitiasi) (149). I principali esiti biochimici dell'intervento terapeutico prevedono pertanto che la calcemia totale o corretta per albumina oppure la calcemia libera ("ionizzata") siano al di sopra del limite inferiore di riferimento, definito dal laboratorio, che la calciuria permanga al di sotto di 4 mg/kg/die oppure di 300 mg/24 h nel maschio e 250 mg/24 h nella femmina e che la fosfatemia si mantenga al di sotto del limite superiore di riferimento, definito dal laboratorio. Inoltre, si suggerisce anche che il prodotto calcio-fosfato venga mantenuto al di sotto di $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$) (40).

Tempistiche: durante l'aggiustamento terapeutico del dosaggio con calcio e/o vitamina D attiva, la calcemia dovrebbe essere misurata ogni una o due settimane (40). Nei pazienti che hanno raggiunto un regime terapeutico stabile con calcio e vitamina D attiva, la calcemia dovrebbe essere invece determinata mediamente ogni tre/sei mesi o in base al quadro clinico del singolo paziente (40). Per la determinazione dell'escrezione urinaria di calcio è suggerita una cadenza annuale (157), utilizzando come *gold standard* la raccolta delle urine delle 24 ore e riservando la valutazione su urine *spot*, o meglio la valutazione del rapporto calcio/creatinina, a casi selezionati (bambini o persone con scarsa *compliance*).

Lo **stato vitaminico D** viene monitorato misurando la concentrazione sierica della 25OHD (149). La sua determinazione presenta alcune criticità analitiche riconducibili al forte legame con la proteina specifica di trasporto (*Vitamin D-Binding Protein*), alla necessità di determinare la quantità di 25OHD₂ e 25OHD₃, rispettivamente di origine vegetale e animale, alla coesistenza di numerose sostanze con composizioni chimiche simili che possono causare reazioni incrociate e infine alle possibili interferenze (effetti della matrice per cambiamenti nella composizione proteica, presenza di anticorpi eterofili, ecc.), che possono determinare sovra- o sotto-stima del dato (204). Gran parte dei laboratori clinici utilizza metodi immunometrici automatizzati per la determinazione della 25OHD (205). Tali metodi soffrono di scarsa standardizzazione, che impedisce una soddisfacente comparabilità dei risultati. Essi, infatti, differiscono tra loro per specificità dell'anticorpo primario, per architettura del saggio e per tipo di tracciante utilizzati nella reazione, comportando variabilità dei risultati tra un saggio e l'altro anche negli stessi campioni, in media del 10-15%. Allo stesso modo, anche i metodi in cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), meno diffusi per la maggiore complessità di questo tipo di tecnologia, presentano variabilità dei risultati riconducibili alle differenze di strumentazione, di separazione cromatografica e taratura (206). La standardizzazione metodologica riveste un'importanza cruciale per la corretta definizione dei livelli decisionali clinici. Gli intensi sforzi compiuti negli ultimi quindici anni per raggiungere questo obiettivo hanno portato a tre procedure di misura di riferimento basate sulla LC-MS/MS che, fornendo valori *target*, possono agevolare la standardizzazione o la ri-standardizzazione dei metodi usati nella pratica clinica, rendendo i risultati maggiormente comparabili.

Nota metodologica finale: è preferibile utilizzare sempre gli stessi metodi analitici e quindi riferirsi sempre allo stesso laboratorio in corso di diagnosi e *follow-up* di ipoPTH, in quanto la variabilità inter-metodo può

riguardare non solo il PTH e la 25OHD, ma anche altri parametri biochimici considerati utili per la gestione del paziente.

Numerosi fattori, riportati in tabella 3, possono portare a scompenso il paziente in compenso labile.

Tabella 3 Fattori che possono portare a scompenso un paziente con ipoparatiroidismo cronico			
Categoria	Fattore o situazione	Meccanismo	Possibile intervento/prevenzione
Condizioni fisiologiche	Ciclo mestruale	Fluttuazioni ormonali → ↓ Ca ionizzato	Attenzione ai sintomi, valutare incremento dose calcio e calcitriolo
	Gravidanza, allattamento	↑ fabbisogno di Ca e vitamina D	Aggiustare terapia e monitorare frequentemente
Errori terapeutici o dietetici	Scarsa aderenza o sospensione terapia	Riduzione Ca/vitamina D attivi	Educazione, <i>follow-up</i> costante
	Dieta povera di calcio o vitamina D	↓ introito di Ca	Consulenza nutrizionale, supplementazione
Perdite o ridotto assorbimento di calcio	Vomito, diarrea, malassorbimento intestinale	Perdita elettrolitica o scarso assorbimento di Ca/vitamina D	Idratazione, correzione cause, reintegro elettrolitico
	Diuretici dell'ansa (es. furosemide)	↑ escrezione urinaria Ca	Evitare se possibile o monitorare Ca
Alterazioni del magnesio	Ipomagnesiemia (da alcool, diarrea, diuretici)	↓ azione del PTH	Correggere Mg
Farmaci	Corticosteroidi	↓ assorbimento intestinale di Ca, ↑ escrezione urinaria Ca	Monitorare, supplementare Ca/vitamina D

	Anti-convulsivanti (fenitoina, fenobarbital)	↑ catabolismo vitamina D	Controllare 25OHD, aggiustare terapia
	Bisfosfonati, denosumab, calcitonina	↓ rilascio osseo di Ca	Evitare o monitorare strettamente
Malattie intercorrenti	Infezioni, sepsi, chirurgia maggiore, <i>stress</i>	↑ consumo e redistribuzione di Ca	Sorvegliare Ca durante <i>stress</i> acuti
	Insufficienza renale	↓ 1 α -idrossilazione vitamina D, ↑ fosfati	Monitorare Ca, P, PTH, eGFR

1.6.2. Monitoraggio delle complicanze

Il monitoraggio delle complicanze **renali**, quali nefrocalcinosi o nefrolitiasi, può essere effettuato annualmente mediante ecografia o TC dei reni, salvo diverse indicazioni specialistiche.

Nei soggetti con disturbi **visivi** va indicata la valutazione oculistica (58) alla diagnosi e ogni due anni.

È inoltre importante monitorare a intervalli regolari (ad esempio, annualmente) lo sviluppo di segni o sintomi di altre comorbidità ed effettuare eventuali approfondimenti diagnostici specifici.

Per quanto riguarda l'**osso**, le LG non danno indicazione al monitoraggio di *routine* della BMD mediante scansione DXA (40).

1.7. Bibliografia

1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. [DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8](https://doi.org/10.1038/s41574-024-01075-8).
2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. [DOI: 10.1002/jbmr.2004](https://doi.org/10.1002/jbmr.2004).
3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. [DOI: 10.3389/fendo.2016.00172](https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00172).

4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. *Calcif Tissue Int* 2017, 100: 278-285. [DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7](https://doi.org/10.1007/s00223-016-0222-7).
5. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008, 359: 391–403. [DOI: 10.1056/NEJMcp0803050](https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050).
6. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2284-2299. [DOI: 10.1210/jc.2015-3908](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908).
7. Kazaure H, Zambeli-Ljepovic A, Oyekunle T, et al. Severe hypocalcemia after thyroidectomy: an analysis of 7366 patients. *Ann Surg* 2021, 274: e1014-e1021. [DOI: 10.1097/SLA.0000000000003725](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003725).
8. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* 2014, 47: 537-542. [DOI: 10.1007/s12020-014-0209-y](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0209-y).
9. Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine* 2019, 66: 405–441. [DOI: 10.1007/s12020-019-02014-8](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02014-8).
10. Annebäck M, Hedberg J, Almquist M, et al. Risk of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for benign disease: a nationwide population-based cohort study from Sweden. *Ann Surg* 2021, 274: e1202–e1208. [DOI: 10.1097/SLA.0000000000003800](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003800).
11. Takahashi T, Yamazaki K, Shodo R, et al. Actual prevalence of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a health insurance claims-database study. *Endocrine* 2022, 78: 151–158. [DOI: 10.1007/s12020-022-03153-1](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03153-1).
12. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2300-2312. [DOI: 10.1210/jc.2015-3909](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909).
13. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* 2016, 159: 78-84. [DOI: 10.1016/j.surg.2015.07.038](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.038).

14. Koimtzis GD, Stefanopoulos L, Giannoulis K, Papavramidis TS. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: a systematic review. *Endocrine* 2021, 73: 1–7. [DOI: 10.1007/s12020-021-02663-8](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02663-8).
15. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery* 2020, 167: 124–128. [DOI: 10.1016/j.surg.2019.06.056](https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.056).
16. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2018, 105: 1313–1318. [DOI: 10.1002/bjs.10843](https://doi.org/10.1002/bjs.10843).
17. Wong KP, Lang BH. Graves' ophthalmopathy as an indication increased the risk of hypoparathyroidism after bilateral thyroidectomy. *World J Surg* 2011, 35: 2212–2218. [DOI: 10.1007/s00268-011-1236-y](https://doi.org/10.1007/s00268-011-1236-y).
18. Testini M, Gurrado A, Avenia N, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Ann Surg Oncol* 2011, 18: 2251–2259. [DOI: 10.1245/s10434-011-1596-4](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1596-4).
19. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014, 101: 307–320. <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>.
20. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, et al. Morbidity of central neck dissection: primary surgery vs reoperation. Results of a case-control study. *Langenbecks Arch Surg* 2014, 399: 747–753. [DOI: 10.1007/s00423-014-1201-y](https://doi.org/10.1007/s00423-014-1201-y).
21. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2012, 152: 957–964. [DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.053](https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.053).
22. Papini P, Rossi L, Matrone A, et al. Prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma: 10-year impact on surgical and oncologic outcomes. *Surgery* 2025, 181:109258. [DOI: 10.1016/j.surg.2025.109258](https://doi.org/10.1016/j.surg.2025.109258).
23. Lorenz K, Raffaelli M, Barczyński M, et al. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg* 2020, 405: 401–425. [DOI: 10.1007/s00423-020-01907-x](https://doi.org/10.1007/s00423-020-01907-x).
24. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015, 102: 359–367. [DOI: 10.1002/bjs.9676](https://doi.org/10.1002/bjs.9676).

25. Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Surgery* 2001, 129: 318–323. [DOI: 10.1067/msy.2001.111125](https://doi.org/10.1067/msy.2001.111125).
26. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Intra- and postoperative para thyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010, 20: 1371–1375. [DOI: 10.1089/thy.2010.0157](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0157).
27. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 2007, 205: 748–754. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.298>.
28. Mattoo S, Agarwal A, Mayilvaganan S, et al. Role of postoperative intact serum PTH as an early predictor of severe post-thyroidectomy hypocalcemia: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2021, 44 : 1961-1970. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01511-w>.
29. Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, et al. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg* 2012, 36: 1307–1313. [DOI: 10.1007/s00268-012-1556-6](https://doi.org/10.1007/s00268-012-1556-6).
30. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* 2015, 157: 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.007>.
31. Sessa L, De Crea C, Zotta F. et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia: Is a routine preferable over a selective supplementation? *Am J Surg* 2022, 223: 1126–1131. [DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.10.015](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.10.015).
32. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, et al. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2005, 190: 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.04.017>.
33. Edafe O, Sandler LM, Beasley N, Balasubramanian SP. Systematic review of incidence, risk factors, prevention and treatment of post-laryngectomy hypoparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021, 278: 1337-1344. [DOI: 10.1007/s00405-020-06213-2](https://doi.org/10.1007/s00405-020-06213-2).
34. Bouriez D, Gronnier C, Haissaguerre M, et al. Less than subtotal parathyroidectomy for multiple endocrine neoplasia type 1 primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2022, 46: 2666-2675. [DOI: 10.1007/s00268-022-06633-7](https://doi.org/10.1007/s00268-022-06633-7).

35. Bartz-Kurycki M, Dream S. Surgical management of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 2024, 104: 825-835. [DOI: 10.1016/j.suc.2024.02.011](https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.02.011).
36. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, et al. Chapter 14: Postsurgical follow-up of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2025, 86: 101703. [DOI: 10.1016/j.ando.2025.101703](https://doi.org/10.1016/j.ando.2025.101703).
37. Fortuny JV, Sadowski SM, Belfontali V, et al. Indocyanine green angiography in subtotal parathyroidectomy: technique for the function of the parathyroid remnant. *J Am Coll Surg* 2016, 223: e43-e49. [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.08.540](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.08.540).
38. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, et al. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2615-2629. [DOI: 10.1002/jbmr.4667](https://doi.org/10.1002/jbmr.4667).
39. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and symptoms of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018, 47: 759-770. [DOI: 10.1016/j.ecl.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.001).
40. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015, 173: G1–G20. [DOI: 10.1530/EJE-15-0628](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628).
41. Chinoy A, Skae M, Babiker A, et al. Impact of intercurrent illness on calcium homeostasis in children with hypoparathyroidism: a case series. *Endocr Connect* 2017, 6: 589–594. [DOI: 10.1530/EC-17-0234](https://doi.org/10.1530/EC-17-0234).
42. Astor MC, Zh W, Björnsdóttir S, et al. Is there a need for an emergency card in hypoparathyroidism? *J Intern Med* 2019, 285: 429-435. [DOI: 10.1111/joim.12865](https://doi.org/10.1111/joim.12865).
43. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 4507-4514. [DOI: 10.1210/jc.2012-1808](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808).
44. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014, 29: 2504-2510. [DOI: 10.1002/jbmr.2273](https://doi.org/10.1002/jbmr.2273).
45. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract* 2014, 20: 671–679. [DOI: 10.4158/EP13328.OR](https://doi.org/10.4158/EP13328.OR).
46. Modi S, Tripathi M, Saha S, Goswami R. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. *Eur J Endocrinol*

2014, 170: 777–783. [DOI: 10.1530/EJE-14-0075](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0075).

47. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev* 2014, 19: 199–205. [DOI: 10.1007/s10741-013-9371-1](https://doi.org/10.1007/s10741-013-9371-1).
48. Bjornsdottir S, Ing S, Mitchell DM, et al. Epidemiology and financial burden of adult chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2602–2614. [DOI: 10.1002/jbmr.4675](https://doi.org/10.1002/jbmr.4675).
49. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, et al. Risk of chronic kidney disease and estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. *Adv Ther* 2021, 38: 1876–1888. [DOI: 10.1007/s12325-021-01658-1](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01658-1).
50. Swartling O, Evans M, Spelman T, et al. Kidney complications and hospitalization in patients with chronic hypoparathyroidism: a cohort study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2022, 107: e4098–e4105. [DOI: 10.1210/clinem/dgac456](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac456).
51. Diez JJ, Anda E, Perez-Corral B, et al. Incident comorbidities in patients with chronic hypoparathyroidism after thyroidectomy: a multicenter nationwide study. *Front Endocrinol* 2024, 15: 1348971. [DOI: 10.3389/fendo.2024.1348971](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348971).
52. Lopes MP, Kliemann BS, Borsato Bini I, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrin Metab* 2016, 60: 532–536. [DOI: 10.1590/2359-3997000000221](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000221).
53. Underbjerg L, Sikjaer A, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J Bone Min Res* 2018, 33: 822–831. [DOI: 10.1002/jbmr.3368](https://doi.org/10.1002/jbmr.3368).
54. Meola A, Vignali E, Matrone A, et al. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2018, 41: 1221–1226. [DOI: 10.1007/s40618-018-0857-5](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0857-5).
55. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. *Endocrine* 2021, 72: 553–561. [DOI: 10.1007/s12020-021-02629-w](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02629-w).
56. Gosmanova EO, P Houillier, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review. *Renal disease in chronic*

- hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2021, 22: 297-316. [DOI: 10.1007/s11154-020-09613-1](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09613-1).
57. Ridder LO, Harsløf T, Sikjaer T, et al. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2021, 95: 286-294. [DOI: 10.1111/cen.14470](https://doi.org/10.1111/cen.14470).
58. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines from the second international workshop. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2568–2585. [DOI: 10.1002/jbmr.4691](https://doi.org/10.1002/jbmr.4691).
59. Mazoni L, Matrone A, Apicella M, et al. Renal complications and quality of life in postsurgical hypoparathyroidism: a case–control study. *J Endocrinol Invest* 2022, 45: 573-582. [DOI: 10.1007/s40618-021-01686-2](https://doi.org/10.1007/s40618-021-01686-2).
60. Gronemeyer K, Fuss CT, Hermes F, et al. Renal complications in chronic hypoparathyroidism – a systematic cross-sectional assessment. *Front Endocrinol* 2023, 14: 1244647. [DOI: 10.3389/fendo.2023.1244647](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244647).
61. Cherchir F, Oueslati I, Yazidi M, et al. Long-term complications of permanent hypoparathyroidism in adults: prevalence and associated factors. *Endocrine* 2024, 84: 1164-1171. [DOI: 10.1007/s12020-024-03765-9](https://doi.org/10.1007/s12020-024-03765-9).
62. Arlt W, Fremerey C, Callies F, al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2002, 146: 215-222. [DOI: 10.1530/eje.0.1460215](https://doi.org/10.1530/eje.0.1460215).
63. David K, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2019, 180: 71-78. [DOI: 10.1530/EJE-18-0580](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0580).
64. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, et al. Prevalence of chronic hypoparathyroidism in a mediterranean region as estimated by the analysis of anonymous healthcare database. *Calcif Tissue Int* 2018, 103: 144–150. [DOI: 10.1007/s00223-018-0405-5](https://doi.org/10.1007/s00223-018-0405-5).
65. Cipriani CPJ, Pepe J, Colangelo L, et al. Presentation of hypoparathyroidism in Italy: a nationwide register-based study. *J Endocrinol Invest* 2024, 47: 2021-2027. [DOI: 10.1007/s40618-023-02271-5](https://doi.org/10.1007/s40618-023-02271-5).
66. Marcucci GCL, Parri S, Altieri P, et al. HypoparaNet: a database of chronic hypoparathyroidism based

on expert medical-surgical centers in Italy. *Calcified Tissue Int* 2018, 103: 151–163. [DOI: 10.1007/s00223-018-0411-7](https://doi.org/10.1007/s00223-018-0411-7).

67. Diez JJ, Anda E, Pérez-Corral B, et al. Impaired renal function in patients with permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy: analysis of a nationwide cohort in Spain. *Endocrine* 2025, 88: 826-835. [DOI: 10.1007/s12020-025-04187-x](https://doi.org/10.1007/s12020-025-04187-x).
68. Coudenys E, Meerhaeghe TV, Unuane D, et al. Long-term treatment with calcitriol in postsurgical hypoparathyroidism leads to renal function decline. *Horm Metab Res* 2019, 51: 362-366. [DOI: 10.1055/a-0902-8476](https://doi.org/10.1055/a-0902-8476).
69. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, et al. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol* 2019, 90: 285-292. [DOI: 10.1111/cen.13895](https://doi.org/10.1111/cen.13895).
70. Gosmanova EO, Ayodele O, Chen K, et al. Association of calcium and phosphate levels with incident chronic kidney disease in patients with hypoparathyroidism: a retrospective case control study. *Int J Endocrinol* 2022, 2022: 6078881. [DOI: 10.1155/2022/6078881](https://doi.org/10.1155/2022/6078881).
71. Naciu AM, Tabacco G, Bilezikian JP, et al. Calcium citrate versus calcium carbonate in the management of chronic hypoparathyroidism: a randomized, double-blind, crossover clinical trial. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 1251-1259. [DOI: 10.1002/jbmr.4564](https://doi.org/10.1002/jbmr.4564).
72. Rambašek M, Ritz E, Rascher W, et al. Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol* 1982, 151: 619-632. [DOI: 10.1007/978-1-4684-4259-5_64](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4259-5_64).
73. Wang HH, Drugge ED, Yen YC, et al. Effects of synthetic parathyroid hormone on hemodynamics and regional blood flows. *Eur J Pharmacol* 1984, 97: 209-215. [DOI: 10.1016/0014-2999\(84\)90452-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(84)90452-7).
74. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 988-991. [DOI: 10.1210/jcem.75.4.1400892](https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400892).
75. Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2024, 21: 11-24. [DOI: 10.1038/s41569-023-00903-0](https://doi.org/10.1038/s41569-023-00903-0).
76. Saha S, Sreenivas V, Goswami R, et al. Alfacalcidol vs calcitriol in the management of patient with hypoparathyroidism: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: 2092-2102. [DOI: 10.1210/clinem.2020-1111](https://doi.org/10.1210/clinem.2020-1111).

[10.1210/clinem/dgab114](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab114).

77. Ovejero D, Hartley IR, de Castro Diaz LF, et al. PTH and FGF23 exert interdependent effects on renal phosphate handling: evidence from patients with hypoparathyroidism and hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis treated with synthetic human PTH 1-34. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 179-184. [DOI: 10.1002/jbmr.4429](https://doi.org/10.1002/jbmr.4429).
78. Polonine S, de Santa Rosa RG, Farias MLF, et al. Hyperphosphatemia is associated with cardiac valve calcification in chronic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2022, 45: 1359-1366. [DOI: 10.1007/s40618-022-01770-1](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01770-1).
79. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013, 1: 275–283. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2).
80. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 5136–5147. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01010>.
81. Ayodele O, Rejnmark L, Mu F, et al. Five-year estimated glomerular filtration rate in adults with chronic hypoparathyroidism treated with rhPTH(1-84): a retrospective cohort study. *Adv Ther* 2022, 39: 5013-5024. [DOI: 10.1007/s12325-022-02292-1](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02292-1).
82. Rejnmark L, Ayodele O, Lax A, et al. The risk of chronic kidney disease development in adult patients with chronic hypoparathyroidism treated with rhPTH(1-84): a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2023, 98: 496-504. [DOI: 10.1111/cen.14813](https://doi.org/10.1111/cen.14813).
83. Watts N, Bilezikian JP, Bone HG, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in adults with chronic hypoparathyroidism. *J Endocr Soc* 2023, 7: bvad043. [DOI: 10.1210/jendso/bvad043](https://doi.org/10.1210/jendso/bvad043).
84. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, et al. Palopegteriparatide treatment improves renal function in adults with chronic hypoparathyroidism: 1-year results from the phase 3 PaTHway trial. *Adv Ther* 2024, 41: 2500–2518. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02843-8>.
85. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018, 47: 825–837. [DOI: 10.1016/j.ecl.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.008).

86. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 1722–1736. [DOI: 10.1210/clinem/dgaa113](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113).
87. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022, 66: 642–650. [DOI: 10.20945/2359-3997000000553](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000553).
88. Fujiyama K, Kiriyama T, Ito M, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 2135–2138. [DOI: 10.1210/jcem.80.7.7608266](https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608266).
89. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord* 2013, 13: 1. [DOI: 10.1186/1472-6823-13-1](https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-1).
90. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, Sjöden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 1617–1621. [DOI: 10.1210/jcem.76.6.8501170](https://doi.org/10.1210/jcem.76.6.8501170).
91. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 2018–2024. [DOI: 10.1359/jbmr.080803](https://doi.org/10.1359/jbmr.080803).
92. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017, 55: 591–598. [DOI: 10.1007/s12020-016-1101-8](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1101-8).
93. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int* 2017, 28: 463–471. [DOI: 10.1007/s00198-016-3750-0](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3750-0).
94. Rubin MR, Zhou H, Cusano NE, et al. The effects of long-term administration of rhPTH(1-84) in hypoparathyroidism by bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 2018, 33: 1931–1939. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3543>.
95. AbuAlrob H, et al. Skeletal effects among pre and postmenopausal women with hypoparathyroidism (HypoPT); data from the Canadian National Hypoparathyroidism Registry (CNHR). *J Endocr Soc* 2024, 8 suppl 1: bva6163.505. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.505>.
96. Sakane EN, Vieira MCC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS. Predictors of poor bone microarchitecture assessed by trabecular bone score in postsurgical hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 5795–5803. [DOI: 10.1210/jc.2019-00698](https://doi.org/10.1210/jc.2019-00698).

97. Saha S, Mannar V, Kandasam D, et al. Vertebral fractures, trabecular bone score and their determinants in chronic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2022, 45: 1777-1786. [DOI: 10.1007/s40618-022-01818-2](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01818-2).
98. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, et al. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone* 1996, 18: 103–108. [DOI: 10.1016/8756-3282\(95\)00443-2](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00443-2).
99. Starr JR, Tabacco G, Majeed R, et al. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int* 2020, 31: 327-333. [DOI: 10.1007/s00198-019-05177-2](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05177-2).
100. Pal R, Bhadada SK, Mukherje S, et al. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2021, 32: 2145-2153. [DOI: 10.1007/s00198-021-05966-8](https://doi.org/10.1007/s00198-021-05966-8).
101. Brasil d'Alva C, Rodrigues Façanha Barreto A, Nogueira-Barbosa MH, et al. Morphometric vertebral fracture risk in women with postsurgical hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022, 13: 948435. [DOI: 10.3389/fendo.2022.948435](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.948435).
102. Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone* 2005, 37: 175-179. [DOI: 10.1016/j.bone.2005.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.04.003).
103. Björnsdóttir S, Kamal W, Mannstadt M, et al. Increased risk of vertebral fractures and reduced risk of femur fractures in patients with chronic hypoparathyroidism: a nationwide cohort study in Sweden. *J Bone Miner Res* 2025, 40: 860-867. [DOI: 10.1093/jbmr/zjaf061](https://doi.org/10.1093/jbmr/zjaf061).
104. Rejnmark L, Underbjerg L. Fracture risk in patients with hypoparathyroidism. *Curr Osteoporos Rep* 2023, 21: 632-636. [DOI: 10.1007/s11914-023-00790-x](https://doi.org/10.1007/s11914-023-00790-x).
105. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of non-surgical hypoparathyroidism in Korea: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2020, 15: 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232842>.
106. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, et al. Risk of cardiovascular conditions in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. *Adv Ther* 2021, 38: 4246-4257. [DOI: 10.1007/s12325-021-01787-7](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01787-7).
107. Fuss CT, Gronemeyer K, Hermes F, et al. Cardiovascular status in chronic hypoparathyroidism: a systematic cross-sectional assessment in 168 patients. *Eur J Endocrinol* 2025, 192: 373-384. [DOI: 10.1093/ejendo/lvaf023](https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf023).

108. Namjoshi P, Saha S, Sharma V, et al. Significance of QTc interval in chronic hypoparathyroidism and its correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 2025, 110: e1062-e1067. DOI: [10.1210/clinem/dgae346](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae346).
109. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2017, 13: 49-54. DOI: [10.14797/mdcj-13-2-49](https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49).
110. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: a cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019, 90: 592-600. <https://doi.org/10.1111/cen.13927>.
111. Bollerslev J, Sjøstedt E, Rejnmark L. Cardiovascular consequences of parathyroid disorders in adults. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021, 82: 151-157. DOI: [10.1016/j.ando.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.02.003).
112. Kaul S, Ayodele O, Chen K, et al. Association of serum calcium and phosphate with incident cardiovascular disease in patients with hypoparathyroidism. *Am J Cardiol* 2023, 194: 60-70. DOI: [10.1016/j.amjcard.2023.01.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.01.029).
113. Cosenso-Martin LN, Souza RDM, Uyemura JRR, et al. Increased arterial stiffness in normotensive individuals with hypoparathyroidism. *Sci Rep* 2025, 15: 8817. DOI: [10.1038/s41598-025-92708-z](https://doi.org/10.1038/s41598-025-92708-z).
114. Naciu AM, Nusca A, Palermo A, et al. Platelet function and markers of atherothrombotic risk in subjects with parathyroid disorders: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025, 110: e3745-e3755. DOI: [10.1210/clinem/dgaf138](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf138).
115. Yao L, Hui X, Li M, et al. Complications, symptoms, presurgical predictors in patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2642-2653. DOI: [10.1002/jbmr.4673](https://doi.org/10.1002/jbmr.4673).
116. Coles T, Chen K, Nelson L, et al. Psychometric evaluation of the hypoparathyroidism symptom diary. *Patient Relat Outcome Meas* 2019, 10: 25-36. DOI: [10.2147/PROM.S179310](https://doi.org/10.2147/PROM.S179310).
117. Sikjaer T, Eskildsen SF, Underbjerg L, et al. Hypoparathyroidism: changes in brain structure, cognitive impairment, and reduced quality of life. *J Bone Miner Res* 2024, 39: 855-866. DOI: [10.1093/jbmr/zjae063](https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae063).
118. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent hypoparathyroidism is associated with impaired physical function and quality of life in hypothyroidism. *J Bone Miner Res* 2016, 31: 1440-1448. DOI: [10.1002/jbmr.2812](https://doi.org/10.1002/jbmr.2812).

119. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2018, 88: 838-847. DOI: [10.1111/cen.13593](https://doi.org/10.1111/cen.13593).
120. Büttner M, Locati LD, Pinto M, et al. Quality of life in patients with hypoparathyroidism after treatment for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2020, 105: e4652-e4660. DOI: [10.1210/clinem/dgaa597](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa597).
121. Hepsen S, Akhanli P, Sakiz D, et al. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. *Arch Osteoporos* 2020, 15: 75. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00759-8>.
122. Kontogeorgos G, Mamasoula Z, Krantz E, et al. Low health-related quality of life in hypoparathyroidism and need for PTH analog. *Endocr Connect* 2022, 11: e210379. DOI: [10.1530/EC-21-0379](https://doi.org/10.1530/EC-21-0379).
123. Tabacco G, Naciu AM, Cesareo R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy as a cause of fatigue in chronic hypoparathyroidism. *Endocrine* 2020, 67: 198-203. DOI: [10.1007/s12020-019-02101-w](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02101-w).
124. Tmava-Berisha A, Fahrleitner-Pammer A, Stross T, et al. Cognitive function in individuals with chronic hypoparathyroidism - A prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025, 110: 2157-2163. DOI: [10.1210/clinem/dgae800](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae800).
125. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact). *Qual Life Res* 2021, 30: 277-291. DOI: [10.1007/s11136-020-02607-1](https://doi.org/10.1007/s11136-020-02607-1).
126. Wilde D, Wilken L, Stamm B, et al. Quantification of symptom load by a disease-specific questionnaire HPQ 28 and analysis of associated biochemical parameters in patients with postsurgical hypoparathyroidism. *JBMR Plus* 2020, 4: e10368. DOI: [10.1002/jbm4.10368](https://doi.org/10.1002/jbm4.10368).
127. Trummer C, Blaschke M, Quint D, et al. Normative values for the hypoparathyroidism patient questionnaire (HPQ28) in the German general population. *J Patient Rep Outcomes* 2025, 9: 38. DOI: [10.1186/s41687-025-00868-3](https://doi.org/10.1186/s41687-025-00868-3).
128. Büttner M, Krogh D, Siggekkow H, Singer S. What are predictors of impaired quality of life in patients with hypoparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022, 97: 268-275. DOI: [10.1111/cen.14701](https://doi.org/10.1111/cen.14701).
129. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab* 2017, 35: 405-

411. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0767-6>.
130. Takahashi H. Ca(2+)-ATPase activity in the hypocalcemic cataract. Nippon Ganka Gakkai Zasshi [1994](#), [98](#): 142-149.
131. Bunce GE, Kinoshita J, Horwitz J. Nutritional factors in cataract. Annu Rev Nutr 1990, 10: 233-254. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.001313>
132. Hough TA, Bogani D, Cheeseman MT, et al. Activating calcium-sensing receptor mutation in the mouse is associated with cataracts and ectopic calcification. Proc Natl Acad Sci U S A 2004, 101: 13566-13571. DOI: [10.1073/pnas.0405516101](https://doi.org/10.1073/pnas.0405516101).
133. Taşlı NG, Akbaş EM. Ocular findings associated with hypoparathyroidism. Ocul Immunol Inflamm 2021, 29: 1287-1291. DOI: [10.1080/09273948.2020.1735451](https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1735451).
134. Puliani G, Hasenmajer V, Sciarra F, et al. Impaired immune function in patients with chronic postsurgical hypoparathyroidism: results of the EMPATHY study. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e2215-e2227. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab038>.
135. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. Eur J Endocrinol 1994, 131: 369-374. DOI: [10.1530/eje.0.1310369](https://doi.org/10.1530/eje.0.1310369).
136. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation and post-weaning recovery. Physiol Rev 2016, 96: 449-547. DOI: [10.1152/physrev.00027.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015).
137. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97: 2947-2956. DOI: [10.1210/jc.2012-2142](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2142).
138. Shomali ME, Ross DS. Hypercalcemia in a woman with hypoparathyroidism associated with increased parathyroid hormone-related protein during lactation. Endocr Pract 1999, 5: 198-200. DOI: [10.4158/EP.5.4.198](https://doi.org/10.4158/EP.5.4.198).
139. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. Eur J Endocrinol 2019, 180 R37-44. DOI: [10.1530/EJE-18-0541](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0541).
140. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Hypoparathyroidism in pregnancy and lactation: current approach to diagnosis and management. J Clin Med 2021, 10: 1378. DOI: [10.3390/jcm10071378](https://doi.org/10.3390/jcm10071378).

141. Aceto T, Batt RE, Bruck E, et al. Intrauterine hyperparathyroidism: a complication of untreated maternal hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1966, 26: 487-492. [DOI: 10.1210/jcem-26-5-487](https://doi.org/10.1210/jcem-26-5-487).
142. Alikasifoglu A, Gonc EN, Yalcin E, et al. Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005, 44: 267-269. [DOI: 10.1177/000992280504400312](https://doi.org/10.1177/000992280504400312).
143. Borkenhagen JF, Connor EL, Stafstrom CE. Neonatal hypocalcemic seizures due to excessive maternal calcium ingestion. *Pediatr Neurol* 2013, 48: 469-471. [DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.02.010).
144. Shani H, Sivan E, Cassif E, Simchen MJ. Maternal hypercalcemia as a possible cause of unexplained fetal polyhydramnion: a case series. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199: 410.e1-5. [DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.092](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.092).
145. Romanet P, Coppin L, Molin A, et al. Chapter 5: The role of genetics in hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol* 2025, 86: 101694. [DOI: 10.1016/j.ando.2025.101694](https://doi.org/10.1016/j.ando.2025.101694).
146. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 10: CD001059. [DOI: 0.1002/14651858.CD001059.pub5](https://doi.org/0.1002/14651858.CD001059.pub5).
147. Hochberg A, Pare A, Badeghiesh A, et al. Pregnancy, delivery and neonatal outcomes among women with hypoparathyroidism. A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023, 99: 525-532. [DOI: 10.1111/cen.14969](https://doi.org/10.1111/cen.14969).
148. Björnsdóttir S, Clarke B, Mäkitie O, et al. Women with chronic hypoparathyroidism have low risk of adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: 3312-3319. [DOI: 10.1210/clinem/dgab503](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab503).
149. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2273-2283. [DOI: 10.1210/jc.2015-3907](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907).
150. Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190: 1773-1776. [DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.050](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.050).
151. Fraser WD. Bone and mineral metabolism. In: Rifai N, Horwath AR, Wittwer CT, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 8th ed. Elsevier 2019: 744-752.

152. Smit MA, van Kinschot CMJ, van der Linden J, et al. Clinical guidelines and PTH measurement: does assay generation matter? *Endocr Rev* 2019, 40: 1468–1480. [DOI: 10.1210/er.2018-00220](https://doi.org/10.1210/er.2018-00220).
153. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29: 282-289. [DOI: 10.1093/ndt/gft400](https://doi.org/10.1093/ndt/gft400).
154. Miler M, Šimundić AM. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med (Zagreb)* 2013, 23: 316-320. [DOI: 10.11613/bm.2013.038](https://doi.org/10.11613/bm.2013.038).
155. Pacaud Y, Rios-Leyvraz M, Cochud M, et al. Spot urine samples to estimate 24-hour urinary calcium excretion in school-age children. *Eur J Pediatr* 2020, 179: 1673-1681. DOI: 10.1007/s00431-020-03662-z.
156. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29: 47–55. [DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.09.001).
157. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan A, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011, 26: 2317–2337. [DOI: 10.1002/jbmr.483](https://doi.org/10.1002/jbmr.483).
158. Wang F, Zheng L, Theopold J, et al. Methods for bone quality assessment in human bone tissue: a systematic review. *J Orthop Surg Res* 2022, 17: 174. [DOI: 10.1186/s13018-022-03041-4](https://doi.org/10.1186/s13018-022-03041-4).
159. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6508-6515. [DOI: 10.1210/jc.2005-1258](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1258).
160. Di Nisio A, et al. Bone quality assessment by REMS in hypoparathyroid patients: a pilot cross-sectional study. *Endocr Abstr* 2022, 81: P35.
161. Rejnmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int* 2013, 24: 1529-1536. [DOI: 10.1007/s00198-012-2230-4](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2230-4).
162. Pasioka JL, Wentworth K, Yeo CT, et al. Etiology and pathophysiology of hypoparathyroidism: a narrative review. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2586-2601. [DOI: 10.1002/jbmr.4714](https://doi.org/10.1002/jbmr.4714).
163. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008, 336: 1298-1302. [DOI: 10.1136/bmj.39582.589433.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE).

164. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987, 317: 532-536. [DOI: 10.1056/NEJM198708273170903](https://doi.org/10.1056/NEJM198708273170903).
165. Schiller LR, Ana CAS, Sheikh MS, et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989, 320: 1110-1113. [DOI: 10.1056/NEJM198904273201703](https://doi.org/10.1056/NEJM198904273201703).
166. Harvey JA, Zobitz MM. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988, 3: 253-258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
167. Cayo AK, Yen TWF, Misustin SM, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012, 152: 1059-1067. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.030>.
168. Stamp TCB. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin* 1981, 7: 316-336. [DOI: 10.1185/03007998109114276](https://doi.org/10.1185/03007998109114276).
169. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2313–24. [DOI: 10.1210/jc.2015-3910](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910).
170. Khan AA, Ali DS, Bilezikian JP, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of hypoparathyroidism. *Metabolism* 2025, 171: 156335. [DOI: 10.1016/j.metabol.2025.156335](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2025.156335).
171. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 3: 17055. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55>.
172. Sakane EN, Camargo Vieira MC, Mazzarolo Marcondes Vieira G, Setsuo Maeda S. Treatment options in hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022, 66: 651–657. [DOI: 10.20945/2359-3997000000554](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000554).
173. Khan AA, Sbayi A, Schlingmann KP. Magnesium homeostasis. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2018: pp 173-178. <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch23>.
174. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3389–3395. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2552>.
175. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3480–3486. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5185>.

176. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 391–399. DOI: [10.1210/jc.2011-1908](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1908).
177. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 3590–3597. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1855>.
178. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103: 271–280. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555>.
179. Roszko KL, Stapleton Smith LM, Sridhar A V, et al. Autosomal dominant hypocalcemia type 1: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 1926–1935. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4659>.
180. Puliani G, Hasenmajer V, Simonelli I, et al. Safety and efficacy of PTH 1-34 and 1-84 therapy in chronic hypoparathyroidism: a meta-analysis of prospective trials. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 1233-1250. DOI: [10.1002/jbmr.4566](https://doi.org/10.1002/jbmr.4566).
181. Clarke BL, Kay Berg J, et al H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther* 2014, 36: 722–736. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.04.001>.
182. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine* 2017, 55: 273–282. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1141-0>.
183. Tay Y-KD, Tabacco G, Cusano NE, et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 5601–5610. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00893>.
184. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res* 2013, 28: 2232–2243. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1964>.
185. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2011, 26: 2358–2570.

<https://doi.org/10.1002/jbmr.470>.

186. Tay Y-KD, Tabacco G, Bilezikian JP. Bone quality in hypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2021, 46: 325–334. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.21.03527-2>.
187. Cusano NE, Rubin MR, Williams JM, et al. Changes in skeletal microstructure through four continuous years of rhPTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2020, 35: 1274–1281. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4005>.
188. Tabacco G, Tay YKD, Cusano NE, et al. Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) throughout 8 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 2748–2756. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02430>.
189. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2014, 25: 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6>.
190. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, et al. Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103: 722–731. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471>.
191. Karpf DB, Pihl S, Mourya S, et al. A randomized double-blind placebo-controlled first-in-human phase 1 trial of TransCon PTH in healthy adults. *J Bone Miner Res* 2020, 35: 1430–1440. DOI: [10.1002/jbmr.4016](https://doi.org/10.1002/jbmr.4016).
192. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, et al. PaTH Forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022, 107: e372–e385. DOI: [10.1210/clinem/dgab577](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577).
193. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Bone Miner Res* 2023, 38: 14–25. DOI: [10.1002/jbmr.4726](https://doi.org/10.1002/jbmr.4726).
194. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, et al. Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2025, 110: 951–960. DOI: [10.1210/clinem/dgae693](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae693).
195. Tsourdi E, Rubin MR, Khan AA, et al. Palopegteriparatide improves skeletal dynamics in adults with chronic hypoparathyroidism: 162-week results from the phase 2 PaTH Forward trial. *Osteologie(efirst)*.

[DOI: 10.1055/s-0045-1804971](https://doi.org/10.1055/s-0045-1804971).

196. Taussig HB. Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D. *Ann Intern Med* 1966, 65: 1195- 1200. [DOI: 0.7326/0003-4819-65-6-1195](https://doi.org/0.7326/0003-4819-65-6-1195).
197. Demai MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 109: 1907-1947. [DOI: 10.1210/clinem/dgae290](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290).
198. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, et al. Management of hypoparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 2022, 37: 2663–2677. [DOI: 10.1002/jbmr.4716](https://doi.org/10.1002/jbmr.4716).
199. Van der Zande JA, Greutmann M, Tobler D, et al, on behalf of the ROPAC Investigators Group. Diuretics in pregnancy: data from the ESC Registry on Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Eur J Heart Fail* 2024, 26: 1561-1570. [DOI: 10.1002/ejhf.3301](https://doi.org/10.1002/ejhf.3301).
200. Shulman D. Subcutaneous infusion of rhPTH 1-34 during pregnancy and nursing in a woman with autosomal dominant hypoparathyroidism. *J Endocr Soc* 2022, 6: 1–5. [DOI: 10.1210/jendso/bvac031](https://doi.org/10.1210/jendso/bvac031).
201. Yamada S, Hayashi N, Toi N, et al. Second child after pregnancy and lactation-related osteoporosis (PLO) treated with teriparatide: a case report. *Cureus* 2024, 16: e64900. [DOI: 10.7759/cureus.64900](https://doi.org/10.7759/cureus.64900).
202. Liao EP, Cusano NE. Use of rhPTH(1-84) for hypoparathyroidism during early pregnancy and lactation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023, 2023: 22-0401. [DOI: 10.1530/EDM-22-0401](https://doi.org/10.1530/EDM-22-0401).
203. Appelman-Dijkstra NM, Pilz S. Approach to the patient: management of parathyroid diseases across pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2023, 108: 1505–1513. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac734>.
204. Cavalier E, Makris K, Heijboer AC, et al. Vitamin D: analytical advances, clinical impact, and ongoing debates on health perspectives. *Clin Chem* 2024, 70: 1104-1121. [DOI: 10.1093/clinchem/hvae056](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae056).
205. Briggs LE, Whitewood JK, Williams EL. Analytical variation concerning total 25-hydroxyvitamin D measurement, where are we now? A DEQAS review of current assay performance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023, 231: 106328. [DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106328](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106328).
206. Plebani M, Zaninotto M, Giannini S, et al. Vitamin D assay and supplementation: still debatable issues. *Diagnosis (Berl)* 2024, 12: 35-44. [DOI: 10.1515/dx-2024-0147](https://doi.org/10.1515/dx-2024-0147).

2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER

2.1. Obiettivi generali

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con ipoPTH post-chirurgico, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento dell'ipoPTH, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

2.2. Quesiti sanitari

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l'ipoPTH post-chirurgico nell'adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le forme familiari, genetiche e autoimmuni, quelle con insufficienza renale avanzata.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

2.3. Popolazione *target*

La popolazione di pazienti adulti con ipoPTH post-chirurgico è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica.

2.4. Preferenze dei pazienti

Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e mediante la partecipazione al gruppo di elaborazione della LG di un paziente.

2.5. Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con ipoPTH, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello e medici di medicina generale

(MMG). La LG è inoltre un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'ipoPTH.

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

3. METODI

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere al quesito clinico identificato dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione dicembre 2024 (1). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) (2).

3.1. Sviluppo del quesito clinico

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico, il *panel* ha elaborato una prima versione del quesito clinico relativo al trattamento dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *Panel*, il CTS e il gruppo ERT, il quesito clinico è stato rielaborato nella versione finale utilizzando l'approccio PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione (si veda oltre, [capitolo 3.3](#)).

3.2. Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione del quesito clinico è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti,
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

3.3. Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione

Quesito Clinico 1: quali trattamenti sono efficaci e sicuri nei pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico?

PICO 1

P: Popolazione: soggetti adulti (età ≥ 18 anni) ambo sessi affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi)

Criteri di esclusione: donne in gravidanza/allattamento, ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V)

I: Trattamento: Calcitriolo e calcio carbonato

C: Confronto vs:

- Calcio Citrato (come sostituzione del carbonato)
- Alfacalcidolo (come sostituzione del calcitriolo)
- + Magnesio (come terapia aggiuntiva)
- + Teriparatide (rhPTH 1-34) (come terapia aggiuntiva)
- + Paratormone ricombinante (rhPTH 1-84) (come terapia aggiuntiva)
- + Paluegteriparatide (come terapia aggiuntiva)
- + Vitamina D non attiva (Colecalciferolo o Calcifediolo come terapia aggiuntiva)
- + Tiazidico (come terapia aggiuntiva)

O (Outcomes) Esiti dell'intervento terapeutico:

1. Normalizzazione biochimica:
 - a. calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata (al di sopra del limite inferiore di riferimento definito dal laboratorio)
 - b. assenza di ipercalcemia (< 4 mg/kg/die, oppure < 300 mg/24 h nel maschio o < 250 mg/24 h nella femmina)

- c. assenza di iperfosfatemia (al di sotto del limite superiore di riferimento definito dal laboratorio)
- 2. Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia)
- 3. Riduzione delle complicanze croniche (calcolosi renale, nefrocalcinosi, calcificazioni extra-renali, insufficienza renale cronica, cataratta)
- 4. Riduzione delle alterazioni neuropsicologiche:
 - a. depressione
 - b. irritabilità
 - c. confusione e *brain fog*
 - d. riduzione dell'uso di psico-farmaci
- 5. Qualità della vita, stanchezza cronica e *global functioning* (con scale validate)
- 6. Riduzione delle alterazioni cardiache (tachicardia, bradicardia, scompenso, aritmie)
- 7. Riduzione delle alterazioni neuro-muscolari (intorpidimento, parestesie, spasmi, contrazioni, crampi)
- 8. Riduzione delle alterazioni gastro-intestinali (crampi addominali, stipsi)
- 9. Morte

Quesito Clinico aggiuntivo: quali variazioni di trattamento devono essere effettuate in gravidanza e durante l'allattamento nelle donne con ipoparatiroidismo post-chirurgico?

PICO 2

P: Popolazione: soggetti adulti (età ≥ 18 anni) affette da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi) durante la gravidanza e l'allattamento.

Criteri di esclusione: ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).

I: Trattamento: analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo) e sali di calcio (carbonato o citrato) a dosi standard ottimizzate pre-gravidiche.

C: Confronto vs:

- variazione dosaggio sali di calcio
- variazione dosaggio analoghi attivi della vitamina D
- + Magnesio (come terapia aggiuntiva)
- + Vitamina D non attiva (colecalfiferolo o calcifediolo come terapia aggiuntiva)

O (Outcomes) Esiti dell'intervento terapeutico:

1. Complicanze materno/fetali della gravidanza: pre-eclampsia, eclampsia, diabete gestazionale, aborto, morte in utero, nascita pre-termine, parto operativo, emorragia *post-partum*, neonato SGA (*small for gestational age*), ecc
2. Parametri neonatali: APGAR, peso alla nascita, crisi tetanica, fratture, mortalità
3. Malformazioni
4. Montata lattea e durata dell'allattamento
5. Livelli di calcemia neonatali alla nascita
6. Livelli di calcemia nel neonato allattato al seno
7. Compenso biochimico materno:
 - calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata (al di sopra del limite inferiore di riferimento definito dal laboratorio)
 - assenza di iperfosfatemia (al di sotto del limite superiore di riferimento definito dal laboratorio)
8. Riduzione delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia)
9. Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche: depressione, confusione e *brain fog*
10. Qualità della vita, stanchezza cronica e *global functioning* (con scale validate)
11. Morte materna

3.4. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda [capitolo 3.3](#)), è stata condotta la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), MEDLINE, Embase e CINAHL:

- fino al 31 marzo 2025 al fine di individuare revisioni Sistematiche (RS) sull'efficacia e sicurezza del trattamento con calcitriolo e calcio carbonato rispetto a terapia con calcio citrato o alfacalcidiolo o terapia combinata con magnesio o teriparatide o palopegteriparatide o paratormone ricombinante o vitamina D non attiva;
- fino al 31 marzo 2025, al fine di individuare RCT sull'efficacia e sicurezza del trattamento con calcitriolo e calcio carbonato (qualsiasi formulazione) rispetto a terapia con calcio citrato o alfacalcidiolo o terapia combinata con magnesio o teriparatide o palopegteriparatide o paratormone ricombinante o vitamina D non attiva (si veda [Appendice 1A](#));
- fino al 25 aprile 2025 sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse (si veda [Appendice 1B](#));
- fino al 6 giugno 2025, al fine di individuare revisioni sistematiche (RS) e studi primari (RCT e osservazionali) sull'efficacia e sicurezza del trattamento e su valori, preferenze da parte dei pazienti, fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, sull'impatto rispetto all'equità e l'uso delle risorse del trattamento con analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidiolo) e sali di calcio (carbonato o citrato) a dosi standard ottimizzate pre-gravidiche rispetto a una variazione di dosaggio di sali di calcio, alla variazione di dosaggio con analoghi attivi della vitamina D, + magnesio (come terapia aggiuntiva) e + vitamina D non attiva (colecalfiferolo o calcifediolo come terapia aggiuntiva (si veda [Appendice 1C](#)).

Non sono stati utilizzati filtri e per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In [Appendice 1](#) sono riportati i dettagli di ogni strategia. Ulteriori studi sono stati ricercati nei riferimenti bibliografici degli studi rilevanti reperiti attraverso le banche dati elettroniche.

3.5. Selezione degli studi ed estrazione dei dati

I *record* ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati sulla base di titolo e *abstract*. Degli articoli

potenzialmente rilevanti sono stati recuperati il testo in *extenso* e valutata l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione riportati nel [capitolo 3.3](#).

Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche della popolazione in studio, alle caratteristiche dei trattamenti, agli esiti studiati e i risultati.

Due componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo *screening* di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca a partire da titoli e *abstract*. I componenti del CTS hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi confermata o meno dall'ERT. Il disaccordo è stato risolto per confronto tra ERT e CTS.

3.6. Analisi statistica dei dati

Dove possibile, i dati sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati come *forest plot*. Se non disponibili, i risultati sono stati sintetizzati in modo narrativo.

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media (MD) con i relativi IC al 95%; laddove negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse per misurare lo stesso esito, è stata utilizzata la differenza media standardizzata (SMD) con intervalli di confidenza del 95%. Nell'interpretazione dei valori, SMD è stato considerato "piccolo" se < 0.20 , "moderato" se $0.20-0.50$, "sostanziale" se $0.50-0.80$ e "grande" se > 0.80 .

3.7. Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Due componenti dell'ERT, in maniera indipendente, hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) nei singoli studi inclusi, utilizzando lo strumento della Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (3), che consente di esprimere un giudizio di rischio alto, basso o non chiaro per i seguenti aspetti: *sequence generation*; *allocation concealment*; *blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor*; *incomplete outcome data*; *selective reporting*. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro (4).

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (5).

Per ogni esito ritenuto critico è stata valutata la qualità delle prove utilizzando i criteri GRADE (5,6). I risultati della valutazione sono stati riportati in tabelle di sintesi "*Summary of findings*" (SoF) e, in maniera più dettagliata, in tabelle delle evidenze GRADE rispetto alle seguenti dimensioni: disegno di studio, rischi di *bias* degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

Al termine della valutazione la qualità/certezza delle prove può risultare:

- alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

I dati sintetizzati per ogni esito sono stati presentati nelle tabelle "*Summary of Findings*" (SoF), come raccomandato dalla Cochrane.

3.8. Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ERT e l'esperto di analisi economiche hanno presentato al *Panel*:

- la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;
- l'*Evidence to Decision* (EtD) *framework*, uno strumento utile per la formulazione delle raccomandazioni dove, per ogni confronto, sono state riportate delle tabelle di sintesi SoF con i risultati delle metanalisi (se possibili) e i risultati della valutazione complessiva delle prove. Nell'EtD è stata inoltre riportata una sintesi dei risultati degli studi che hanno valutato i valori e le preferenze del paziente, l'accettabilità e la fattibilità del trattamento in esame, l'impatto sull'equità;
- il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dal paziente durante le riunioni e dell'uso delle risorse, il *Panel* ha

proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione ([Appendice 10.12.1](#)), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

La raccomandazione si distingue in “forte” o “debole” (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro l’uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell’intervento stesso.

La tabella seguente illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	Forte	Debole o condizionata
Per i clinici	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c’è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della “condizionalità”

	certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	della raccomandazione.
--	--	------------------------

In caso di assenza di studi di confronto diretto fra le opzioni terapeutiche o in mancanza di sufficienti prove a supporto, il *Panel* ha formulato delle “Indicazioni per la buona pratica clinica” sulla base dell’esperienza clinica dei membri del *Panel* e di un loro elevato grado di consenso e tenendo in considerazione le preferenze del paziente, gli esiti attesi dei trattamenti, la accessibilità alle risorse e l’impatto sui LEA.

3.9. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

A latere delle raccomandazioni sviluppate con il metodo GRADE, il *panel* ha deciso di indagare argomenti inerenti la gestione dell’ipoPTH sui quali le prove a supporto sono indirette, ma per i quali gli effetti desiderabili di un intervento superino gli effetti indesiderabili.

Nel corso delle riunioni si sono definiti gli argomenti da approfondire ed è stata concordata e modulata la formulazione di tali indicazioni sviluppate in conformità a quanto previsto dal capitolo 4.8 “Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statements*” del MM-LG_v2.0_dic_2024, alle evidenze disponibili, all’esperienza dei componenti del *panel* e alla valutazione da parte della rappresentante dei pazienti.

Le indicazioni di buona pratica clinica sono state poi approvate dal *panel* degli estensori e dal CTS, riviste dal *panel* dei revisori e la versione definitiva è stata approvata all'unanimità da CTS e panel degli estensori.

3.10. Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Dicembre 2024 (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf).
2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation. (<https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf>).
3. Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. [2011](#).

4. Higgins JP AD, Sterne JA (Editors) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane [2017](#).
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [2008, 336: 924-6](#).
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol [2011; 64: 383-94](#).

4. RISULTATI DELLA RICERCA

PICO 1

Efficacia e sicurezza

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di **revisioni sistematiche (RS)** della letteratura scientifica. Tale processo di selezione ha portato all'identificazione di 4 RS pertinenti, che avevano come confronto il PTH vs la terapia convenzionale ([Appendice 1A](#)). Le RS sono state prese in considerazione solo come fonte di referenze, poiché includevano studi con popolazioni costituite sia da bambini che da adulti e pazienti con ipoPTH a eziologia post-chirurgica ma anche di altro tipo (idiopatico, genetico, ecc). Inoltre gli studi inclusi nelle RS non comprendevano tutti i confronti presenti nel PICO e non erano aggiornati alla più recente letteratura (la più recente revisione è stata pubblicata nel 2022 con l'ultima strategia di ricerca risalente al 2021).

Per tale motivo si è proceduto al lancio della strategia di ricerca, senza alcun limite temporale e di lingua, per la ricerca di **RCT**. Tale ricerca ha portato all'identificazione di 11 pubblicazioni:

- **3 pubblicazioni relative allo studio REPLACE:** Mannstadt M et al, 2013; Clarke BL et al, 2017; Vokes TJ et al, 2018);
- **3 pubblicazioni relative a 1 studio** (Sikjaer T et al, 2011; Sikjaer T et al, 2013; Sikjaer T et al, 2014);
- **2 pubblicazioni relative allo studio PaTHway:** Khan AA et al, 2023; Clarke BL et al, 2025);
- **1 pubblicazione di 1 studio** (Naciu AM et al, 2022);
- **2 pubblicazioni di due studi** (Winer KK et al, 1996; Winer KK et al, 2003).

Non sono stati reperiti studi relativi al confronto con terapia combinata con magnesio o con vitamina D non attiva o con tiazidico.

PICO 2

Il processo di *screening* degli studi non ha portato all'identificazione di RS o studi primari per rispondere al PICO definito.

Nelle Appendici [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [8](#) sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da *full-text* e i relativi motivi di esclusione e le caratteristiche degli RCT inclusi. Qui di seguito sono riportati narrativamente i risultati degli studi.

Descrizione narrativa degli studi

Lo studio REPLACE (ClinicalTrials.gov [NCT00732615](#))

Confronto: rhPTH (1–84)

Obiettivo: testare efficacia, sicurezza e tollerabilità della somministrazione mono-quotidiana dell'ormone paratiroideo umano ricombinante 1–84 (rhPTH[1–84]) in adulti con ipoPTH.

Metodi: lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con *placebo*, ha reclutato pazienti con ipoPTH (durata ≥ 18 mesi), di età compresa tra 18 e 85 anni, provenienti da 33 centri in otto paesi (USA, Canada, Danimarca, Ungheria, Belgio, Francia, Italia, UK). Dopo un periodo di ottimizzazione, durante il quale le dosi di calcio e vitamina D attiva sono state regolate per ottenere una concentrazione stabile di calcemia (corretta per albuminemia), i pazienti sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 2:1) tramite un sistema interattivo di risposta vocale a ricevere 50 µg/die di rhPTH(1–84) o *placebo* per 24 settimane. Tra giugno 2009 e febbraio 2011, sono stati reclutati 134 pazienti idonei, randomizzati a rhPTH(1–84) ($n = 90$) o *placebo* ($n = 44$). La vitamina D attiva e il calcio sono stati progressivamente ridotti, mentre la dose di rhPTH(1–84) poteva essere aumentata da 50 µg a 75 µg e poi a 100 µg (nelle settimane 0–5) (Mannstadt M et al, [2013](#)).

Gli studi di Sikjaer et al ([2011](#); [2013](#); [2014](#))

Confronto: rhPTH (1–84).

Obiettivo: studiare gli effetti della terapia sostitutiva con rhPTH (1–84) sull'omeostasi calcio-fosforica e sulla densità minerale ossea.

Metodi: studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con *placebo*, a gruppi paralleli, che ha confrontato l'effetto dell'aggiunta di PTH (1–84) o *placebo* al trattamento convenzionale con calcio e alfa-calcidolo/calcitriolo/ergocalciferolo per 6 mesi. Sono stati arruolati 62 uomini e donne di età compresa tra 25 e 80 anni con ipoPTH (livelli plasmatici di PTH inappropriatamente bassi in un contesto di ipocalcemia, che

richiedono un trattamento continuo con un analogo attivo della vitamina D o alte dosi di ergocalciferolo per almeno 12 mesi), randomizzati a trattamento giornaliero con PTH (1–84) 100 µg (n = 32) o *placebo* (n = 30).

Lo studio PaTHway ([Khan AA et al, 2023](#); [Clarke BL et al, 2025](#))

Confronto: TransCon PTH.

Obiettivo: valutare efficacia e sicurezza della terapia sostitutiva con PTH negli individui con ipoPTH, utilizzando il farmaco sperimentale TransCon PTH (palopegteriparatide).

Metodi: studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con *placebo*, della durata di 26 settimane. I partecipanti idonei allo studio erano uomini e donne non in gravidanza (di età ≥ 18 anni) con ipoPTH cronico di origine post-chirurgica, autoimmune, genetica o idiopatica, per una durata di almeno 26 settimane. I partecipanti (n = 84) sono stati randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere una dose giornaliera di TransCon PTH (inizialmente 18 µg/die) o *placebo*, somministrati insieme alla terapia convenzionale (vitamina D attiva e calcio). Il farmaco in studio e la terapia convenzionale sono stati titolati secondo un algoritmo di dosaggio guidato dalla concentrazione sierica di calcio.

Lo studio di Naciu AM et al ([2022](#))

Confronto: calcio citrato.

Obiettivo: valutare nell'ipoPTH post-chirurgico il potenziale vantaggio terapeutico di Ca-Cit rispetto a calcio carbonato (CaCO_3), sui fattori di rischio della nefrolitiasi, nonché sulla capacità di mantenere livelli desiderabili di calcemia e sulla QoL.

Metodi: studio randomizzato, in doppio cieco, *cross-over*, che ha reclutato 24 adulti con ipoPTH cronico post-operatorio presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a Ca-Cit o CaCO_3 per 1 mese e sono poi passati all'altro trattamento per un altro mese. Ogni partecipante è stato valutato ogni 2 settimane durante le due fasi, ciascuna di un mese, di assunzione di Ca-Cit e CaCO_3 , il cui ordine è stato randomizzato. A partire dalla settimana precedente la randomizzazione e per l'intero periodo di studio, a tutti i pazienti è stato chiesto di seguire una dieta speciale sotto la supervisione di un dietista: calcio sufficiente a raggiungere un apporto giornaliero di 1200 mg, includendo la quantità proveniente da acqua minerale ad alto contenuto di calcio, quantità normale-bassa di proteine animali (0.8 g/kg), quantità ridotta di

ossalato (media 50 mg /die) e sale (media 50 mmol /die), mantenendo un apporto di liquidi di 2 L/die (acqua con concentrazione di sodio di 5.1 mg/L e di calcio di 305 mg/L).

Winer KK et al ([2003](#))

Confronto: PTH(1-34).

Obiettivo: testare l'efficacia del PTH(1-34) rispetto alla terapia convenzionale nei pazienti con ipoPTH cronico.

Metodi: studio randomizzato, a gruppi paralleli in aperto, che ha confrontato rhPTH(1–34) sc due volte al giorno con la terapia convenzionale (calcitriolo e calcio) per un periodo di 3 anni in 27 pazienti con ipoPTH confermato, di età compresa tra 18 e 70 anni.

Winer KK et al ([1996](#))

Confronto: PTH(1-34).

Obiettivo: testare l'efficacia del PTH(1-34) (iniezione sottocutanea con somministrazione giornaliera) rispetto alla terapia convenzionale nei pazienti con ipoPTH.

Metodi: studio randomizzato *cross-over*, in aperto, della durata di 20 settimane, condotto su 10 pazienti con ipoPTH confermato, di età compresa tra 18 e 70 anni. I partecipanti sono stati trattati in due fasi consecutive (ognuna di 10 settimane) con PTH(1–34) somministrato per via sottocutanea una volta al giorno o calcitriolo somministrato per via orale due volte al giorno con un supplemento di carbonato di calcio. Ciascuna fase prevedeva un periodo iniziale di aggiustamento del dosaggio di 2 settimane in regime di ricovero (guidato dal rapporto calciuria/creatininuria), seguito da 8 settimane di mantenimento in regime ambulatoriale. L'obiettivo era mantenere livelli di calcemia nel *range* desiderato senza indurre ipercalcemia.

5. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Premessa

È essenziale che il paziente con ipoparatiroidismo venga trattato farmacologicamente con sali di calcio e vitamina D attiva, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo:

- a. la risoluzione dei sintomi e segni di malattia;
- b. la prevenzione delle complicanze;
- c. la normalizzazione dei parametri relativi al metabolismo calcio-fosforico;
- d. il miglioramento della qualità della vita.

Nell'ambito dello sviluppo della LG per la terapia dell'ipoPTH post-chirurgico, il *Panel* ha formulato quattro raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: "Quali trattamenti sono efficaci e sicuri per l'ipoparatiroidismo post-chirurgico nel soggetto adulto?".

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni, che devono comunque essere condivise con il paziente, come tutte le scelte cliniche, tenendo conto della sua volontà dopo adeguata informazione.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> ritiene che non esistano prove sufficienti per suggerire l'utilizzo di teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta al trattamento convenzionale con calcio e calcitriolo, ma suggerisce di prenderne in considerazione l'uso (comunque <i>off-label</i>) in caso di inadeguata risposta al trattamento convenzionale e grave decadimento delle condizioni psico-fisiche generali (alterata qualità della vita).	Condizionata né per l'intervento (calcio carbonato e calcitriolo) né per il confronto (teriparatide + calcio carbonato e calcitriolo)

Qualità delle prove	Raccomandazione 2	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico in presenza di stipsi, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di calcitriolo e calcio citrato rispetto a calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (calcitriolo e calcio citrato)

Qualità delle prove	Raccomandazione 3	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di rhPTH (1-84) in aggiunta alla terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (rhPTH 1-84 + calcio carbonato e calcitriolo)

Qualità delle prove	Raccomandazione 4	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di Palopegteriparatide in caso di inadeguatezza della terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato. Per inadeguatezza si intendono le seguenti condizioni: • compenso biochimico inadeguato (ipocalcemia e/o iperfosfatemia e/o ipercalciuria) con la dose massima tollerata di calcio e calcitriolo; • difficoltà o possibili effetti collaterali mal tollerati con l'assunzione di dosi elevate o di numerose somministrazioni giornaliere, qualora risultino necessarie per il controllo della	Condizionata a favore del confronto (Palopegteriparatide)

	malattia, in considerazione di fattori quali età e comorbidità; • persistenza di sintomi riferibili a ipocalcemia nonostante alti dosaggi di terapia sostitutiva e/o scarsa qualità della vita (misurata con questionari validati). I dati della letteratura per quanto limitati, indicano che potrebbero giovare di questo trattamento anche i pazienti fragili dal punto di vista renale (eGFR 30-60 L/min) con nefrocalcinosi o nefrolitiasi di nuova insorgenza o progressiva riduzione del filtrato glomerulare.	
--	---	--

In assenza di letteratura di sufficiente livello, per il PICO 2 relativo alle pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico in gravidanza non è stato possibile esprimere raccomandazioni formali.

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel* e sono complementari alle raccomandazioni. Tali indicazioni non sono state sottoposte a valutazione formale della certezza dell'evidenza e non derivano da una revisione sistematica (che sarebbe stata impropria, perché le evidenze sono scarse e frammentate e quindi non fattibile), ma sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale per il paziente con ipoPTH post-chirurgico.

Diagnosi

1. La diagnosi di ipoPTH post-chirurgico cronico si pone dopo almeno 12 mesi dall'intervento di chirurgia sul collo, sulla base di bassi livelli di calcemia (totale corretta per albumina o ionizzata) con livelli bassi o inappropriatamente normali di PTH (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
2. Non è indicato eseguire test genetici per l'ipoPTH nei pazienti affetti da ipoPTH post-chirurgico (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
3. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione:
 - del grado di funzionalità renale e della presenza di nefrolitiasi/nefrocalcinosi mediante ecografia;
 - della salute scheletrica mediante DXA (ed eventuale morfometria vertebrale);
 - oculistica;(indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

Terapia

4. Obiettivo clinico della terapia dell'ipoPTH è far sì che il paziente non abbia sintomi da ipocalcemia e abbia una buona qualità di vita (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
5. Obiettivo biochimico principale della terapia dell'ipoPTH è il mantenimento di livelli di calcemia (corretta per albumina o ionizzata in casi particolari) appena al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di riferimento per il laboratorio (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

6. Altri obiettivi biochimici sono il mantenimento di livelli di fosfatemia all'interno dell'intervallo di riferimento per il laboratorio e del prodotto calcemia x fosfatemia al di sotto di $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ (se i valori sono espressi entrambi in mg/dL) e di $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ (se i valori sono espressi entrambi in mmol/L) (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
7. È opportuno valutare la necessità di supplementare magnesio e vitamina D (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
8. Deve essere garantito un normale introito alimentare di calcio (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
9. La terapia convenzionale prevede l'uso di sali di calcio e vitamina D attiva a dosaggi individualizzati (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
10. Il sale di calcio da utilizzare in prima battuta è il carbonato, alla dose di partenza di 1-2 g/die in somministrazione refratte (per tener conto del fatto che non vengono assorbiti più di 500 mg per volta) ai pasti (per migliorarne l'assorbimento e sfruttarne l'azione chelante sul fosfato) (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
11. Se si vuole sostituire il carbonato di calcio con il citrato di calcio (per motivi di tollerabilità, ipocloridria o concomitante utilizzo di inibitori di pompa protonica, o presenza di nefrolitiasi ossalica), questo viene assorbito anche lontano dai pasti, ma la somministrazione ai pasti ne consente l'azione chelante sul fosfato. Considerare che il calcio citrato non è rimborsabile dal SSN e che la dose deve essere circa il doppio di quella di calcio carbonato (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
12. La vitamina D attiva da utilizzare in prima battuta è il calcitriolo, alla dose di partenza di $0.25 \mu\text{g} \times 2/\text{die}$ (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
13. Se si vuole utilizzare l'alfa-calcidolo al posto del calcitriolo (per esempio perché ne è disponibile una formulazione in gocce), la dose deve essere doppia di quella del calcitriolo (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
14. È opportuno avvisare i pazienti che l'iperventilazione durante l'attività sportiva o momenti di *stress* può portare ad alcalosi respiratoria con "consumo di calcio" per riduzione della quantità di calcio ionizzato disponibile, con possibile insorgenza di sintomatologia da ipocalcemia (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

15. La complessità della gestione clinica (riduzione del dosaggio dei sali di calcio e della vitamina D attiva fino alla possibile sospensione totale) e burocratica delle terapie sostitutive del PTH (palopegteriparatide non attualmente rimborsabile dal SSN) ne rende opportuno l'utilizzo, almeno per ora, solo in centri di alta specializzazione, che peraltro sono gli unici a poterli prescrivere (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
16. L'impostazione di una terapia sostitutiva per l'ipoPTH dovrebbe prevedere la rivalutazione periodica dell'indicazione e della scelta del farmaco (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

Follow-up

17. È buona pratica clinica (basata su una qualità non valutata delle prove) che i controlli vengano eseguiti sempre, laddove possibile, nello stesso laboratorio per garantire la comparabilità dei risultati durante il *follow-up*.
18. I livelli di calcemia devono essere monitorati ogni 3-6 mesi (gli intervalli possono essere accorciati o allungati a seconda della stabilità del quadro clinico e della presenza/assenza di sintomatologia) (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
19. L'escrezione urinaria di calcio è un parametro da monitorare almeno annualmente. Deve essere mantenuta normale (< 4 mg/kg peso corporeo) attraverso un attento bilanciamento dei supplementi di calcio e calcitriolo e l'eventuale aggiunta di tiazidici (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
20. È opportuno il monitoraggio:
- dell'eGFR ogni 6-12 mesi;
 - dell'ecografia renale in relazione alle esigenze cliniche del paziente od ogni 5 anni dalla diagnosi;
 - della densitometria ossea (ed eventualmente della morfometria vertebrale tramite DXA o radiografia) in relazione alle necessità cliniche (e sicuramente dopo la menopausa);
 - oculistico in relazione alle necessità cliniche;
 - neurologico e neuro-psicologico in relazione alle necessità cliniche;
- (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

21. Il dosaggio del PTH non ha alcun ruolo nel *follow-up* routinario dell'ipoPTH cronico post-chirurgico, anche se è ragionevole richiederlo nei casi estremamente rari in cui si sospetti una ripresa tardiva della funzione paratiroidea nel paziente ben compensato con una minima dose di calcitriolo (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

La donna in età fertile, gravidanza, parto e allattamento

22. La consulenza nelle donne in età fertile deve sempre comprendere informazioni su un'eventuale futura gravidanza (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
23. Se la gravidanza è programmata, è indicata una consulenza pre-concezionale, preferibilmente congiunta con un ginecologo con esperienza di gravidanze ad alto rischio, definendo le modalità per un rapido accesso, dopo il test di gravidanza positivo, all'*equipe* che seguirà il decorso della gravidanza (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
24. Durante la gravidanza la terapia con calcio e vitamina D attiva deve essere continuata, in quanto è sicura e consente di evitare rischi materno-fetali (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
25. Durante la gravidanza e l'allattamento è opportuno un approccio individualizzato, con uno stretto monitoraggio dei parametri biochimici relativi al metabolismo calcio-fosforico e dei parametri relativi al benessere materno-fetale (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
26. Durante la gravidanza, devono essere eseguite frequenti determinazioni della calcemia (almeno ogni 3-4 settimane) con valutazione del risultato da parte dell'*equipe* che segue la gravidanza. Nel caso frequente di modificazioni della terapia, la calcemia dovrebbe essere rivalutata a distanza di una settimana (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
27. Particolare attenzione deve essere posta all'aderenza al trattamento durante la gravidanza e l'allattamento, spendendo tutto il tempo necessario per affrontare la paura di effetti negativi sul feto e rinforzare la consapevolezza degli effetti positivi non solo sulla madre, ma anche sul feto (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
28. Se la tolleranza gastro-intestinale al calcio carbonato si dovesse ulteriormente ridurre in gravidanza, deve essere preso in considerazione il passaggio al calcio citrato (indicazione di buona pratica basata su una

qualità non valutata delle prove).

29. Nel caso ci siano indicazioni al trattamento con solfato di magnesio ad alte dosi (per la riduzione del rischio di crisi eclamptica in gravidanze complicate da pre-eclampsia o per la riduzione del rischio di paralisi cerebrale del neonato nelle gravidanze complicate da imminente parto pre-termine precoce), il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato con estrema attenzione, tenendo conto che l'obiettivo del trattamento è raggiungere una magnesemia di 4-8 mg/dL (da 2 a 4 volte superiore ai valori normali) (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
30. Prima del parto, è indicata una valutazione congiunta con il ginecologo, l'anestesista, l'endocrinologo e il neonatologo, per programmare i controlli materni e neonatali durante il travaglio, il parto, il *post-partum* e i primi giorni di vita del neonato, e per essere preparati a rispondere con tutte le competenze necessarie alle eventuali emergenze/urgenze anche di tipo endocrinologico (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
31. Il parto dovrebbe essere espletato in un punto nascita di terzo livello (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
32. Dopo il parto i controlli materni dovrebbero essere proseguiti settimanalmente fino alla stabilizzazione, poi:
- se la donna non allatta, continuati come nella donna non gravida;
 - se la donna allatta, e quindi il PTHrP continua ad essere prodotto dalla mammella, ogni 3 settimane (come durante la gravidanza); durante lo svezzamento, riprendere i controlli settimanali, fino a quando il bimbo non si attacca più e la calcemia si stabilizza; successivamente come nella donna non gravida; (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
33. Nel neonato, la calcemia deve essere determinata al parto e frequentemente nei giorni successivi (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).
34. Se il neonato è allattato al seno, la calcemia deve essere determinata frequentemente per tutto il periodo dell'allattamento e deve essere presa in considerazione una modificazione della supplementazione profilattica di *routine* di vitamina D (indicazione di buona pratica basata su una qualità non valutata delle prove).

6. REVISIONE ESTERNA

Una bozza della LG è stata inviata a un gruppo multi-disciplinare di esperti per un'approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni degli esperti sono state integrate nel testo finale o respinte motivatamente (motivazioni dettagliate al [capitolo 10.12.4](#)).

7. APPLICABILITÀ

7.1. Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, delle Società Scientifiche partecipanti e collaboranti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell'ipoPTH.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

7.2. Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il *panel* ritiene che i principali fattori **facilitanti** possano essere:

- l'interesse generato dalla prospettiva di una migliore comprensione della malattia;
- la sensibilizzazione del personale medico e infermieristico sul gravoso impatto che tale condizione patologica può determinare sulla vita dei pazienti, sull'importanza di una gestione standardizzata dell'ipoPTH, ma al contempo lo stimolo a identificare fattori predittivi di risposta alle varie opzioni terapeutiche, al fine di fornire una migliore terapia individualizzata;
- un adeguato supporto istituzionale, con inserimento della LG nei PDTA ospedalieri e territoriali.

Possibili **ostacoli** potranno essere la scarsa conoscenza della patologia, unita alla mancanza di risorse, all'inadeguato coordinamento tra livelli di cura e soprattutto a eventuali difficoltà organizzative e burocratiche.

7.3. Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifici **indicatori clinici** saranno:

- riduzione degli accessi in PS e ricoveri per crisi ipocalcemiche;
- aumento della percentuale di pazienti con calcemia sierica nel *range* basso-normale senza sintomi né ipercalcemia;
- aumento della percentuale di pazienti con fosfatemia nel *range* normale;
- aumento della percentuale di pazienti con variazione di eGFR < 10 % rispetto all'anno precedente e senza nuove calcificazioni renali all'*imaging*;
- aumento della percentuale di pazienti che riportano sintomi controllati o QoL stabile/migliorata;
- aumento della percentuale di pazienti che dichiarano assunzione regolare dei supplementi prescritti.

Indicatori di processo saranno:

- la percentuale di consumo/vendita di calcio citrato rispetto al carbonato;
- utilizzo di questionari validati per valutare il miglioramento dei livelli di stipsi;
- aumento della percentuale di pazienti che effettuano una sola visita endocrinologica/anno;
- aumento della percentuale di pazienti nei quali vengono misurati Ca, P, creatinina/eGFR almeno ogni 6-12 mesi;
- aumento della percentuale di pazienti con dosaggio di 25-OH-vitamina D e magnesio almeno una volta/anno;
- aumento della percentuale di pazienti sottoposti a calciuria 24 h o ecografia renale ogni 12-24 mesi;
- aumento della percentuale di pazienti che hanno ricevuto *counselling* documentato su dieta, idratazione, sintomi di allarme e aderenza terapeutica;
- aumento della percentuale di pazienti con complicanze renali o oculari valutati da nefrologo/oculista.

8. AGGIORNAMENTO DELLA LG

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità dell'AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

9. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

9.1. Finanziamenti

La LG non ha ricevuto alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento al gruppo metodologico per la revisione sistematica, la metanalisi e la produzione delle tabelle EtD è stato condiviso fra le società produttrici (AME, SIE, SIOT, SIOMMMS, SIUEC). La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stake-holder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

9.2. Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, dicembre 2024) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata

presa dalla Segreteria Scientifica.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo sono riportati nel [Paragrafo 10.12.3](#).

9.3. Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un gruppo di esperti di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane (vedi *report* economico all'[Appendice 11](#)).

L'analisi condotta ha permesso di stimare in maniera sistematica il carico economico associato alla gestione dell'ipoPTH post-chirurgico, sia nella popolazione adulta generale (PICO 1), sia nelle donne in gravidanza e durante il primo trimestre della vita neonatale (PICO 2).

I risultati mettono in evidenza come, nonostante la relativa rarità della condizione, i costi sostenuti dal SSN e dalla collettività siano rilevanti e caratterizzati da una forte eterogeneità, in funzione dello stato clinico del paziente e delle opzioni terapeutiche adottate.

Un primo aspetto riguarda il **trattamento farmacologico**. Le terapie convenzionali, basate su calcitriolo e calcio carbonato, eventualmente rimpiazzati da alfa-calcidiolo e calcio citrato o supplementati da magnesio, colecalciferolo e calcifediolo, presentano un costo annuo medio contenuto, con un costo pesato di circa € 240. In netta contrapposizione, le terapie innovative a base di analoghi del PTH mostrano costi annuali molto più elevati: oltre € 5000 per il teriparatide (rhPTH 1-34), oltre € 30 000 per il Palopegteriparatide e fino a € 39 000 per il rhPTH (1-84). Questo importante incremento della spesa, già osservato in altri contesti di terapia sostitutiva, richiede una valutazione attenta del rapporto costo-efficacia, soprattutto in relazione ai potenziali benefici clinici in termini di riduzione delle complicanze, miglioramento della QoL e minore utilizzo di risorse ospedaliere.

Il **costo del follow-up** varia in maniera significativa: più elevato nelle donne in gravidanza (quasi € 1400, comprensivi del monitoraggio neonatale nel primo trimestre di vita), rispetto agli uomini e alle donne in età fertile (€ 220/anno) e alle donne in menopausa (€ 205/anno). Questo riflette l'intensità del monitoraggio

necessario in gravidanza, che richiede maggiore frequenza di visite ginecologiche ed endocrinologiche e un numero superiore di esami biochimici.

Combinando costi diretti e indiretti (entrambi calcolati a partire da una *survey*), il **costo complessivo annuo** per paziente senza complicanze varia da circa € 5700–5900 con terapia convenzionale, fino a oltre € 44 600 con rhPTH (1-84). Nei pazienti con complicanze il costo complessivo cresce ulteriormente, raggiungendo quasi € 48 500 con le terapie sostitutive.

Per le **donne in gravidanza**, il costo pieno stimato è di quasi € 3500, comprensivo dei costi indiretti.

Questi dati sottolineano come l'ipoPTH post-chirurgico non sia soltanto una patologia a elevato impatto clinico, ma anche una condizione in grado di generare costi rilevanti per il SSN e per la società.

L'analisi condotta presenta alcune **limitazioni**, che è necessario considerare nell'interpretazione dei risultati.

In primo luogo, la carenza di dati di letteratura rappresenta un elemento critico. La revisione sistematica ha identificato un solo studio con dati specifici sul carico economico dell'ipoPTH cronico. Ciò limita fortemente la possibilità di confronto con altre esperienze internazionali e riduce la solidità delle stime ottenute. Inoltre, la mancanza di serie storiche o di studi longitudinali rende difficile valutare l'evoluzione dei costi nel tempo o il potenziale impatto di nuove strategie terapeutiche.

In secondo luogo, la nostra analisi non ha potuto includere valutazioni di costo-efficacia. L'assenza di evidenze robuste sugli esiti clinici a lungo termine dei pazienti trattati con terapie sostitutive innovative (analoghi del PTH) impedisce, infatti, di stimare il reale bilancio tra costi aggiuntivi e benefici in termini di salute, QoL e riduzione delle complicanze. Di conseguenza, la valutazione di queste terapie rimane parziale, basata prevalentemente sull'analisi dei costi diretti e indiretti stimati, senza un confronto sistematico con i potenziali benefici clinici. Questo aspetto è particolarmente rilevante, poiché l'elevato costo delle terapie sostitutive rende imprescindibile una dimostrazione di costo-efficacia prima di poterne raccomandare l'adozione diffusa all'interno del SSN.

Infine, una parte dell'analisi economica si è basata su una *survey* di esperti clinici, che ha permesso di stimare i *driver* di costo in assenza di dati osservazionali consolidati. Sebbene questa metodologia sia utile per generare evidenze in contesti di scarsità di dati, presenta limiti intrinseci: la qualità metodologica è variabile, il numero di partecipanti è contenuto e la rappresentatività del campione può essere ridotta. Ne consegue un possibile rischio di sovra-stima o sotto-stima di alcune componenti, che limita la robustezza complessiva dei risultati.

In sintesi, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela. Pur fornendo una prima stima del carico economico dell'ipoPTH post-chirurgico, l'analisi necessita di essere confermata da studi prospettici di più ampia scala e da valutazioni di costo-efficacia, in grado di integrare evidenze cliniche ed economiche per supportare decisioni informate di politica sanitaria e pratica clinica.

10. ALLEGATI

10.1. Appendice 1 - Strategie di ricerca per l'identificazione degli studi

Appendice 1A - Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS e RCT) relativa al PICO 1

Ricerca di revisioni sistematiche (fino al 31 marzo 2025)

Cochrane Database of Systematic Reviews (issue 3, 2025)

- #1 MeSH descriptor: [Hypoparathyroidism] explode all trees
- #2 Hypoparathyroidism:ti,ab
- #3 (hypocalcemia OR hypocalcaemia):ti,ab,kw
- #4 (thyroidectom* OR hemithyroidectomy OR parathyroidectom*):ti,ab,kw
- #5 ((thyroi* OR parathyroid) NEAR (surger* OR surgic* OR resection OR excision)):ti,ab,kw
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 MeSH descriptor: [Calcitriol] explode all trees
- #8 calcitriol*:ti,ab
- #9 (vitamin* NEXT D*):ti,ab
- #10 #7 OR #8 OR #9
- #11 MeSH descriptor: [Calcium Carbonate] explode all trees
- #12 calcium:ti,ab
- #13 #11 OR #12
- #14 #10 AND #13
- #15 #6 AND #14 in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 al 31 marzo 2025>

1. Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/
2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
4. ((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4

6. exp Calcitriol/
7. calcitriol*.tw,kf.
8. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.
9. vitamin D*.ti,ab.
10. 6 or 7 or 8 or 9
11. Calcium Carbonate/
12. calcium.tw,kf.
13. 11 or 12
14. 10 and 13
15. 5 and 14
16. meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
17. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
18. ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
19. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
20. (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
21. (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
22. (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
23. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
24. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
25. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
26. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
27. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

28. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
29. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28
30. 15 and 29

Database: Embase <1974 al 31 marzo 2025>

1. (Hypoparathyroidism or hypoPT).mp. or Hypoparathyroidism/
2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
4. ((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp Calcitriol/
7. calcitriol*.tw,kf.
8. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.
9. 6 or 7 or 8
10. calcium carbonate/
11. calcium*.tw.
12. 10 or 11
13. 9 and 12
14. 5 and 13
15. "systematic review"/ or meta analysis/
16. "meta analysis (topic)"/
17. "systematic review (topic)"/
18. biomedical technology assessment/
19. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
20. ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
21. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3

analy*)).ti,ab.

22. (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

23. (handsearch* or hand search*).ti,ab.

24. (mantel haenszel or peto or der simonion or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

25. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

26. (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

27. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

28. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

29. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

30. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

31. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

32. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

33. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32

34. 14 and 33

Database: CINAHL (EBSCOHost) <1982 al 31 marzo 2025>

TX ((hypoparathyroidism or hypocalcemia or thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom* or ((thyroi* or parathyroid) N6 (surgic* or resection or excision)))) and (TX((calcitriol* or (vitamin* W1 D*)) and TX(calcium)) and ((TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN “Cochrane Database of Systematic Reviews”) or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not “psycinfo database”) or “web of science” or scopus or embase)) or (AB (medline or

pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase))
or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))

Ricerca di RCT (fino al 31 marzo 2025)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, March 2025)

- #1 MeSH descriptor: [Hypoparathyroidism] explode all trees
- #2 Hypoparathyroidism:ti,ab
- #3 (hypocalcemia OR hypocalcaemia):ti,ab,kw
- #4 (thyroidectom* OR hemithyroidectomy OR parathyroidectom*):ti,ab,kw
- #5 (((thyroi* OR parathyroid) NEAR (surger* OR surgic* OR resection OR excision)):ti,ab,kw
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 MeSH descriptor: [Calcitriol] this term only
- #8 calcitriol*:ti,ab,kw
- #9 (Bocatnol OR Calcijex OR Decostriol OR Osteotriol OR Renatriol OR Rocaltrol OR Sitriol OR Soltriol OR Tirocal OR bonky OR citrihexal OR "dn-101" or dn101 OR ecatrol OR kolkatnol OR kosteo OR lemytriol OR meditol OR pOscal OR rexamat OR "ro-21-5535" OR "ro21-5535" OR ro215535 OR "ro-215535" OR rocaltrol OR roical OR rolsical):ti,ab,kw
- #10 (((("1,25" OR "la,25" OR "1alpha,25" OR "1-alpha-25" OR "lalfa,25" OR "1-alfa-25") NEAR/2 (dihydroxycholecalciferol OR "dihydroxy-holecalciferol" OR "dihydroxyvitamin-D" OR "dihydroxy-vitamin-D" OR "dihydroxyvitarnin-D3" OR "dihydroxy-vitarnin-D3" OR DHCC)):ti,ab,kw OR ("1,25-OH-2D" OR "la,25-OH-2D3" OR "1 alpha25-OH-2D3" OR "1 alfa-25-OH-2D3")):ti,ab,kw
- #11 (vitamin* NEXT D*):ti,ab
- #12 (active NEAR/3 ((vitamin* OR hydroxivitamin*or vit) NEXT (D or D3))):ti,ab,kw OR (vitD OR vitD3 OR VD3):ti,ab,kw
- #13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14 MeSH descriptor: [Calcium Carbonate] this term only

- #15 calcium:ti,ab
- #16 #14 OR #15
- #17 #13 OR #16
- #18 #6 AND #17 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 al 31 marzo 2025>

1. Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/
2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
4. ((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Calcitriol/
7. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditrol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw,kf.
8. (((1,25 or la,25 or 1alpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy-vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-OH-2D3)).tw,kf.
9. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.
10. 6 or 7 or 8 or 9
11. vitamin D*.ti,ab.
12. 10 or 11
13. Calcium Carbonate/
14. calcium.tw,kf.
15. 13 or 14

16. 12 or 15
17. 5 and 16
18. randomized controlled trial.pt.
19. controlled clinical trial.pt.
20. random*.ab.
21. placebo.ab.
22. clinical trials as topic.sh.
23. random allocation.sh.
24. trial.ti.
25. 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. exp animals/ not humans.sh.
27. 25 not 26
28. 17 and 27

Database: Embase <1974 al 31 marzo 2025 >

1. (Hypoparathyroidism or hypoPT).mp. or Hypoparathyroidism/
2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
4. ((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Calcitriol/
7. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditrol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw.
8. (((1,25 or la,25 or 1alpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy-vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-

OH-2D3)).tw.

9. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.

10. 6 or 7 or 8 or 9

11. vitamin D*.ti,ab.

12. 10 or 11

13. calcium carbonate/

14. calcium carbonate.mp.

15. (calcium* adj4 (supplement* or tablets or salts or oral)).tw.

16. 13 or 14 or 15

17. (Conventional Treatment or Conventional Therap*).tw.

18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17

19. 12 or 18

20. 5 and 19

21. Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

22. (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

23. 21 or 22

24. 20 and 23

CINAHL Complete EBSCOhost

S1 AND S2 AND S3

S3 TX allocat* random* OR (MH "Quantitative Studies") OR (MH "Placebos") OR TX placebo* OR TX random* allocat* OR (MH "Random Assignment") OR TX randomi* control* trial* OR TX ((singl* N1 blind*) or (singl* N1 mask*)) OR TX ((doubl* N1 blind*) or (doubl* N1 mask*)) OR TX ((tripl* N1 blind*) or (tripl* N1 mask*)) OR TX ((trebl* N1 blind*) or (trebl* N1 mask*)) OR (TX clinic* N1 trial*)

OR PT Clinical trial OR (MH "Clinical Trials+")

S2 TX((calcitriol* OR (vitamin* W1 D*)) AND (TX"calcium carbonate" OR ((TI calcium* OR AB calcium*) N4 ((TI supplement* OR AB supplement*) OR (TI tablets OR AB tablets) OR (TI salts OR AB salts) OR (TI oral OR AB oral))))

S1 TX ((hypoparathyroidism or hypocalcemia or thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom* or ((thyroi* or parathyroid) N6 (surgic* or resection or excision))))

Appendice 1B. Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze relative al PICO 1

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 al 25 aprilw 2025>

1. Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/
2. exp Hypocalcemia/ or (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. HypoPT.mp.
4. 1 or 2 or 3
5. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
6. ((thyroi* or parathyroid) and (surg* or postsurg* or post surg* or post operat* or post operat* or resection or excision)).mp.
7. Thyroidectomy/
8. 5 or 6 or 7
9. 4 and 8
10. Calcitriol/
11. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw,kf.
12. (((1,25 or la,25 or 1alpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy-vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-OH-2D3)).tw,kf.
13. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.
14. vitamin D*.ti,ab.
15. Calcium Carbonate/ or Calcium Carbonate.mp.
16. (calcium* adj4 (supplement* or tablets or salts or oral)).tw.

17. (Conventional Treatment or Conventional Therap*).tw.
18. or/10-17
19. 9 and 18
20. (feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).tw.
21. *Attitude to Health/
22. *Patient Participation/
23. patient\$2 participation.tw.
24. user\$2 participation.tw.
25. *Patient Preference/
26. preference*.tw.
27. choice\$1.ti.
28. value*.ti.
29. valuation*.ti.
30. expectation*.tw.
31. attitude*.tw.
32. acceptab*.tw.
33. knowledge.tw.
34. point of view.tw.
35. user\$2 view*.tw.
36. patient\$2 view*.tw.
37. health state values.tw.
38. health perception*.tw.
39. patient\$2 perce*.tw.
40. patient\$2 perspective*.tw.
41. or/21-40
42. patient\$1.ti.
43. user\$1.ti.
44. men.ti.

45. women.ti.
46. children.ti.
47. or/42-46

Database: Embase <1974 al 25 aprile 2025 >

1. Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/
2. exp Hypocalcemia/ or (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw.
3. HypoPT.mp.
4. 1 or 2 or 3
5. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf.
6. ((thyroi* or parathyroid) and (surg* or postsurg* or post surg* or post operat* or post operat* or resection or excision)).mp.
7. Thyroidectomy/
8. 5 or 6 or 7
9. 4 and 8
10. Calcitriol/
11. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditrol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw,kf.
12. (((1,25 or la,25 or lalpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy-vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-OH-2D3)).tw,kf.
13. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf.
14. vitamin D*.ti,ab.
15. Calcium Carbonate/ or Calcium Carbonate.mp.

16. (calcium* adj4 (supplement* or tablets or salts or oral)).tw.
17. (Conventional Treatment or Conventional Therap*).tw.
18. or/10-17
19. 9 and 18
20. (feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).tw.
21. *Attitude to Health/
22. *Patient Participation/
23. patient\$2 participation.tw.
24. user\$2 participation.tw.
25. *Patient Preference/
26. preference*.tw.
27. choice\$1.ti.
28. value*.ti.
29. valuation*.ti.
30. expectation*.tw.
31. patient attitude/
32. attitude*.tw.
33. acceptab*.tw.
34. knowledge.tw.
35. point of view.tw.
36. user\$2 view*.tw.
37. patient\$2 view*.tw.
38. health state values.tw.
39. health perception*.tw.
40. patient\$2 perce*.tw.
41. patient\$2 perspective*.tw.
42. or/21-41
43. patient\$1.ti.

44. user\$1.ti.
45. men.ti.
46. women.ti.
47. children.ti.
48. or/43-47
49. *Decision Making/
50. medical decision making/
51. patient decision making/
52. decision\$1 mak*.tw.
53. (decision* and mak*).ti.
54. or/49-53
55. 48 and 54
56. discrete choice*.tw.
57. decision board*.tw.
58. decision analy*.tw.
59. decision support.tw.
60. decision tool*.tw.
61. decision aid*.tw.
62. or/56-61
63. decision support system/
64. health status indicator/
65. (health and utilit*).ti.
66. health utilit*.tw.
67. (utility adj3 (value* or score* or estimate*)).tw.
68. gamble*.tw.
69. prospect theory.tw.
70. preference score.tw.
71. preference elicitation.tw.

72. preference based.tw.
73. health state.tw.
74. visual analog scale/
75. feeling thermometer*.tw.
76. best worst.tw.
77. time trade-off.tw.
78. TTO.tw.
79. probability trade-off.tw.
80. or/63-79
81. (multiattribute or multi attribute).tw.
82. (EuroQoL5D or EuroQoL 5D).tw.
83. (EQ5D or EQ 5D).tw.
84. (SF6D or SF 6D).tw.
85. HUI.tw.
86. 15D.tw.
87. (SF36 or SF 36).tw.
88. (SF12 or SF 12).tw.
89. Quality of Life/
90. quality of life.tw.
91. QoL.tw.
92. HRQoL.tw.
93. or/81-92
94. 20 or 42 or 55 or 62 or 80 or 93
95. (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.
96. (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.
97. ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

98. (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.
99. (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.
100. vulnerable population/
101. socioeconomics/
102. poverty/
103. social class/
104. health care disparity/
105. health disparity/
106. 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105
107. 19 and 94
108. 19 and 106
109. 107 or 108

CINAHL April 25, 2025

(TX ((hypoparathyroidism or hypocalcemia or thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom* or ((thyroi* or parathyroid) N6 (surgic* or resection or excision)))) AND (TX((calcitriol* OR (vitamin* W1 D*)) AND (TX"calcium carbonate" OR ((TI calcium* OR AB calcium*) N4 ((TI supplement* OR AB supplement*) OR (TI tablets OR AB tablets) OR (TI salts OR AB salts) OR (TI oral OR AB oral))))))

Appendice 1C. Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza e sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze relative al PICO 2

Ricerca di revisioni sistematiche (fino al 6 giugno 2025)

Cochrane Library

Issue 6, June 2025

- #1 MeSH descriptor: [Hypoparathyroidism] explode all trees
- #2 Hypoparathyroidism OR HypoPT
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Pregnancy Complications] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Pregnant People] this term only
- #7 MeSH descriptor: [Maternal Health Services] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Fetus] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Fetal Therapies] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Fetal Monitoring] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Perinatal Care] this term only
- #13 MeSH descriptor: [Labor Pain] this term only
- #14 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Breast Feeding] explode all trees
- #17 (pregnan* or fetus or foetus or fetal or foetal or newborn or “new born” or birth or childbirth or laboring or labour* or antepart* or prenatal* or antenatal* or perinatal* or postnatal* or postpart* or caesar* or cesar* or obstetric* or tocoly* or placent* or parturi* or preeclamp* or eclamp* or intrapart* or puerper* or episiotom* or amnio* or matern* or gestation* or preconcept* or periconcept* or interconcept*):ti,ab,kw

#18 breastfe*:ti,ab,kw

#19 (breast* near/2 (fed* or feed*)):ti,ab,kw

#20 (nursing near/2 mother*):ti,ab,kw

#21 (nursing near/2 (baby or babies or infant* or newborn* or neonat* or (neo next nat*))):ti,ab,kw

#22 MeSH descriptor: [Milk, Human] this term only

#23 breastmilk:ti,ab,kw

#24 ((breast* or mother* or human* or maternal*) near/2 milk):ti,ab,kw

#25 lactat*:ti,ab,kw

#26 {OR #4-#25}

#27 #3 AND #26 in Cochrane Reviews 1

#28 #3 AND #26 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 al 18 giugno 2025>

- 1 Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/
- 2 HypoPT.mp.
- 3 1 or 2
- 4 exp Pregnancy/
- 5 exp Pregnancy Complications/
- 6 Pregnant People/
- 7 exp Maternal Health Services/
- 8 exp Fetus/
- 9 exp Fetal Therapies/
- 10 exp Fetal Monitoring/
- 11 exp Prenatal Diagnosis/
- 12 Perinatal Care/
- 13 Labor pain/
- 14 Infant, Newborn/
- 15 exp Postpartum Period/

16 Breastfeeding/

17 (pregnan* or fetus or foetus or fetal or foetal or newborn or new born or birth or childbirth or laboring or labour* or antepart* or prenatal* or antenatal* or perinatal* or postnatal* or postpart* or caesar* or cesar* or obstetric* or tocoly* or placent* or parturi* or preeclamp* or eclamp* or intrapart* or puerper* or episiotom* or amnio* or matern* or gestation* or preconcept* or periconcept* or interconcept*).ti,ab,kw.

18 breastfe*.ti,ab,kf.

19 (breast* adj2 (fed* or feed*)).ti,ab,kf.

20 (nursing adj2 mother*).ti,ab,kf.

21 (nursing adj2 (baby or babies or infant* or newborn* or neonat* or neo nat*)).ti,ab,kf.

22 breastmilk.ti,ab,kf.

23 ((breast* or mother* or human* or maternal*) adj2 milk).ti,ab,kf.

24 lactat*.ti,ab,kf.

25 or/4-24

26 3 and 25

27 exp animals/ not humans.sh.

28 26 not 27

Database: Embase <1974 al 18 giugno 2025>

1 Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/

2 HypoPT.mp.

3 1 or 2

4 exp pregnancy/

5 exp pregnancy complication/

6 pregnant person/

7 exp maternal health service/

8 exp fetus/

9 exp fetal therapy/

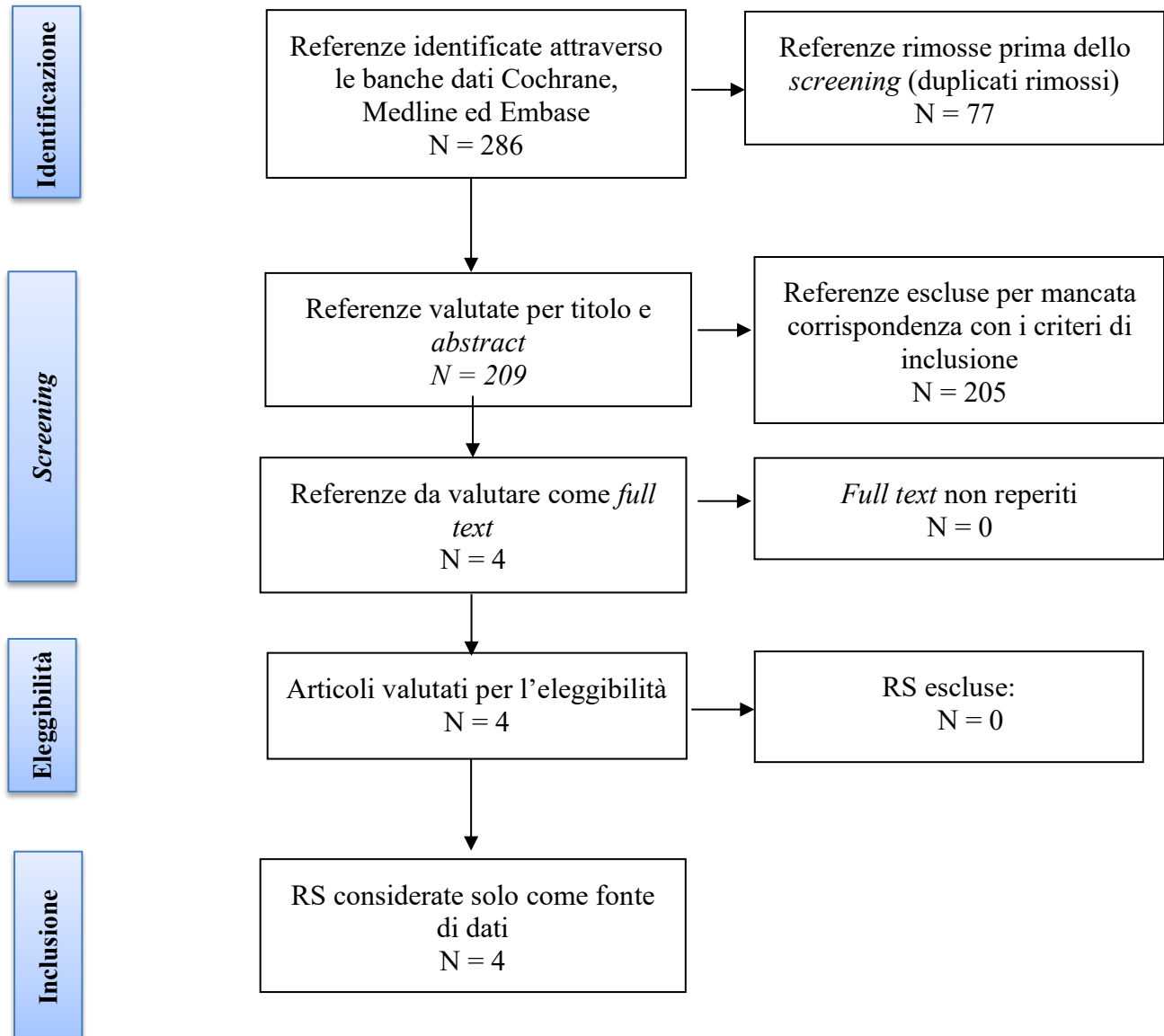
10 exp fetus monitoring/

- 11 exp prenatal diagnosis/
- 12 perinatal care/
- 13 newborn/
- 14 exp puerperium/
- 15 breast feeding/
- 16 (pregnan* or fetus or foetus or fetal or foetal or newborn or new born or birth or childbirth or laboring or labour* or antepart* or prenatal* or antenatal* or perinatal* or postnatal* or postpart* or caesar* or cesar* or obstetric* or tocoly* or placent* or parturi* or preeclamp* or eclamp* or intrapart* or puerper* or episiotom* or amnio* or matern* or gestation* or preconcept* or periconcept* or interconcept*).ti,ab,kw.
(2118062)
- 17 breastfe*.ti,ab,kf.
- 18 (breast* adj2 (fed* or feed*)).ti,ab,kf.
- 19 (nursing adj2 mother*).ti,ab,kf.
- 20 (nursing adj2 (baby or babies or infant* or newborn* or neonat* or neo next nat*)).ti,ab,kw.
- 21 breastmilk.ti,ab,kf.
- 22 ((breast* or mother* or human* or maternal*) adj2 milk).ti,ab,kf.
- 23 lactat*.ti,ab,kf.
- 24 or/4-23
- 25 3 and



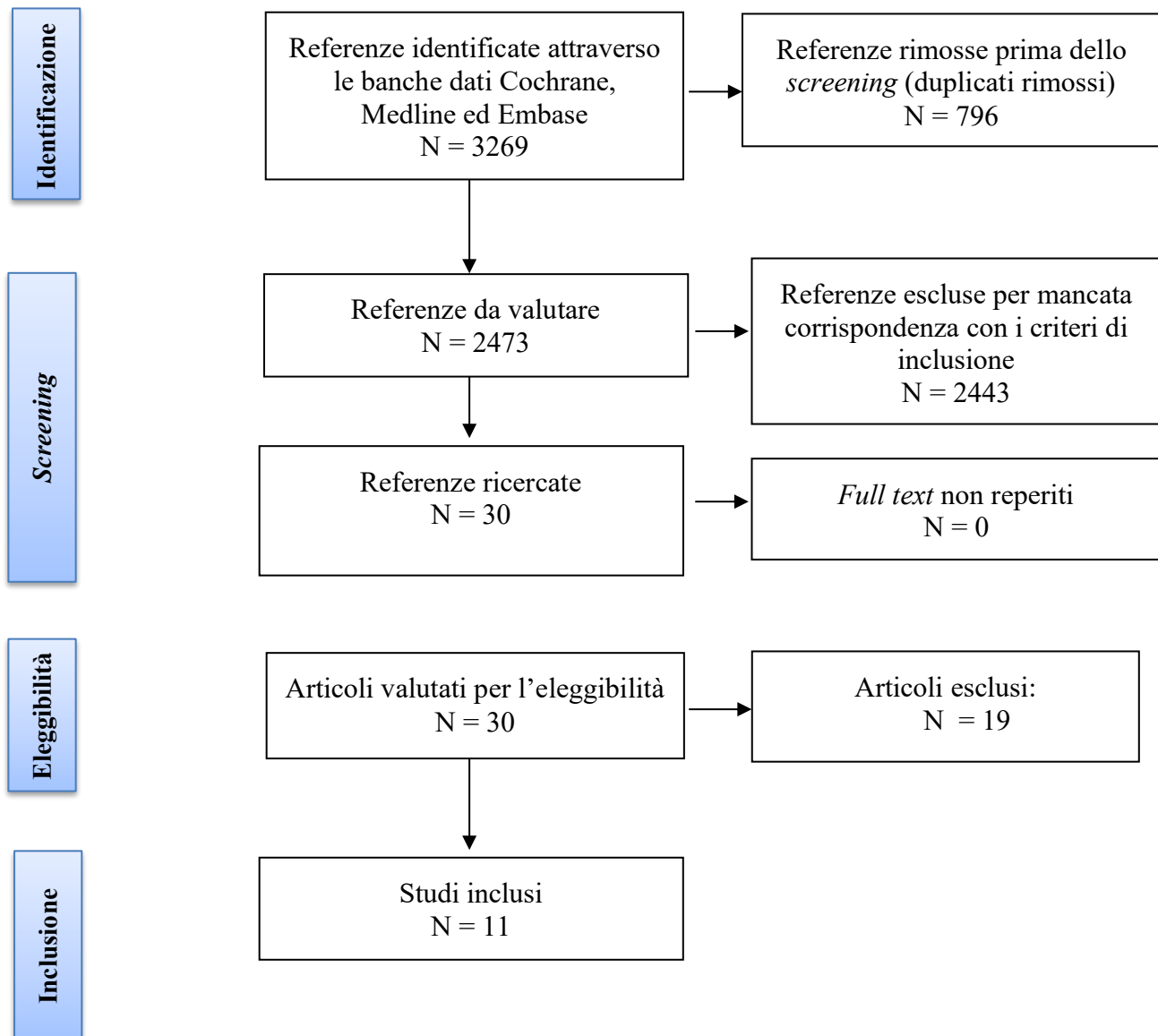
Appendice 1D. Diagramma di flusso PRISMA per la selezione delle revisioni sistematiche e degli RCT

Figura 1: Processo di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche per il PICO 1



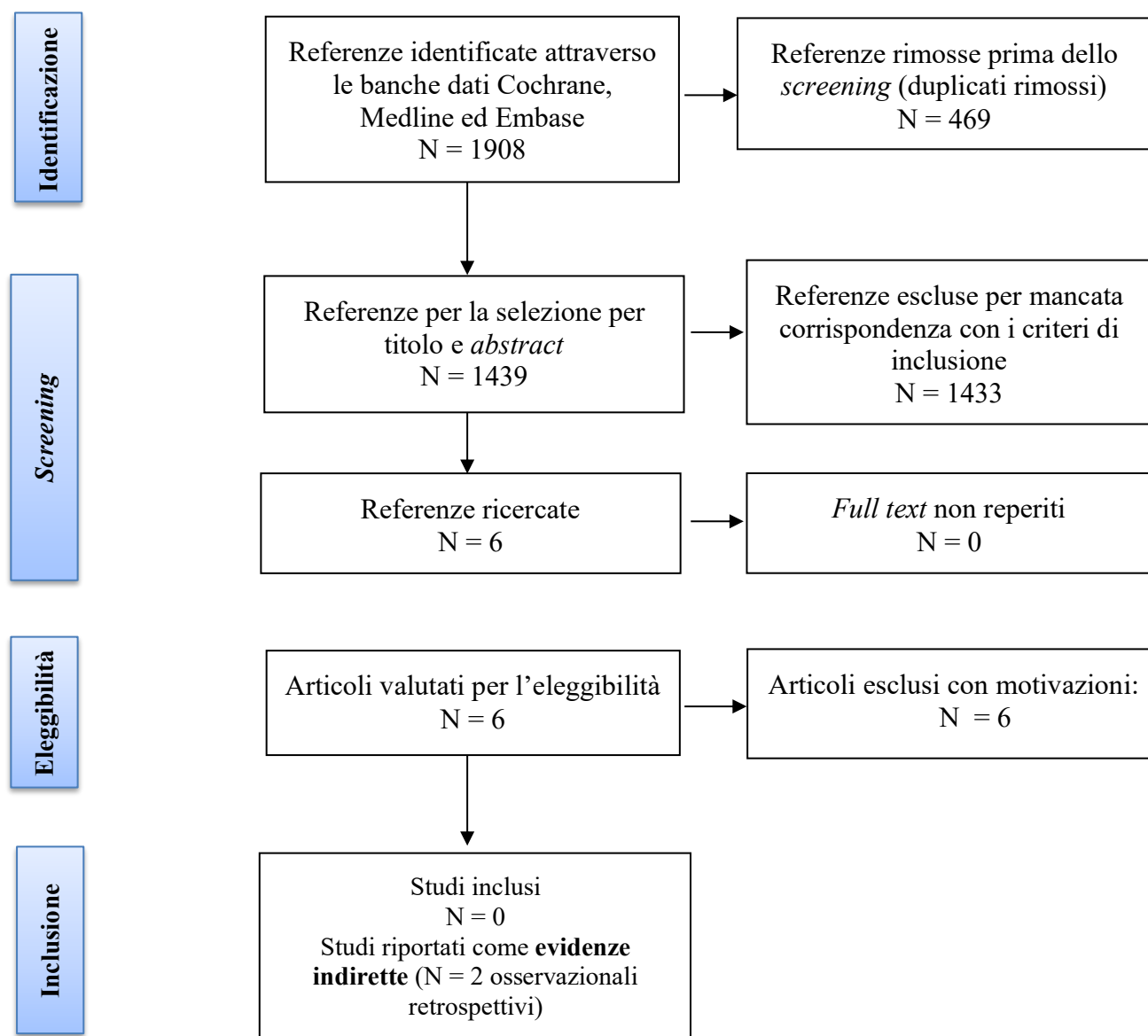
Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (<http://www.prisma-statement.org/>).

Figura 2. Processo di selezione degli studi – RCT per il PICO 1



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). (<http://www.prisma-statement.org/>).

Figura 3. Processo di selezione degli studi (RS, RCT e studi osservazionali) per il PICO 2



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). (<http://www.prisma-statement.org/>).

10.2. Appendice 2. RCT esclusi e motivi di esclusione

Referenza	Motivo di esclusione
1. Agarwal S, McMahon DJ, Chen J, et al. The clinical and skeletal effects of long-term therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84). J Bone Miner Res 2023, 38: 480-492. DOI: 10.1002/jbmr.4780 .	Escluso per confronto
2. Ahmed I, Eriksen E, Hofbauer L, et al. OR21-1 The PaTH Forward Trial: efficacy and safety of TransCon PTH through week 84 for adults with hypoparathyroidism. J Endocr Soc 2022, 6 suppl 1: A193. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.398 .	Escluso per disegno di studio: abstract dello studio di fase 2 (PaTH Forward trial)
3. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? Surgery 2002, 132: 1109-12; discussion 1112-3. DOI: 10.1067/msy.2002.128617 .	Escluso per obiettivo e popolazione (terapia di <i>routine</i> per la prevenzione dei sintomi dell'ipocalcemia dopo tiroidectomia totale)
4. Ing SW, Mannstadt M, Rejnmark L, et al. A phase 1 PK/PD study of once vs twice daily administration of rhPTH(1-84) in patients with hypoparathyroidism: interim analysis. J Bone Min Res 2019, 34: 109.	Escluso per obiettivo e popolazione (terapia di <i>routine</i> per la prevenzione dei sintomi dell'ipocalcemia dopo tiroidectomia totale)
5. Jaan S, Sehgal A, Wani RA, et al. Usefulness of pre- and post-operative calcium and vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: a randomized controlled trial. Indian J Endocrinol Metab 2017, 21: 51-55. DOI: 10.4103/2230-8210.195997 .	Disegno di studio: no RCT (quasi randomizzato)
6. Khan AA, Abbott LG, Ahmed I, et al. Open-label extension of a randomized trial investigating safety and efficacy of rhPTH(1-84) in hypoparathyroidism. JBMR Plus 2024, 8: ziad010. DOI:	Escluso per disegno di studio

10.1093/jbmrpl/ziad010 .	
7. Khan AA, et al. PaTH Forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2022, 107: e372-e385. DOI: 10.1210/clinem/dgab577 .	Escluso per disegno di studio (fase 2)
8. Khan A, Rubin M, Schwarz P, et al. Phase 3 PaTHway Trial: participants treated with transcon PTH achieved independence from conventional therapy while maintaining normal serum calcium. 2022.	Abstract
9. Li D, Tian M, Zhang Y, et al. Preoperative supplementation of calcitriol and calcium relieves symptom and extent of hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy and bilateral central compartment neck dissection: a prospective, randomized, open-label, parallel-controlled clinical study. Front Oncol 2022, 12: 967451. DOI: 10.3389/fonc.2022.967451 .	Escluso per obiettivo e popolazione (supplementazione pre tiroidectomia)
10. Nour AS, Abdalwahab AR, Abbassi MM, Farid SF. The effect of magnesium replacement therapy in altering the course of hypocalcaemia post total thyroidectomy in thyroid cancer patients. Afr J Biol Sci (South Africa) 2024, 6: 1893-1902. DOI: 10.48047/AFJBS.6.2.2024.1893-1902.	Escluso per popolazione (no ipoPTH persistente)
11. Palermo A, Mangiameli G, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for the primary prevention of postthyroidectomy hypocalcemia: the THYPOS tTrial. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101: 4039-4045. DOI: 10.1210/jc.2016-2530 .	Escluso per obiettivo e popolazione
12. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, et al. Palopegteriparatide treatment improves renal function in adults with chronic hypoparathyroidism: 1-year results from the phase 3 PaTHway trial. Adv Ther 2024, 41: 2500-2518. DOI: 10.1007/s12325-024-02843-8 .	Analisi <i>post hoc</i> dello studio PaTHway

13. Rubin MR, Rejnmark L, Schwarz PE, et al. TransCon PTH as a hormone replacement therapy for patients with hypoparathyroidism: 6-month update from the PaTH Forward open-label extension. J Endocr Soc 2021, 5 suppl 1: A253.	Abstract
14. Rubin MR, Cusano N, Yin S, et al. Extended treatment with recombinant human parathyroid hormone (1-84) in adult patients with chronic hypoparathyroidism. Endocr Pract 2024, 30: 200-208. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.12.001 .	Escluso per disegno di studio (studio di fase 4 a braccio singolo)
15. Saha S, Sreenivas V, Goswami R. Alfacalcidol vs calcitriol in the management of patient with hypoparathyroidism: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: 2092-2102. DOI: 10.1210/clinem/dgab114	Escluso per popolazione (nessuno dei pazienti inclusi in questo studio presentava ipoPTH post-chirurgico)
16. van Dijk Christiansen P, Sikjær T, et al. Transitory activation and improved transition from erosion to formation within intracortical bone remodeling in hypoparathyroid patients treated with rhPTH(1-84). JBMR Plus 2023, 7: e10829. DOI: 10.1002/jbm4.10829 .	Escluso per popolazione mista e per esiti
17. Hofbauer L, et al. Efficacy and safety with TransCon PTH for adults with hypoparathyroidism through week 84 in the PaTH Forward trial. Bone Reports 2022, 16: 101231. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101231 .	Abstract
18. Rubin MR, et al. Palopegteriparatide improves skeletal dynamics in adults with chronic hypoparathyroidism: 3-year results from the phase 2 PaTH Forward Trial. J Bone Min Res 2024, 39: 369.	Abstract
19. Tsoardi E, et al. Improved skeletal dynamics in adults treated with palopegteriparatide for hypoparathyroidism: 52-week analysis of phase 3 PaTHway tTrial. Osteologie 2024, 33: 113. DOI: 10.1055/s-0044-1782054 .	Abstract

10.3. Appendice 3. Referenze studi inclusi

RCT paralleli e <i>cross-over</i> per il PICO 1	
Confronto rhPTH(1-84): studio REPLACE	Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2013, 1: 275–283. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2.
	Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. <i>Endocrine</i> 2017, 55: 273–282. https://doi.org/10.1007/s12020-016-1141-0.
	Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, et al. Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2018, 103: 722–731. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471.
Confronto rhPTH(1-84)	Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. <i>J Bone Miner Res</i> 2011, 26: 2358–2570. https://doi.org/10.1002/jbmr.470.
	Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. <i>J Bone Miner Res</i> 2013, 28: 2232–2243. https://doi.org/10.1002/jbmr.1964.
	Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. <i>Osteoporos Int</i> 2014, 25: 1717–1726. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6.
Confronto: TransCon	Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, et al. Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Trial.

PTH: studio PaTHway	J Clin Endocrinol Metab 2025, 110: 951-960. DOI: 10.1210/clinem/dgae693 .
	Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. J Bone Miner Res 2023, 38: 14-25. DOI: 10.1002/jbmr.4726.
Confronto: calcio citrato	Naciu AM, Tabacco G, Bilezikian JP, et al. Calcium citrate versus calcium carbonate in the management of chronic hypoparathyroidism: a randomized, double-blind, crossover clinical trial. J Bone Miner Res 2022, 37: 1251-1259. DOI: 10.1002/jbmr.4564.
Confronto: PTH-(1-34)	Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4214-4220. DOI: 10.1210/jc.2002-021736.
	Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. Results of a short-term randomized crossover trial. JAMA 1996, 276: 631-636. DOI:10.1001/jama.1996.03540080053029.
Studi osservazionali retrospettivi per il PICO 2	
- Hartogsohn EAR, Khan AA, Kjaersulf LU, et al. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: A case series. Clin Endocrinol (Oxf) 2020, 93: 261-8. DOI: 10.1111/cen.14212. - Marcucci G, Altieri P, Benvenga S, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2021, 16: 421. DOI: 10.1186/s13023-021-02053-3.	

10.4. Appendice 4. Sintesi delle caratteristiche delle RS considerate solo come fonte di dati

Revisione Autore, anno pubblicazione (ultima ricerca)	Studi inclusi (disegno di studio)	Metanalisi (Sì/No)	Caratteristiche della popolazione ricercata	Confronti considerati	Esiti considerati	Commenti
Yao L, et al. Parathyroid hormone therapy for managing chronic hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res 2022, 37: 2654-2662. DOI: 10.1002/jbmr.4676 . (maggio 2020)	RCT (pubblicati in inglese)	Sì	Adulti e bambini con diagnosi di ipoPTH cronico	PTH vs terapia convenzionale	Esiti importanti per i pazienti: complicanze maggiori correlate all'ipoPTH cronico: nefrolitiasi, insufficienza renale, convulsioni, aritmia, ischemia cardiaca, depressione, cataratta, infezione, mortalità per tutte le cause, fratture, riduzione $\geq 50\%$ della dose di	Presa in considerazione solo come fonte di referenze e dati degli RCT eleggibili in quanto: • include studi con popolazione più ampia (adulti e anche bambini); • ipoPTH cronico in generale, non specificato per eziologia; • lancio strategia maggio 2020.

					vitamina D attiva e calcio, qualità della vita ed eventi avversi. In presenza di evidenze limitate sono stati inclusi anche i seguenti esiti surrogate: ipocalcemia, ipercalcemia, ipercalciuria, escrezione urinaria del calcio nelle 24 ore, calcemia, fosfatemia, livelli sierici di 25OHD, livelli sierici di 1,25-OHD, magnesiemia, fosfatasi alcalina, osteocalcina, desossipiridinolina urinaria, piridinolina urinaria, livelli medi di	
--	--	--	--	--	---	--

					<i>clearance</i> della creatinina e densità minerale ossea (BMD).	
Puliani G, et al. Safety and efficacy of PTH 1-34 and 1-84 therapy in chronic hypoparathyroidism: a meta-analysis of prospective trials. J Bone Miner Res 2022, 37: 1233-1250. DOI: 10.1002/jbmr.4566 . (marzo 2021)	RCT e studi prospettici in aperto	Sì	Adulti e bambini con diagnosi di ipoPTH cronico	PTH vs terapia convenzionale	Parametri biochimici, integrazione (calcio e calcitriolo o equivalenti), BMD, qualità della vita e/o eventi avversi.	Presa in considerazione solo come fonte di referenze e dati degli RCT eleggibili. in quanto: • include studi con popolazione più ampia (adulti e anche bambini); • ipoPTH cronico in generale, non specificato; • lancio strategia marzo 2021; • effettua analisi dei dati con disegno di studio combinati.
Palui R, et al. Parathyroid hormone	RCT	Sì	Adulti e bambini	PTH e calcio	Calcemia, calciuria nelle	Presa in considerazione solo

replacement versus oral calcium and active vitamin D supplementation in hypoparathyroidism: a meta-analysis. Indian J Endocrinol Metab 2020, 24: 206-214. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_579_19 . (31 luglio 2018)			con diagnosi di ipoPTH cronico	orale e/o vitamina D attiva vs calcio orale e/o vitamina D attiva	24 ore ed effetti avversi gravi.	come fonte di referenze e dati degli RCT eleggibili, in quanto: • ipoPTH cronico in generale, non specificato; • lancio strategia 31 luglio 2018.
Liu XX, et al. Parathyroid hormone replacement therapy in hypoparathyroidism: a meta-analysis. Horm Metab Res 2016, 48: 377-383. DOI: 10.1055/s-0042-106970 . (gennaio 2015)	RCT e studi non randomizzati	Sì	Adulti e bambini ≥ 18 mesi con diagnosi di ipoPTH cronico	PTH vs terapia convenzionale	Calcemia, calciuria delle 24 ore, fosfatemia e livelli sierici di 25OHD e 1,25-OHD	Presa in considerazione solo come fonte di referenze e dati degli RCT eleggibili, in quanto: • include studi con popolazione più ampia (adulti e anche bambini); • ipoPTH cronico in generale, non specificato; • lancio strategia: 13 gennaio 2015

Caratteristiche degli studi descritti come evidenza indiretta per il PICO 2							
Autore, anno pubblicazione (Paese)	Disegno di studio	N. partecipanti	Caratteristiche dei partecipanti	Terapia durante il periodo pre-gravidico nel gruppo ipoPTH	Biochimica durante il periodo pre-gravidico nel gruppo ipoPTH	Risultati riportati	Commenti rispetto al PICO
Marcucci et al. 2021 (Italia)	Osservazionale, retrospettivo, non comparativo, multicentrico	28 donne che hanno avuto almeno una gravidanza seguite tra il 2005 e il 2018	ipoPTH cronico da almeno 12 mesi: - post-chirurgico (84%) - idiopatico/autoimmune, (16%) - pseudo-ipoPTH (n = 3). Età media alla prima gravidanza nel gruppo post-chirurgico: 32.3 ± 5.3 anni.	Calcio carbonato 1416.7 ± 876.5 mg/die. Calcio citrato 1500 mg/die. Calcitriolo 0.79 ± 0.51 µg/die. Alfacalcidolo 1 ± 0.25 µg/die. Colecalciferolo 977.5 ± 413.4 IU/die.	Calcemia corretta per albumina 8.2 ± 0.7 mg/dL [8.5–10.1]. Calcemia totale 8.3 ± 0.8 mg/dL [8.5–10.1]. Fosfatemia 4.3 ± 1.3 mg/dL [2.5–4.9]. Calciuria 201.3 ± 87.2 mg/24 h. Creatininemia 0.7 ± 0.1 mg/dL. Creatinina <i>clearance</i> 98.6 ± 16.0 mL/min. PTH 8.5 ± 4.1 pg/mL	Modifiche terapia, modifiche degli esami di laboratorio, complicanze materne gravidiche e fetali e neonatali.	Nessun confronto tra tipi di trattamenti ed esiti

					[10–65]. 25OHD 28.9 ± 11.1 ng/mL. Magnesio 1.8 ± 0.4 mg/dL [1.5–2.6].		
--	--	--	--	--	--	--	--

10.5. Appendice 5. Sintesi delle caratteristiche degli RCT inclusi

Studio e anno di pubblicazione (Paese)	Disegno di studio	N. partecipanti	Caratteristiche dei partecipanti	Confronto	Durata del trattamento	Esiti considerati	Commenti rispetto al PICO
REPLACE (Nord America ed Europa)	RCT Parallelo	90/44	Causa di ipoPTH: pazienti chirurgici 74% (durata media 13 anni). Donne: 75%. Età media: 47.5 anni.	rhPTH (1–84) 100 µg/die.	6 mesi.	Calcemia, fosfatemia, ipercalciuria, calciuria nelle 24 ore.	Pazienti chirurgici: 74%; non viene specificato il calcio assunto (se carbonato) e la vit D attiva può essere o calcitriolo o alfa-calcidiolo.
Sikjaer 2011 (Danimarca)	Parallelo	32/30	Causa di ipoPTH: pazienti chirurgici 94%. Donne: 75%. Età media: 52 anni.	PTH (1–84) 100 µg/die.	6 mesi	Esiti importanti per il paziente: eventi avversi, qualità della vita. Esiti surrogati: ipocalcemia, ipercalcemia, calciuria nelle 24 ore, calcemia, fosfatemia.	Pazienti chirurgici: 94%; non viene specificato il calcio assunto (se carbonato) e la vit D attiva può essere o calcitriolo o alfacalcidiolo.
PaTHway	Parallelo	61/21	Causa di ipoPTH:	Gruppo di intervento:	6.5 mesi.	Esiti importanti per il paziente:	70 partecipanti (85.4%)

(Nord America ed Europa)			pazienti chirurgici 85%. Donne: 78%. Età media: 48.6 anni.	TransCon PTH.		eventi avversi, qualità della vita. Esiti surrogati: calciuria nelle 24 ore, calcemia, ipocalcemia, ipercalcemia.	con ipoPTH post-chirurgico. Degli altri 12 partecipanti: malattia idiopatica primaria (n = 7); sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS-1, n = 2); ipocalcemia autosomica dominante (mutazione attivante del recettore sensibile al calcio [CaSR], n = 1), sindrome HDR (n = 1).
Naciu-2022 (Italia)	RCT <i>cross-over</i>	24	Causa di ipoPTH: pazienti chirurgici 100%. Donne: 87.5%. Età media: 54.7 anni	Calcio carbonato.	26 settimane.	Differenza nelle variazioni dei livelli di calcemia corretta per albumina e dell'indice AP(CaOx) osservate durante i due periodi di trattamento	Rispetta tutti i criteri di inclusione ed esclusione PICO: ipotiroidismo post-chirurgico cronico; calcio carbonato e vitamina D

						mensili con citrato di calcio (Ca-Cit) o carbonato di calcio. Esiti di sicurezza: monitoraggio dei parametri vitali, esami di laboratorio e dati sugli eventi avversi.	attiva (calcitriolo).
Winer 2003 (Stati Uniti)	RCT in aperto	27	Causa di ipoPTH: • pazienti chirurgici (n = 11/27; 40%); • primario idiopatico (n = 8/27; 29.6%); • altro (n = 8/27; 29.6%). Durata ipoPTH al basale: <i>range</i> 1-36 anni. Donne: 78%. Età: <i>range</i> 18-70 anni.	Gruppo di intervento: PTH (1–34).	26 settimane.	Livelli sierici e urinari di calcio e fosfato; marcatori di rimodellamento osseo nel sangue e nelle urine; vitamina D sierica e funzionalità renale misurata tramite la <i>clearance</i> della creatinina urinaria.	Studio con popolazione mista: include pazienti con ipoPTH post-chirurgico (40%); il calcio assunto non è specificato (carbonato citrato). I soggetti non presentavano grave insufficienza renale (<i>clearance</i> della creatinina: 25 mL/min).
Winer 1996	RCT	10	Causa di ipoPTH:	PTH (1–34).	20	Esiti importanti per il paziente:	Popolazione mista inclusa

(Stati Uniti)	<i>cross-over</i>	• pazienti chirurgici (n = 4/10; 40%); • primario idiopatico (n = 3/10; 30%); • altro (n = 3/10; 30%). Durata dell'ipoPTH al basale: <i>range</i> 2-41 anni. Donne: 40%. Età: <i>range</i> 18-70 anni.		settimane.	eventi avversi. Esiti surrogati: ipercalcemia, calciuria nelle 24 ore, fosfatemia.	quella post-chirurgica (40%). Insufficienza renale nel'80% del campione (non specifica se di grado severo). Non viene riportata la tipologia di calcio orale assunto (se carbonato).
---------------	-------------------	---	--	------------	---	---

Caratteristiche degli studi descritti come evidenza indiretta per il PICO 2

Autore, anno pubblicazione (Paese)	Disegno di studio	N. partecipanti	Caratteristiche dei partecipanti	Terapia durante il periodo pre-gravidico nel gruppo ipoPTH	Biochimica durante il periodo pre-gravidico nel gruppo ipoPTH	Risultati riportati	Commenti rispetto al PICO
Marcucci et al. 2021 (Italia)	Osservazionale, retrospettivo, non comparativo, multicentrico	28 donne che hanno avuto almeno una gravidanza seguite tra il 2005 e il 2018	ipoPTH cronico da almeno 12 mesi: • post-chirurgico (84%) • idiopatico/autoimmune, (16%) • pseudo-ipoPTH (n = 3). Età media alla prima gravidanza nel gruppo post-chirurgico: 32.3 ± 5.3 anni.	Calcio carbonato 1416.7 ± 876.5 mg/die. Calcio citrato 1500 mg/die. Calcitriolo 0.79 ± 0.51 µg/die. Alfacalcidolo 1 ± 0.25 µg/die. Colecalciferolo 977.5 ± 413.4 IU/die.	Calcemia corretta per albumina 8.2 ± 0.7 mg/dL [8.5–10.1]. Calcemia totale 8.3 ± 0.8 mg/dL [8.5–10.1]. Fosfatemia 4.3 ± 1.3 mg/dL [2.5–4.9]. Calciuria 201.3 ± 87.2 mg/24 h. Creatininemia 0.7 ± 0.1 mg/dL. Creatinina <i>clearance</i> 98.6 ± 16.0 mL/min. PTH 8.5 ± 4.1 pg/mL [10–65]. 25OHD 28.9 ± 11.1 ng/mL. Magnesio 1.8 ± 0.4 mg/dL [1.5–	Modifiche terapia, modifiche degli esami di laboratorio, complicanze materne gravidiche e fetali e neonatali.	Nessun confronto tra tipi di trattamenti ed esiti

					2.6].		
--	--	--	--	--	-------	--	--

Caratteristiche studio incluso indiretto: Hartogsohn et al. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: a case series. Clin Endocrinol 2020, 93: 261–8. DOI: 10.1111/cen.14212 .									
Casi	Nazionalità	Causa di ipoPTH	Età alla diagnosi	Terapia ^a	Età al parto	Età gestazionale alla nascita (settimane + giorni)	Peso alla nascita	Complicanze in gravidanza	Tipo di parto
N = 12	Danimarca 8 Canada 4	Post -chirurgico 9 ADH 3	Range 1.5-36	Varia	Range 20-39	Range 34+2 – 40+4	Range 1995-4110 g	Varie	Vaginale 7 Cesareo d’urgenza 3 Cesareo programmato 7
Case series									
1	Danimarca	Post-chirurgico (intervento per gozzo non tossico)	24	α: 21.0 Ca: 1200	24	37+0	2490 g	Poli-idramnios Ipossia perinatale Basso peso alla nascita Crisi ipercalcemica nel	Cesareo d’urgenza

								<i>post-partum</i>	
2	Danimarca	Post-chirurgico (TT per gozzo non tossico)	25	α : 10.5 Ca: 800	26	40+4	3800 g	Sincope/svenimento	Vaginale
3	Danimarca	Post-chirurgico (rimozione adenoma tiroideo complicata da emorragia)	20	α : NA Ca: NA	25	39+5	3500 g	Nessuna ^c	Vaginale
				α : NA Ca: NA	26 ^b	NA	NA	Aborto spontaneo ^c	NA
				α : 3.5 Ca: 800	27	39+2	3580 g	Nessuna	Vaginale
4	Danimarca	ADH	3	α : 14.0 Ca: 800	25	37+4	4110 g	Poli-idramnios Ipertensione Distocia	Cesareo d'urgenza
5	Danimarca	Post-chirurgico (TT per TC)	24	α : 28.0 Ca: 1600	28	38+2	3440 g	Ipertensione che ha reso necessario un'induzione precoce del travaglio	Vaginale
6	Danimarca	Post-chirurgico (TT per TC)	36	α : 28.0 Ca: 1600	37	38+3	3300 g	Prurito, distocia con induzione del travaglio	Vaginale

7	Danimarca	ADH	25	α : NA Ca: NA	21	39+6	3890 g	Distocia, ipossia perinatale ^c	Cesareo d'urgenza
				α : 17.5 Ca: 800	27	38+5	3750 g	Nessuna	Cesareo programmato (su richiesta madre)
8	Danimarca	Post-chirurgico (TT per Graves)	28	α : 17.5 Ca: 1600	32	40+4	3050 g	Importante lacerazione vaginale durante il parto	Vaginale
				α : 17.5 Ca: 800	36	38+5	3150 g	Nessuna	Cesareo programmato
9	Canada	Post-chirurgico (TT per TC)	34	α : NA Ca: NA	37	40	3572 g	Contrazioni uterine nel II trimestre. Diabete gestazionale ^c	Cesareo programmato
				α : 10.5 Ca: 2400	39	40	3486 g	Nessuna	Cesareo programmato
10	Canada	ADH	1.5	α : 35.0 Ca: 6000	20	39	2895 g	Più ricoveri ospedalieri dovuti a ipocalcemia critica	Vaginale
11	Canada	Post-chirurgico (TT per gozzo non	30	α : 7.0 Ca: 500	32	39+1	3910 g	Nessuna	Cesareo programmato

		tossico)							
12	Canada	Post-chirurgico (TT per TC)	27	α : NA Ca: NA	32	34+2	1995 g	Ipercalcemia e pre- eclampsia severa alla 34 ^a settimana. Iponatremia	Cesareo programmato
				α : NA Ca: NA	33 ^b	NA	NA	Aborto (sindrome di Down) ^c	NA
				α : 7.0 Ca: 2000	35	39+1	2993 g	Nessuna	Cesareo programmato

α : dose di vitamina D attiva (equivalente di alfa-calcidiolo)

ADH: Ipocalcemia autosomica dominante

Ca: dose di integratori di calcio elementare (mg/die)

C-section: taglio cesareo

NA: non applicabile/non disponibile

TC: carcinoma tiroideo (*Thyroid Cancer*)

TT: tiroidectomia totale

^a Terapia prima della gravidanza

^b Età al momento della gravidanza

^c I dati sul trattamento durante la gravidanza non sono inclusi nelle analisi a causa di aborto o mancanza di dati disponibili

10.6. Appendice 6. *Evidence to Decision Framework*

PICO 1. Quesito clinico: quali trattamenti sono efficaci e sicuri per l'ipoparatiroidismo post-chirurgico nel soggetto adulto?

10.6.1. Quesito clinico n. 1 (PICO 1a): utilizzo del teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta a calcitriolo e calcio nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (età ≥ 18 anni) ambo sessi affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi). Criteri di esclusione: donne in gravidanza/allattamento, ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).
INTERVENTO:	Calcitriolo e calcio carbonato
CONFRONTO:	Calcitriolo e calcio carbonato + teriparatide (rhPTH 1-34)
ESITI PRINCIPALI:	1. Normalizzazione biochimica: • calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata • assenza di ipercalciuria • assenza di iperfosfatemia 2. Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia) 3. Riduzione delle complicanze croniche (calcolosi renale, nefrocalcinosi, calcificazioni extra-renali, insufficienza renale cronica, cataratta)

	4. Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche • Depressione • Irritabilità • Confusione e <i>brain fog</i> • Riduzione dell'uso di psico-farmaci 5. Qualità della vita, stanchezza cronica e <i>global functioning (scale validate)</i> 6. Riduzione delle alterazioni cardiache (tachicardia, bradicardia, scompenso, aritmie) 7. Riduzione delle alterazioni neuro-muscolari (intorpidimento, parestesie, spasmi, contrazioni, crampi) 8. Riduzione delle alterazioni gastro-intestinali (crampi addominali, stipsi) 9. Morte
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	L'ipoPTH è definito come condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), che comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1). In tutto il mondo la prevalenza dell'ipoPTH cronico mostra un <i>range</i> tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'incidenza è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno. Negli Stati Uniti l'età dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4). L'ipoPTH ha impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4). Bibliografia 1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8. 2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. DOI:	

	10.1002/jbmr.2004. 3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172. 4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. Calcif Tissue Int 2017, 100: 278-285. DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7.	
--	--	--

Effetti desiderabili																								
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so Per questo confronto sono stati considerati due studi: un RCT in parallelo (Winer 2003), con i risultati per esito riassunti in tabella e un <i>cross-over</i> descritto di seguito narrativamente. 1. Winer et al, 2003 (RCT) <table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (IC 95%)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Votazione esiti</th></tr><tr><th>Rischio con rhPTH-(1–34)</th><th>Rischio con calcitriolo e calcio</th></tr><tr><td>Calcemia - livelli medi (> meglio); valori normali 2.05–2.5 mmol/L</td><td></td><td>MD +0.08 (0.07 - 0.90)</td><td>-</td><td>27 (1 RCT)¹</td><td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c,d}</td><td>Critico</td></tr><tr><td>Fosfatemia -livelli medi (< meglio); valori normali 0.7–1.4 mmol/L</td><td></td><td>MD -0.1 (da -0.15 a -0.05)</td><td>-</td><td>27 (1 RCT)¹</td><td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</td><td>Critico</td></tr></table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti	Rischio con rhPTH-(1–34)	Rischio con calcitriolo e calcio	Calcemia - livelli medi (> meglio); valori normali 2.05–2.5 mmol/L		MD +0.08 (0.07 - 0.90)	-	27 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}	Critico	Fosfatemia -livelli medi (< meglio); valori normali 0.7–1.4 mmol/L		MD -0.1 (da -0.15 a -0.05)	-	27 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Critico	
Esiti		Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)						Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti													
	Rischio con rhPTH-(1–34)	Rischio con calcitriolo e calcio																						
Calcemia - livelli medi (> meglio); valori normali 2.05–2.5 mmol/L		MD +0.08 (0.07 - 0.90)	-	27 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}	Critico																		
Fosfatemia -livelli medi (< meglio); valori normali 0.7–1.4 mmol/L		MD -0.1 (da -0.15 a -0.05)	-	27 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Critico																		

	Escrezione urinaria media di calcio (< meglio); valori normali 1.25–6.25 mmol/24 h		MD +2.4 (2.09-2.71)	-	27 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}	Critico	
* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE <i>Working Group</i>: • qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso • qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato • qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato. Spiegazioni ^aAbbassato di 2 livelli per rischio di <i>bias</i> alto per <i>performance</i> e <i>detection bias</i> e per rischio non chiaro per tutti gli altri								

	domini. ^bNon applicabile per presenza nell'analisi di un solo studio. ^cAbbassato di 2 livelli per <i>indirectness</i>, poichè la popolazione considerata nello studio include non solo pazienti post-chirurgici (40%), ma anche altri tipi di ipoPTH (es. idiopatico, genetico) e poichè non è specificato il tipo di calcio impiegato (carbonato o citrato). ^dAbbassato di 2 livelli per numerosità campionaria molto bassa.	
	2. Winer et al, 1996 Metodi: studio randomizzato <i>cross-over</i> della durata di 20 settimane. Ogni periodo di 10 settimane comprendeva una fase di aggiustamento della dose in ospedale di 2 settimane, seguita da una fase ambulatoriale di 8 settimane. Pazienti: stati arruolati consecutivamente 10 pazienti con ipoPTH in un periodo di 15 mesi. Interventi: è stata somministrata ogni mattina una dose di PTH 1-34 tramite iniezione sottocutanea. Il calcitriolo è stato somministrato per via orale due volte al giorno, con supplemento di carbonato di calcio. Risultati: rispetto alla terapia con calcitriolo, la terapia giornaliera con PTH 1-34 ha mantenuto la calcemia nel <i>range</i> normale, con diminuzione dell'escrezione urinaria di calcio ($P < 0.05$ a 2 settimane e < 0.01 a 10 settimane) e livelli medi di fosfemia più bassi durante le ore diurne, con aumento significativo ($P < 0.01$ a 10 settimane) dei marcatori biochimici del <i>turn-over</i> osseo. Conclusioni: la terapia dell'ipoPTH con PTH 1-34 riduce l'escrezione di calcio nelle urine rispetto al trattamento con calcitriolo e calcio.	

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	1. Winer et al, 2003 (RCT) I risultati relativi alla sicurezza sono stati descritti narrativamente per impossibilità a estrarre dati di tipo quantitativo. Episodi di crampi, intorpidimento e formicolio agli arti superiori e inferiori si sono verificati in modo imprevedibile in entrambi i bracci di trattamento, spesso in assenza di apparenti fluttuazioni nei livelli sierici di calcio. Per la maggior parte dei pazienti, questi sintomi sono stati transitori e non hanno interferito con le attività quotidiane. irritabilità neuro-muscolare, dolore osseo, affaticamento o artralgie: nessuna differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi. Nefrolitiasi: in un paziente con nefrocalcinosi di lunga data trattato con PTH. 2. Winer et al, 1996 Gli eventi avversi sono descritti narrativamente come di seguito, divisi per gruppi di trattamento. • Nel gruppo che ha ricevuto PTH(1–34): ○ un paziente ha sviluppato dolore osseo; ○ un paziente ha riportato cefalea e nausea transitorie dopo l'iniezione;	Anche se nello studio del 1996 è stata rilevata ipercalcemia in quasi il 10% dei trattati con teriparatide, i partecipanti erano pochi e in nessun caso è stato necessario interrompere il trattamento.

	○ incidenza di ipercalcemia nel 9.5% delle misurazioni. • nel gruppo calcitriolo e calcio: ○ ipercalcemia osservata nel 2.9% delle misurazioni. In entrambi i gruppi, non sono stati rilevati anticorpi anti-PTH. Nessuna differenza significativa tra i trattamenti per quanto riguarda sintomi neuro-muscolari, dolore osseo, astenia o artralgie. L'affaticamento era più frequente nel gruppo calcitriolo, ma i dati erano limitati e soggettivi.	
--	---	--

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Molto bassa ☐ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati due studi (Büttner 2023, Stevenson 2018) relativi a questa dimensione, anche se parzialmente indiretti rispetto all'intervento oggetto di studio (Stevenson 2018). Gli studi riguardano in genere i bisogni informativi e le preferenze dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispetto alle possibili cure per la riduzione dei sintomi e la QoL. Büttner et al, 2023. <i>Survey on line</i> che intendeva valutare i bisogni informativi insoddisfatti dei pazienti con ipoPTH. N. 264 pazienti con almeno 6 mesi trascorsi dalla diagnosi hanno risposto a un questionario <i>online</i>. L'età media era 54 anni, la maggior parte erano donne (85%) e il 92% aveva ipoPTH post-chirurgico. I risultati hanno mostrato che il 74% dei pazienti controlla regolarmente i livelli di calcemia almeno ogni 6 mesi, mentre controlli meno frequenti sono eseguiti per fosfato, magnesio, creatinina, PTH e calciuria. La maggior parte (ma non la totalità dei pazienti) aveva ottenuto informazioni sui sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia. I bisogni informativi riguardavano la malattia, il trattamento, l'alimentazione, l'attività fisica. Circa il 32%	

	dei pazienti ha riferito di essere stato ricoverato per ipocalcemia, e molti hanno riportato problemi alimentari (38%) o impatto sulla capacità lavorativa (52%). Chi aveva più sintomi aveva anche maggiori bisogni di ottenere informazioni. In conclusione, i pazienti con ipoPTH hanno bisogni informativi spesso non del tutto soddisfatti. Per migliorare la gestione di questa malattia, è importante educare i pazienti e incentivare i medici a fornire supporto e informazioni. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva.	
--	---	--

	In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Bibliografia 1. Büttner M, Krogh D, Führer D, et al. Hypoparathyroidism - management, information needs, and impact on daily living from the patients' perspective: results from a population-based survey. Hormones (Athens) 2023, 22: 467-476. DOI: 10.1007/s42000-023-00459-1. 2. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce né il confronto né l'intervento ☐ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so	Effetti desiderabili: irrilevanti Effetti indesiderabili: irrilevanti	Anche in assenza di dati specifici, l'esperienza clinica suggerisce comunque un favore per il confronto (teriparatide).

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Costi molto elevati ☐ Costi moderati ☐ Costi e risparmi irrilevanti ☐ Risparmi moderati ☐ Risparmi elevati ☐ Varia ☐ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non studi inclusi	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	In questa valutazione bisogna considerare non solo la spesa grezza per l'acquisto del teriparatide, ma anche i numerosi controlli previsti per il monitoraggio, parte dei quali sono esclusi da quanto previsto dall'esenzione SSN e quindi a carico del paziente.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stake-holders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati 5 studi relativi a questa dimensione (Winer 2003, Bilginer 2022, Stevenson 2018, Astolfi 2020, Allemeyer 2019), uno dei quali fornisce dati indiretti per l'intervento considerato (Stevenson 2018). Winer et al, 2003 (RCT) La maggior parte dei soggetti ha avvertito un cambiamento positivo nell'effettuare le iniezioni di teriparatide rispetto al consueto regime di assunzione di numerose compresse tipicamente necessario durante la terapia con calcitriolo e calcio (anche se questo era particolarmente vero per i pazienti con sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 e con mutazioni del CaR, che di solito richiedono alti dosaggi di calcitriolo e calcio). Bilginer et al, 2022 Obiettivo: valutare quanto i pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispettano la terapia con vitamina D attiva e calcio.	

Metodi: è stato

somministrato un

questionario

sull'aderenza

(*Medication Adherence*

Questionnaire, MAQ),

per valutare motivazione

e conoscenza riguardo ai

farmaci.

Risultati: sono stati

inclusi 64 pazienti (12

uomini e 52 donne, età

media circa 49 anni) con

ipoPTH post-chirurgico e

durata media della malattia di circa 5 anni. Il punteggio rispetto alla motivazione di uso del calcio era

significativamente più basso rispetto a quello della vitamina D e la motivazione per l'uso del calcio

diminuiva con l'aumentare della durata della malattia (correlazione inversa). La principale

preoccupazione riguardo al calcio era la nefro-tossicità, mentre per il calcitriolo erano il danno renale e

Table 5
Comparison of motivation/acknowledgement scores of Ca and Vitamin D

	CaCO3	Vitamin D	p-value
Motivation score	2 (0-3)	3 (1-3)	<0.001†
Motivation level			0.070‡
<i>Low</i>	14 (24.6%)	8 (14.0%)	
<i>High</i>	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Knowledge score	2 (0-3)	2 (0-3)	0.097†
Knowledge level			0.070‡
<i>Low</i>	10 (17.5%)	4 (7.0%)	
<i>High</i>	47 (82.5%)	53 (93.0%)	
Incompliance to the drug			0.002†
<i>Always</i>	3 (%5,0)	-	
<i>Frequently</i>	2 (%3,3)	1 (%1,7)	
<i>Sometimes</i>	3 (%5,0)	-	
<i>Rarely</i>	23 (%38,3)	16 (%26,7)	
<i>Never</i>	29 (%48,3)	43 (%71,7)	
† Wilcoxon sign test, ‡ McNemar test, Ca: Calcium,			
Bold values denote statistical significance at the p < 0.05 level.			

The most common worry about calcium usage was nephrotoxicity that was present in 55.2% (n=21) of the patients. Anxiety about the gastrointestinal side effects of calcium was present in 26.3% (n=11). The most common worry about calcitriol reported by the patients were kidney damage and polyuria (50%). One third (33%) of the patients were taking oral calcium and calcitriol less than the prescribed and recommended dose whereas 67% were taking them as advised. The calcium motivation score was reversely correlated with disease duration (r= -0.256 and p=0.046). the 22 %(n=14) reported that calcium prepareate had a nice taste whereas 53% (n=43) reported a bitter taste. Sixteen patients (25%) reported a neutral taste.

	la poliuria. Un terzo dei pazienti assumeva calcio e calcitriolo in dosi inferiori a quelle raccomandate. Conclusione: un terzo dei pazienti manca di motivazione nell' assumere il calcio e circa la metà ha ansia e preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali dei farmaci. Questo studio preliminare suggerisce che l'assunzione di calcio e vitamina D attiva può essere interrotta a causa delle paure legate agli effetti collaterali, ma la motivazione può essere migliorata con visite frequenti e con l'informare i pazienti sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia. Astolfi et al, 2020 Il sondaggio "<i>Voices of Hypopara</i>", condotto <i>online</i> nel maggio 2020 tra i membri dell'Associazione per l'Ipoparatiroidismo per comprendere il percorso dei pazienti con ipoPTH negli Stati Uniti, ha coinvolto 146 partecipanti (principalmente donne con una media di 51 anni), molti dei quali con diagnosi post-chirurgica. La diagnosi spesso è stata ritardata di oltre sei mesi, e molti pazienti sono stati sottoposti a visita da più medici prima di ricevere la diagnosi corretta. La maggior parte dei pazienti ha riferito che l'ipoPTH influisce sulla QoL, con complicanze a lungo termine e con sintomi quotidiani. Anche se la maggioranza assume calcio e vitamina D, molti sentono che questa terapia non è ottimale e sono molto preoccupati per l'ipocalcemia. La maggior parte ha dovuto modificare più volte il proprio trattamento e molti hanno sperimentato sintomi acuti di ipocalcemia,	
--	--	--

	anche più volte al mese. Quasi tutti hanno avuto accesso a un pronto soccorso a causa dei sintomi, spesso gestiti da personale poco esperto. Questi risultati mostrano le carenze nella gestione attuale dell'ipoPTH e sottolineano l'urgenza di migliorare la conoscenza della malattia e delle terapie per offrire un supporto migliore ai pazienti. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le	
--	--	--

	opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Allemeyer et al, 2019 Metodi: dal 2012 al 2014, presso il centro di chirurgia endocrina di Munster, sono stati sottoposti a tiroidectomia 420 pazienti (escludendo quelli con iperparatiroidismo). Il <i>follow-up</i> è durato da 8 a 32 mesi. Risultati: • il tasso di ipoPTH post-operatorio transitorio è stato del 47% e permanente del 6%; • i sintomi e il disagio percepito erano simili tra i pazienti con ipoPTH e quelli del gruppo di controllo; • nel 96% dei casi il <i>follow-up</i> a lungo termine è stato effettuato dai medici di medicina generale; • durante il <i>follow-up</i> nessun paziente con calcemia ≤ 2.1 mmol/L non assumeva calcio e/o vitamina D; • il 33% dei pazienti con ipoPTH riceveva una terapia insufficiente; • il 24% di tutti i pazienti valutati assumeva calcio e/o vitamina D nonostante livelli normali di calcemia e controlli regolari, con un tasso di trattamento del 76% al <i>follow-up</i>. Conclusioni: sono stati riscontrati sia casi di sotto- che di sovra-trattamento da parte dei medici di medicina generale. Per migliorare la cura a lungo termine dopo tiroidectomia, si suggeriscono:	
--	---	--

	• <i>follow-up</i> più stretto; • assicurare adeguata terapia con calcio e vitamina D nei pazienti con ipoPTH post-operatorio; • interruzione tempestiva della terapia in presenza di livelli post-operatori normali di PTH. Bibliografia 1. Allemeyer EH, Kossow MS, Riemann B, Hoffmann MW. Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2019, 144: e130-e137. DOI: 10.1055/a-0860-6137. 2. Astolfi D, Murphy D, Sanders B, Let al. 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Virtual Event September 11–15, 2020. J Bone Min Res 2020, 35 S1: S1–S349 (https://doi.org/10.1002/jbmr.4206). 3. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Arch Osteoporos 2022, 17: 22. DOI: 10.1007/s11657-022-01066-0. 4. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y. 5. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized	
--	--	--

	controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4214-4220. DOI: 10.1210/jc.2002-021736 .	
--	--	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studi <i>ad hoc</i> , la terapia convenzionale con calcio e calcitriolo può essere prescritta e monitorata in qualunque centro a qualunque livello.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI	A favore del	Probabilmente a	Non favorisce	Probabilmente a	A favore	Varia	Non so

	GIUDIZI						
EFFETTI	confronto	favore del confronto	né il confronto né l'intervento	favore dell'intervento	dell'intervento		
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
		no					
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	--	---	---	---

Conclusioni

Raccomandazione
Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> ritiene che non esistano prove sufficienti per suggerire l'utilizzo di teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta al trattamento convenzionale con calcio e calcitriolo, ma suggerisce di prenderne in considerazione l'uso (comunque <i>off-label</i>) in caso di inadeguata risposta al trattamento convenzionale e grave decadimento delle condizioni psico-fisiche generali (alterata qualità della vita).

Raccomandazioni per la ricerca

Sarebbe necessario disegnare e svolgere RCT in grado di testare questa raccomandazione.

Giustificazione

È noto che una percentuale non trascurabile di pazienti con ipoPTH non è adeguatamente compensata dal punto di vista clinico e biochimico con la terapia convenzionale. In questi casi e in mancanza d'altro, il teriparatide può essere un'opzione da esplorare caso per caso.

Considerazioni per i sottogruppi

Questo suggerimento trova evidenza prevalentemente nella popolazione femminile, in quanto gli studi di supporto annoverano un esiguo numero di maschi. Si ribadisce che si fa riferimento alla popolazione di soggetti con ipoPTH post-chirurgico. Inoltre, è necessario precisare che la teriparatide non è stata oggetto di alcuno studio registrativo per l'indicazione al trattamento dei soggetti affetti da ipoPTH, ma se ne sfruttano le proprietà ipercalcemizzanti e ipofosforemizzanti.

Considerazioni per l'implementazione

L'assenza di RCT in merito all'efficacia e sicurezza di teriparatide (rhPTH 1-34) nell'ipoPTH ne rende poco realizzabile l'implementazione routinaria nella pratica clinica.

10.6.2. Quesito clinico n. 2 (PICO 1b): utilizzo del calcio citrato rispetto a calcio carbonato (in aggiunta a calcitriolo) nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (età ≥ 18 anni) ambosessi affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi). Criteri di esclusione: donne in gravidanza/allattamento, ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).
INTERVENTO:	Calcitriolo e calcio carbonato
CONFRONTO:	Calcitriolo e calcio citrato
ESITI PRINCIPALI:	- Normalizzazione biochimica: - calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata - assenza di ipercalcemia - assenza di iperfosfatemia - Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia) - Riduzione delle complicanze croniche (calcolosi renale, nefrocalcinosi, calcificazioni extra-renali, insufficienza renale cronica, cataratta) - Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche - Depressione - Irritabilità

	• Confusione e brain fog • Riduzione dell'uso di psico-farmaci 5. Qualità della vita, stanchezza cronica e <i>global functioning</i> (scale validate) 6. Riduzione delle alterazioni cardiache (tachicardia, bradicardia, scompenso, aritmie) 7. Riduzione delle alterazioni neuro-muscolari (intorpidimento, parestesie, spasmi, contrazioni, crampi) 8. Riduzione delle alterazioni gastro-intestinali (crampi addominali, stipsi) 9. Morte
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	L'ipoPTH è definito come condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), che comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1). In tutto il mondo la prevalenza dell'ipoPTH cronico mostra un <i>range</i> tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'incidenza è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno. Negli Stati Uniti l'età dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4). L'ipoPTH ha impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4). Bibliografia 1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8. 2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. DOI: 10.1002/jbmr.2004.	

	3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172. 4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. Calcif Tissue Int 2017, 100: 278-285. DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7.	
--	--	--

Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Dalla ricerca della letteratura per questo confronto è stato individuato un solo studio: Naciu et al, 2022. Obiettivo: valutare il potenziale vantaggio terapeutico del Ca-Cit rispetto al CaCO₃ nell'ipoPTH, sui fattori di rischio di nefrolitiasi e sulla loro capacità di mantenere livelli desiderabili di calcemia. È stato valutato anche l'impatto sulla QoL. Metodi: RCT <i>cross-over</i> che ha reclutato 24 adulti con ipoPTH cronico post-chirurgico, randomizzati 1:1 a Ca-Cit o CaCO₃ per 1 mese e poi passati all'altro trattamento per un altro mese, monitorando i parametri ogni 15 giorni. Risultati: • calcemia e fosfatemia: nessuna differenza significativa; • QoL: nessuna differenza significativa nei punteggi rispetto: ○ punteggio SF-36–PCS: Ca-Cit 3.59% (DS 26.44) vs CaCO₃ 4.90% (DS 35.46); p = 0.878; ○ punteggio SF-36–MCS: Ca-Cit 6.17% (DS 31.43) vs CaCO₃ 7.75% (DS 50.67); p = 0.904; ○ punteggio <i>fatigue</i>: Ca-Cit –2.60% (DS 33.67) vs CaCO₃ 36.52% (DS 128.03); p = 0.175. Sebbene il Ca-Cit non abbia modificato l'indice AP(CaOx) rispetto al CaCO₃, è stato associato a una riduzione dell'escrezione urinaria di ossalato, che potrebbe avere un potenziale effetto benefico sul rischio di nefrolitiasi.	

È probabile che questi risultati abbiano implicazioni cliniche nell'ipoPTH, in particolare nei pazienti che non tollerano il CaCO₃ e nei pazienti affetti da nefrolitiasi. È necessaria un'esperienza a più lungo termine per confermare questi risultati.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti
	Rischio con calcitriolo e calcio citrato	Rischio con calcitriolo e calcio carbonato				
Calcemia - livelli medi (> meglio). Valori normali: 8.4-10.2 mg/dL. <i>Follow-up</i> medio: 4 settimane.		MD -0.07 (da -0.46 a +0.32)	-	26 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Critico
Fosfatemia -livelli medi (< meglio). <i>Follow-up</i> medio: 4 settimane.		MD +0.03 (da -0.41 a +0.47)	-	26 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Critico

	Escrezione urinaria media di calcio (< meglio). Ipercalciuria se > 4 mg/kg/24 h. <i>Follow-up</i> medio: 4 settimane.		MD -7.84 (da -107.79 a +92.11)	-	26 (1 RCT)¹	⊕⊕○○ Bassa^{a,b}	Critico	
* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE <i>Working Group</i>: • qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso • qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato • qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia								

	sostanzialmente differente da quello stimato. Spiegazioni ^aNon applicabile per presenza nell'analisi di un solo studio. ^bAbbassato di 2 livelli per imprecisione per numerosità campionaria molto bassa e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto. Bibliografia Naciu AM, Tabacco G, Bilezikian JP, et al. Calcium citrate versus calcium carbonate in the management of chronic hypoparathyroidism: a randomized, double-blind, crossover clinical trial. J Bone Miner Res 2022, 37: 1251-1259. DOI: 10.1002/jbmr.4564.	
--	--	--

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Stitichezza: il Ca-Cit è stato associato a minore stitichezza rispetto al CaCO₃: infatti, al <i>follow-up</i> n. 7 pazienti (30.4%) trattati con integrazione di CaCO₃ soffrivano di stitichezza rispetto a n. 1 paziente (4.3%) che aveva ricevuto Ca-Cit (p = 0.047).	

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Molto bassa ☒ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è "bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati due studi (Büttner 2023, Stevenson 2018) relativi a questa dimensione, anche se parzialmente indiretti rispetto all'intervento oggetto di studio (Stevenson 2018). Gli studi riguardano in genere i bisogni informativi e le preferenze dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispetto alle possibili cure per la riduzione dei sintomi e la QoL. Büttner et al, 2023. <i>Survey on line</i> che intendeva valutare i bisogni informativi insoddisfatti dei pazienti con ipoPTH. N. 264 pazienti con almeno 6 mesi trascorsi dalla diagnosi hanno risposto a un questionario <i>online</i>. L'età media era 54 anni, la maggior parte erano donne (85%) e il 92% aveva ipoPTH post-chirurgico. I risultati hanno mostrato che il 74% dei pazienti controlla regolarmente i livelli di calcemia almeno ogni 6 mesi, mentre controlli meno frequenti sono eseguiti per fosfato, magnesio, creatinina, PTH e calciuria. La maggior parte (ma non la totalità dei pazienti) aveva ottenuto informazioni sui sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia. I bisogni informativi riguardavano la malattia, il trattamento, l'alimentazione, l'attività fisica. Circa il 32%	

	dei pazienti ha riferito di essere stato ricoverato per ipocalcemia, e molti hanno riportato problemi alimentari (38%) o impatto sulla capacità lavorativa (52%). Chi aveva più sintomi aveva anche maggiori bisogni di ottenere informazioni. In conclusione, i pazienti con ipoPTH hanno bisogni informativi spesso non del tutto soddisfatti. Per migliorare la gestione di questa malattia, è importante educare i pazienti e incentivare i medici a fornire supporto e informazioni. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva.	
--	---	--

	In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Bibliografia 1. Büttner M, Krogh D, Führer D, et al. Hypoparathyroidism - management, information needs, and impact on daily living from the patients' perspective: results from a population-based survey. Hormones (Athens) 2023, 22: 467-476. DOI: 10.1007/s42000-023-00459-1. 2. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce né il confronto né l'intervento ☐ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so	Effetti desiderabili: irrilevanti Effetti indesiderabili: moderati	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studio <i>ad hoc</i> , il calcio citrato non è rimborsabile dal SSN, al contrario del calcio carbonato.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stake-holders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati 5 studi relativi a questa dimensione (Bilginer 2022, Stevenson 2018, Astolfi 2020, Allemeyer 2019), uno dei quali fornisce dati indiretti per l'intervento considerato (Stevenson 2018). Bilginer et al, 2022 Obiettivo: valutare quanto i pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispettano la terapia con vitamina D attiva e calcio. Metodi: è stato somministrato un questionario sull'aderenza (<i>Medication Adherence Questionnaire</i>, MAQ), per valutare motivazione e conoscenza riguardo ai farmaci.	

Risultati: sono stati inclusi 64 pazienti (12 uomini e 52 donne, età media circa 49 anni) con ipoPTH post-chirurgico e durata media della malattia di circa 5 anni. Il punteggio rispetto alla motivazione di uso del calcio era significativamente più basso rispetto a quello della vitamina D e la motivazione per l'uso del calcio diminuiva con l'aumentare della durata della malattia (correlazione inversa). La principale preoccupazione riguardo al calcio era la nefrotossicità, mentre per il calcitriolo erano il danno renale e la poliuria. Un terzo dei pazienti assumeva calcio e calcitriolo in dosi inferiori a quelle raccomandate.

Conclusione: un terzo dei pazienti manca di motivazione nell'assumere il calcio e circa la metà ha ansia e preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali dei farmaci. Questo studio preliminare suggerisce che

Table 5
Comparison of motivation/acknowledgement scores of Ca and Vitamin D

	CaCO ₃	Vitamin D	p-value
Motivation score	2 (0-3)	3 (1-3)	<0.001†
Motivation level			0.070‡
Low	14 (24.6%)	8 (14.0%)	
High	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Knowledge score	2 (0-3)	2 (0-3)	0.097†
Knowledge level			0.070‡
Low	10 (17.5%)	4 (7.0%)	
High	47 (82.5%)	53 (93.0%)	
Incompliance to the drug			0.002†
Always	3 (%5,0)	-	
Frequently	2 (%3,3)	1 (%1,7)	
Sometimes	3 (%5,0)	-	
Rarely	23 (%38,3)	16 (%26,7)	
Never	29 (%48,3)	43 (%71,7)	
† Wilcoxon sign test, ‡ McNemar test, Ca: Calcium,			
Bold values denote statistical significance at the p < 0.05 level.			

The most common worry about calcium usage was nephrotoxicity that was present in 55.2% (n=21) of the patients. Anxiety about the gastrointestinal side effects of calcium was present in 26.3% (n=11). The most common worry about calcitriol reported by the patients were kidney damage and polyuria (50%). One third (33%) of the patients were taking oral calcium and calcitriol less than the prescribed and recommended dose whereas 67% were taking them as advised. The calcium motivation score was reversely correlated with disease duration (r= -0.256 and p=0.046). the 22 %(n=14) reported that calcium preparate had a nice taste whereas 53% (n=43) reported a bitter taste. Sixteen patients (25%) reported a neutral taste.

	l'assunzione di calcio e vitamina D attiva può essere interrotta a causa delle paure legate agli effetti collaterali, ma la motivazione può essere migliorata con visite frequenti e con l'informare i pazienti sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia. Astolfi et al, 2020 Il sondaggio "<i>Voices of Hypopara</i>", condotto <i>online</i> nel maggio 2020 tra i membri dell'Associazione per l'Ipoparatiroidismo per comprendere il percorso dei pazienti con ipoPTH negli Stati Uniti, ha coinvolto 146 partecipanti (principalmente donne con una media di 51 anni), molti dei quali con diagnosi post-chirurgica. La diagnosi spesso è stata ritardata di oltre sei mesi, e molti pazienti sono stati sottoposti a visita da più medici prima di ricevere la diagnosi corretta. La maggior parte dei pazienti ha riferito che l'ipoPTH influisce sulla QoL, con complicazioni a lungo termine e con sintomi quotidiani. Anche se la maggioranza assume calcio e vitamina D, molti sentono che questa terapia non è ottimale e sono molto preoccupati per l'ipocalcemia. La maggior parte ha dovuto modificare più volte il proprio trattamento e molti hanno sperimentato sintomi acuti di ipocalcemia, anche più volte al mese. Quasi tutti hanno avuto accesso a un pronto soccorso a causa dei sintomi, spesso gestiti da personale poco esperto. Questi risultati mostrano le carenze nella gestione attuale dell'ipoPTH e sottolineano l'urgenza di	
--	---	--

	migliorare la conoscenza della malattia e delle terapie per offrire un supporto migliore ai pazienti. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroidi. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure.	
--	--	--

	Allemeyer et al, 2019 Metodi: dal 2012 al 2014, presso il centro di chirurgia endocrina di Munster, sono stati sottoposti a tiroidectomia 420 pazienti (escludendo quelli con iperparatiroidismo). Il <i>follow-up</i> è durato da 8 a 32 mesi. Risultati: • il tasso di ipoPTH post-operatorio transitorio è stato del 47% e permanente del 6%; • i sintomi e il disagio percepito erano simili tra i pazienti con ipoPTH e quelli del gruppo di controllo; • nel 96% dei casi il <i>follow-up</i> a lungo termine è stato effettuato dai medici di medicina generale; • durante il <i>follow-up</i> nessun paziente con calcemia ≤ 2.1 mmol/L non assumeva calcio e/o vitamina D; • il 33% dei pazienti con ipoPTH riceveva una terapia insufficiente; • il 24% di tutti i pazienti valutati assumeva calcio e/o vitamina D nonostante livelli normali di calcemia e controlli regolari, con un tasso di trattamento del 76% al <i>follow-up</i>. Conclusioni: sono stati riscontrati sia casi di sotto- che di sovra-trattamento da parte dei medici di medicina generale. Per migliorare la cura a lungo termine dopo tiroidectomia, si suggeriscono: • <i>follow-up</i> più stretto; • assicurare adeguata terapia con calcio e vitamina D nei pazienti con ipoPTH post-operatorio; • interruzione tempestiva della terapia in presenza di livelli post-operatori normali di PTH. Bibliografia	
--	--	--

	1. Allemeyer EH, Kossov MS, Riemann B, Hoffmann MW. Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2019, 144: e130-e137. DOI: 10.1055/a-0860-6137. 2. Astolfi D, Murphy D, Sanders B, Let al. 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Virtual Event September 11–15, 2020. J Bone Min Res 2020, 35 S1: S1–S349 (https://doi.org/10.1002/jbmr.4206). 3. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Arch Osteoporos 2022, 17: 22. DOI: 10.1007/s11657-022-01066-0. 4. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studi <i>ad hoc</i> , entrambe le formulazioni di calcio sono ampiamente disponibili a qualunque livello.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI	A favore del	Probabilmente a	Non favorisce né	Probabilmente a	A favore	Varia	Non so

	GIUDIZI						
EFFETTI	confronto	favore del confronto	il confronto né l'intervento	favore dell'intervento	dell'intervento		
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente	Sì		Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
			si				
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	---	--	---	---

Conclusioni

Raccomandazione
Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico in presenza di stipsi, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di calcitriolo e calcio citrato rispetto a calcitriolo e calcio carbonato.
Raccomandazioni per la ricerca
Dovranno essere disegnati e svolti studi prospettici più ampi, in grado di testare questa raccomandazione. Sarà necessario effettuare una più accurata

valutazione gastro-enterologica, al fine di captare eventuali consistenti benefici del trattamento con calcio citrato.

Giustificazione

Nei soggetti con ipoPTH post-chirurgico, il calcio citrato sembra ridurre l'escrezione urinaria di ossalato, condizionando favorevolmente il potenziale rischio litogeno (J Bone Miner Res 2022, 37: 1251-1259; DOI: [10.1002/jbmr.4564](https://doi.org/10.1002/jbmr.4564)).

Il calcio citrato ha documentazione di efficacia e sicurezza in altri contesti patologici, quali l'acaloridria e il paziente sottoposto a chirurgia bariatrica, nei quali appare più tollerabile del trattamento con calcio carbonato (Rev Endocr Metab Disord 2019, 20: 353-364; DOI: [10.1007/s11154-019-09520-0](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09520-0)).

Considerazioni per i sottogruppi

Questo suggerimento trova evidenza prevalentemente nella popolazione femminile, in quanto lo studio di supporto annovera un esiguo numero di maschi.

Considerazioni per l'implementazione

Sarebbe opportuno valutare la possibilità di rimborso del calcio citrato, almeno in quel sottogruppo di pazienti ipoparatiroidi con stipsi.

Sarebbe opportuno condividere con le associazioni dei pazienti e con i centri specialistici tale documento, al fine di aumentare la consapevolezza sulle proprietà di questo sale di calcio nella gestione dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico.

10.6.3. Quesito clinico n. 3 (PICO 1c): utilizzo di rhPTH (1-84) rispetto a calcitriolo e calcio carbonato nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (età ≥ 18 anni) ambosessi affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi). Criteri di esclusione: donne in gravidanza/allattamento, ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).
INTERVENTO:	Calcitriolo e calcio carbonato
CONFRONTO:	Calcitriolo e calcio carbonato + rhPTH(1-84)
ESITI PRINCIPALI:	- Normalizzazione biochimica: - calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata - assenza di ipercalcemia - assenza di iperfosfatemia - Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia) - Riduzione delle complicanze croniche (calcolosi renale, nefrocalcinosi, calcificazioni extra-renali, insufficienza renale cronica, cataratta) - Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche - Depressione

	• Irritabilità • Confusione e brain fog • Riduzione dell'uso di psico-farmaci 5. Qualità della vita, stanchezza cronica e <i>global functioning</i> (scale validate) 6. Riduzione delle alterazioni cardiache (tachicardia, bradicardia, scompenso, aritmie) 7. Riduzione delle alterazioni neuro-muscolari (intorpidimento, parestesie, spasmi, contrazioni, crampi) 8. Riduzione delle alterazioni gastro-intestinali (crampi addominali, stipsi) 9. Morte
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	L'ipoPTH è definito come condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), che comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1). In tutto il mondo la prevalenza dell'ipoPTH cronico mostra un <i>range</i> tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'incidenza è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno. Negli Stati Uniti l'età dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4). L'ipoPTH ha impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4). Bibliografia 1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8. 2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. DOI: 10.1002/jbmr.2004.	

	3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172. 4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. Calcif Tissue Int 2017, 100: 278-285. DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7.	
--	--	--

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Per il confronto sono stati individuati due studi: lo studio REPLACE e lo studio condotto da Sikjaer (con tre pubblicazioni del 2011, 2013, 2014).						È da sottolineare un effetto "moderato" a favore del PTH (1–84).
	Esiti	Effetto assoluto anticipato * (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti
		Rischio con rhPTH(1-84)	Rischio con calcitriolo e calcio carbonato				
	Pazienti normocalcemicici (valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L) alla fine del trattamento (6 mesi di <i>follow-up</i>) (Sikjaer 2014)	586/1000	369/1000 (211-645)	RR 0.63 (0.36-1.10)	59 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^a	Critico
	Pazienti ipocalcemicici	207/1000	534/1000 (242-	RR	59	⊕⊕⊕○	Critico

	(Ca ²⁺ < 1.18 mmol/L) alla fine del trattamento (6 mesi di <i>follow-up</i>) (Sikjaer 2014)		1000)	2.58 (1.17- 5.66)	(1 RCT) ¹	Moderata ^b		
	Calcemia - livelli medi (> meglio). Valori basali: 2.14±0.19 mmol/L. Valori di riferimento: 2.1-2.6 mmol/L. Studio REPLACE (Clarke 2017)		MD 0 (da -0.09 a +0.09)	-	124 (1 RCT) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	Critico	
	Livelli medi di calcio ionizzato a 6 mesi di <i>follow-up</i> (> meglio). Valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L. Basale 1.15 (1.10–1.19)		MD -0.03 (da - 0.12 a +0.06)	-	59 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{d,e}	Critico	

	(Sikjaer 2014)							
	Fosfatemia -livelli medi (< meglio). Valori di riferimento 0.76-1.41 mmol/L. Basale 1.11 (0.97–1.25) (Sikjaer 2014)		MD +0.15 (da -0.05 a +0.35)	-	59 (1 RCT)¹	⊕⊕○○ Bassa^{d,e}	Critico	
	Escrezione urinaria media di calcio (< meglio). Basale 8.7±4.5 mmol/24h. Valori di riferimento 1.3-7.5 mmol/24h. Studio REPLACE (Clarke 2017)		MD -0.8 (da -2.24 a +0.64)	-	124 (1 RCT)²	⊕○○○ Molto bassa^{c,d}	Critico	
	MCS Scala SF 36 v2-		MD -1.4	-	122	⊕○○○	Critico	

	qualità della vita. <i>Range</i> 0-100 (punteggio più alto migliore). (Vokes 2018)		(da -5.85 a +3.05)		(1 RCT) ²	Molto bassa ^{c,d}		
	Salute mentale (MH) Scala SF 36 v2. <i>Range</i> 0-100 (punteggio più alto migliore). (Vokes 2018)		MD -2.8 (da -7.25 a +1.65)	-	122 (1 RCT)¹	⊕⊕○○ Bassa^d	Critico	
	PCS Scala SF 36 v2. <i>Range</i> 0-100 (punteggio più alto migliore). (Vokes 2018)		MD -3 (da -6.78 a +0.78)	-	122 (1 RCT)²	⊕○○○ Molto bassa^{c,d}	Critico	
	* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE <i>Working Group</i>:							

	• qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso • qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato • qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato. Spiegazioni ^aAbbassato di due livelli per imprecisione per basso numero di eventi e numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto. ^bAbbassato di un livello per pochi eventi. ^cPazienti con ipoPTH post chirurgico (74%); non viene specificata la tipologia di calcio assunto (se carbonato o altro) e la vitamina D attiva può essere calcitriolo o alfacalcidolo. ^dAbbassato di due livelli per imprecisione, per numerosità campionaria molto bassa e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto. ^eNon applicabile poichè nell'analisi è presente un solo studio.	
--	--	--

	Bibliografia 1. Sikjaer T, et al: J Bone Miner Res 2011, 26: 2358–2570. https://doi.org/10.1002/jbmr.470; J Bone Miner Res 2013, 28: 2232–2243. https://doi.org/10.1002/jbmr.1964; Osteoporos Int 2014, 25: 1717–1726. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6. 2. Studio REPLACE: Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1: 275–283. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2. GLI STUDI DI SIKJAER ET AL Ipercalcemia (Sikjaer et al, 2011) Durante le 24 settimane di trattamento i livelli plasmatici di Ca^{2+} sono risultati aumentati nel braccio PTH rispetto al braccio <i>placebo</i> ($p < 0.01$), nonostante la riduzione programmata dell’apporto di calcio e integratori di vitamina D attiva (dati provenienti dalla figura 1 e non estraibili). In totale, il 96% degli episodi di ipercalcemia si è verificato nel gruppo PTH e solo il 4% nel gruppo <i>placebo</i>. È stata riscontrata ipercalcemia nel 60% dei campioni di sangue nei pazienti trattati con solo PTH dopo l'interruzione degli integratori di vitamina D attiva e calcio, rispetto al 29% di coloro che necessitavano ancora di integratori nonostante il trattamento con PTH ($p = 0.11$). Fosfatemia (Sikjaer et al, 2011) Durante lo studio, i livelli plasmatici di fosfato sono diminuiti nel gruppo PTH ($p < 0.05$), con differenze significative tra i gruppi in osservazione alle settimane 3 e 8 (dati provenienti dalla figura 1 e non estraibili).	
--	--	--

	Rene (Sikjaer et al, 2011) Durante lo studio non si sono evidenziate differenze tra i gruppi per quanto riguarda creatininemia ($p = 0.11$) e creatinina <i>clearance</i> ($p = 0.17$) (dati non mostrati). Qualità di vita (Sikjaer et al, 2014) • SF36 v2: dopo 6 mesi di trattamento, il gruppo trattato con <i>placebo</i> ha registrato un aumento nelle seguenti sotto-scale: RP, PA, TV, RE ($p < 0.01-0.04$)) e nella MCS ($p = 0.03$), ma non nella PCS ($p = 0.06$). Il gruppo trattato con PTH (1-84) ha registrato un aumento nella sotto-scala PA ($p = 0.03$), ma non nella MCS o nella PCS. La variazione percentuale dei punteggi nelle otto sotto-scale e nelle MCS e nella PCS non ha mostrato differenze tra i gruppi dopo 6 mesi di trattamento con PTH. • WHO-5 <i>Well-Being Index</i>: il punteggio nei pazienti trattati con PTH è aumentato di 11 punti percentuali (IQR da -2.8 a +38.3], mentre nei pazienti trattati con <i>placebo</i> l'aumento è stato di 13.6 punti percentuali (da -2.5 a +38.3) ($p = 0.80$). STUDIO REPLACE Clarke et al, 2017: alla 24° settimana i livelli di escrezione urinaria di fosfato nelle 24 ore erano diminuiti in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al basale; la diminuzione è stata di 6.1 ± 1.4 mmol/24 h nei pazienti trattati con rhPTH (1-	
--	---	--

	84) rispetto a 2.4 ± 2.1 mmol/24 h nei trattati con <i>placebo</i> (P = 0.15). Mannstadt et al, 2013: alla 24° settimana le concentrazioni medie sieriche di fosfatemia erano diminuite in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al basale; la diminuzione è stata di 0.5 ± 0.08 mmol/L nei pazienti trattati con rhPTH (1–84) rispetto a 0.01 ± 0.07 mmol/L nei trattati con <i>placebo</i> (P = 0.00098).	
--	---	--

Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti
		Rischio con rhPTH- (1-84)	Rischio con calcitriolo e calcio carbonato				
	Alterazioni neuro-muscolari: parestesie (N. pazienti)	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.50-1.26)	186 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico
		353/1000	283/1000 (177-445)				
	Alterazioni cardio-vascolari (N. pazienti)	Popolazione in studio		RR 0.46 (0.13-1.61)	62 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}	Critico
		219/1000	101/1000 (28-352)				
	Astenia (qualità)	Popolazione in studio		RR 0.71	62		Critico

	della vita) (N. pazienti)	188/1000	133/1000 (41-428)	(0.22-2.28)	(1 RCT) ²	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}		
	Alterazioni mentali e dell'umore (N. pazienti)	Popolazione in studio		RR 0.85 (0.25-2.88)	62 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}	Critico	
		156/1000	133/1000 (39-450)					
	Alterazioni gastro-intestinali (N. pazienti)	Popolazione in studio		RR 0.76 (0.52-1.12)	186 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Importante	
		466/1000	354/1000 (242-521)					
	Alterazioni renali (N. pazienti)	Popolazione in studio		RR 1.07 (0.16-7.10)	62 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}	Critico	
		63/1000	67/1000 (10-444)					
	Ospedalizzazione e per ipercalcemia	Popolazione in studio		RR 0.63 (0.03-15.14)	128 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{d,e}	Critico	
		12/1000	8/1000 (0-180)					

Alterazioni neuro-muscolari: spasmi	Popolazione in studio		RR 1.01	124	⊕○○○	Critico
	298/1000	301/1000 (170-533)	(0.57-1.79)	(1 RCT) ¹	Molto bassa ^{d,e}	
Alterazioni neuro-muscolari: tetania	Popolazione in studio		RR 0.84	124	⊕○○○	Critico
	119/1000	100/1000 (33-300)	(0.28-2.52)	(1 RCT) ¹	Molto bassa ^{d,e}	
* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE <i>Working Group</i>: • qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso • qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato						

	• qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato. Spiegazioni ^aNon applicabile poichè nell'analisi è presente un solo studio. ^bAbbassato di un livello per <i>indirectness</i> per popolazione mista (nei due studi il 26% ed il 6% è di altro tipo rispetto a quella ad eziologia post-chirurgica) e non viene definito nello specifico quale tipo di calcio orale viene assunto (se carbonato o citrato) e la vitamina D può essere sia calcitriolo che alfacalcidolo. ^cAbbassato di un livello per imprecisione, per basso numero di eventi e numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto. ^dAbbassato di due livelli per imprecisione, per basso numero di eventi e numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto. ^ePazienti con ipoPTH post.chirurgico (74%); non viene specificata la tipologia di calcio assunto (se carbonato o altro) e la vitamina D attiva può essere calcitriolo o alfacalcidolo. Bibliografia 1. Studio REPLACE: Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1: 275–283. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2. 2. Sikjaer T, et al: J Bone Miner Res 2011, 26: 2358–2570. https://doi.org/10.1002/jbmr.470; J Bone Miner Res 2013, 28:	
--	---	--

	2232–2243. https://doi.org/10.1002/jbmr.1964 ; Osteoporos Int 2014, 25: 1717–1726. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6 .	
--	--	--

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Molto bassa ☐ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati due studi (Büttner 2023, Stevenson 2018) relativi a questa dimensione, anche se parzialmente indiretti rispetto all'intervento oggetto di studio (Stevenson 2018). Gli studi riguardano in genere i bisogni informativi e le preferenze dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispetto alle possibili cure per la riduzione dei sintomi e la QoL. Büttner et al, 2023. <i>Survey on line</i> che intendeva valutare i bisogni informativi insoddisfatti dei pazienti con ipoPTH. N. 264 pazienti con almeno 6 mesi trascorsi dalla diagnosi hanno risposto a un questionario <i>online</i>. L'età media era 54 anni, la maggior parte erano donne (85%) e il 92% aveva ipoPTH post-chirurgico. I risultati hanno mostrato che il 74% dei pazienti controlla regolarmente i livelli di calcemia almeno ogni 6 mesi, mentre controlli meno frequenti sono eseguiti per fosfato, magnesio, creatinina, PTH e calciuria. La maggior parte (ma non la totalità dei pazienti) aveva ottenuto informazioni sui sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia. I bisogni informativi riguardavano la malattia, il trattamento, l'alimentazione, l'attività fisica. Circa il	

	32% dei pazienti ha riferito di essere stato ricoverato per ipocalcemia, e molti hanno riportato problemi alimentari (38%) o impatto sulla capacità lavorativa (52%). Chi aveva più sintomi aveva anche maggiori bisogni di ottenere informazioni. In conclusione, i pazienti con ipoPTH hanno bisogni informativi spesso non del tutto soddisfatti. Per migliorare la gestione di questa malattia, è importante educare i pazienti e incentivare i medici a fornire supporto e informazioni. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva.	
--	---	--

	In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Bibliografia 1. Büttner M, Krogh D, Führer D, et al. Hypoparathyroidism - management, information needs, and impact on daily living from the patients' perspective: results from a population-based survey. Hormones (Athens) 2023, 22: 467-476. DOI: 10.1007/s42000-023-00459-1. 2. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce né il confronto né l'intervento ☐ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so	Effetti desiderabili: moderati a favore del confronto Effetti indesiderabili: irrilevanti	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Costi molto elevati ☐ Costi moderati ☐ Costi e risparmi irrilevanti ☐ Risparmi moderati ☐ Risparmi elevati ☐ Varia ☐ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studi <i>ad hoc</i>, la terapia convenzionale con calcio e calcitriolo può essere prescritta e monitorata in qualunque centro a qualunque livello.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stake-holders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati 5 studi relativi a questa dimensione (Winer 2003, Bilginer 2022, Stevenson 2018, Astolfi 2020, Allemeyer 2019), uno dei quali fornisce dati indiretti per l'intervento considerato (Stevenson 2018). Winer et al, 2003 (RCT) La maggior parte dei soggetti ha avvertito un cambiamento positivo nell'effettuare le iniezioni di PTH rispetto al consueto regime di assunzione di numerose compresse tipicamente necessario durante la terapia con calcitriolo e calcio (anche se questo era particolarmente vero per i pazienti con sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 e con mutazioni del CaR, che di solito richiedono alti dosaggi di calcitriolo e calcio). Bilginer et al, 2022 Obiettivo: valutare quanto i pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispettano la terapia con vitamina D attiva e calcio.	

Metodi: è stato

somministrato un

questionario

sull'aderenza

(*Medication Adherence*

Questionnaire, MAQ),

per valutare motivazione

e conoscenza riguardo ai

farmaci.

Risultati: sono stati

inclusi 64 pazienti (12

uomini e 52 donne, età

media circa 49 anni) con

ipoPTH post-chirurgico e

durata media della malattia di circa 5 anni. Il punteggio rispetto alla motivazione di uso del calcio era

significativamente più basso rispetto a quello della vitamina D e la motivazione per l'uso del calcio

diminuiva con l'aumentare della durata della malattia (correlazione inversa). La principale

preoccupazione riguardo al calcio era la nefro-tossicità, mentre per il calcitriolo erano il danno renale e

Table 5
Comparison of motivation/acknowledgement scores of Ca and Vitamin D

	CaCO3	Vitamin D	p-value
Motivation score	2 (0-3)	3 (1-3)	<0.001†
Motivation level			0.070‡
<i>Low</i>	14 (24.6%)	8 (14.0%)	
<i>High</i>	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Knowledge score	2 (0-3)	2 (0-3)	0.097†
Knowledge level			0.070‡
<i>Low</i>	10 (17.5%)	4 (7.0%)	
<i>High</i>	47 (82.5%)	53 (93.0%)	
Incompliance to the drug			0.002†
<i>Always</i>	3 (%5,0)	-	
<i>Frequently</i>	2 (%3,3)	1 (%1,7)	
<i>Sometimes</i>	3 (%5,0)	-	
<i>Rarely</i>	23 (%38,3)	16 (%26,7)	
<i>Never</i>	29 (%48,3)	43 (%71,7)	
† Wilcoxon sign test, ‡ McNemar test, Ca: Calcium,			
Bold values denote statistical significance at the p < 0.05 level.			

The most common worry about calcium usage was nephrotoxicity that was present in 55.2% (n=21) of the patients. Anxiety about the gastrointestinal side effects of calcium was present in 26.3% (n=11). The most common worry about calcitriol reported by the patients were kidney damage and polyuria (50%). One third (33%) of the patients were taking oral calcium and calcitriol less than the prescribed and recommended dose whereas 67% were taking them as advised. The calcium motivation score was reversely correlated with disease duration (r= -0.256 and p=0.046). the 22 %(n=14) reported that calcium prepareate had a nice taste whereas 53% (n=43) reported a bitter taste. Sixteen patients (25%) reported a neutral taste.

	la poliuria. Un terzo dei pazienti assumeva calcio e calcitriolo in dosi inferiori a quelle raccomandate. Conclusioni: un terzo dei pazienti manca di motivazione nell'assumere il calcio e circa la metà ha ansia e preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali dei farmaci. Questo studio preliminare suggerisce che l'assunzione di calcio e vitamina D attiva può essere interrotta a causa delle paure legate agli effetti collaterali, ma la motivazione può essere migliorata con visite frequenti e con l'informare i pazienti sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia. Astolfi et al, 2020 Il sondaggio "<i>Voices of Hypopara</i>", condotto <i>online</i> nel maggio 2020 tra i membri dell'Associazione per l'Ipoparatiroidismo per comprendere il percorso dei pazienti con ipoPTH negli Stati Uniti, ha coinvolto 146 partecipanti (principalmente donne con una media di 51 anni), molti dei quali con diagnosi post-chirurgica. La diagnosi spesso è stata ritardata di oltre sei mesi, e molti pazienti sono stati sottoposti a visita da più medici prima di ricevere la diagnosi corretta. La maggior parte dei pazienti ha riferito che l'ipoPTH influisce sulla QoL, con complicazioni a lungo termine e con sintomi quotidiani. Anche se la maggioranza assume calcio e vitamina D, molti sentono che questa terapia non è ottimale e sono molto preoccupati per l'ipocalcemia. La maggior parte ha dovuto modificare più volte il proprio trattamento e molti hanno sperimentato sintomi acuti di ipocalcemia,	
--	---	--

	anche più volte al mese. Quasi tutti hanno avuto accesso a un pronto soccorso a causa dei sintomi, spesso gestiti da personale poco esperto. Questi risultati mostrano le carenze nella gestione attuale dell'ipoPTH e sottolineano l'urgenza di migliorare la conoscenza della malattia e delle terapie per offrire un supporto migliore ai pazienti. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le	
--	--	--

	opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Allemeyer et al, 2019 Metodi: dal 2012 al 2014, presso il centro di chirurgia endocrina di Munster, sono stati sottoposti a tiroidectomia 420 pazienti (escludendo quelli con iperparatiroidismo). Il <i>follow-up</i> è durato da 8 a 32 mesi. Risultati: • il tasso di ipoPTH post-operatorio transitorio è stato del 47% e permanente del 6%; • i sintomi e il disagio percepito erano simili tra i pazienti con ipoPTH e quelli del gruppo di controllo; • nel 96% dei casi il <i>follow-up</i> a lungo termine è stato effettuato dai medici di medicina generale; • durante il <i>follow-up</i> nessun paziente con calcemia ≤ 2.1 mmol/L non assumeva calcio e/o vitamina D; • il 33% dei pazienti con ipoPTH riceveva una terapia insufficiente; • il 24% di tutti i pazienti valutati assumeva calcio e/o vitamina D nonostante livelli normali di calcemia e controlli regolari, con un tasso di trattamento del 76% al <i>follow-up</i>. Conclusioni: sono stati riscontrati sia casi di sotto- che di sovra-trattamento da parte dei medici di medicina generale. Per migliorare la cura a lungo termine dopo tiroidectomia, si suggeriscono:	
--	---	--

	• <i>follow-up</i> più stretto; • assicurare adeguata terapia con calcio e vitamina D nei pazienti con ipoPTH post-operatorio; • interruzione tempestiva della terapia in presenza di livelli post-operatori normali di PTH. Bibliografia 1. Allemeyer EH, Kossow MS, Riemann B, Hoffmann MW. Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2019, 144: e130-e137. DOI: 10.1055/a-0860-6137. 2. Astolfi D, Murphy D, Sanders B, Let al. 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Virtual Event September 11–15, 2020. J Bone Min Res 2020, 35 S1: S1–S349 (https://doi.org/10.1002/jbmr.4206). 3. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Arch Osteoporos 2022, 17: 22. DOI: 10.1007/s11657-022-01066-0. 4. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y. 5. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized	
--	--	--

	controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4214-4220. DOI: 10.1210/jc.2002-021736.	
--	--	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	rhPTH-1-84 non è attualmente disponibile (ritirato dalla ditta produttrice che non ha ritenuto economicamente conveniente proseguirne la commercializzazione), ma potrebbe forse essere nuovamente disponibile in futuro.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti quelli dell'intervento/moderati quelli del confronto	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	GIUDIZI						
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	---	--	---	---

Conclusioni

Raccomandazione
Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico, il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di rhPTH (1-84) in aggiunta alla terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato.

Raccomandazioni per la ricerca

Essendo un farmaco non più disponibile, non è possibile ipotizzare altre progettualità.

Giustificazione

Lo studio REPLACE ha chiaramente mostrato l'efficacia del prodotto nel miglioramento di calcemia e fosfatemia, unitamente alla riduzione della necessità di terapia convenzionale. Il farmaco sembra anche associarsi a stabilità della funzionalità renale e miglioramento della qualità di vita.

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Sebbene il trattamento con rhPTH (1-84) abbia mostrato una capacità di riduzione della necessità di terapia convenzionale con mantenimento dell'eucalcemia, il prodotto non è al momento in commercio e pertanto non è utilizzabile nella pratica clinica.

10.6.4. Quesito clinico n. 4 (PICO 1d): utilizzo di TransConPTH (Palopegteriparatide) rispetto a calcitriolo e calcio carbonato nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (età ≥ 18 anni) ambosessi affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi). Criteri di esclusione: donne in gravidanza/allattamento, ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).
INTERVENTO:	Calcitriolo e calcio carbonato
CONFRONTO:	Calcitriolo e calcio carbonato + TransConPTH (Palopegteriparatide)
ESITI PRINCIPALI:	- Normalizzazione biochimica: - calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata - assenza di ipercalcemia - assenza di iperfosfatemia - Riduzione dell'incidenza delle complicanze acute che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia) - Riduzione delle complicanze croniche (calcolosi renale, nefrocalcinosi, calcificazioni extra-renali, insufficienza renale cronica, cataratta) - Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche - Depressione

	• Irritabilità • Confusione e brain fog • Riduzione dell'uso di psico-farmaci 5. Qualità della vita, stanchezza cronica e <i>global functioning</i> (scale validate) 6. Riduzione delle alterazioni cardiache (tachicardia, bradicardia, scompenso, aritmie) 7. Riduzione delle alterazioni neuro-muscolari (intorpidimento, parestesie, spasmi, contrazioni, crampi) 8. Riduzione delle alterazioni gastro-intestinali (crampi addominali, stipsi) 9. Morte
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	L'ipoPTH è definito come condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), che comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1). In tutto il mondo la prevalenza dell'ipoPTH cronico mostra un <i>range</i> tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'incidenza è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno. Negli Stati Uniti l'età dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4). L'ipoPTH ha impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4). Bibliografia 1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8. 2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. DOI:	

	10.1002/jbmr.2004. 3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172. 4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. Calcif Tissue Int 2017, 100: 278-285. DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7.	
--	--	--

Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Per tale confronto è stato individuato lo studio PaTHway (Khan 2022 e Clarke 2025). Nello studio PaTHway la terapia convenzionale (calcio + calcitriolo) è stata mantenuta in entrambi i gruppi (TransCon PTH <i>vs placebo</i>) durante il periodo controllato (26 settimane), con possibilità di titolare sia il farmaco sperimentale che la terapia convenzionale secondo un algoritmo basato sulla calcemia. Successivamente, i partecipanti venivano randomizzati 3:1 a ricevere TransCon PTH oppure <i>placebo</i>, entrambi in aggiunta alla terapia convenzionale. Durante lo studio, la dose di calcio e quella di vitamina D attiva erano ridotte (o addirittura eliminate) se il paziente che riceveva TransCon PTH raggiungeva certi criteri (quindi “indipendenza da terapia convenzionale”). Calcemia corretta per albumina: • con TransCon PTH la calcemia era nella norma già al basale (≈ 8.8 mg/dL) e restava nei limiti normali (≈ 8.9 mg/dL) alla 26° settimana; • con <i>placebo</i> la calcemia era leggermente più bassa al termine (≈ 8.2 mg/dL) a causa del protocollo che prevedeva la riduzione del calcitriolo.	Sono grandi gli effetti del confronto.

Table 2. Serum biochemistries through week 52 of the PaTHway trial

Serum biochemistries	Baseline		Week 26		Week 52
	TransCon PTH (N = 61)	Placebo (N = 21)	TransCon PTH (N = 60)	Placebo (N = 19)	Total TransCon PTH (N = 78)
Albumin-adjusted calcium (mg/dL)					
Mean (SD)	8.8 (0.7)	8.6 (0.6)	8.9 (0.7)	8.2 (0.5)	8.9 (0.6)
Median (Q1, Q3)	8.8 (8.4, 9.2)	8.5 (8.3, 9.1)	9.0 (8.6, 9.3)	8.4 (7.9, 8.6)	8.9 (8.6, 9.3)
Phosphate (mg/dL)					
Mean (SD)	4.2 (0.6)	3.9 (0.8)	3.8 (0.6)	3.9 (0.9)	3.7 (0.7)
Median (Q1, Q3)	4.2 (3.9, 4.6)	3.7 (3.2, 4.6)	4.2 (3.9, 4.6)	3.7 (3.2, 4.7)	3.7 (3.3, 4.0)

I livelli medi di calcio urinario nelle 24 ore sono diminuiti da 392 mg/24 h al basale a 220 mg/24 h nei partecipanti trattati con TransCon PTH, rispetto a una diminuzione da 329 mg/24 h al basale a 292 mg/24 h nel gruppo *placebo*.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti
	Rischio con TransConPTH	Rischio con calcitriolo e calcio carbonato				
Normalizzazione biochimica: pazienti che hanno raggiunto	803/1000	474/1000 (297-755)	RR 0.59 (0.37-0.94)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico

	livelli normali di calcemia corretta per albumina (8.3–10.6 mg/dL; 2.07–2.64 mmol/L). <i>Follow-up:</i> 26 settimane. (Khan 2022)							
	Normalizzazione biochimica: pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia. <i>Follow-up:</i> 26 settimane. (Clarke 2025)	787/1000	47/1000 (8-323)	RR 0.06 (0.01-0.41)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico	
	Livelli di calcemia corretta per		MD -0.7 (da -0.99 a -0.41)		79 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○	Critico	

	albumina. <i>Follow-up: 26</i> settimane. (Clarke 2025)					Bassa ^{a,b,d}		
	N. pazienti con ipocalcemia (Khan 2022)	98/1000	429/1000 (173-1000)	RR 4.36 (1.76-10.78)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico	
	N. pazienti con normalizzazione escrezione urinaria calcio	607/1000	285/1000 (140-576)	RR 0.47 (0.23-0.95)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico	
	Fosfatemia -livelli medi mg/dL (< meglio). <i>Follow-up: 26</i> settimane. (Clarke 2025)		MD +0.1 (da -0.33 a +0.53)	-	79 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,d}	Critico	

	Qualità della vita: <i>Total HPES impact scale</i> (scala 0-100, dove il punteggio più basso è migliore). Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (quindi abbassamento è meglio). <i>Follow-up:</i> 26 settimane. (Khan 2022)		MD +11.8 (2.1-21.5)	-	76 (1 RCT)¹	⊕⊕○○ Bassa^{a,b,d}	Critico	
	Qualità della vita: <i>Total HPES symptom scale.</i> (scala 0-100, dove il punteggio più		MD +12.3 (2.8-21.8)	-	78 (1 RCT)¹	⊕⊕○○ Bassa^{a,b,d}	Critico	

	basso è migliore). Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (quindi abbassamento è meglio) <i>Follow-up: 26 settimane.</i> (Khan 2022) * Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE <i>Working Group</i>: • qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato • qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell'effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso	
--	---	--

	• qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato • qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato. Spiegazioni ^aNon applicabile poichè è presente un solo studio nell'analisi dei dati. ^bAbbassato di un livello per <i>indirectness</i>, poichè lo studio include sia pazienti con ipoPTH post-chirurgico che di altri tipi e poichè riporta in generale l'assunzione di calcio (non specifico per il calcio carbonato) e calcitriolo o alfacalcidolo. ^cAbbassato di un livello per imprecisione, per basso numero di eventi e di partecipanti (OIS non raggiunto). ^dAbbassato di un livello per imprecisione, per basso numero di partecipanti. Bibliografia 1. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. J Bone Miner Res 2023, 38: 14-25. DOI: 10.1002/jbmr.4726. QUALITÀ DELLA VITA	
--	---	--

	Sia i punteggi HPES che SF-36 sono migliorati fino alla 26° settimana nel gruppo TransCon PTH. L'HPES specifico per la malattia ha mostrato miglioramenti nei sintomi, nella funzionalità e nel benessere correlati all'ipoPTH nei partecipanti trattati con TransCon PTH. Il trattamento ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al <i>placebo</i> in tutti gli <i>end-point</i> secondari chiave alla 26° settimana: punteggi HPES-<i>Symptom</i> relativi alla funzionalità fisica ($p = 0.0038$) e cognitiva ($p = 0.0055$) e punteggi HPES-<i>Impact</i> relativi alla funzionalità fisica ($p = 0.0046$) e alla vita quotidiana ($p = 0.0061$). La QoL correlata alla salute, misurata tramite il questionario SF-36, è migliorata significativamente nel gruppo TransCon PTH rispetto al gruppo <i>placebo</i> per quanto riguarda il punteggio della scala relativa al funzionamento fisico ($p = 0.0347$, variazione rispetto al basale alla 26° settimana).	
--	---	--

Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Votazione esiti
		Rischio con TransCon PTH	Rischio con Calcitriolo e calcio carbonato				
	Eventi avversi correlati all'ipercalcemia o ipocalcemia (visite urgenti o ospedalizzazioni, N. pazienti) (Khan 2022)	Popolazione in studio		RR 1.45 (0.29-7.36)	82 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Critico
		66/1000	95/1000 (19-483)				
	Eventi avversi: N pazienti con parestesie (Khan 2022)	Popolazione in studio		RR 0.79 (0.24-2.57)	82 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto	Critico
		180/1000	142/1000				

		(43-463)			bassa ^{a,b,d}	
Eventi avversi: N pazienti con spasmi muscolari (Khan 2022)	Popolazione in studio		RR 1.24 (0.35-4.38)	82 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,d}	Critico
	115/1000	142/1000 (40-503)				

* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

IC: intervallo di confidenza; MD: differenza media; RR: rischio relativo

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE *Working Group*:

- qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
- qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima dell’effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
- qualità bassa: la nostra fiducia nella stima dell’effetto è limitata; l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
- qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

	Spiegazioni ^aNon applicabile poichè nell'analisi è presente un solo studio. ^bAbbassato di un livello per <i>indirectness</i>, poichè lo studio include sia paziente con ipoPTH post-chirurgico che di altri tipi e poichè riporta in generale l'assunzione di calcio (non specifico per il carbonato) e calcitriolo o alfacalcidolo. ^cAbbassato di due livelli per imprecisione, per basso numero di eventi e di partecipanti (OIS non raggiunto) e per ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto. ^dAbbassato di un livello per imprecisione, per basso numero di eventi e di partecipanti (OIS non raggiunto). Bibliografia 1. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. J Bone Miner Res 2023, 38: 14-25. DOI: 10.1002/jbmr.4726.	
--	---	--

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Molto bassa ☒ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Comlessivamente la certezza delle prove è "bassa".	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati due studi (Büttner 2023, Stevenson 2018) relativi a questa dimensione, anche se parzialmente indiretti rispetto all'intervento oggetto di studio (Stevenson 2018). Gli studi riguardano in genere i bisogni informativi e le preferenze dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispetto alle possibili cure per la riduzione dei sintomi e la QoL. Büttner et al, 2023 <i>Survey on line</i> che intendeva valutare i bisogni informativi insoddisfatti dei pazienti con ipoPTH. N. 264 pazienti con almeno 6 mesi trascorsi dalla diagnosi hanno risposto a un questionario <i>online</i>. L'età media era 54 anni, la maggior parte erano donne (85%) e il 92% aveva ipoPTH post-chirurgico. I risultati hanno mostrato che il 74% dei pazienti controlla regolarmente i livelli di calcemia almeno ogni 6 mesi, mentre controlli meno frequenti sono eseguiti per fosfato, magnesio, creatinina, PTH e calciuria. La maggior parte (ma non la totalità dei pazienti) aveva ottenuto informazioni sui sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia. I bisogni informativi riguardavano la malattia, il trattamento, l'alimentazione, l'attività fisica. Circa il 32%	

	dei pazienti ha riferito di essere stato ricoverato per ipocalcemia, e molti hanno riportato problemi alimentari (38%) o impatto sulla capacità lavorativa (52%). Chi aveva più sintomi aveva anche maggiori bisogni di ottenere informazioni. In conclusione, i pazienti con ipoPTH hanno bisogni informativi spesso non del tutto soddisfatti. Per migliorare la gestione di questa malattia, è importante educare i pazienti e incentivare i medici a fornire supporto e informazioni. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva.	
--	---	--

	In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Bibliografia 1. Büttner M, Krogh D, Führer D, et al. Hypoparathyroidism - management, information needs, and impact on daily living from the patients' perspective: results from a population-based survey. Hormones (Athens) 2023, 22: 467-476. DOI: 10.1007/s42000-023-00459-1. 2. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	Effetti desiderabili: irrilevanti quelli dell'intervento (grandi del confronto) Effetti indesiderabili: irrilevanti	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	Anche se il confronto del prezzo grezzo è chiaramente a favore della terapia convenzionale con calcio carbonato e calcitriolo, si sottolinea che il Palopegteriparatide ha l'ambizione di essere una vera terapia sostitutiva, il cui valore non può essere misurato solo dal prezzo commerciale.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non studi inclusi	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studi <i>ad hoc</i> , la terapia convenzionale con calcio e calcitriolo può essere prescritta e monitorata in qualunque centro a qualunque livello.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stake-holders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati 4 studi relativi a questa dimensione (Bilginer 2022, Stevenson 2018, Astolfi 2020, Allemeyer 2019), uno dei quali fornisce dati indiretti per l'intervento considerato (Stevenson 2018). Bilginer et al, 2022 Obiettivo: valutare quanto i pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispettano la terapia con vitamina D attiva e calcio. Metodi: è stato somministrato un questionario sull'aderenza (<i>Medication Adherence Questionnaire</i>, MAQ), per valutare motivazione e conoscenza riguardo ai farmaci.	

Risultati: sono stati inclusi 64 pazienti (12 uomini e 52 donne, età media circa 49 anni) con ipoPTH post-chirurgico e durata media della malattia di circa 5 anni. Il punteggio rispetto alla motivazione di uso del calcio era significativamente più basso rispetto a quello della vitamina D e la motivazione per l'uso del calcio diminuiva con l'aumentare della durata della malattia (correlazione inversa). La principale preoccupazione riguardo al calcio era la nefro-tossicità, mentre per il calcitriolo erano il danno renale e la poliuria. Un terzo dei pazienti assumeva calcio e calcitriolo in dosi inferiori a quelle raccomandate.

Table 5
Comparison of motivation/acknowledgement scores of Ca and Vitamin D

	CaCO ₃	Vitamin D	p-value
Motivation score	2 (0-3)	3 (1-3)	<0.001†
Motivation level			0.070‡
Low	14 (24.6%)	8 (14.0%)	
High	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Knowledge score	2 (0-3)	2 (0-3)	0.097†
Knowledge level			0.070‡
Low	10 (17.5%)	4 (7.0%)	
High	47 (82.5%)	53 (93.0%)	
Incompliance to the drug			0.002†
Always	3 (%5,0)	-	
Frequently	2 (%3,3)	1 (%1,7)	
Sometimes	3 (%5,0)	-	
Rarely	23 (%38,3)	16 (%26,7)	
Never	29 (%48,3)	43 (%71,7)	
† Wilcoxon sign test, ‡ McNemar test, Ca: Calcium,			
Bold values denote statistical significance at the p < 0.05 level.			

The most common worry about calcium usage was nephrotoxicity that was present in 55.2% (n=21) of the patients. Anxiety about the gastrointestinal side effects of calcium was present in 26.3% (n=11). The most common worry about calcitriol reported by the patients were kidney damage and polyuria (50%). One third (33%) of the patients were taking oral calcium and calcitriol less than the prescribed and recommended dose whereas 67% were taking them as advised. The calcium motivation score was reversely correlated with disease duration ($r = -0.256$ and $p = 0.046$). the 22 % (n=14) reported that calcium prepare had a nice taste whereas 53% (n=43) reported a bitter taste. Sixteen patients (25%) reported a neutral taste.

	Conclusion: un terzo dei pazienti manca di motivazione nell' assumere il calcio e circa la metà ha ansia e preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali dei farmaci. Questo studio preliminare suggerisce che l'assunzione di calcio e vitamina D attiva può essere interrotta a causa delle paure legate agli effetti collaterali, ma la motivazione può essere migliorata con visite frequenti e con l'informare i pazienti sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia. Astolfi et al, 2020 Il sondaggio "<i>Voices of Hypopara</i>", condotto <i>online</i> nel maggio 2020 tra i membri dell'Associazione per l'Ipoparatiroidismo per comprendere il percorso dei pazienti con ipoPTH negli Stati Uniti, ha coinvolto 146 partecipanti (principalmente donne con una media di 51 anni), molti dei quali con diagnosi post-chirurgica. La diagnosi spesso è stata ritardata di oltre sei mesi, e molti pazienti sono stati sottoposti a visita da più medici prima di ricevere la diagnosi corretta. La maggior parte dei pazienti ha riferito che l'ipoPTH influisce sulla QoL, con complicazioni a lungo termine e con sintomi quotidiani. Anche se la maggioranza assume calcio e vitamina D, molti sentono che questa terapia non è ottimale e sono molto preoccupati per l'ipocalcemia. La maggior parte ha dovuto modificare più volte il proprio trattamento e molti hanno sperimentato sintomi acuti di ipocalcemia, anche più volte al mese. Quasi tutti hanno avuto accesso a un pronto soccorso a causa dei sintomi, spesso	
--	--	--

	gestiti da personale poco esperto. Questi risultati mostrano le carenze nella gestione attuale dell'ipoPTH e sottolineano l'urgenza di migliorare la conoscenza della malattia e delle terapie per offrire un supporto migliore ai pazienti. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidee; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere	
--	---	--

	approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Allemeyer et al, 2019 Metodi: dal 2012 al 2014, presso il centro di chirurgia endocrina di Munster, sono stati sottoposti a tiroidectomia 420 pazienti (escludendo quelli con iperparatiroidismo). Il <i>follow-up</i> è durato da 8 a 32 mesi. Risultati: • il tasso di ipoPTH post-operatorio transitorio è stato del 47% e permanente del 6%; • i sintomi e il disagio percepito erano simili tra i pazienti con ipoPTH e quelli del gruppo di controllo; • nel 96% dei casi il <i>follow-up</i> a lungo termine è stato effettuato dai medici di medicina generale; • durante il <i>follow-up</i> nessun paziente con calcemia ≤ 2.1 mmol/L non assumeva calcio e/o vitamina D; • il 33% dei pazienti con ipoPTH riceveva una terapia insufficiente; • il 24% di tutti i pazienti valutati assumeva calcio e/o vitamina D nonostante livelli normali di calcemia e controlli regolari, con un tasso di trattamento del 76% al <i>follow-up</i>. Conclusioni: sono stati riscontrati sia casi di sotto- che di sovra-trattamento da parte dei medici di medicina generale. Per migliorare la cura a lungo termine dopo tiroidectomia, si suggeriscono: • <i>follow-up</i> più stretto;	
--	---	--

	• assicurare adeguata terapia con calcio e vitamina D nei pazienti con ipoPTH post-operatorio; • interruzione tempestiva della terapia in presenza di livelli post-operatori normali di PTH. Bibliografia 1. Allemeyer EH, Kossov MS, Riemann B, Hoffmann MW. Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2019, 144: e130-e137. DOI: 10.1055/a-0860-6137. 2. Astolfi D, Murphy D, Sanders B, et al. 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Virtual Event September 11–15, 2020. J Bone Min Res 2020, 35 S1: S1–S349 (https://doi.org/10.1002/jbmr.4206). 3. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Arch Osteoporos 2022, 17: 22. DOI: 10.1007/s11657-022-01066-0. 4. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	---	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	Anche se non sono stati reperiti studi <i>ad hoc</i> , la terapia convenzionale con calcio e calcitriolo può essere prescritta e monitorata in qualunque centro a qualunque livello.

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti per l'intervento (grandi per il confronto)	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	GIUDIZI						
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	---	--	---	---

Conclusioni

Raccomandazione
Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> suggerisce l'utilizzo di Palopegteriparatide in caso di inadeguatezza della terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato. Per inadeguatezza si intendono le seguenti condizioni: • compenso biochimico inadeguato (ipocalcemia e/o iperfosfatemia e/o ipercalcemia) con la dose massima tollerata di calcio e calcitriolo; • difficoltà o possibili effetti collaterali mal tollerati con l'assunzione di dosi elevate o di numerose somministrazioni giornaliere, qualora risultino necessarie

per il controllo della malattia, in considerazione di fattori quali età e comorbidità;

- persistenza di sintomi riferibili a ipocalcemia nonostante alti dosaggi di terapia sostitutiva e/o scarsa qualità della vita (misurata con questionari validati).

I dati della letteratura per quanto limitati, indicano che potrebbero giovare di questo trattamento anche i pazienti fragili dal punto di vista renale (eGFR 30-60 L/min) con nefrocalcinosi o nefrolitiasi di nuova insorgenza o progressiva riduzione del filtrato glomerulare.

Raccomandazioni per la ricerca

Sarebbe necessario effettuare un monitoraggio per valutare nel tempo:

- la stabilità del miglioramento della funzionalità renale;
- l'impatto del farmaco sulla comparsa di nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi;
- la sicurezza a livello osseo.

Giustificazione

Gli RCT di fase II e fase III supportano l'efficacia e la sicurezza di Palopegteriparatide nei soggetti affetti da ipoPTH.

Nei soggetti con ipoPTH post-chirurgico non responsivo a trattamento convenzionale con calcio carbonato e vitamina D attiva, l'utilizzo di Palopegteriparatide migliora il controllo ematochimico della malattia e apporta significativi benefici sulla QoL (Curr Osteoporos Rep 2025, 23: 25; DOI: [10.1007/s11914-025-00916-3](https://doi.org/10.1007/s11914-025-00916-3)). La conferma del miglioramento della funzionalità renale aprirebbe nuove opzioni terapeutiche per la cura delle complicanze renali in corso di ipoPTH (Adv Ther 2024, 41: 2500-2518; DOI: [10.1007/s12325-024-02843-8](https://doi.org/10.1007/s12325-024-02843-8)).

Considerazioni per i sottogruppi

Questo suggerimento trova evidenza prevalentemente nella popolazione femminile, in quanto gli studi di supporto annoverano un esiguo numero di maschi.

Considerazioni per l'implementazione

Sarebbe necessario dare la possibilità di rimborso del Palopegteriparatide, almeno in quel sottogruppo di pazienti con ipoPTH grave che non raggiungono gli obiettivi terapeutici suggeriti dalle linee guida.

Sarebbe opportuno condividere con le associazioni dei pazienti e con i centri specialistici tale documento, al fine di aumentare la consapevolezza sulle proprietà di questo farmaco nella gestione dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico.

10.6.5. Quesito clinico n. 5 (PICO 2): quali variazioni di trattamento devono essere effettuate in gravidanza e durante l'allattamento nella donna adulta con ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico?

POPOLAZIONE:	Donne adulte (età ≥ 18 anni) affette da ipoPTH post-chirurgico persistente (> 12 mesi) durante la gravidanza e l'allattamento. Criteri di esclusione: ipoPTH autoimmune e genetico, insufficienza renale avanzata (stadio IV e V).
INTERVENTO:	Analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidiolo) e sali di calcio (carbonato o citrato) a dosi <i>standard</i> ottimizzate pre-gravidiche.
CONFRONTO:	• Variazione dosaggio sali di calcio • Variazione dosaggio analoghi attivi della vitamina D • + magnesio (<i>come add on</i>) • + vitamina D non attiva (colecalfiferolo o calcifediolo <i>come add on</i>)
ESITI PRINCIPALI:	1. Complicanze materno/fetali della gravidanza: pre-eclampsia, eclampsia, diabete gestazionale, aborto, morte in utero, nascita pre-termine, parto operativo, emorragia <i>post-partum</i>, neonato SGA (<i>small for gestational age</i>), ecc 2. Parametri neonatali: APGAR, peso alla nascita, crisi tetanica, fratture, mortalità 3. Malformazioni 4. Montata lattea e durata dell'allattamento 5. Livelli di calcemia neonatali alla nascita 6. Livelli di calcemia nel neonato allattato al seno

	7. Compenso biochimico materno: • calcemia totale o corretta per albumina oppure calcemia ionizzata (al di sopra del limite inferiore definito dal laboratorio di riferimento) • assenza di iperfosfatemia (al di sotto del limite inferiore definito dal laboratorio di riferimento) 8. Incidenza delle complicanze acute materne che richiedono accesso in PS e/o ospedalizzazione (ipercalcemia, ipocalcemia, crisi tetanica, aritmia) 9. Riduzione delle alterazioni neuro-psicologiche: depressione, confusione e <i>brain fog</i> 10. Qualità della vita, stanchezza cronica e <i>global functioning (scale validate)</i> 11. Morte materna
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so	L'ipoPTH è definito come condizione rara e complessa, caratterizzata dalla carenza del paratormone (PTH), che comporta ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1). In tutto il mondo la prevalenza dell'ipoPTH cronico mostra un <i>range</i> tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'incidenza è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno. Negli Stati Uniti l'età dei pazienti con ipoPTH supera i 45 anni nel 74% dei casi (2,3) e dati simili sono stati riportati in Italia (4). L'ipoPTH ha impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) e comporta costi sanitari elevati, per la necessità di numerosi accessi al pronto soccorso e frequenti ricoveri urgenti per la gestione delle complicanze: in Italia il tasso di ospedalizzazione per ipoPTH è del 28% negli uomini e del 72% nelle donne (4). Bibliografia 1. Khan S, Khan AA. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374. DOI: 10.1038/s41574-024-01075-8. 2. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the	

	United States using a large claims database. J Bone Miner Res 2013, 28: 2570-2576. DOI: 10.1002/jbmr.2004. 3. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2017, 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172. 4. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, et al. The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. Calcif Tissue Int 2017, 100: 278-285. DOI: 10.1007/s00223-016-0222-7.	
--	---	--

Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	Dalla ricerca della letteratura non sono stati trovati studi direttamente correlabili al PICO declinato. Le RS che sono state individuate sono RS di casi e non sono stati reperiti RCT o studi osservazionali di tipo comparativo. Come letteratura indiretta, in mancanza di altre evidenze, vengono qui presentati due studi osservazionali di tipo retrospettivo e multicentrico. Hartogsohn et al 2020. Lo studio retrospettivo su cartelle cliniche è stato condotto in due ospedali universitari, uno danese e uno canadese. L'obiettivo era indagare se il fabbisogno di vitamina D attiva e calcio variassero in donne con ipoPTH cronico in corso di gravidanza e allattamento, e se in tali soggetti esistesse un maggior rischio di complicanze legate alla gravidanza. Sono state identificate 12 pazienti che hanno avuto 17 gravidanze. Sono riportati i dati sui livelli plasmatici di calcio ionizzato e dose attiva di vitamina D e supplementazione di calcio durante la gravidanza per 14 gravidanze e per 10 donne in corso di allattamento. I dati sulle complicanze della gravidanza sono riportati su 17 gravidanze. Sebbene le dosi medie di vitamina D attiva e di integratori di calcio non variassero durante le gravidanze, in più della metà delle gravidanze per mantenere la normocalcemia è stato necessario un aumento o una diminuzione > 20% della dose di vitamina D attiva. Cinque donne	

	(36%) hanno sviluppato ipercalcemia entro la fine della gravidanza o l'inizio dell'allattamento. I livelli mediani di calcio ionizzato sono aumentati da 1.20 mmol/L nel terzo trimestre a 1.32 mmol/L nel periodo <i>post-partum</i> ($P < 0.03$). Di conseguenza, la dose media di vitamina D attiva è stata significativamente ridotta durante l'allattamento rispetto al terzo trimestre. Una donna ha sviluppato una grave pre-eclampsia (6%). Altre quattro gravidanze (24%) sono state complicate da polidramnios, distocia e/o ipossia perinatale. Dieci gravidanze hanno richiesto un parto cesareo (59%), di cui quattro (24%) sono stati eseguiti in urgenza. In conclusione, nell'ipoPTH cronico, è necessario un attento monitoraggio medico della madre, con frequenti aggiustamenti della dose di calcio e vitamina D attiva durante la gravidanza (almeno ogni 2-3 settimane) e l'allattamento (almeno settimanalmente) al fine di mantenere la normocalcemia. Alle pazienti deve essere offerta un'attenta assistenza ostetrica, per gestire potenziali complicanze peri-natali. Si raccomanda di valutare il neonato immediatamente dopo la nascita e di informare il pediatra dei rischi di ipocalcemia e ipercalcemia nel neonato. Marcucci et al, 2021. Lo studio è stato condotto in nove centri di riferimento italiani per le malattie endocrine, affiliati alla Società Italiana di Endocrinologia e coinvolti nel “Gruppo di Lavoro sull’Ipoparatiroidismo”. Lo studio ha identificato una coorte di 28 donne (seguite tra il 2005 e il 2018) affette da ipoPTH (n = 25, di cui l’84% post-chirurgico e il 16% idiopatico/autoimmune) o pseudo-ipoparatiroidismo (pseudo-ipoPTH) (n = 3). Nelle donne con ipoPTH, la dose media di carbonato di calcio tendeva ad aumentare gradualmente dal primo al terzo trimestre di gravidanza (+12.6%). Questo aumento medio nel terzo trimestre risultava significativamente maggiore rispetto	
--	--	--

	al periodo pre-gravidico ($p = 0.03$). Tuttavia, nel 44% dei singoli casi la dose media di calcio è rimasta invariata durante tutta la gravidanza. Le dosi medie di calcitriolo tendevano ad aumentare durante la gravidanza, con un incremento statisticamente significativo tra il terzo trimestre e il periodo pre-gravidico ($p = 0.02$). Tuttavia, analizzando i singoli casi, nella maggior parte delle donne con ipoPTH (64%) la dose di calcitriolo nel terzo trimestre è rimasta uguale rispetto al primo trimestre. Sia le dosi medie di carbonato di calcio che di calcitriolo tendevano a diminuire dal terzo trimestre fino a sei mesi dopo il parto. La maggior parte delle donne identificate (~70%) non ha mostrato complicanze materne e circa il 90% ha mantenuto durante la gravidanza livelli medi di calcemia totale (corretta per l'albumina) entro i limiti di riferimento normali-bassi o normali-medi (8.5 ± 0.8 mg/dL). Le principali complicanze legate al periodo della gravidanza includevano: parto pre-termine (in 3 donne con ipoPTH) e storia di aborti spontanei (in 6 donne con ipoPTH e 2 donne con pseudo-ipoPTH). In conclusione, lo studio conferma che la maggior parte delle donne con ipoPTH ha una gravidanza senza complicanze (ad eccezione dei casi in cui il trattamento risulta insufficiente), mantenendo durante la gravidanza concentrazioni sieriche di calcio entro i limiti di riferimento normali-bassi o medi. Tuttavia, lo studio evidenzia anche il rischio di fluttuazioni nei livelli sierici di calcio e fosfato, le possibili complicanze materne e gli aborti spontanei. Si sottolinea pertanto la necessità di un attento monitoraggio biochimico e clinico da parte degli endocrinologi, nonché la necessità di ulteriori studi per confermare i dati descritti e valutare le complicanze materne e fetali/neonatali. Inoltre, in tutte le RS individuate (ma non descritte, in quanto includono i soli tipi di studi disponibili in letteratura ovvero	
--	--	--

casi o serie di casi), risulta essenziale eseguire un attento monitoraggio della donna con ipoPTH durante la gravidanza e l'allattamento per un eventuale adeguamento posologico della terapia in corso. È richiesto inoltre anche un monitoraggio immediato del neonato.

Bibliografia

Studi osservazionali

1. Hartogsohn EAR, Khan AA, Kjaersulf LU, et al. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: A case series. Clin Endocrinol (Oxf) 2020, 93: 261-8. [DOI: 10.1111/cen.14212](https://doi.org/10.1111/cen.14212).
2. Marcucci G, Altieri P, Benvenga S, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2021, 16: 421. [DOI: 10.1186/s13023-021-02053-3](https://doi.org/10.1186/s13023-021-02053-3).

Revisioni sistematiche

1. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Hypoparathyroidism in pregnancy and lactation: current approach to diagnosis and management. J Clin Med 2021, 10 :1378. [DOI: 10.3390/jcm10071378](https://doi.org/10.3390/jcm10071378).
2. Garcia Martin A, Alhambra Exposito MR, Cortes Berdonces M, et al. Guide of management of alterations in mineral and bone metabolism during gestation and lactation. Endocrinol Diabetes Nutr 2022, 69: 530-539. [DOI: 10.1016/j.endien.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.08.002).
3. Levy Barnett JM. A scoping review of the apparent phenomenon of the improvement in hypoparathyroidism in pregnant and postpartum females. Cureus 2023, 15: e46123. [DOI: 10.7759/cureus.46123](https://doi.org/10.7759/cureus.46123).
4. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based

	recommendations for management. Eur J Endocrinol 2019, 180: R37-R44. DOI: 10.1530/EJE-18-0541. 5. Lebrun B, De Block C, Jacquemyn Y. Hypocalcemia after thyroidectomy and parathyroidectomy in a pregnant woman. Endocrinology 2020, 161: bqaa067. DOI: 10.1210/endocr/bqaa067	
--	---	--

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Grandi ☐ Moderati ☐ Piccoli ☐ Irrilevanti ☐ Variano ☐ Non so	Come per gli effetti desiderabili.	

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Molto bassa ☐ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Nessuna prova.	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante ○ Probabilmente importante ○ Probabilmente non importante ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati due studi (Büttner 2023, Stevenson 2018) relativi a questa dimensione, anche se indiretti rispetto all'intervento oggetto di studio (Stevenson 2018) e alla popolazione, in quanto non è specifica sulla donna in gravidanza/allattamento. Gli studi riguardano in genere i bisogni informativi e le preferenze dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispetto alle possibili cure per la riduzione dei sintomi e la QoL. Büttner et al, 2023. <i>Survey on line</i> che intendeva valutare i bisogni informativi insoddisfatti dei pazienti con ipoPTH. N. 264 pazienti con almeno 6 mesi trascorsi dalla diagnosi hanno risposto a un questionario <i>online</i>. L'età media era 54 anni, la maggior parte erano donne (85%) e il 92% aveva ipoPTH post-chirurgico. I risultati hanno mostrato che il 74% dei pazienti controlla regolarmente i livelli di calcemia almeno ogni 6 mesi, mentre controlli meno frequenti sono eseguiti per fosfato, magnesio, creatinina, PTH e calciuria. La maggior parte (ma non la totalità dei pazienti) aveva ottenuto informazioni sui sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia.	

	I bisogni informativi riguardavano la malattia, il trattamento, l'alimentazione, l'attività fisica. Circa il 32% dei pazienti ha riferito di essere stato ricoverato per ipocalcemia, e molti hanno riportato problemi alimentari (38%) o impatto sulla capacità lavorativa (52%). Chi aveva più sintomi aveva anche maggiori bisogni di ottenere informazioni. In conclusione, i pazienti con ipoPTH hanno bisogni informativi spesso non del tutto soddisfatti. Per migliorare la gestione di questa malattia, è importante educare i pazienti e incentivare i medici a fornire supporto e informazioni. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intra-muscolare di sospensione di cellule paratiroidi; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia	
--	--	--

	immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Bibliografia 1. Büttner M, Krogh D, Führer D, et al. Hypoparathyroidism - management, information needs, and impact on daily living from the patients' perspective: results from a population-based survey. Hormones (Athens) 2023, 22: 467-476. DOI: 10.1007/s42000-023-00459-1. 2. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	--	--

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce né il confronto né l'intervento ☐ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so	Nessun bilancio.	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Costi molto elevati ☐ Costi moderati ☐ Costi e risparmi irrilevanti ☐ Risparmi moderati ☐ Risparmi elevati ☐ Varia ☐ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 11).	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Costo-efficacia		
L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (<u>appendice 11</u>).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stake-holders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura sono stati individuati 4 studi relativi a questa dimensione, anche se sono parzialmente indiretti riguardo la popolazione considerata (in quanto non erano mirati alla donna in gravidanza/allattamento). Bilginer et al, 2022 Obiettivo: valutare quanto i pazienti con ipoPTH post-chirurgico rispettano la terapia con vitamina D attiva e calcio. Metodi: è stato somministrato un questionario sull'aderenza (<i>Medication Adherence Questionnaire</i>, MAQ), per valutare motivazione e conoscenza riguardo ai farmaci.	Fra i fattori per cui le donne incinte interrompono la terapia, ci sono senz'altro la paura di effetti teratogeni e l'ulteriore riduzione della tollerabilità gastro-intestinale del calcio, quando sono comuni le nausee e il rallentato transito nel tratto gastro-enterico. Non ci sono studi specifici, ma esiste una referenza su donne gravide con patologie croniche pre-esistenti la gravidanza: Davies A, Mullin S, Chapman S, et al.

Risultati: sono stati inclusi 64 pazienti (12 uomini e 52 donne, età media circa 49 anni) con ipoPTH post-chirurgico e durata media della malattia di circa 5 anni. Il punteggio rispetto alla motivazione di uso del calcio era significativamente più basso rispetto a quello della vitamina D e la motivazione per l'uso del calcio diminuiva con l'aumentare della durata della malattia (correlazione inversa).

La principale preoccupazione riguardo al calcio era la nefro-tossicità, mentre per il calcitriolo erano il danno renale e la poliuria. Un terzo dei pazienti assumeva calcio e calcitriolo in dosi inferiori a quelle raccomandate.

Conclusione: un terzo

Table 5
Comparison of motivation/acknowledgement scores of Ca and Vitamin D

	CaCO3	Vitamin D	p-value
Motivation score	2 (0-3)	3 (1-3)	<0.001†
Motivation level			0.070‡
Low	14 (24.6%)	8 (14.0%)	
High	43 (75.4%)	49 (86.0%)	
Knowledge score	2 (0-3)	2 (0-3)	0.097†
Knowledge level			0.070‡
Low	10 (17.5%)	4 (7.0%)	
High	47 (82.5%)	53 (93.0%)	
Incompliance to the drug			0.002†
Always	3 (%5,0)	-	
Frequently	2 (%3,3)	1 (%1,7)	
Sometimes	3 (%5,0)	-	
Rarely	23 (%38,3)	16 (%26,7)	
Never	29 (%48,3)	43 (%71,7)	
† Wilcoxon sign test, ‡ McNemar test, Ca: Calcium,			
Bold values denote statistical significance at the p < 0.05 level.			

The most common worry about calcium usage was nephrotoxicity that was present in 55.2% (n=21) of the patients. Anxiety about the gastrointestinal side effects of calcium was present in 26.3% (n=11). The most common worry about calcitriol reported by the patients were kidney damage and polyuria (50%). One third (33%) of the patients were taking oral calcium and calcitriol less than the prescribed and recommended dose whereas 67% were taking them as advised. The calcium motivation score was reversely correlated with disease duration (r= -0.256 and p=0.046). the 22 %(n=14) reported that calcium prepare had a nice taste whereas 53% (n=43) reported a bitter taste. Sixteen patients (25%) reported a neutral taste.

Interventions to enhance medication adherence in pregnancy- a systematic review. BMJ Pregnancy and Childbirth 2023, 23:135.
<https://doi.org/10.1186/s12884-022-05218-5>.

	dei pazienti manca di motivazione nell' assumere il calcio e circa la metà ha ansia e preoccupazioni riguardo agli effetti collaterali dei farmaci. Questo studio preliminare suggerisce che l'assunzione di calcio e vitamina D attiva può essere interrotta a causa delle paure legate agli effetti collaterali, ma la motivazione può essere migliorata con visite frequenti e con l'informare i pazienti sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia. Astolfi et al, 2020 Il sondaggio "<i>Voices of Hypopara</i>", condotto <i>online</i> nel maggio 2020 tra i membri dell'Associazione per l'Ipoparatiroidismo per comprendere il percorso dei pazienti con ipoPTH negli Stati Uniti, ha coinvolto 146 partecipanti (principalmente donne con una media di 51 anni), molti dei quali con diagnosi post-chirurgica. La diagnosi spesso è stata ritardata di oltre sei mesi, e molti pazienti sono stati sottoposti a visita da più medici prima di ricevere la diagnosi corretta. La maggior parte dei pazienti ha riferito che l'ipoPTH influisce sulla QoL, con complicazioni a lungo termine e con sintomi quotidiani. Anche se la maggioranza assume calcio e vitamina D, molti sentono che questa terapia non è ottimale e sono molto preoccupati per l'ipocalcemia. La maggior parte ha dovuto modificare più volte il proprio trattamento e molti hanno sperimentato sintomi acuti di ipocalcemia, anche più volte al mese. Quasi tutti hanno avuto accesso a un pronto	
--	---	--

	soccorso a causa dei sintomi, spesso gestiti da personale poco esperto. Questi risultati mostrano le carenze nella gestione attuale dell'ipoPTH e sottolineano l'urgenza di migliorare la conoscenza della malattia e delle terapie per offrire un supporto migliore ai pazienti. Stevenson et al, 2018 Da una <i>survey on line</i> sono state raccolte risposte da 252 pazienti, la maggior parte dei quali ha riferito di avere sintomi severi nonostante il trattamento regolare con calcio e vitamina D. I sintomi più fastidiosi erano affaticamento, senso di malessere e formicolio/intorpidimento. La QoL media dei pazienti era valutata con un punteggio di 5 su 10, con la speranza di un miglioramento con punteggio 7 in seguito al trattamento. I pazienti hanno mostrato grande interesse per nuove possibili tecniche che possano risolvere i sintomi e migliorare la QoL: il 44% per una possibile tecnica che prevederebbe un'iniezione intramuscolare di sospensione di cellule paratiroidee; il 14% per un intervento più invasivo di impianto nel braccio di un trapianto di paratiroide. Le principali preoccupazioni riguardavano la possibile necessità di terapia immuno-soppressiva. In conclusione, i pazienti con ipoPTH severo e sintomatico sembrano interessati a partecipare a studi clinici per esplorare la fattibilità e il successo del trapianto di paratiroidi. È importante ascoltare le opinioni dei pazienti riguardo alla necessità di esplorare nuove terapie, perché questo	
--	---	--

	aiuta ad ottenere approvazioni etiche e finanziamenti per la ricerca e il miglioramento delle cure. Allemeyer et al, 2019 Metodi: dal 2012 al 2014, presso il centro di chirurgia endocrina di Munster, sono stati sottoposti a tiroidectomia 420 pazienti (escludendo quelli con iperparatiroidismo). Il <i>follow-up</i> è durato da 8 a 32 mesi. Risultati: • il tasso di ipoPTH post-operatorio transitorio è stato del 47% e permanente del 6%; • i sintomi e il disagio percepito erano simili tra i pazienti con ipoPTH e quelli del gruppo di controllo; • nel 96% dei casi il <i>follow-up</i> a lungo termine è stato effettuato dai medici di medicina generale; • durante il <i>follow-up</i> nessun paziente con calcemia ≤ 2.1 mmol/L non assumeva calcio e/o vitamina D; • il 33% dei pazienti con ipoPTH riceveva una terapia insufficiente; • il 24% di tutti i pazienti valutati assumeva calcio e/o vitamina D nonostante livelli normali di calcemia e controlli regolari, con un tasso di trattamento del 76% al <i>follow-up</i>. Conclusioni: sono stati riscontrati sia casi di sotto- che di sovra-trattamento da parte dei medici	
--	---	--

	di medicina generale. Per migliorare la cura a lungo termine dopo tiroidectomia, si suggeriscono: • <i>follow-up</i> più stretto; • assicurare adeguata terapia con calcio e vitamina D nei pazienti con ipoPTH post-operatorio; • interruzione tempestiva della terapia in presenza di livelli post-operatori normali di PTH. Bibliografia 1. Allemeyer EH, Kossow MS, Riemann B, Hoffmann MW. Outpatient quality of care for permanent postoperative hypoparathyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2019, 144: e130-e137. DOI: 10.1055/a-0860-6137. 2. Astolfi D, Murphy D, Sanders B, Let al. 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Virtual Event September 11–15, 2020. J Bone Min Res 2020, 35 S1: S1–S349 (https://doi.org/10.1002/jbmr.4206). 3. Bilginer MC, Aydin C, Polat B, et al. Assessment of calcium and vitamin D medications adherence in patients with hypoparathyroidism after thyroidectomy. Arch Osteoporos 2022, 17: 22. DOI: 10.1007/s11657-022-01066-0. 4. Stevenson A, Mihai R. Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2018, 403: 623-629. DOI: 10.1007/s00423-018-1693-y.	
--	--	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Dalla ricerca bibliografica della letteratura non sono stati individuati studi relativi a questa dimensione.	

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI	A favore del	Probabilmente a	Non favorisce né	Probabilmente a	A favore	Varia	Non so

	GIUDIZI						
EFFETTI	confronto	favore del confronto	il confronto né l'intervento	favore dell'intervento	dell'intervento		
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
		no					
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	--	--	---	---

Conclusioni

Raccomandazione
Non è possibile fornire raccomandazioni in assenza di letteratura di sufficiente livello, ma solo indicazioni di buona pratica clinica (vedi cap 5).

Raccomandazioni per la ricerca

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

10.7. Appendice 7 – Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (*checklist* AMSTAR 2)

Studio	Item																Giudizio globale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Yao et al. 2020	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Moderata/Alta
Puliani 2022	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Moderata/Alta
Palui 2020	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Alta
Liu 2016	Sì	Sì	No	Sì	Sì	NR	No	Sì	Sì	No	Sì	No	No	Si	NA	Si	Moderata/Alta

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence [2020, 12: e1000206](#). Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?

9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

10.8. Appendice 8 - Valutazione rischio di *bias* degli RCT inclusi nella metanalisi (Cochrane *risk of bias assessment*)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Naciu 2022	+	+	+	+	+	+	?
PaTHway study: Clarke 2025-Khan 2023	+	+	+	?	+	+	?
REPLACE STUDY Mannstadt 2013-Clarke 2017-Vokes 201	+	+	+	+	+	+	?
SIKJAER 2011-2013-2014	+	+	+	+	+	+	?
Winer 2003	?	?	-	-	?	?	?

10.9. Appendice 9 - Tabelle di evidenza GRADE

PICO 1, domanda 1: calcitriolo e calcio rispetto all'aggiunta di rhPTH-(1-34) per ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico dell'adulto (Winer 2003)

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio	rhPTH-(1– 34)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Calcemia - livelli medi (> meglio); valori normali 2.05–2.5 mmol/L; <i>follow-up</i> medio 3 anni												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	molto serio ^c	molto serio ^d	nessuno	13	14	-	MD +0.08 (0.07-0.09)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}	Critico
Fosfatemia - livelli medi (< meglio) mg/dL; valori normali 0.7–1.4 mmol/L; <i>follow-up</i> medio 3 anni												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	molto serio ^c	molto serio	nessuno	13	14	-	MD -0.1 (da -0.15 a -0.05)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio	rhPTH-(1–34)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Escrezione urinaria media di calcio (< meglio); valori normali 1.25–6.25 mmol/24 h; <i>follow-up</i> medio 3 anni												
11	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	molto serio ^c	molto serio ^d	nessuno	13	14	-	MD +2.4 (2.09-2.71)	⊕○○○ molto bassa ^{a,b,c,d}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio	rhPTH-(1-34)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		

IC: intervallo di confidenza; **MD:** differenza media

Spiegazioni

^a Abbassato di 2 livelli per rischio di *bias* alto per *performance* e *detection bias* e per rischio non chiaro per tutti gli altri domini

^b Non applicabile per presenza nell'analisi di un solo studio

^c Abbassato di 2 livelli per *indirectness* poichè la popolazione considerata nello studio include non solo pazienti post chirurgici (40%) ma anche altri tipi di ipoPTH (es. idiopatico, genetico) e poichè non è specificato calcio carbonato o citrato ma calcio in generale

^d Abbassato di 2 livelli per numerosità campionaria molto bassa

Riferimenti

- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4214-4220. [DOI: 10.1210/jc.2002-021736](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736).

PICO 1, domanda 2: calcitriolo e calcio carbonato rispetto a calcitriolo e calcio citrato per ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico dell'adulto

(Naciu 2022)

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Calcitriolo e calcio citrato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)		
Calcemia - livelli medi (> meglio); valori normali 8.4–10.2 mg/dL; <i>follow-up</i> medio 4 settimane												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ^a	non importante	molto serio ^b	nessuno	12	14	-	MD -0.07 (da -0.46 a +0.32)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Critico
Fosfatemia - livelli medi (< meglio) mg/dL; <i>follow-up</i> medio 4 settimane												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ^a	non importante	molto serio ^b	nessuno	12	14	-	MD +0.03 (da -0.41 a +0.47)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Calcitriolo e calcio citrato	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore (< meglio); ipercalciuria se > 4 mg/kg/die); <i>follow-up</i> medio 4 settimane												
1 ¹	studi randomizzati	non importa nte	non importante ^a	non importante	molto serio ^b	nessuno	12	14	-	MD -7.84 (da -107.79 a +92.11)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Calcitriolo e calcio citrato	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		

IC: intervallo di confidenza; **MD:** differenza media

Spiegazioni

^a Non applicabile per presenza di un solo studio nell'analisi

^b Abbassato di due livelli per imprecisione, per numerosità campionaria molto bassa e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto

Riferimenti

- Naciu AM, Tabacco G, Bilezikian JP, et al. Calcium citrate versus calcium carbonate in the management of chronic hypoparathyroidism: a randomized, double-blind, crossover clinical trial. J Bone Miner Res 2022, 37: 1251-1259. [DOI: 10.1002/jbmr.4564](https://doi.org/10.1002/jbmr.4564).

PICO 1, domanda 3: calcitriolo e calcio carbonato rispetto all'aggiunta di rhPTH(1-84) per ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico dell'adulto

(Studio REPLACE: Mannstadt 2014, Clarke 2017, Vokes 2018)

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Pazienti normocalcemicici alla fine del trattamento (6 mesi di <i>follow-up</i>); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	11/30 (36.7%)	17/29 (58.6%)	RR 0.63 (0.36-1.10)	-217/1000 (da -375 a +59)	⊕⊕○○ Bassa ^a	Critico
Pazienti ipocalcemicici alla fine del trattamento (6 mesi di <i>follow-up</i>); Ca ²⁺ < 1.18 mmol/L												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	16/30 (53.3%)	6/29 (20.7%)	RR 2.58 (1.17-5.66)	+327/1000 (35-964)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Livelli medi di calcemia - (> meglio); nmol/L												
1 ²	studi randomizzat i	non importa nte	non importante	serio ^c	molto serio ^d	nessuno	40	84	-	MD 0 (da - 0.09 a +0.09)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	Critico
Livelli medi di calcio ionizzato a 6 mesi di <i>follow-up</i> (> meglio); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	non importante ^e	non importante	molto serio ^d	nessuno	30	29	-	MD -0.03 (da -0.12 a +0.06)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,e}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Fosfatemia - livelli medi (< meglio); valori di riferimento 0.76–1.41 mmol/L												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^c	non importante	molto serio ^d	nessuno	30	29	-	MD +0.15 (da -0.05 a +0.35)	⊕⊕○○ Bassa ^{d,e}	Critico
Escrezione urinaria di calcio mmol/24 ore (< meglio)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	molto serio ^d	nessuno	40	84	-	MD -0.8 (da -2.24 a +0.64)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
MCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio)												
1 ²	studi randomizzat i	non importa nte	non importante	serio ^c	molto serio ^d	nessuno	39	83	-	MD -1.4 (da -5.85 a +3.05)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	Critico
Salute mentale (MH) Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio)												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	non importante	non importante	molto serio ^d	nessuno	39	83	-	MD -2.8 (da -7.25 a +1.65)	⊕⊕○○ Bassa ^d	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)		
PCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio)												
1 ²	studi randomizzat i	non importa nte	non importante	serio ^c	molto serio ^d	nessuno	39	83	-	MD -3 (da -6.78 a +0.78)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}	Critico
Alterazioni neuro-muscolari: parestesie (N. pazienti)												
2 ^{1,2}	studi randomizzat i	non importa nte	non importante ^e	serio ^f	serio ^g	nessuno	20/70 (28.6%)	41/116 (35.3%)	RR 0.80 (0.50-1.26)	-71 per 1000 (da -177 a +92)	⊕⊕○○ Bassa ^{e,f,g}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Alterazioni cardio-vascolari (N. pazienti)												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	non importante ^e	non importante	molto serio ^a	nessuno	3/30 (10.0%)	7/32 (21.9%)	RR 0.46 (0.13-1.61)	-118/1000 (da -190 a + 133)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}	Critico
Astenia (qualità della vita) (N. pazienti)												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	non importante ^e	non importante	molto serio ^a	nessuno	4/30 (13.3%)	6/32 (18.8%)	RR 0.71 (0.22-2.28)	-54/1000 (da -146 a +240)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Alterazioni mentali e dell'umore (N. pazienti)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^e	non importante	molto serio ^a	nessuno	4/30 (13.3%)	5/32 (15.6%)	RR 0.85 (0.25-2.88)	-23/1000 (da -117 a +294)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}	Critico
Alterazioni gastro-intestinali (N. pazienti)												
2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante ^e	serio ^f	serio ^g	nessuno	21/70 (30.0%)	54/116 (46.6%)	RR 0.76 (0.52-1.12)	-112/1000 (da -223 a +56)	⊕⊕○○ Bassa ^{e,f,g}	Importante ^e

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Alterazioni renali (N. pazienti)												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	non importante ^e	non importante	molto serio ^a	nessuno	2/30 (6.7%)	2/32 (6.3%)	RR 1.07 (0.16-7.10)	+4/1000 (da -53 a +381)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,e}	Critico
Ospedalizzazione per ipercalcemia												
1 ²	studi randomizzat i	non importa nte	non importante	serio ^c	molto serio ^a	nessuno	0/44 (0.0%)	1/84 (1.2%)	RR 0.63 (0.03- 15.14)	-4/1000 (da -12 a +168)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Alterazioni neuro-muscolari: spasmi												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	molto serio ^a	nessuno	12/40 (30.0%)	25/84 (29.8%)	RR 1.01 (0.57-1.79)	+3/1000 (da -128 a +235)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	Critico
Alterazioni neuro-muscolari: tetania												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	molto serio ^a	nessuno	4/40 (10.0%)	10/84 (11.9%)	RR 0.84 (0.28-2.52)	-19/1000 (da -86 a +181)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	Critico

IC: intervallo di confidenza; **MD:** differenza media; **RR:** rischio relativo

Spiegazioni

- ^a Abbassato di due livelli per imprecisione per basso numero di eventi e numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto
- ^b Abbassato di un livello per pochi eventi
- ^c Pazienti con ipoPTH post chirurgico (74%); non viene specificata la tipologia di calcio assunto (se carbonato o altro) e la vitamina D attiva può essere calcitriolo o alfacalcidiolo
- ^d Abbassato di due livelli per imprecisione per numerosità campionaria molto bassa e ampi intervalli di confidenza che includono la linea del non effetto
- ^e Non applicabile poichè nell'analisi è presente un solo studio
- ^f Abbassato di un livello per *indirectness* per popolazione mista (nei due studi il 26% ed il 6% è di altro tipo rispetto a quella ad eziologia post-chirurgica) e non viene definito nello specifico quale tipo di calcio orale viene assunto (se carbonato o citrato) e la vitamina D attiva può essere sia calcitriolo che alfacalcidiolo
- ^g Abbassato di un livello per imprecisione per basso numero di eventi e numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto

Riferimenti

- Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. J Bone Miner Res 2011, 26: 2358–2570. <https://doi.org/10.1002/jbmr.470>.
- Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. J Bone Miner Res 2013, 28: 2232–2243. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1964>.

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	rhPTH(1-84)	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		

- Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2014, 25: 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2677-6>.
- Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1: 275–283. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2).
- Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. Endocrine 2017, 55: 273–282. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1141-0>.
- Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, et al. Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2018, 103: 722–731. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01471>.

PICO 1, domanda 4: Calcitriolo e calcio carbonato rispetto all'aggiunta di TransConPTH (Palopegteriparatide) per ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico dell'adulto (Studio PaTHway)

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Trans Con PTH	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Normalizzazione biochimica: pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia corretta per albumina (8.3–10.6 mg/dL - 2.07–2.64 mmol/L); <i>follow-up</i> 26 settimane (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	serio ^c	nessuno	10/21 (47.6%)	49/61 (80.3%)	RR 0.59 (0.37-0.94)	-329/1000 (da -506 a -48)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico
Normalizzazione biochimica: pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia L; <i>follow-up</i> 26 settimane (Clarke 2025)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	serio ^c	nessuno	1/21 (4.8%)	48/61 (78.7%)	RR 0.06 (0.01-0.41)	-740/1000 (da -779 a -464)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Trans Con PTH	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Livelli di calcemia corretta per albumina (mg/dL); <i>follow-up</i> 26 settimane (Clarke 2025)												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ¹	serio ^b	serio ^d	nessuno	19	60	-	MD -0.7 (da -0.99 a - 0.41)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,d}	Critico
Fosfatemia - livelli medi (mg/dL) (< meglio); <i>follow-up</i> 26 settimane (Clarke 2025)												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ^a	serio ^b	serio ^d	nessuno	19	60	-	MD +0.1 (da -0.33 a +0.53)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,d}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Impor- tanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distor- sione	Mancanza di riproduci- bilità dei risultati	Mancanza di generalizza- bilità	Impre- cisione	Ulteriori considera- zioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Trans Con PTH	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Qualità della vita: Total HPES <i>impact scale</i> (< meglio) miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ^a	serio ^b	serio ^d	nessuno	19	59	-	MD +11.8 (2.1-21.5)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,d}	Critico
Qualità della vita: Total HPES symptom scale (< meglio) miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importa- nte	non importante ^a	serio ^b	serio ^d	nessuno	19	59	-	MD +12.3 (2.8-21.8)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,d}	Critico

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Trans Con PTH	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Eventi avversi correlati all'ipercalcemia o ipocalcemia (visite urgenti o ospedalizzazioni) (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	2/21 (9.5%)	4/61 (6.6%)	RR 1.45 (0.29-7.38)	+30/1000 (da -47 a +417)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Critico
Eventi avversi: N pazienti con ipocalcemia (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	serio ^c	nessuno	9/21 (42.9%)	6/61 (9.8%)	RR 4.36 (1.76-10.78)	+330/1000 (75-982)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	Critico

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Calcitriolo e calcio carbonato	Trans Con PTH	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Eventi avversi: N pazienti con parestesia (Khan 2022)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	3/21 (14.3%)	11/61 (18.0%)	RR 0.79 (0.24-2.57)	-38/1000 (da -137 a +283)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,e}	Critico
Eventi avversi: N pazienti con spasmi muscolari (Khan 2022)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	3/21 (14.3%)	7/61 (11.5%)	RR 1.24 (0.35-4.38)	+28/1000 (da -75 a +388)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,e}	Critico

IC: intervallo di confidenza; **MD:** differenza media; **RR:** rischio relativo

Spiegazioni

^a Non applicabile poichè è presente un solo studio nell'analisi dei dati

^b Abbassato di un livello per *indirectness* poichè lo studio include sia pazienti con ipoPTH post-chirurgico che altri tipi di ipoPTH e poichè riporta in generale l'assunzione di calcio (non specifico per il calcio carbonato) e calcitriolo o alfacalcidolo

^c Abbassato di un livello per imprecisione per basso numero di eventi e di partecipanti (OIS non raggiunto)

^d Abbassato di un livello per imprecisione per basso numero di partecipanti

^e Abbassato di 2 livelli per imprecisione per basso numero di eventi e di partecipanti (OIS non raggiunto) e per ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto.

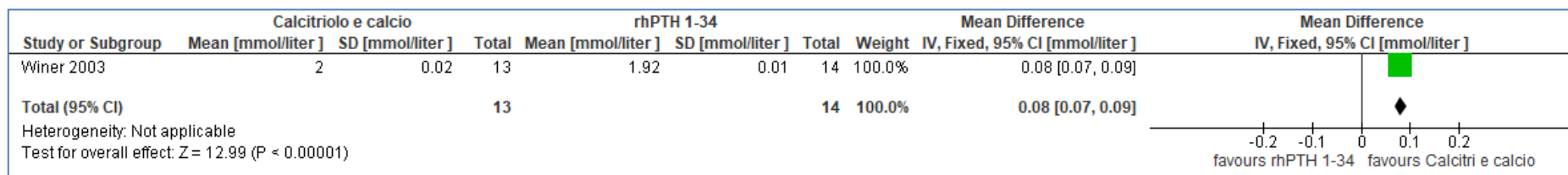
Bibliografia

1. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. J Bone Miner Res 2023, 38: 14-25. [DOI: 10.1002/jbmr.4726](https://doi.org/10.1002/jbmr.4726).

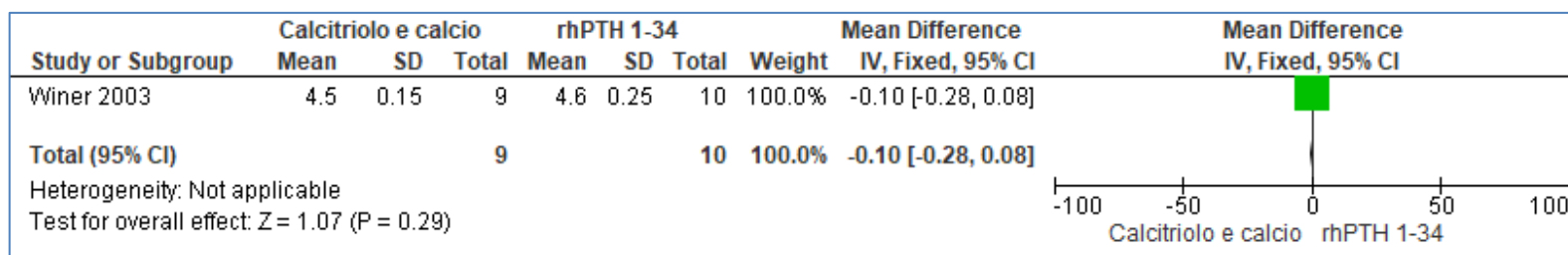
10.10. Appendice 10. *Forest plot* delle metanalisi effettuate per esito

Confronto: calcitriolo e calcio (non definito) vs l'aggiunta di teriparatide (rhPTH 1-34) (Winer et al. 2003)

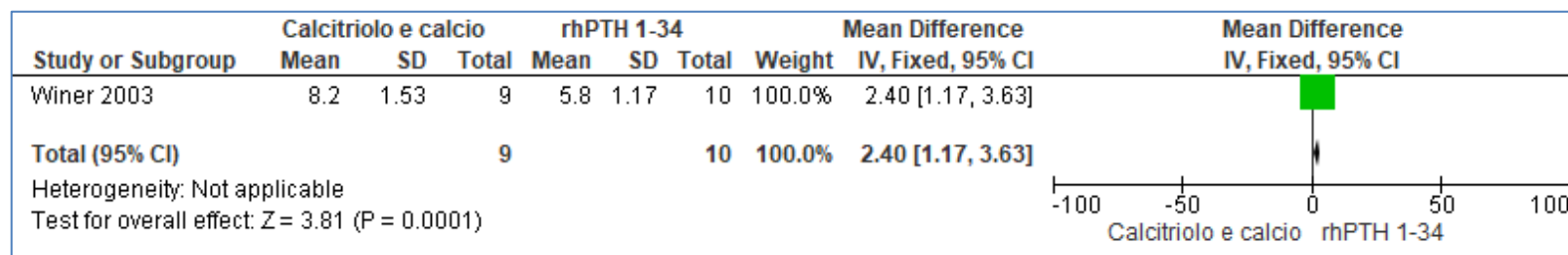
Calcemia (livelli medi) (> meglio); valori normali: 2.05–2.5 mmol/L (*follow-up* 3 anni)



Fosfatemia (livelli medi) (< meglio) mg/dL; valori normali 0.7–1.4 mmol/L (*follow-up* 3 anni)

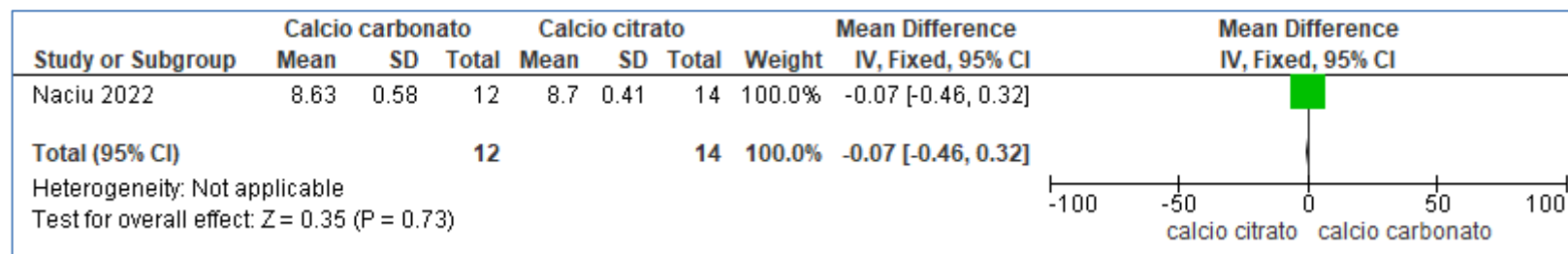


Escrezione urinaria media di calcio (< meglio); valori normali: 1.25–6.25 mmol/24 (*follow-up* 3 anni)

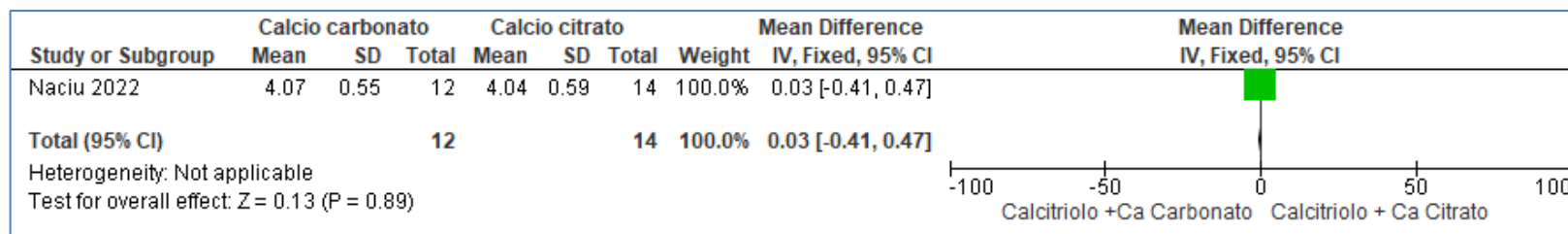


Confronto: calcio carbonato vs calcio citrato (Naciu 2022)

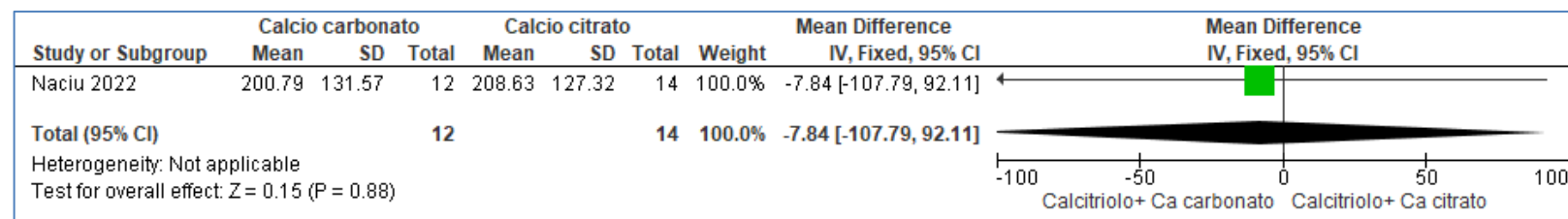
Calcemia (livelli medi) (> meglio); valori normali 8.4-10.2 mg/dL; (*follow-up* 4 settimane)



Fosfatemia (livelli medi) (< meglio) mg/dL; (*follow-up* medio 4 settimane)

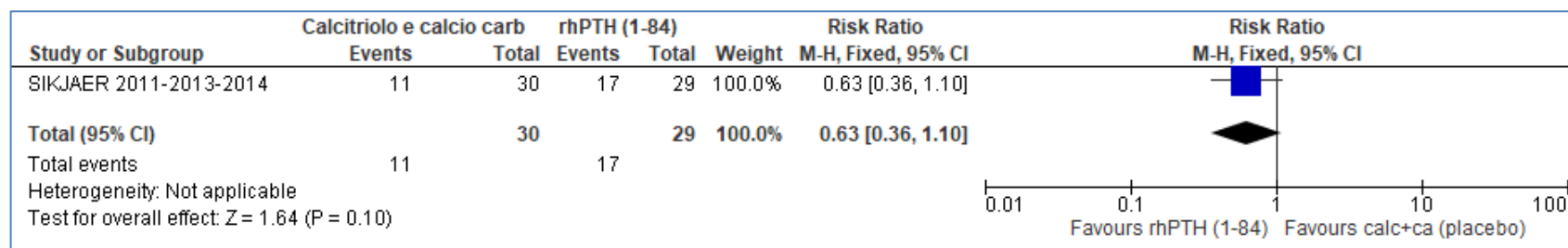


Escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore (< meglio); (*follow up* medio 4 settimane)

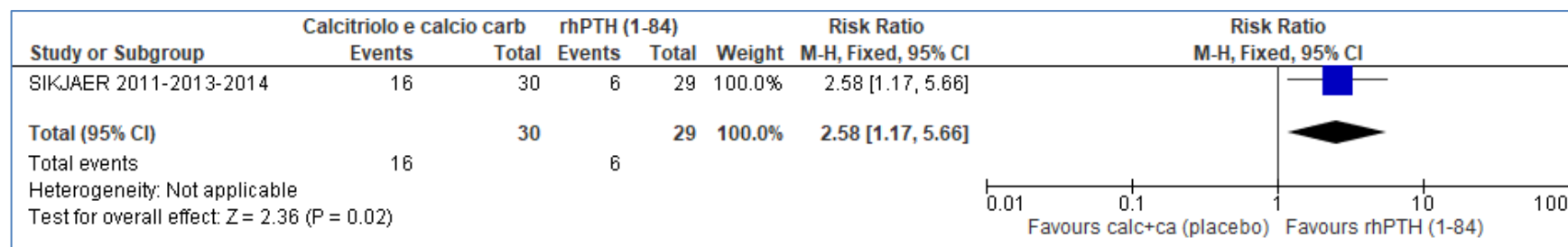


Confronto: calcitriolo+ calcio carbonato vs l'aggiunta di rhPTH (1-84) (REPLACE e Sikjaer)

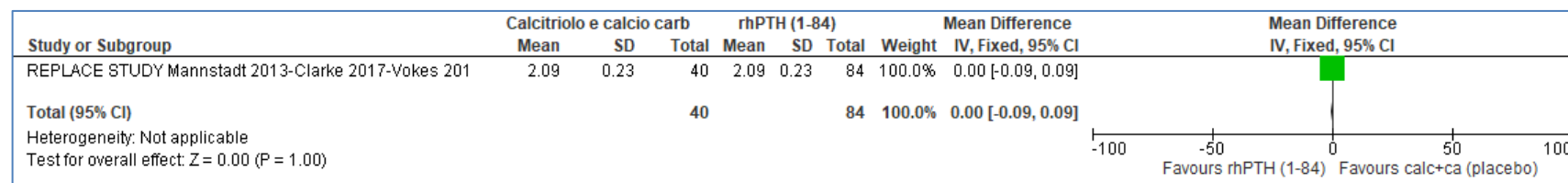
Pazienti normocalcemici alla fine del trattamento (6 mesi di *follow-up*); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L



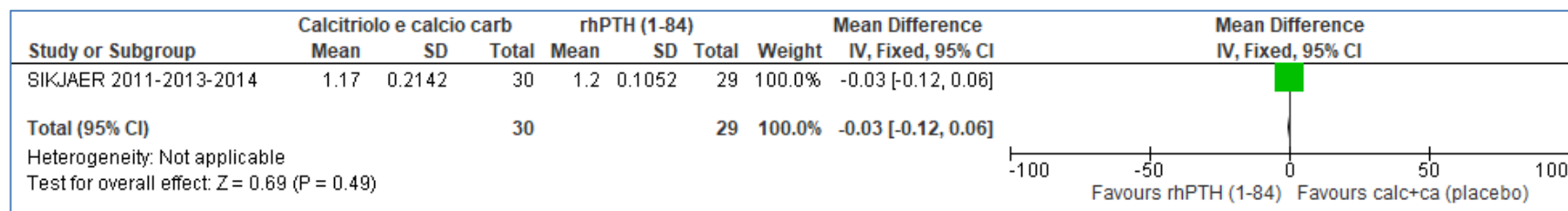
Pazienti ipocalcemici alla fine del trattamento (6 mesi di *follow-up*); $\text{Ca}^{2+} < 1.18$ mmol/L



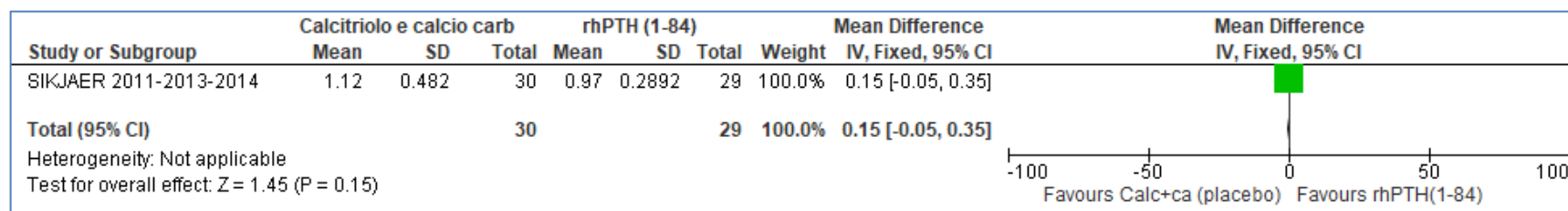
Livelli medi di calcemia (> meglio); mmol/L



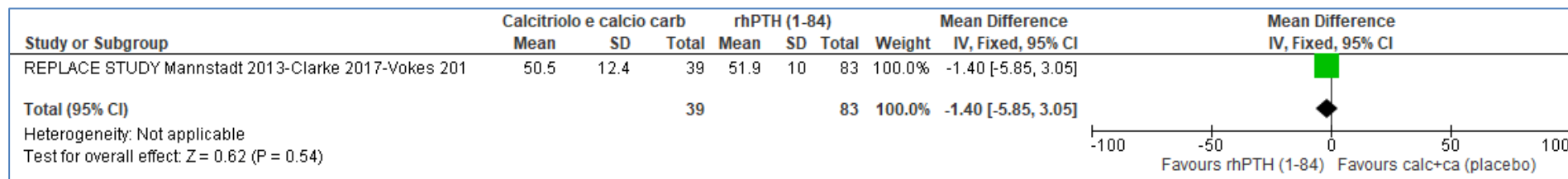
Livelli medi di calcio ionizzato a 6 mesi di *follow-up* (> meglio); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L



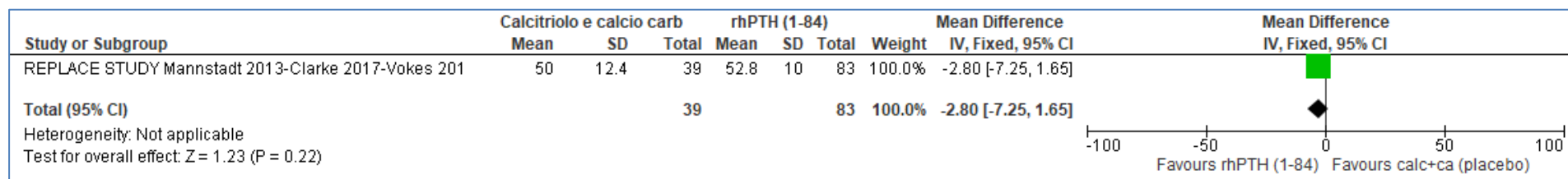
Livelli medi di fosfatemia (< meglio) (mmol/L) Sikjaer 2011-2013-2014; valori di riferimento: 0.76–1.41 mmol/L



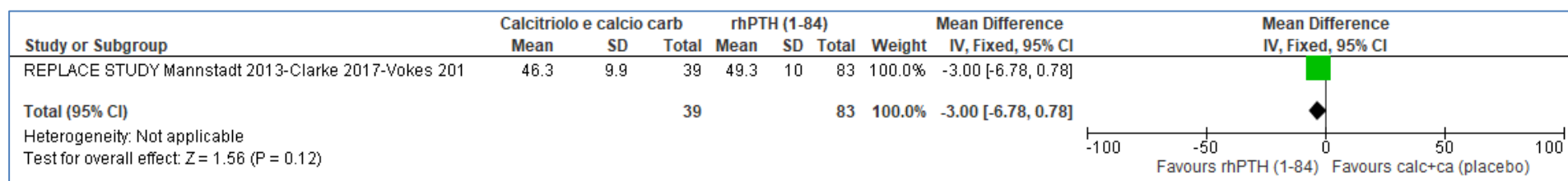
MCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



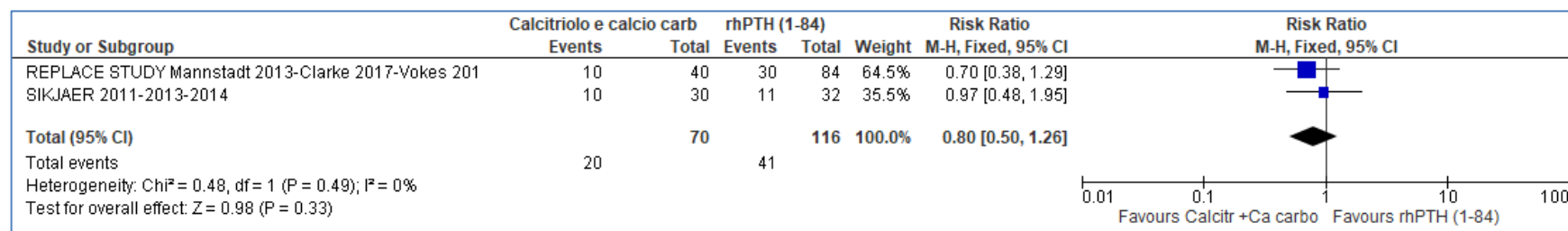
Salute mentale (MH) Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



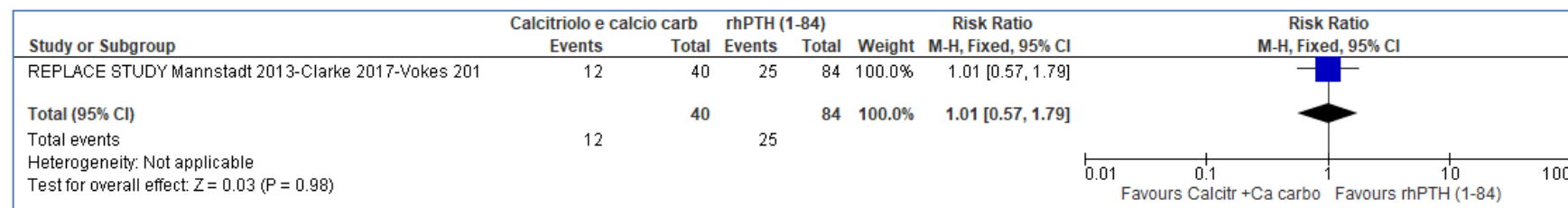
PCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



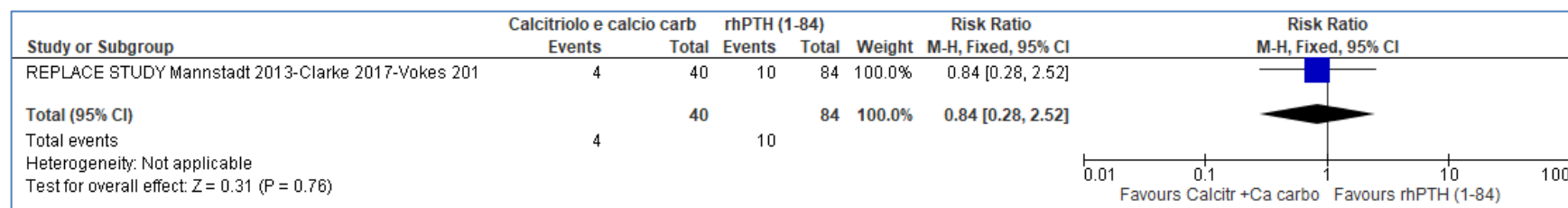
Alterazioni neuro-muscolari: parestesie



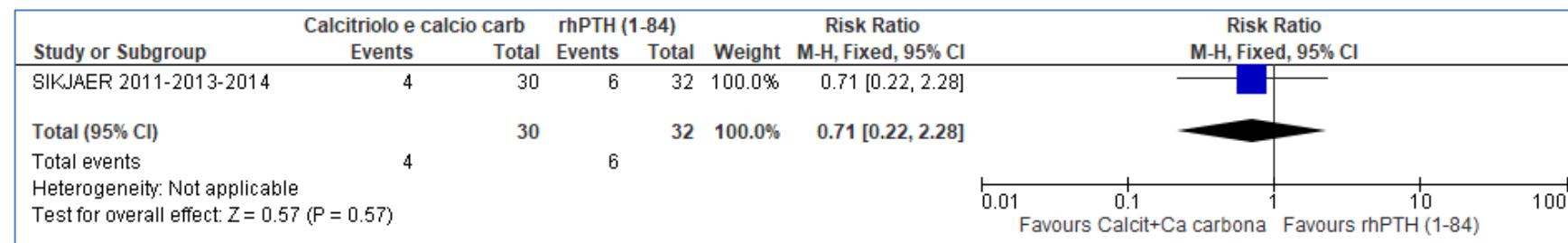
Alterazioni neuro-muscolari: spasmi



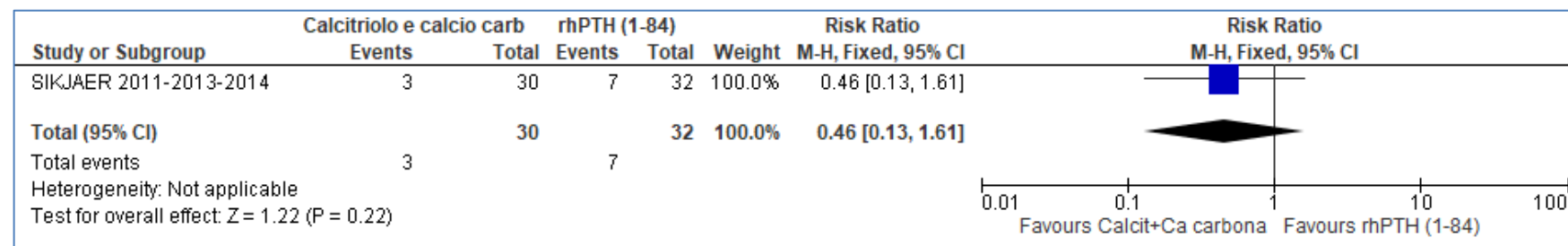
Alterazioni neuro-muscolari: tetania



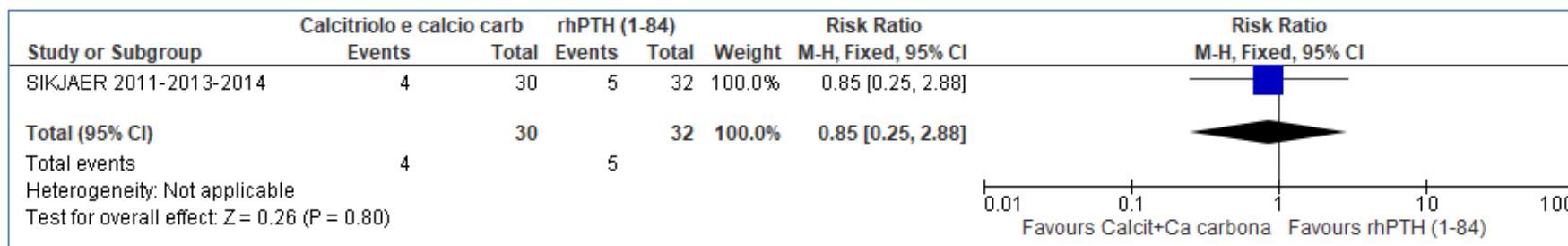
Astenia (qualità della vita)



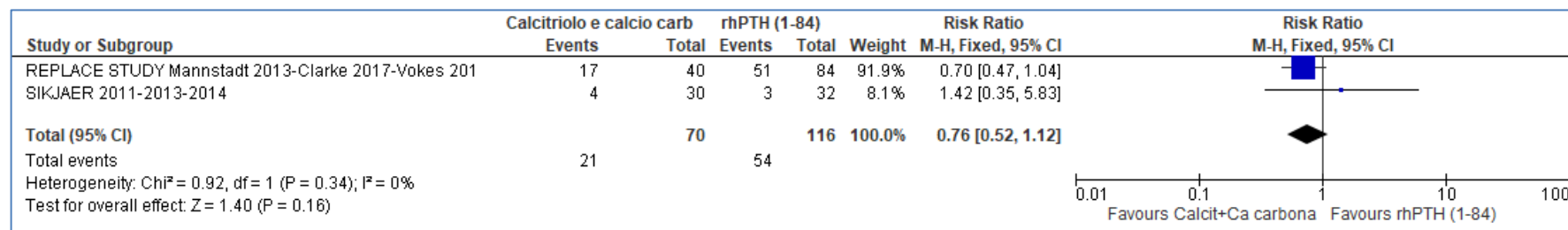
Alterazioni cardio-vascolari



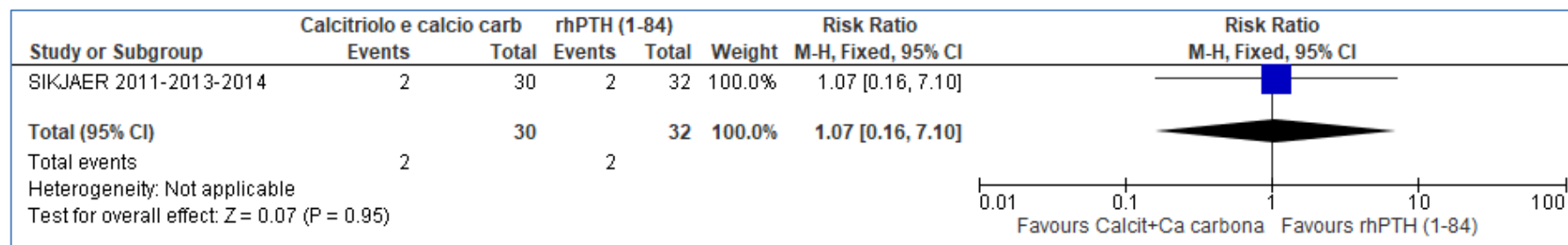
Alterazioni mentali e dell'umore



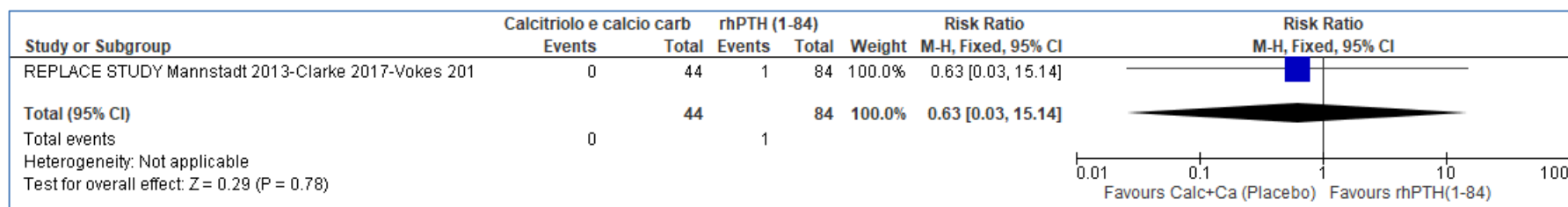
Alterazioni gastro-intestinali



Alterazioni renali

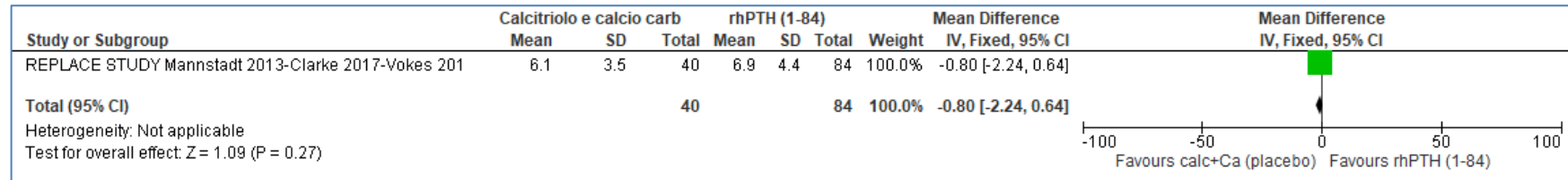


Ospedalizzazione per ipercalcemia



Confronto: calcitriolo e calcio vs TransCon PTH (Palopegteriparatide)- studio PaTHway

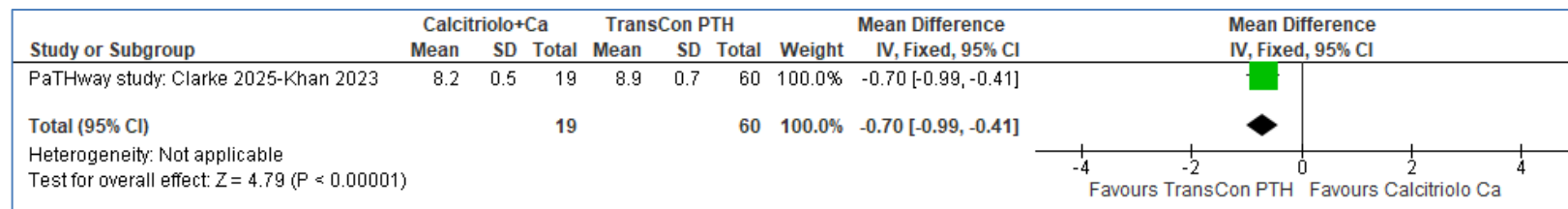
Normalizzazione biochimica: numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia - *follow up*: 26 settimane (Clarke 2025)



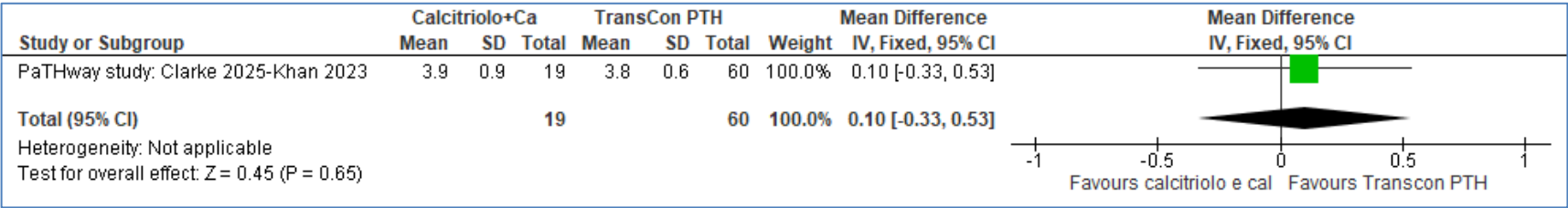
Normalizzazione biochimica: numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia corretti per albumina (8.3–10.6 mg/dL (2.07–2.64 mmol/L) – *follow-up*: 26 settimane (Khan 2022)



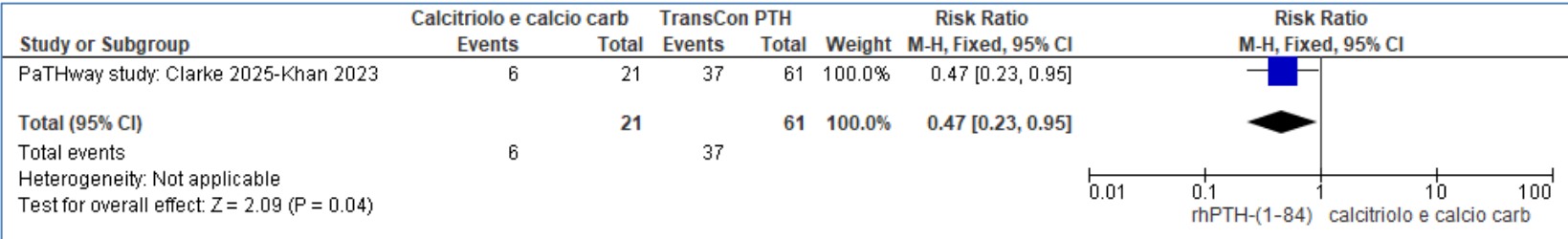
Livelli di calcemia corretti per albumina (mg/dL) (> meglio) - *follow-up*: 26 settimane (Clarke 2025)



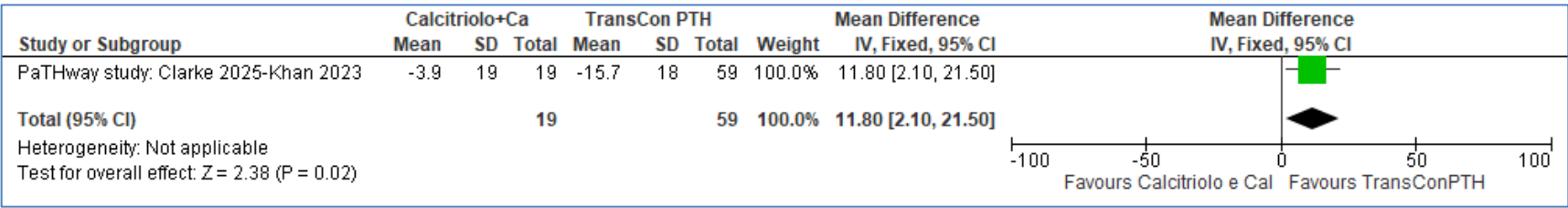
Livelli di fosfatemia mg/dL) (< meglio) - follow-up: 26 settimane (Clarke 2025)



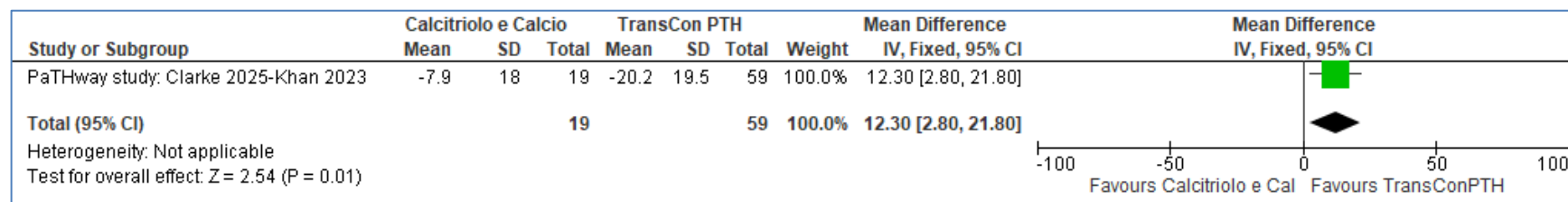
Numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di escrezione urinaria di calcio nelle 24-ore (≤ 250 mg/24h)



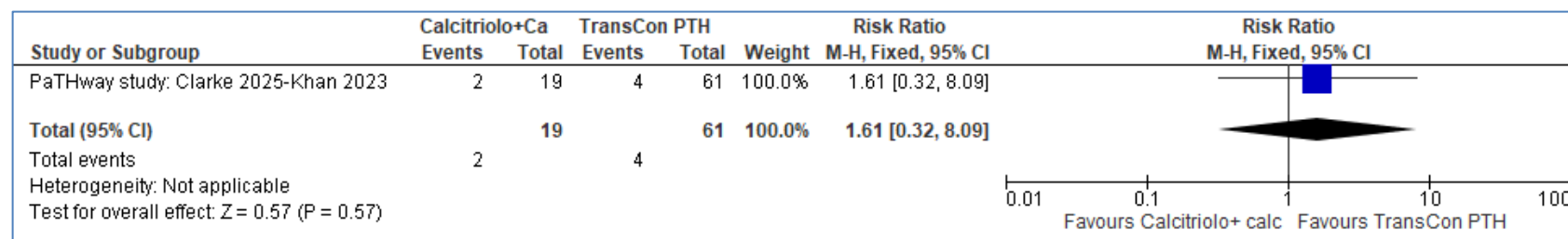
Qualità della vita: Total HPES (patient experience scale) impact scale (< meglio) - Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)



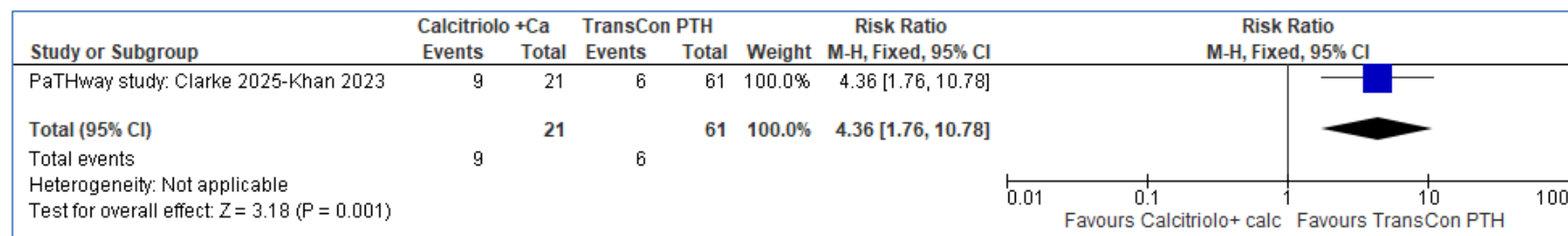
Qualità della vita: Total HPES (*patient experience scale*) symptom scale (< meglio) - Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)



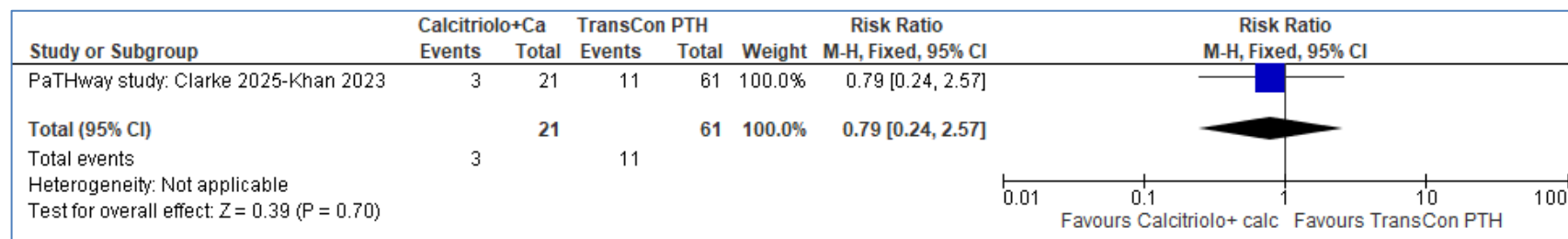
Eventi avversi correlati all'ipercalcemia o ipocalcemia (visite urgenti o ospedalizzazioni) (Khan 2022)



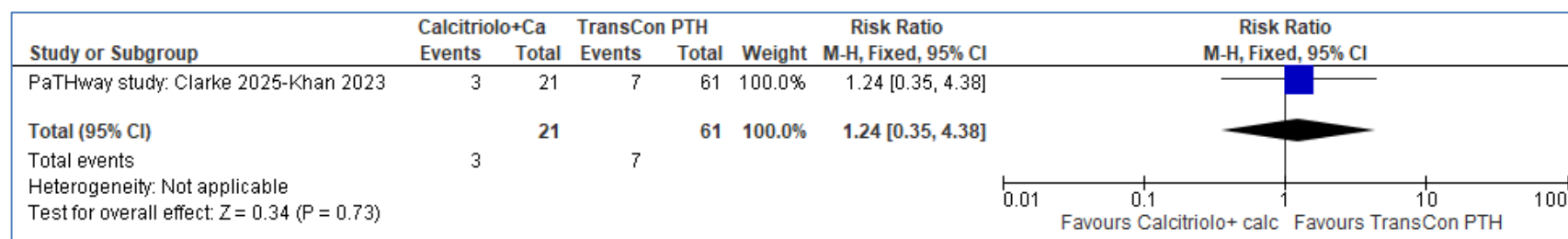
Eventi avversi: N pazienti con ipocalcemia (Khan 2022)



Eventi avversi: N pazienti con parestesia (Khan 2022)



Eventi avversi: N pazienti con spasmi muscolari (Khan 2022)



10.11. Appendice 11. Report di valutazione economica

10.11.1. Metodi

Revisione della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione terapeutica del paziente adulto con ipoPTH persistente o acquisito, incluse donne in gravidanza e allattamento, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia..

La revisione è stata condotta selezionando le parole chiave più appropriate, per identificare le principali pubblicazioni scientifiche nazionali e internazionali. Le stringhe di ricerca sono state lanciate nei seguenti *database* scientifici:

- *Cochrane Library*;
- *MedLine*;
- *Embase*;
- *Web of Science*.

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un paziente adulto con ipoPTH cronico, incluse donne in gravidanza e allattamento.

Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi che consentono di risalire al costo annuale dei trattamenti.

Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;

- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;
- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

Processo di screening

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening*, in cui gli articoli precedentemente inclusi sono stati valutati in *full text*.

Analisi economica

Al fine di individuare i parametri utili alla costruzione del processo di gestione terapeutica del paziente adulto affetto da ipoPTH cronico, incluse donne in gravidanza e allattamento, è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici del percorso di presa in carica, tra cui:

- il numero e la tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per la somministrazione della terapia, nonché la tempistica media di somministrazione;
- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'**inquadramento iniziale** e, su base annuale, per il ***follow-up*** del paziente sottoposto a terapia farmacologica;
- inoltre, è stata indagata la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi, operanti nel *setting* assistenziale italiano. Al fine di informare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nell'indagine e rendere le stime compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Oltre alla prospettiva del SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quella della collettività, giustificando l'indagine sul supporto offerto dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi e dell'impatto di tale supporto in termini di risorse assorbite.

Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'Activity Based Costing (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera quattro macro-categorie di risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti sanitari necessari per l'inquadramento iniziale del paziente;
- costi diretti sanitari sostenuti per l'erogazione dei trattamenti farmacologici;
- costi diretti sanitari associati all'erogazione della terapia, in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente, stratificato per uomo, donna in gravidanza e donna in menopausa.

10.11.2. Risultati

10.11.2.1. Revisione di letteratura

La ricerca bibliografica ha identificato complessivamente 347 articoli, di cui 54 duplicati. Dopo la valutazione dei titoli, 39 articoli sono stati selezionati per la fase successiva. Tra questi, 2 sono risultati idonei in seguito allo *screening* degli *abstract* e, infine, soltanto 1 studio è stato incluso dopo la lettura del *full text*.

In Chen et al (2019) (2) è stato condotto uno studio multi-centrico nel *setting* nordamericano ed europeo, comprendente 614 adulti con ipoPTH cronico ed è stato stimato il costo annuale dei trattamenti. I risultati mostrano che il 90.7% dei pazienti ha avuto almeno un contatto con il sistema sanitario per la gestione della malattia: l'87.8% si è sottoposto a visite ambulatoriali, il 41.0% ha avuto almeno un accesso in Pronto Soccorso e il 19.5% è stato ricoverato.

Tra i pazienti che hanno richiesto servizi sanitari, la frequenza media è stata di 3.3 visite ambulatoriali all'anno (di cui 2.8 per la gestione diretta dell'ipoPTH), 2.4 accessi in Pronto Soccorso e 1.5 ricoveri, con una degenza mediana di 4.5 giorni per episodio di ospedalizzazione.

Il confronto tra pazienti adeguatamente controllati (AC) e non adeguatamente controllati (NAC, pari al 28.0% del campione) ha evidenziato differenze significative: nei pazienti NAC, la percentuale di coloro che hanno necessitato di almeno un ricovero è stata del 27.9% rispetto al 16.3% degli AC, con una media di 0.5 vs 0.2 ricoveri/anno. Il 47.7% e il 38.5% dei NAC e degli AC, rispettivamente, ha necessitato di accessi in Pronto Soccorso, con una frequenza media di 1.2 vs 0.9 accessi/anno; anche quelli dovuti a complicanze sono risultati più frequenti (0.2 vs 0.1/anno). Le visite ambulatoriali sono state in media 3.6 nei NAC rispetto a 2.6 negli AC, con più appuntamenti sia per la gestione della malattia (2.9 vs 2.3) sia per complicanze (0.5 vs 0.2).

Oltre all'endocrinologo, nella presa in carico sono stati coinvolti diversi specialisti: nefrologo (17.9% dei pazienti), oculista (15.5%), psichiatra (12.7%), cardiologo (12.4%) e neurologo (11.9%).

Complessivamente, i dati evidenziano che l'ipoPTH cronico è associato a un notevole carico assistenziale, con maggiori costi associati ai pazienti NAC.

10.11.2.2. Analisi economica

L'analisi economica è stata condotta considerando due quesiti PICO finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili per l'ipoPTH post-chirurgico in età adulta. Nel primo quesito, la

popolazione di riferimento è costituita da soggetti adulti (≥ 18 anni), di entrambi i sessi e differenziando le donne in gravidanza e menopausa, affetti da ipoPTH post-chirurgico persistente da oltre dodici mesi. Il secondo PICO è invece focalizzato sul *follow-up* di donne in gravidanza e in allattamento, con particolare attenzione al primo mese del neonato, al fine di valutare le specifiche esigenze cliniche in questa popolazione.

10.11.2.2.1. Driver di costo

La tabella 1 riporta i costi unitari dei principi attivi impiegati nella gestione dell'ipoPTH e, con le relative fonti di riferimento. I derivati della vitamina D (calcitriolo, alfa-calcidiolo, colecalciferolo e calcifediolo) presentano costi molto variabili: si passa da valori contenuti per colecalciferolo (€ 0.00012/UI) e calcifediolo (€ 0.00007/UI) a prezzi unitari più elevati per le forme attive calcitriolo (€ 0.49/ μ g) e alfacalcidiolo (€ 0.48/ μ g), tutti inclusi nella Lista di trasparenza AIFA - Classe A. I sali minerali (magnesio e calcio citrato) risultano reperibili come farmaci da banco e hanno costi trascurabili, mentre il calcio carbonato è rimborsabile con prezzo nullo nella lista di trasparenza. Diversa la situazione per le terapie con analoghi del paratormone: il teriparatide (rhPTH 1-34) ha un costo di € 0.43/mg (Classe A), mentre le formulazioni più recenti, Palopegteriparatide (€ 9.92/ μ g) e rhPTH 1-84 (€ 10.47/ μ g), presentano costi nettamente superiori, regolati da determine regionali.

Tabella 1		
Costi unitari dei principi attivi impiegati		
Molecola	Costo unitario	Fonte
Calcitriolo (μ g)	€ 0.49	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)
Calcio carbonato (μ g)	€ 0.00015	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)
Alfa-calcidiolo (μ g)	€ 0.48	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)
Calcio citrato (μ g)	€ 0.00016	Farmaco OTC (4)
Magnesio (μ g)	€ 0.00006	Farmaco OTC (5)
Teriparatide (rhPTH 1-34) (μ g)	€ 0.43	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)
Palopegteriparatide (μ g)	€ 9.92	Determina Servizio Sanitario Regionale Azienda

		Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (6)
Paratormone ricombinante (rhPTH 1-84) (µg)	€ 10.47	Determina Servizio Sanitario Regionale Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (7)
Colecalciferolo (UI)	€ 0.00012	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)
Calcifediolo (UI)	€ 0.00007	Lista trasparenza AIFA - Classe A (3)

L'individuazione delle procedure a cui il paziente si sottopone per la gestione dell'ipoPTH è avvenuta tramite la somministrazione di un questionario a un *panel* di clinici esperti della patologia oggetto di indagine. La tabella 2 riporta le tariffe relative agli esami di laboratorio di più frequente impiego nella pratica clinica per la diagnosi e il monitoraggio della condizione clinica dei pazienti, comprendendo sia esami di base (ad esempio glicemia, emocromo, elettroliti) sia indagini più specifiche come PTH, vitamina D e marcatori di *turn-over* osseo, nonché le tariffe per esami strumentali e visite specialistiche (3), che spaziano da indagini di primo livello (visita generale, elettrocardiogramma, ecografie) fino a esami di secondo livello (densitometria ossea, risonanza magnetica del collo).

Tabella 2 Tariffe per prestazioni di laboratorio, esami strumentali e visite (fonte Lista Prestazioni Ambulatoriali 2017, 3)		
Codice	Prestazione di laboratorio	Costo
90.05.1	Albumina	€ 0.90
90.53.5	Anticorpi anti-recettore del TSH	€ 13.75
90.53.D	Anticorpi anti-transglutaminasi	€ 7.65
69706	Calcio totale	€ 0.95
90.11.7	Calcio ionizzato (calcolo diretto)	€ 6.00
90.13.C	Colesterolo LDL (determinazione diretta)	€ 1.75
90.15.2	Corticotropina (ACTH)	€ 7.20
90.16.3	Creatinina	€ 1.10
90.16.4	Creatinina <i>clearance</i>	€ 1.90

90.38.4	Elettroforesi siero-proteine	€ 2.85
90.62.2	Emocromo	€ 2.30
90.44.3	Esame urine	€ 2.55
90.23.5	Fosfatasi alcalina	€ 1.05
90.24.1	Fosfatasi alcalina isoenzima osseo	€ 12.90
90.24.3	Fosfato	€ 1.00
90.27.1	Glicemia	€ 1.17
90.32.5	Magnesio	€ 1.10
90.37.4	Potassio	€ 1.00
90.35.5	PTH (molecola intatta)	€ 5.95
90.40.4	Sodio	€ 0.85
90.41.6	Telopeptide C-terminale del collagene tipo 1 (CTX)	€ 18.90
90.44.6	Vitamina D (25 OH)	€ 11.15
Codice	Esami strumentali	Costo
89.52	Elettrocardiogramma	€ 11.60
88.71.4	Ecografia del collo (DRG Regione Piemonte)	€ 28.40
88.74.1	Ecografia dell'addome superiore	€ 44.95
88.75.1	Ecografia dell'addome inferiore	€ 37.80
88.99.6	Densitometria ossea (DXA vertebrale)	€ 34.10
88.99.7	Densitometria ossea (DXA femorale)	€ 34.10
87.22	Rx colonna cervicale	€ 18.05
88.91.7	RM del collo senza e con MdC	€ 187.10
Codice	Visite mediche	Costo
89.7	Prima visita generale	€ 22.00
89.1	Visita di controllo generale	€ 16.20

La tabella 3 presenta i costi orari dei professionisti sanitari coinvolti nell'erogazione dei trattamenti oggetto di analisi, con dettaglio per medico specialista e infermiere, sulla base delle tariffe dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (9).

Tabella 3 Costo professionisti sanitari (fonte ARAN 2022, 9)		
Figura professionale	Tariffa oraria	Tariffa/minuto
Medico specialista	€ 41.55	€ 0.69
Infermiere	€ 16.08	€ 0.27

Infine, la tabella 4 mostra la stima della retribuzione oraria *pro-capite* media, al fine di valorizzare le perdite di produttività dei *care-giver*, calcolata a partire dalla retribuzione oraria media per classe lavorativa e dalla distribuzione percentuale dei *care-giver* nelle diverse categorie occupazionali, fornendo una stima del costo sociale indiretto legato all'assistenza.

Tabella 4 Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione <i>care-giver</i> tra le classi lavorative (fonte: <i>Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2025</i>, 10)			
Figura professionale	Retribuzione annuale	Retribuzione oraria	% <i>care-giver</i> per classe
Dirigente	€ 106 606	€ 51.25	1.10%
<i>Manager</i> (livello intermedio)	€ 56 746	€ 27.28	4.40%
Impiegato	€ 33 358	€ 16.04	39.20%
Operaio/Apprendista	€ 27 266	€ 13.11	55.20%
Perdita media di produttività oraria			€ 15.29
Perdita media di produttività al minuto			€ 0.25

10.11.2.2.2. Risultati PICO 1

10.11.2.2.2.1. Inquadramento iniziale

L'inquadramento iniziale dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico comporta l'utilizzo di un insieme articolato di risorse sanitarie, che spaziano dal coinvolgimento di professionisti a esami di laboratorio, strumentali e indagini per la valutazione delle comorbidità.

La tabella 5 mostra i professionisti sanitari coinvolti nella fase diagnostica.

Tabella 5			
Professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi			
Professionisti	Frequenza	Durata media (minuti)	Costo
Endocrinologo	1.769	29.64	€ 36.32
Infermiere	1.000	11.11	€ 2.98
Chirurgo generale	0.100	40.00	€ 2.77
Ginecologo	0.050	20.00	€ 0.69
Cardiologo	0.050	15.00	€ 0.52
Psichiatra	0.025	20.00	€ 0.35
Genetista	0.005	60.00	€ 0.21
Totale			€ 43.84

L'endocrinologo rappresenta la figura centrale, con una frequenza media di 1.77 visite e un costo stimato di € 36.32, seguito dall'infermiere (11 minuti di attività media, 2,98 €). Sono coinvolti, seppur in misura minore, altri specialisti, come chirurgo generale, ginecologo, cardiologo, psichiatra e genetista. Complessivamente, i costi professionali per questa fase ammontano a 43.84 €.

La tabella 6 riporta i principali esami di laboratorio impiegati per la diagnosi. Tra i più ricorrenti figurano la calcemia totale (2.69 determinazioni/anno), la fosfatemia (2.69) e l'albuminemia (2.63), con costi unitari contenuti. Tuttavia, esami più specifici, come il dosaggio della vitamina D (€ 15.68) e del PTH (€ 9.11) incidono maggiormente sulla stima di costo totale, pari a € 65.60.

Tabella 6 Esami di laboratorio nella diagnosi		
Esame	Frequenza	Costo
Calcemia totale	2.69	€ 2.55
Calcemia ionizzata	1.56	€ 9.38
Calciuria	1.50	€ 3.83
Fosfatemia	2.69	€ 2.69
Fosfaturia	1.08	€ 2.75
Albuminemia	2.63	€ 2.36
Elettroforesi proteine sieriche	0.79	€ 2.26
Creatininemia	1.75	€ 1.93
Creatininuria	1.25	€ 2.38
25OH-vitamina D	1.41	€ 15.68
PTH	1.53	€ 9.11
Fosfatasi alcalina	1.03	€ 1.08
Magnesiemia	1.66	€ 1.82
Anticorpi anti-transglutaminasi (reflex)	0.43	€ 3.32
Emocromo	1.02	€ 2.35
Sodiemia	1.09	€ 0.93
Potassiemia	1.09	€ 1.09
Totale		€ 65.50

La tabella 7 sintetizza l'impiego di esami strumentali nella diagnosi. L'ECG (1.04 esecuzioni, € 12.01) e l'ecografia del collo (0.43 esecuzioni, € 12.31) costituiscono le indagini più frequenti, mentre l'ecografia addominale è meno utilizzata. Il costo medio degli esami di laboratorio per la diagnosi è pari a € 25.44.

Tabella 7 Esami strumentali eseguiti in corso di diagnosi		
Esame	N. esecuzioni	Costo
ECG	1.04	€ 12.01
Ecografia collo	0.43	€ 12.31
Ecografia addome	0.03	€ 1.12
Totale		€ 25.44

La tabella 8 mostra l'elenco delle valutazioni necessarie a identificare comorbidità e complicanze, comprendendo sia esami di laboratorio che indagini strumentali. Le determinazioni ormonali (TSH *reflex*, ACTH, cortisolo) e i marcatori di *turn-over* osseo (fosfatasi alcalina ossea, CTX) hanno un costo medio complessivo di € 35.35. Gli esami strumentali rappresentano invece la componente più onerosa: l'ecografia renale (€ 38.98) e la risonanza magnetica cranica (€ 53.79) incidono in maniera rilevante, portando il totale di questa sezione a € 144.29.

Tabella 8 Valutazione iniziale delle comorbidità e delle complicanze		
Esame laboratorio	N. esecuzioni	Costo
ACTH	0.34	€ 7.20
Citrato urinario	0.46	€ 0.48
Cortisolemia	0.34	€ 0.37
Cortisoluria	0.12	€ 0.22
CTX	0.46	€ 6.30
Fosfatasi alcalina ossea	0.59	€ 4.53
GH	0.12	€ 1.30
IGF-1	0.12	€ 0.69
Ossalato urinario	0.46	€ 0.50
TSH <i>reflex</i>	1.36	€ 13.75

Totale		€ 35.35
Esami strumentali e visite	N. esecuzioni	Costo
Ecografia renale	1.03	€ 38.98
Densitometria ossea	0.52	€ 35.69
Radiografia rachide	0.49	€ 8.77
Valutazione neuro-psicologica	0.63	€ 13.93
RM cranio	0.29	€ 53.79
Rx addome diretto	0.32	€ 6.13
Totale		€ 157.29

Infine, la tabella 9 sintetizza i costi complessivi dell'inquadramento iniziale. Il peso maggiore è attribuito alla valutazione di comorbidità e complicanze (€ 192.65). Sommando tutte le voci, il costo medio dell'inquadramento iniziale è stimato pari a € 327.43 per paziente.

Tabella 9	
Totale costo inquadramento diagnostico iniziale	
Costo diagnosi	
Professionisti sanitari coinvolti	€ 43.84
Esami di laboratorio	€ 65.50
Esami strumentali	€ 25.44
Totale diagnosi	€ 134.78
Valutazione comorbidità e complicanze	
Esami laboratorio	€ 35.35
Esami strumentali	€ 157.29
Totale comorbidità e complicanze	€ 192.65
Totale inquadramento	€ 327.43

10.11.2.2.2.2. *Trattamento farmacologico*

La tabella 10 riporta il costo annuale dei trattamenti farmacologici impiegati nell'ipoPTH post-chirurgico. I farmaci convenzionali, come calcitriolo (costo medio annuo € 240.55) e calcio carbonato (€ 94.52), rappresentano la base della terapia e hanno un impatto economico contenuto. I comparatori, come alfa-calcidiolo (€ 202.92) e calcio citrato (€ 89.21), presentano costi analoghi o lievemente inferiori.

Accanto a questi, vengono impiegati trattamenti supplementari a basso costo, tra cui magnesio (€ 35.24), colecalciferolo (€ 66.20) e calcifediolo (€ 10.25).

Al contrario, l'introduzione degli analoghi del PTH determina un incremento molto rilevante della spesa sanitaria: il teriparatide (rhPTH 1-34) ha un costo medio annuo superiore a € 5000 annui, il paratormone ricombinante 1-84 (rhPTH 1-84) arriva a circa € 39 000, mentre il Palopegteriparatide supera i € 30 000.

Per le terapie convenzionali il costo annuale pesato è pari a € 240.55, mentre per i comparatori il peso economico risulta nettamente superiore, raggiungendo € 894.

Tabella 10					
Costo trattamenti farmacologici					
	Posologia /min-max)	% Sostituzione	Costo		
			Giornaliero medio (min-max)	Annuale medio (min-max)	Annuale Pesato
Intervento					
Calcitriolo	0.80 µg/die (0.40-1.80)	90.17%	€ 0.39 (0.19-0.87)	€ 141.26 (70.91-319.06)	€ 240.55
Calcio carbonato	1718.75 mg/die (600-3600)	75.67%	€ 0.26 (0.09-0.54)	€ 94.52 (33-197.98)	
Comparatori sostitutivi					
Alfa-calcidiolo (sostituzione del calcitriolo)	1.15 µg/die (0.43-3.27)	9.83%	€ 0.56 (0.21-1.58)	€ 202.92 (76.20-577.46)	

Calcio citrato (sostituzione del carbonato)	1539.29 mg/die (538-2654)	24.33%	€ 0.24 (0.09-0.42)	€ 89.21 (31.21-153.80)		
Altri comparatori						
	Posologia (min-max)	Durata terapia (mesi)	% Utilizzo	Costo		
				Giornaliero medio (min-max)	Annuale medio (min-max)	Annuale Pesato
Magnesio	2043.33 mg/die (1463-3602)	9.13	25.7%	€ 0.13 (0.09-0.23)	€ 35.24 (25.23-62.12)	€ 894.49
Colecalciferolo	1580.33 UI/die (843-2893)	40.29	50.7%	€ 0.18 (0.10-0.34)	€ 66.20 (35.31-121.18)	
Calcifediolo	516.33 µg/die (414-1270)	9.00	13.9%	€ 0.04 (0.03-0.09)	€ 10.25 (0.13-0.39)	
Teriparatide (rhPTH 1-34)	33.33 µg/die (20-44)	18.86	8.45%	€ 14.28 (8.57-19.04)	€ 5141.83 (3085.10-6855.78)	
PaloPeg- Teriparatide	17.17 µg/die (13-28)	6.00	1.10%	€ 170.29 (126.98-277.76)	€ 30 652.8	
Paratormone ricombinante (rhPTH 1-84)	31.25 µg/die (19-50)	4.00	0.20%	€ 327.19 (196.31-523.50)	€ 39 262.5	

10.11.2.2.2.3. *Follow-up*

Il *follow-up* dei pazienti comporta un impiego differenziato di risorse sanitarie in base al sesso e alla condizione fisiologica.

La tabella 11 evidenzia come negli uomini e nelle donne in età fertile il costo sia di € 85.17, guidato dalle visite endocrinologiche (€ 61.93), mentre nelle donne in menopausa il costo complessivo sia di € 64.18, con un contributo bilanciato tra endocrinologo (€ 30.54), cardiologo (€ 7.45) e ginecologo (€ 6.69), a testimonianza di un monitoraggio meno intensivo.

Tabella 11			
Professionisti sanitari coinvolti nel <i>follow-up</i>			
Professionista	Frequenza/anno	Durata media (minuti)	Costo
Uomini e donne in età fertile			
Endocrinologo	3.5	25.8	€ 61.93
Infermiere	1.1	13.0	€ 3.87
Oculista	0.6	16.1	€ 6.29
Cardiologo	0.6	15.6	€ 6.55
Neurologo	0.4	15.9	€ 4.62
Genetista	0.1	14.0	€ 1.00
Chirurgo generale	0.1	20.0	€ 0.69
Nefrologo	0.01	20.0	€ 0.21
Totale			€ 85.17
Donne in menopausa			
Endocrinologo	1.6	26.7	€ 30.54
Infermiere	1.1	13.5	€ 3.98
Oculista	0.6	19.5	€ 8.23
Cardiologo	0.5	19.5	€ 7.45
Neurologo	0.4	19.1	€ 5.43

Ginecologo	0.6	17.0	€ 6.69
Genetista	0.1	12.2	€ 0.95
Chirurgo generale	0.05	20.0	€ 0.69
Nefrologo	0.01	20.0	€ 0.21
Totale			€ 64.18

Gli esami di laboratorio (tabella 12) mostrano un andamento simile tra uomini e donne in età fertile (€ 39.24) e donne in menopausa (€ 37.00). Gli esami più frequenti includono calcemia, creatininemia, albuminemia, calciuria e PTH, cui si aggiungono i marker ossei (CTX e fosfatasi alcalina ossea).

Tabella 12				
Esami laboratorio nel <i>follow-up</i>				
Esame	Numero/anno		Costo/anno	
	Uomo e donna in età fertile	Donna in menopausa	Uomo e donna in età fertile	Donna in menopausa
Creatininemia	3.86	1.50	€ 4.24	€ 1.65
Creatininuria	0.05	0.05	€ 0.06	€ 0.06
Calcemia totale	4.07	1.71	€ 3.87	€ 1.63
Albuminemia	4.00	1.64	€ 3.60	€ 1.48
Calcemia ionizzata	1.12	1.18	€ 6.69	€ 7.07
Calciuria	1.23	1.29	€ 3.14	€ 3.28
Fosfatemia	1.69	1.71	€ 1.69	€ 1.71
Fosfaturia	1.09	1.17	€ 2.78	€ 2.98
Fosfatasi alcalina	0.84	0.98	€ 0.88	€ 1.03
Fosfatasi alcalina ossea	0.61	0.78	€ 0.64	€ 0.82

PTH	0.81	0.95	€ 4.81	€ 5.68
CTX	0.49	0.69	€ 6.78	€ 9.54
Magnesio	0.05	0.05	€ 0.06	€ 0.06
LDL	0.00	0.02	-	€ 0.03
Totale			€ 39.24	€ 37.00

Gli esami strumentali (tabella 13) risultano associati a un costo simile negli uomini e nelle donne in età fertile (€ 80.26) e nelle donne in menopausa (€ 85.93). Le principali indagini sono rappresentate da ecografia renale e densitometria ossea, con la radiografia del rachide eseguita solo in parte dei pazienti.

Tabella 13 Esami strumentali nel <i>follow-up</i>				
Esame	Numero/anno		Costo/anno	
	Uomo e donna in età fertile	Donna in menopausa	Uomo e donna in età fertile	Donna in menopausa
Ecografia renale	0.89	0.89	€ 33.75	€ 33.75
Densitometria ossea	0.58	0.66	€ 39.70	€ 44.82
Radiografia rachide	0.38	0.41	€ 6.80	€ 7.36
Totale			€ 80.26	€ 85.93

Le visite specialistiche aggiuntive (tabella 14) sono associate a un costo di € 19.18, comune in entrambi i sottogruppi.

Tabella 14 Visite specialistiche nel <i>follow-up</i>		
Prestazione	Frequenza/anno	Costo/anno
Visita oculistica	0.72	€ 11.70
Valutazione neuro-psicologica	0.46	€ 7.48
Totale		€ 19.18

La tabella 15 sintetizza il costo annuale totale del *follow-up*: l'andamento riflette la stessa intensità assistenziale richiesta dagli uomini e donne in età fertile (€ 143.59) e dalle donne in menopausa (€ 120.37).

Tabella 15 Totale costo annuale <i>follow-up</i>		
	Uomo e donna in età fertile	Donna in menopausa
Professionisti sanitari coinvolti nel <i>follow-up</i>	€ 85.36	€ 64.18
Esami laboratorio	€ 39.24	€ 37.00
Esami strumentali	€ 80.26	€ 85.93
Visite specialistiche	€ 19.18	€ 19.18
Totale	€ 223.85	€ 206.85

10.11.2.2.2.4. Costi indiretti

La tabella 16 riassume i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività sostenuta da pazienti e *care-giver*.

Tabella 16		
Costi annuali indiretti		
	Paziente senza complicanze	Paziente con complicanze
Età media (anni)	46.88	48.78
% attuale di occupati	89%	72%
Giorni di lavoro persi/mese per malattia (visite, ricoveri, crisi)	2.20	6.45
Totale	€ 2873.44	€ 6772.69
Giorni di lavoro del <i>care-giver</i> persi ogni mese per assistenza (visite, ricoveri, crisi)	4.2	
% presenza di <i>care-giver</i>	34%	
Totale	€ 2102.42	
Totale costi indiretti	€ 4975.86	€ 8875.11

Nei **pazienti senza complicanze** l'età media è pari a 46.9 anni e la quota di occupati raggiunge l'89%. In questa popolazione, i giorni di lavoro persi per malattia (assenze per visite, ricoveri o crisi) sono stimati in 2.2/mese, con un costo annuale di € 2873.44. A questo si aggiunge l'onere legato all'assistenza fornita dai *care-giver*, presenti nel 34% dei casi, che comporta in media 4.2 giorni/mese di assenza dal lavoro e un costo annuale di € 2102.42. Complessivamente, i costi indiretti ammontano a € 4975.86/paziente/anno.

Nei **pazienti con complicanze** l'età media è leggermente più alta (48.8 anni) e la quota di occupati si riduce al 72%. In questo gruppo, le giornate di lavoro perse per malattia aumentano sensibilmente (6.45/mese), con un costo annuale quasi triplicato rispetto ai pazienti senza complicanze (€ 6772.69). Considerando anche l'impatto dell'assistenza dei *care-giver*, il costo indiretto totale raggiunge € 8875.11/paziente/anno.

Questi risultati evidenziano come la presenza di complicanze comporti un raddoppio dei costi indiretti rispetto ai pazienti senza complicanze e sottolineano il rilevante impatto socio-economico dell'ipoPTH cronico non adeguatamente controllato.

10.11.2.2.2.5. Costo complessivo

La tabella 17 riassume il costo complessivo annuo del percorso assistenziale dei pazienti con ipoPTH cronico post-chirurgico, includendo sia i costi diretti (inquadramento iniziale, trattamenti farmacologici e *follow-up*) che quelli indiretti (perdita di produttività di pazienti e *care-giver*).

Per quanto riguarda i costi diretti, l'inquadramento iniziale e la valutazione delle comorbidità ammontano a € 292.07 per tutti i pazienti. I trattamenti farmacologici convenzionali (calcitriolo/alfa-calcidolo associati a calcio carbonato/citrato) sono associati a un costo annuo medio contenuto (€ 240.55), così come i supplementi (magnesio € 35.24, colecalciferolo € 66.20, calcifediolo € 10.25). Al contrario, gli analoghi del PTH, non autorizzati per l'uso nelle donne in gravidanza, risultano notevolmente più onerosi: teriparatide (rhPTH 1-34) comporta una spesa annua di oltre € 5100, il palopegteriparatide supera i € 30 600, mentre il paratormone ricombinante 1-84 (rhPTH 1-84) è associato ad una spesa di circa € 39 300.

Il *follow-up* presenta differenze in base al sottogruppo: negli uomini e nelle donne in età fertile costa mediamente € 223.85/anno, nelle donne in menopausa € 206.29.

Sommando queste componenti, i costi diretti annui per un paziente senza complicanze variano in modo significativo: con la terapia convenzionale si attestano intorno ai € 774–953, mentre con gli analoghi del PTH arrivano a oltre € 39 800.

Se si includono anche i costi indiretti, la spesa complessiva cresce sensibilmente: nei pazienti senza complicanze, i costi totali annui sono di circa € 5700–5900 con la terapia convenzionale, ma raggiungono oltre € 44 700 con rhPTH (1-84). Nei pazienti con complicanze, l'impatto economico è superiore: i costi totali variano da circa € 9600–9800 con le terapie convenzionali a oltre € 48 600 con rhPTH (1-84)

Tabella 17								
Costo complessivo annuo nei pazienti con ipoPTH post-chirurgico								
		Calcitriolo/Alfa-calcidiolo + Calcio carbonato/Calcio citrato	Magnesio	Teriparatide	PaloPeg-Teriparatide	PTH ricombinante 1-84	Colecalciferolo	Calcifediolo
Inquadramento iniziale e procedure per la valutazione delle comorbilità/complicanze		€ 327.43						
Trattamenti farmacologici		€ 240.55	€ 35.24	€ 5141.83	€ 30 652.80	€ 39 262.50	€ 66.20	€ 10.25
<i>Follow-up</i>	Uomo e donna in età fertile	€ 223.85						
	Donna in menopausa	€ 206.29						
Totale costi diretti	Uomo e donna in età fertile	€ 791.82	€ 586.51	€ 5693.11	€ 31 204.07	€ 39 813.77	€ 617.47	€ 561.52
	Donna in	€ 774.26	€ 568.96	€ 5675.56	€ 31 186.52	€ 39 796.22	€ 599.92	€ 543.96

	menopausa							
Costi indiretti		€ 4975.86						
Paziente senza complicanze								
Costi diretti + indiretti	Uomo e donna in età fertile	€ 5767.68	€ 5562.38	€ 10 668.97	€ 36 179.94	€ 44 789.64	€ 5593.34	€ 5537.38
	Donna in menopausa	€ 5750.13	€ 5544.82	€ 10 651.41	€ 36 162.38	€ 44 772.08	€ 5575.78	€ 5519.83
Paziente con complicanze								
Costi indiretti		€ 8875.11						
Costi diretti + indiretti	Uomo e donna in età fertile	€ 9666.93	€ 9461.93	€ 14 568.22	€ 40 079.19	€ 48 688.89	€ 9492.58	€ 9436.63
	Donna in menopausa	€ 9649.38	€ 9444.07	€ 14 550.66	€ 40 061.63	€ 48 671.33	€ 9475.03	€ 9419.08

10.11.2.2.3. Risultati PICO 2

10.11.2.2.3.1. *Follow-up donna in gravidanza*

La tabella 18 descrive il *follow-up* della donna in gravidanza e nel primo trimestre successivo al parto, evidenziando il coinvolgimento di diversi professionisti sanitari. In questa fase l'endocrinologo, il ginecologo e l'ostetrica rappresentano le figure cardine, con un costo rispettivo di € 199.11, € 279.91 e € 207.77, riflettendo la necessità di un monitoraggio combinato sia del profilo metabolico sia della salute ostetrica. Il contributo degli altri specialisti, come oculista (€ 4.88) e neurologo (€ 3.84), riflette l'attenzione alla valutazione di possibili complicanze sistemiche che possono emergere durante la gravidanza. La presenza dell'infermiere (€ 8.43) garantisce il supporto operativo e assistenziale nelle procedure di monitoraggio.

Tabella 18			
Professionisti sanitari coinvolti nel <i>follow-up</i>			
Professionista	Numero visite	Durata media (minuti)	Costo
Endocrinologo	10.00	28.7	€ 199.11
Infermiere	2.30	13.5	€ 8.32
Oculista	0.44	16.0	€ 43.88
Cardiologo	0.74	20.7	€ 10.57
Neurologo	0.37	15.0	€ 3.84
Ginecologo	10.00	40.4	€ 279.91
Genetista	0.34	25.0	€ 5.91
Chirurgo	0.05	20.0	€ 0.69
Ostetrica	10.00	30.0	€ 207.77
Totale			€ 721.01

Complessivamente, il costo del *follow-up* ammonta a € 721.01/paziente, evidenziando come la gestione della gravidanza in presenza di ipoPTH post-chirurgico richieda un approccio clinico integrato e multi-disciplinare. La tabella 19 riporta gli esami di laboratorio richiesti per il *follow-up* delle donne in gravidanza con ipoPTH

post-chirurgico e nel periodo immediatamente successivo al parto (primo trimestre).

Tabella 19 Esami di laboratorio nel <i>follow-up</i>		
Esame	Numero determinazioni	Costo
Calcemia totale	1.00	€ 0.95
Calcemia ionizzata	12.00	€ 72.00
Calciuria	1.00	€ 2.55
Fosfatemia	1.00	€ 1.00
Fosfaturia	1.83	€ 4.68
Albuminemia	1.00	€ 0.90
Fosfatasi alcalina ossea	1.50	€ 19.35
Creatininemia	1.00	€ 1.10
CTX	1.33	€ 25.20
TSH	1.50	€ 20.63
Magnesiemia	2.63	€ 2.89
Totale		€ 151.24

Gli esami più frequentemente eseguiti risultano la calcemia ionizzata (12 determinazioni, € 72.00) e la magnesiemia (2.63 determinazioni, € 2.89), a conferma della necessità di un monitoraggio stretto degli elettroliti e del metabolismo minerale in questa popolazione fragile. Anche il dosaggio del TSH (1.5 determinazioni, € 20.63) trova spazio nel percorso diagnostico, riflettendo l'importanza del controllo della funzione tiroidea.

Tra i marcatori di *turn-over* osseo la fosfatasi alcalina ossea (€ 19.35) e il CTX (€ 25.20) rappresentano le voci di costo più rilevanti, poiché forniscono informazioni essenziali sul metabolismo osseo e sul rischio di complicanze materne e fetali. Gli altri esami di *routine*, come calcemia totale (€ 0.95), fosfatemia (€ 1.00), calciuria (€ 2.55), albuminemia (€ 0.90) e creatininemia (€ 1.10), hanno un impatto economico più contenuto,

ma restano fondamentali per una valutazione completa.

Il costo complessivo degli esami biochimici nel follow-up di questa particolare popolazione è stimato in € 151.24/paziente, leggermente superiore a quanto osservato nel PICO 1, in virtù del maggior numero di controlli richiesti su parametri critici durante la gravidanza.

La tabella 20 riporta gli esami strumentali previsti per il *follow-up* nelle donne in gravidanza con ipoPTH post-chirurgico.

Tabella 20		
Esami strumentali nel <i>follow-up</i>		
Esami strumentali	Numero	Costo
Ecografia renale	1.33	€ 50.40
Ecografia ostetrica	3.75	€ 116.06
Totale		€ 166.46

L'indagine più frequente è rappresentata dall'ecografia ostetrica (3.75 volte, € 116.06), che costituisce un esame di *routine* fondamentale per il monitoraggio della salute del feto e dell'andamento della gravidanza. Tra le indagini correlate alla gestione dell'ipoPTH, si inserisce l'ecografia renale (1.33 volte, € 50.40), utile per identificare precocemente complicanze renali associate alla malattia o ai trattamenti supplementari.

Il costo complessivo degli esami strumentali nel *follow-up* per questa popolazione è stimato in € 166.46/paziente, con il peso maggiore attribuito alle indagini ecografiche ostetriche e di terzo livello, indispensabili per il monitoraggio materno-fetale.

10.11.2.2.3.2. Follow-up del neonato nel primo trimestre

Questa fase comporta un approccio multi-disciplinare con il coinvolgimento di più professionisti sanitari.

La tabella 21 evidenzia che la voce di costo più rilevante è rappresentata dalle visite del pediatra e del neonatologo (rispettivamente 7.5 visite, € 155.83, e 3 visite € 62.33), a conferma dell'importanza del monitoraggio del neonato nel primo trimestre di vita. Seguono l'endocrinologo (2.4 visite, € 39.89) e l'ortopedico (3 visite € 62.33), figure centrali per la gestione del metabolismo minerale e per la valutazione di eventuali condizioni ereditarie. Il supporto del personale infermieristico (€ 21.44) contribuisce alla gestione quotidiana e al monitoraggio clinico. Il costo complessivo ammonta

a € 341.82

Tabella 21			
Professionisti sanitari coinvolti nel <i>follow-up</i> del neonato durante il 1° trimestre			
Professionista	Numero visite	Durata media (minuti)	Costo (€)
Endocrinologo	2.4	24	€ 39.89
Infermiere pediatrico	4.0	20	€ 21.44
Neonatologo	3.0	30	€ 62.33
Pediatra	7.5	30	€ 155.83
Ortopedico	3.0	30	€ 62.33
Totale			€ 341.82

La tabella 22 riporta i costi relativi agli esami di laboratorio, molto più contenuti, per un totale di € 11.73. Questi parametri, sebbene associati a una spesa sanitaria modesta, sono fondamentali per garantire la stabilità metabolica e prevenire complicanze.

Tabella 22		
Esami laboratorio nel <i>follow-up</i> del neonato durante il 1° trimestre		
Esami laboratorio	Frequenza/periodo	Costo (€)
Creatininemia	3.6	€ 3.96
Calcemia totale	4.2	€ 3.99
Albuminemia	4.2	€ 3.78
Totale		€ 11.73

Il *follow-up* in questo contesto si caratterizza per un costo moderato, con forte peso della componente pediatrica, pari a € 353.55.

10.11.2.2.3.3. Costi indiretti

La tabella 23 riporta i costi indiretti sostenuti dalle donne con ipoPTH post-chirurgico durante la gravidanza e nel primo trimestre *post-partum*. L'età media di questa popolazione è di 33.7 anni, con un tasso di occupazione pari al 76%.

I giorni di lavoro persi per malattia (assenze legate a visite, ricoveri o crisi) risultano particolarmente elevati, con una media di 14.17 giorni/anno, che si traducono in un costo complessivo di € 1316.71.

A questi si aggiungono i giorni di assenza dal lavoro dei *care-giver* (presenti nel 28% dei casi), stimati in 9.67/anno, per un costo pari a € 327.07.

Complessivamente, i costi indiretti ammontano a € 1643.78/paziente.

Tabella 23	
Costi indiretti per il periodo della gravidanza più il 1° trimestre di vita neonatale	
Età media materna (anni)	33.67
% Occupazione attuale	76%
Giorni di lavoro persi per malattia (visite, ricoveri, crisi)	14.17
Totale	€ 1316.71
Giorni di lavoro persi dal <i>care-giver</i> per assistenza (visite, ricoveri, crisi)	9.67
% presenza di <i>care-giver</i>	28%
Totale	€ 327.07
Costi indiretti	€ 1643.78

10.11.2.2.3.4. Costo complessivo

La tabella 24 integra i costi indiretti con quelli diretti, escludendo quelli relativi all'inquadramento iniziale, fornendo una stima del costo complessivo per gravidanza per questa popolazione (i 9 mesi di gestazione più 3 mesi di allattamento, considerati come media per la popolazione). Il *follow-up* relativo alla donna in gravidanza comporta una spesa di € 1038.71, mentre il *follow-up* per il primo trimestre del neonato aggiunge € 353.55. Sommando i costi indiretti (€ 1643.78), il costo totale delle fasi indagate ammonta a € 3036.04/paziente, a cui

vanno aggiunti i costi della terapia farmacologica dell'ipopPTH che varia a seconda del trattamento (per il dettaglio si veda la [tab 10](#)).

Tabella 24 Costo complessivo durante la gravidanza e nel primo trimestre post-parto			
Voce di costo	Costo		
<i>Follow-up</i> della donna in gravidanza	€ 1038.71		
<i>Follow-up</i> del neonato durante il 1° trimestre	€ 353.55		
Costi indiretti	€ 1643.78		
Totale	€ 3036.04		
Costo totale <i>follow-up</i> + terapia farmacologica	Costo pieno complessivo		
Calcio carbonato + Calcitriolo (utilizzo 100%)	Calcio carbonato	€ 94.52	€ 3271.82
	Calcitriolo	€ 141.26	
Alfa-calcidiolo (come sostituzione del calcitriolo, nel 100% dei casi)	Calcio carbonato	€ 94.52	€ 3333.48
	Alfa-calcidiolo	€ 202.92	
Calcio citrato (come sostituzione del carbonato, nel 100% dei casi)	Calcio citrato	€ 89.21	€ 3266.51
	Calcitriolo	€ 141.26	
+ Magnesio (utilizzo 100%)			+ € 46.34
+ Colecalciferolo (utilizzo 80%)			+ € 52.96
+ Calcifediolo (utilizzo 20%)			+ € 2.73

10.11.3. Bibliografia

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi organizzativa e di budget dell'introduzione di vedolizumab vs terapie tradizionali in colite ulcerosa e morbo di Crohn: implicazioni economiche nel confronto con adalimumab, infliximab e golimumab. Glob Reg Health Technol Assess 2017, 4: e88-99. <https://doi.org/10.5301/grhta.500>.

2. Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. J Med Econ 2019, 22: 1141–52. [DOI: 10.1080/13696998.2019.1624081](https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1624081).
3. AIFA. Elenco dei farmaci di fascia A e H per principio attivo. 2024. <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>.
4. CALCIO citrato -VIT D3 90cps. <https://www.paranat.it/marcas/solaray/calcio-citrato-90-capsule-1000-mg-da-solaray.html>.
5. MAGNESIO 2 ACT - MAGNESIO PURO 300g - Linea Act. <https://www.linea-act.it/prodotti/magnesio-2-act-magnesio-puro.html>.
6. Servizio Sanitario Regionale Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina. Determinazione del direttore della SC Provveditorato - Economato. 23/9/2024.
7. Servizio Sanitario Regionale Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina. Determinazione del direttore della SC Provveditorato - Economato. 31 luglio 2024.
8. Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. [Internet]. Mar 18, 2017. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
9. ARAN. Retribuzioni medie PA per macrovoce (2021) [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 8]. Available from: https://www.aranagenzia.it/attachments/article/5152/Retribuzioni%20medie%20PA%20per%20macrovoce_2021.pdf
10. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook. L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2024 [Internet]. 2025. Available from: https://jpcondivisi.s3.eu-west-amazonaws.com/Whitepaper-guide+e+altri+documenti+/Up+to+date/JP+Salary+Outlook_ed_1.pdf

10.11.4. Appendici all'analisi economica

Appendice 1 – Sistematizzazione stringhe di ricerca economiche

Database	Stringa di ricerca
Ovid	1. Hypoparathyroidism.mp. or Hypoparathyroidism/ (8524)
MEDLINE(R)	2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw. (12944)
ALL <1946 al	3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf. (34662)
16 aprile	4. (((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw. (20325)
2025>	5. 1 or 2 or 3 or 4 (60157)
	6. Calcitriol/ (15058)
	7. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditrol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw,kf. (6345)
	8. (((1,25 or la,25 or 1alpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy- vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-OH-2D3)).tw,kf. (3899)
	9. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf. (4436)
	10. 6 or 7 or 8 or 9 (22697)
	11. Calcium Carbonate/ (9107)
	12. calcium carbonate.mp. (14407)
	13. (calcium* adj4 (supplement* or tablets or salts or oral)).tw. (13174)
	14. 11 or 12 or 13 (26490)
	15. (Conventional Treatment or Conventional Therap*).tw. (35044)
	16. 10 or 14 or 15 (82862)
	17. 5 and 16 (3357)

18. Economics/ (27544)
19. exp "Costs and Cost Analysis"/ (277745)
20. Economics, Nursing/ (4013)
21. Economics, Medical/ (9303)
22. Economics, Pharmaceutical/ (3158)
23. exp Economics, Hospital/ (26151)
24. Economics, Dental/ (1922)
25. exp "Fees and Charges"/ (31655)
26. exp Budgets/ (14330)
27. budget*.ti,ab,kf. (40009)
28. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or
pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or
expenses or financial or finance or finances or financed).ti,kf. (311104)
29. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or
pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or
expenses or financial or finance or finances or financed).ab. /freq=2 (435602)
30. (cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or
outcomes)).ab,kf. (245183)
31. (value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf. (3398)
32. exp models, economic/ (16808)
33. economic model*.ab,kf. (4710)
34. markov chains/ (16967)
35. markov.ti,ab,kf. (32697)
36. monte carlo method/ (34030)
37. monte carlo.ti,ab,kf. (66421)
38. exp Decision Theory/ (14225)
39. (decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab,kf. (49012)

	40. or/18-39 (1004285) 41. 17 and 40 (61)
Embase (<1974 al 16 aprile 2025>)	1. (Hypoparathyroidism or hypoPT).mp. or Hypoparathyroidism/ (12497) 2. (hypocalcemia or hypocalcaemia).tw. (19459) 3. (thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom*).tw,kf. (46237) 4. (((thyroi* or parathyroid) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision)).tw. (27030) 5. 1 or 2 or 3 or 4 (81570) 6. Calcitriol/ (36651) 7. (calcitriol* or (Bocatnol or Calcijex or Decostriol or Osteotriol or Renatriol or Rocaltrol or Sitriol or Soltriol or Tirocal or bonky or citrihexal or dn-101 or dn101 or ecatrol or kolkatnol or kosteo or lemytriol or meditrol or pOscal or rexamat or ro-21-5535 or ro21-5535 or ro215535 or ro-215535 or rocaltrol or roical or rolsical)).tw. (9982) 8. (((1,25 or la,25 or 1alpha,25 or 1-alpha-25 or lalfa,25 or 1-alfa-25) adj2 (dihydroxycholecalciferol or dihydroxy-holecalciferol or dihydroxyvitamin-D or dihydroxy-vitamin-D or dihydroxyvitarnin-D3 or dihydroxy- vitarnin-D3 or DHCC)) or (1,25-OH-2D or la,25-OH-2D3 or 1 alpha25-OH-2D3 or 1 alfa-25-OH-2D3)).tw. (5630) 9. (active adj3 (vitamin*-D or vitamin D's or vitamin*-D3 or vitD or vitD3 or vit-D or vitD3 or VD3)).tw,kf. (6373) 10. 6 or 7 or 8 or 9 (42716) 11. vitamin D*.ti,ab. (137305) 12. 10 or 11 (156224) 13. calcium carbonate/ (25616) 14. calcium carbonate.mp. (28044) 15. (calcium* adj4 (supplement* or tablets or salts or oral)).tw. (19518) 16. 13 or 14 or 15 (45221) 17. (Conventional Treatment or Conventional Therap*).tw. (51303) 18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (96294)

19. 12 or 18 (240435)
20. 5 and 19 (10931)
21. Economics/ (245733)
22. Cost/ (65569)
23. exp Health Economics/ (1122000)
24. Budget/ (36021)
25. budget*.ti,ab,kf. (52588)
26. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ti,kf. (378319)
27. (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ab. /freq=2 (603440)
28. (cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ab,kf. (332193)
29. (value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf. (4505)
30. Statistical Model/ (180049)
31. exp economic model/ (4831)
32. economic model*.ab,kf. (7085)
33. Probability/ (164507)
34. markov.ti,ab,kf. (42658)
35. monte carlo method/ (56948)
36. monte carlo.ti,ab,kf. (70053)
37. Decision Theory/ (1904)
38. Decision Tree/ (28099)
39. (decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab,kf. (64243)
40. or/21-39 (2210842)

	41. 20 and 40 (268)
CINAHL Complete EBSCOhost	S1 AND S2 AND S3 S3 MH "Economics" OR MH "Costs and Cost Analysis+" OR MH "Economic Aspects of Illness" OR MH "Resource Allocation+" OR MH "Economic Value of Life" OR MH "Economics, Pharmaceutical" OR MH "Economics, Dental" OR MH "Fees and Charges+" OR MH "Budgets" OR MH "Decision Trees" OR TI budget* OR TI (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed) OR TI (cost* N2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR TI (value N2 (money OR monetary)) OR TI (markov OR monte carlo) OR TI (decision* N2 (tree* OR analy* OR model*)) OR AB budget* OR AB (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic*" OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed) OR AB (cost* N2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR outcome OR outcomes)) OR AB (value N2 (money OR monetary)) OR AB (markov OR monte carlo) OR AB (decision* N2 (tree* OR analy* OR model*)) S2 TX((calcitriol* OR (vitamin* W1 D*)) AND (TX"calcium carbonate" OR ((TI calcium* OR AB calcium*) N4 ((TI supplement* OR AB supplement*) OR (TI tablets OR AB tablets) OR (TI salts OR AB salts) OR (TI oral OR AB oral)))) S1 TX ((hypoparathyroidism or hypocalcemia or thyroidectom* or hemithyroidectomy or parathyroidectom* or ((thyroi* or parathyroid) N6 (surgic* or resection or excision))))

--	--

Tabella 24 Numero di citazioni per ogni banca dati	
Banca dati	Citazioni
Medline	61
Embase	268
Cinhal	18
Totale	347
Totale dopo rimozione duplicati	293

10.12. Appendice 12. Altra documentazione

10.12.1.Votazione

Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Nei casi in cui la maggioranza non è stata ottenuta in prima battuta, la votazione è stata ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze, fino a un livello soddisfacente di adesione e accordo.

10.12.2.Dichiarazioni

LEA

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo “Conformità delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA”

Altre dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

10.12.3. Conflitti di interesse

Panel della LG	
Fabio Vescini	<i>Advisory board</i> per Ascendis e ha ricevuto <i>grant</i> per relazioni a congressi da Italpharma, Ascendis e da aziende produttrici di vitamina D e calcio
Giovanna Mantovani	<i>Advisory board</i> Ascendis Pharma, ha condotto uno studio di fase IV per Shire
Maria Luisa Brandi	<i>Advisory Board</i> Ascendis, Alexion, Alesta, Septerna, Calcilytix, MBX. Borse di studio da Abiogen. Presentazioni a congressi remunerate da Calcilytix, MBX, Alexion.
Iacopo Chiodini	<i>Advisory board</i> per Ascendis
Andrea Palermo	<i>Advisory board</i> Ascendis Pharma, ha condotto studi clinici di fase II e III per Ascendis, uno studio di fase III e ricevuto <i>grant</i> per relazioni da Abiogen, uno studio di fase IV per Shire
Salvatore Sorrenti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luisella Cianferotti	Consulenza Ascendis Pharma
Federica D'Aurizio	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Cristina Eller-Vainicher	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Galassi	Consulenza Amgen (e relazioni retribuito a convegni)
Francesca Giusti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Montagnani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anda Mihaela Naciu	<i>Advisory board</i> Ascendis Pharma
Anna Maria Paoletti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alessandro Pigoni	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Pizzini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Marco Raffaelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesca Strigini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Noemi Manganaro	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

ERT	
Michele Basile	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Cruciani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Zuzana Mitrova	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosella Saulle	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ilaria Valentini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Nadia Bertossi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentina Camozzi	Consulenza retribuita Ascendis Pharma, intervista a titolo gratuito Ascendis Pharma
Marta Cecconi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Filomena Cetani	Consulenza Ascendis Pharma; <i>Study investigator</i> per Ascendis Pharma, Amolyt e Calcilytix
Cristiana Cipriani	Consulenza retribuita per Ascendis Pharma; intervista senza compenso per la stessa azienda.
Giovanni Docimo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Gerardo Medea	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Pietro Randelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Assunta Santonati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marina Vitillo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

10.12.4. Contributi dei revisori

I commenti dei revisori sono stati valutati dal *panel*: la maggior parte è stata integrata nel testo dopo discussione; la tabella sottostante illustra le richieste che sono state respinte con relativa motivazione.

Richiesta	Motivazione per il rifiuto
Introduzione	
Pg 24: “Come alternativa, al fine di facilitare la dimissione precoce dei pazienti dopo tiroidectomia, sono stati anche proposti protocolli con supplementazione routinaria di calcio orale e vitamina D.” Dare questo messaggio non potrebbe rappresentare un invito a trattare comunque, rallentando il processo di recupero spontaneo? Inoltre su questo ci sono anche diverse scuole di pensiero.	Questo paragrafo fa parte dell'introduzione che riporta in maniera narrativa i risultati della letteratura. La parte delle raccomandazioni (e indicazioni di buona pratica clinica) non riporta questo tipo di suggerimenti, anche perché la LG è focalizzata sulla terapia dell'ipoPTH cronico, quindi in una fase clinica successiva.
Pg 38: “Ulteriori alterazioni biochimiche ... e dalla diminuzione della concentrazione ematica di 1,25-OH-vitamina D”. Non potrebbe sembrare un invito a valutare 1-25 OHD?	Anche in questo caso siamo nell'introduzione, che riporta in maniera narrativa i risultati della letteratura. Nelle indicazioni di buona pratica clinica c'è una parte (raccomandazioni 1-3) succinta (perché la LG è focalizzata sulla terapia) che riguarda la valutazione alla diagnosi, in cui questo dosaggio non viene nemmeno citato.
Pg 41: “Il monitoraggio della funzione renale e della calciuria può essere affiancato dalla valutazione del pH urinario e della fosfaturia.” Potrebbe essere utile spiegare in che senso si modifica il PH urinario e le motivazioni.	L'introduzione narrativa ha il solo scopo di dare al lettore non esperto un inquadramento generale del contesto clinico in cui si inserisce la linea guida. Non vuole pertanto essere né una revisione sistematica né un testo esauriente di fisiopatologia.

Metodi	
Pg 76. Per quanto riguarda in particolare la vitamina D non attiva, essa non è comunemente utilizzata nella pratica clinica né il suo utilizzo è suggerito dalle consensus relativamente agli endpoint elencati nel PICO 1. A tutt'oggi, non vi è in effetti chiarezza né consenso sul suo vero ruolo nella terapia dell'ipoparatiroidismo	Poiché il colecalciferolo viene trasformato in calcitriolo in tutte le cellule del nostro organismo, il <i>deficit</i> di colecalciferolo deve essere corretto, indipendentemente dall'uso di calcitriolo e quindi anche nell'ipoPTH.
Raccomandazioni e indicazioni per la buona pratica clinica	
In considerazione del fatto che il PTH 1-84 non è più in produzione dal dicembre 2024 credo non abbia senso riportare l'uso di questo ormone nelle raccomandazioni	Questo punto è stato oggetto di una approfondita analisi fin dalla prima riunione del <i>panel</i> . In considerazione del fatto che il farmaco non è più disponibile solo per una scelta commerciale dell'azienda che ne deteneva il brevetto e dei chiari dati a suo favore per quanto riguarda efficacia e sicurezza, il <i>panel</i> ha ritenuto di valutarne formalmente il possibile utilizzo, non potendo escludere che una qualche azienda farmaceutica in un futuro più o meno prossimo non ne possa rilevare i diritti.
Pg 91. Le “indicazioni per la buona pratica clinica” secondo GRADE, devono essere chiaramente separate dalle raccomandazioni GRADE, anche graficamente: utile inserirle in un capitolo separato e non susseguente.	Sono state collocate a seguito delle raccomandazioni formali, su una nuova pagina, con uno specifico paragrafo preliminare che ne distingue il senso e il valore.
Pg 92. Sia per la supplementazione di calcio che per il calcitriolo vedo che si indica una posologia di	L'indicazione di buona pratica clinica n 9 (che viene prima di quelle relative ai dosaggi di calcio - n 10 -

partenza, ... , può essere utile sottolineare che la posologia può variare in base alle necessità del paziente? Nella pratica clinica la posologia di calcio carbonato va adeguata alla necessità/risposta del paziente e può variare da 500 mg a 3000 mg/die. Calcitriolo, anche qui nella pratica clinica la posologia può variare da 0.25 a 3 µg/die, in dosi refratte.	e calcitriolo - n 12), specifica chiaramente la necessità di usare dosaggi individualizzati.
Pg 92, indicazione n 18: Specificare >250 nella femmina >300 mg/24 h nel maschio (come specificato in altri punti del testo).	La distinzione per sesso dei valori di riferimento per l'escrezione urinaria di calcio è stata riportata per completezza nell'introduzione, ma il <i>panel</i> ha fatto la scelta precisa di indicare soltanto il valore normalizzato per peso corporeo.
Appendice 6 (Evidence to Decision framework)	
Pg 146. Se il Quesito clinico n. 1 (PICO 1) è: “utilizzo della teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta a calcitriolo e calcio nell'ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico nell'adulto”, questa terapia è l'intervento, e il calcitriolo e calcio carbonato, diventano il confronto. Nella scheda EtD sembra che le due categorie GRADE siano state invertite. Ciò determina la formulazione ambigua “condizionata a favore del confronto” nelle raccomandazioni. Suggestisco di allineare la tabella all'intestazione del PICO o in alternativa, di aggiungere una nota esplicativa per evitare fraintendimenti interpretativi.	Per ognuna delle schede EtD è chiaramente esplicitato (righe 3 e 4 di ogni tabella) cosa è l'intervento e cosa è il confronto. Comunque il testo delle raccomandazioni è stato integrato per non lasciare adito a equivoci.

Lo stesso <i>bias</i> si ripete nei PICO successivi.	
Appendice 11 (Analisi economica)	
Pg 356, tab 5: Quale è il ruolo del genetista in questo contesto	L'intervento del genetista è stato ipotizzato in una ristrettissima minoranza di casi (0.005 al momento della diagnosi, quindi 5 casi su mille pazienti), con un contributo irrisorio ai costi (quantificabile in centesimi di euro).
Pg 358, tab 8. Non mi è chiaro il senso di valutare in un paziente con ipoparatiroidismo post-chirurgico cortisolemia, cortisoluria, IGF1, GH.	Anche queste determinazioni sono state conteggiate come eseguite in una sparuta minoranza di casi al momento della diagnosi (dove si voglia escludere la presenza di comorbidità).

10.12.5. AGREE reporting checklist



Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA
Dimensione 5	APPLICABILITÀ
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	☒ Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, ecc.)	Pg 72
	☒ Target (es. paziente, popolazione, società)	Pg 72
	☒ Benefici o risultati attesi	Pg 72
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	☒ Popolazione target	Paragrafo scopo, pg 72; Metodi, pg 74
	☒ Interventi o esposizioni	Pg 75
	☒ Confronti (se appropriati)	Pg 75
	☒ Outcome	Pg 75
	☒ Setting o contesto assistenziale	Pg 72
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	☒ Popolazione target, genere ed età	Pg 72
	☒ Condizioni cliniche (se rilevanti)	Pg 72
	☒ Severità/stadio della malattia (se rilevante)	Pg 72
	☒ Comorbidità (se rilevanti)	Pg 72
	☒ Popolazioni escluse (se rilevanti)	Pg 75

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Nome e cognome	Pg 13
	☒ Professione (es. medico, ostetrico, economista)	Pg 13
	☒ Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	Pg 13
	☒ Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	Pg 13
	☒ Area geografica (es. Seattle, WA)	Pg 13
	☒ Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Pg 13
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	☒ Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	Pg 72
	☒ Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	Pg 72
	☒ Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	Pg 72
	☒ Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Pg 72

6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	☒ Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	Pg 72
	☒ Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire <i>standard</i> assistenziali, ecc.)	Pg 72

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Appendice 1, pg 103; Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura pg 78
	☒ Range temporale (es. dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Appendice 1, pg 103
	☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , ecc.)	Appendice 1, pg 103
	☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 1, pg 103
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Pg 72
	☒ Disegno di studio	Pg 75
	☒ Interventi (o esposizioni)	Pg 75
	☒ Confronti (se rilevante)	Pg 75
	☒ Outcome	Pg 75
	☐ Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	☒ Disegno degli studi inclusi	Appendice 4, pg 131; Appendice 5 pg 137
	☒ Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Appendice 8, pg 311
	☒ Rilevanza degli outcome primari e secondari	Pg 74
	☒ Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Appendice 10, pg 335
	☒ Direzione dei risultati tra i diversi studi	Appendice 10, pg 335
	☒ Entità dei benefici rispetto ai rischi	Pg 96
	☒ Applicabilità al contesto assistenziale reale	Pg 96
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	☒ Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. <i>step</i> del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	Pg 80
	☒ Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	Pg 80, Appendice 12 pg 382
	☒ Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, ecc.)	Pg 80

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	Pg 150, pg 180, pg 209, pg 247, pg 283
	☒ Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Pg 153, pg 184, pg 217, pg 255, pg 288
	☒ Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	Pg 159, pg 189, pg 226, pg 262, pg 293
	☒ Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Pg 174, pg 203, pg 241, pg 276, pg 307

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
12. LEGAME ESPPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	☒ Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	Pg 80, pg 146
	☒ Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	Pg 172, pg 201, pg 239, pg 276, pg 305
	☒ Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Pg 172, pg 201, pg 239, pg 276, pg 305
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione</i>	☒ Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le	Pg 95

<i>esterna.</i>	evidenze, ecc.)	
	☒ Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	Pg 96
	☒ Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	Pg 15
	☒ Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	Appendice 12, pg 382
	☒ Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	Pg 80, Appendice 12 pg 382
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	☒ Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	Pg 98
	☒ Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	Pg 98
	☒ Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Pg 98

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di <i>reporting</i>	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	☒ Raccomandazione	Pg 19, pg 89
	☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	Pg 73
	☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	Pg 18, pg 88
	☐ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	☐ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	☒ Descrizione delle varie opzioni	Pg 41
	☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Pg 18, pg 88
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	Pg 18, pg 88
	☒ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Pg 18, pg 88

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	☒ Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	Pg 96
	☒ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	Pg 96
	☒ Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	Pg 96
	☒ Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Pg 96

19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	Pg 96
--	---	--------------

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	Appendice 11, pg 347; pg 100
	☒ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)	Appendice 11, pg 347
	☒ Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	Appendice 11, pg 347
	☒ Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Appendice 11, pg 347; pg 100
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	☒ Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Pg 96
	☒ Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	Pg 96
	☒ Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Pg 96
	☒ Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Pg 96

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	☒ Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Pg 99
	☒ Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Pg 99
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	☒ Tipologie di conflitti di interessi considerate	Pg 99
	☒ Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	Pg 99
	☒ Descrizione dei conflitti di interesse	Appendice 12, pg 383
	☒ Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Pg 99