

Efficacia e tollerabilità nel lungo termine del cinacalcet nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario persistente ipercalcemico nel trapianto renale

Articoli Originali

Carlo Massimetti¹, Anteo Di Napoli², Sandro Feriozzi¹

1 Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

2 Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), Roma



Carlo Massimetti

Corrispondenza a:

Carlo Massimetti

Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle

Via Sammartinese, snc

01100 Viterbo

Tel. +390761338604, Fax +390761338600, +393478787594

E-mail: cmassimetti@libero.it

ABSTRACT

Introduzione: L'iperparatiroidismo secondario persistente (IPSP) ipercalcemico nel trapianto renale (RTx) può esporre il paziente portatore di trapianto renale (RTRs) a possibili complicanze. Il cinacalcet si è dimostrato efficace nel controllo dell'IPSP ipercalcemico. Pertanto abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità del cinacalcet, nell'arco di un periodo di 3 anni, in un gruppo di RTRs con IPSP ipercalcemico.

Pazienti e Metodi: otto pazienti con una età del RTx > 12 mesi, livelli sierici del paratormone (PTH) > 120 pg/ml e di calcemia totale (CaT) > 10.5 mg/dl, venivano trattati con cinacalcet al dosaggio iniziale di 30 mg/die. Il quadro di IPSP ipercalcemico doveva essere presente da almeno 6 mesi prima dell'inizio del trattamento con cinacalcet. Ogni 6-8 settimane venivano determinati: funzione renale (eGFR), PTH, CaT, fosforemia, frazione di escrezione urinaria del calcio (FECa), riassorbimento tubulare massimo del fosforo (TmPO₄/GFR), livelli sierici del tacrolimus. Annualmente i RTRs venivano sottoposti a controllo ecografico del rene trapiantato. I principali endpoint erano la riduzione dei livelli del PTH > 30% rispetto ai valori basali e la normalizzazione dei livelli della CaT (<10.2 mg/dl). **Risultati:** i risultati sono presentati come mediana ± scarto interquartile (IRQ). Al F-U i livelli di PTH si riducevano da 223 (202-440) a 135 pg/ml (82-156) (P < 0.01), con un decremento % -54 (-68;-44), la CaT si riduceva da 11.0 (10.7-11.7) a 9.3 mg/dl (8.8-9.5) (P < 0.001). La fosforemia aumentava da 2.7 (2.0-3.0) a 3.2 mg/dl (2.9-3.5) (P < 0.05). La FECa rimaneva invariata, mentre il TmPO₄/GFR aumentava seppur non significativamente. La funzione renale ed i livelli sierici del tacrolimus rimanevano stabili per tutta la durata dell'osservazione. Al F-U i dosaggi medi del cinacalcet erano 30 mg/die (30-30). I controlli ecografici del rene trapiantato non evidenziavano la comparsa di nefrolitiasi e/o nefrocalcolosi.

Conclusioni: il cinacalcet è efficace e ben tollerato nel trattamento dell'IPSP ipercalcemico dei RTRs.

PAROLE CHIAVE: cinacalcet, ipercalcemia, iperparatiroidismo secondario persistente ipercalcemico, trapianto renale

Introduzione

Il trapianto renale (RTx) rimane il trattamento di scelta nel paziente con insufficienza renale terminale (ESRD) in quanto ne migliora la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto ai pazienti che rimangono in dialisi. La sopravvivenza del rene trapiantato è andata progressivamente migliorando nel corso degli anni, risultando di un anno in oltre 93% dei pazienti trapiantati (RTRs) e di cinque anni in oltre il 72% [1]. Il buon funzionamento del rene trapiantato migliora alcune delle alterazioni del metabolismo minerale presenti nella ESRD, tuttavia nel 30-50% dei RTRs l'iperparatiroidismo secondario (IPS) può persistere anche dopo diversi anni dalla riuscita del RTx [2, 3]. I principali fattori di rischio per la persistenza dell'IPS nel post-RTx sono rappresentati dalla lunga durata dell'età dialitica e dall'entità della sua gravità nel periodo di terapia sostitutiva [3, 4]. L'iperparatiroidismo secondario persistente (IPSP) del post-RTx si caratterizza per la presenza di elevati livelli di paratormone (PTH), associati o meno ad ipercalcemia e/o ipofosforemia [5]. L'ipercalcemia associata ad IPSP si riscontra nel 10-40% dei RTRs [6] ed è secondaria ad un aumentato riassorbimento osseo, ad una ridotta escrezione urinaria del calcio, all'aumentata produzione di calcitriolo da parte del rene trapiantato, che a sua volta aumenta l'assorbimento intestinale del calcio [3]. Elevati livelli di calcemia possono aumentare il rischio che si sviluppino calcificazioni nel rene trapiantato con conseguente riduzione della funzione renale e si associano ad una riduzione della sopravvivenza del paziente [6, 7]. Inoltre, l'aumentata secrezione di PTH determina un ridotto riassorbimento tubulare dei fosfati con conseguente ipofosforemia [8]. Inoltre, l'IPSP può ridurre la massa ossea aumentando il rischio di fratture, nonché favorire la progressione delle calcificazioni vascolari [9, 10]. Attualmente la terapia dell'IPSP si basa sull'impiego del calcitriolo, degli analoghi della vitamina D e del cinacalcet, e nelle forme gravi sulla paratiroidectomia [11]. Tuttavia, tanto l'impiego del calcitriolo quanto quello degli analoghi della vitamina D è gravato dal rischio di ipercalcemia e quindi di calcificazioni vascolari e mortalità cardiovascolare [12]. Inoltre, l'impiego del calcitriolo nei RTRs è stato associato ad un significativo incremento della calciuria, cosa che se protratta nel tempo può esporre il rene trapiantato al rischio di sviluppare nefrocalcinosi [13]. Sebbene l'utilizzo del cinacalcet si sia dimostrato efficace quanto la paratiroidectomia nel normalizzare la calcemia nell'IPSP ipercalcemico nei RTRs [14], il suo impiego nei RTRs non è stato ancora approvato ufficialmente. Tuttavia anche l'impiego del cinacalcet è gravato da potenziali effetti collaterali quali l'aumento dell'escrezione urinaria di calcio che può associarsi allo sviluppo di nefrocalcinosi e/o nefrolitiasi del rene trapiantato e riduzione della funzione renale [15, 16]. Inoltre il cinacalcet può potenzialmente interferire con il metabolismo degli inibitori delle calcineurine e quindi con conseguenti possibili ripercussioni sulla funzione renale [17]. La paratiroidectomia dovrebbe essere riservata a casi selezionati e comunque soltanto dopo un periodo di osservazione non inferiore ai 12 mesi dal RTx [11]. Infatti, anche se con tempi non prevedibili, spesso l'IPS risolve spontaneamente nel tempo [18]. Inoltre, la paratiroidectomia è stata associata ad un peggioramento della funzione renale e può essere seguita da una recidiva dell'IPS [19]. Quindi, da quanto riportato in letteratura, nel caso di IPSP ipercalcemico il trattamento di scelta, quando non ci siano evidenti indicazioni cliniche alla paratiroidectomia, sembrerebbe essere quello con il cinacalcet, quanto meno per il controllo dell'ipercalcemia [20–22]. Nel presente studio abbiamo valutato nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità del cinacalcet nel trattamento dell'IPSP ipercalcemico in un gruppo di RTRs.

Materiali e Metodi

Questo studio di natura retrospettiva è stato condotto in un singolo centro ed ha avuto una durata di 36 mesi. Nel periodo tra gennaio 2012 e dicembre 2016 sono stati selezionati 8 RTRs tra una

popolazione ambulatoriale di 120 pazienti. I principali criteri di selezione erano rappresentati dalla presenza stabile nei sei mesi antecedenti l'arruolamento nello studio di livelli di PTH > di 120 pg/ml (v.n. 9-63 pg/ml) e livelli di calcemia totale > 10.5 mg/dl (v.n. 8.5-10.2 mg/dl). Altri criteri di inclusione erano una età del RTx > 12 mesi, un filtrato glomerulare stimato (eGFR) stabilmente > 15 ml/min/1.73 m² e negatività per storia di pregressa paratiroidectomia. Il trattamento con cinacalcet (Mimpara, Sensipar, Amgen Inc., Thousand Oaks, USA) veniva iniziato al dosaggio di 30 mg/die; il dosaggio veniva quindi aggiustato in base all'andamento dei livelli della calcemia totale (CaT) e del PTH. Gli obiettivi principali dello studio erano la normalizzazione della CaT (<10.2 mg/dl) e la riduzione dei livelli del PTH > 30% rispetto ai valori basali. Nel corso del trattamento, se la calcemia totale si riduceva a livelli sierici < 8.5 mg/dl veniva associato il paricalcitol ad un dosaggio iniziale di 1 µg a giorni alterni, se l'ipocalcemia era sintomatica la somministrazione del cinacalcet veniva temporaneamente sospesa. Ogni 6-8 settimane venivano determinati: CaT, fosforemia, PTH, fosfatasi alcalina totale (t-ALP), eGFR, proteinuria, creatinuria, calciuria e fosfaturia delle 24 ore, livelli sierici del tacrolimus. Dove necessario la CaT veniva determinata con una frequenza maggiore. La pressione arteriosa veniva rilevata ad ogni visita ambulatoriale. Il filtrato glomerulare stimato veniva calcolato utilizzando la formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [23]. La frazione di escrezione urinaria del calcio veniva calcolata con la formula (calciuria 24 ore/calcemia)/(creatininuria 24 ore/creatininemia) × 100. Il riassorbimento tubulare massimo dei fosfati (TmPO₄) rapportato al filtrato glomerulare (TmPO₄/GFR) veniva calcolato con la formula fosforemia - (fosfaturia × creatininemia/creatininuria). La proteinuria veniva espressa in milligrammi per grammo di creatinina urinaria (mg/gCr). I principali parametri biochimici venivano determinati con metodiche di laboratorio standard. Il paratormone veniva dosato con tecnica di immunochemiluminescenza di seconda generazione (Architect Intact PTH, Abbott). I risultati sono stati espressi come mediana ± scarto interquartile (IQR) per le variabili continue, dopo aver verificato la non normalità della distribuzione dei loro valori, attraverso un test statistico che conta sia dell'asimmetria sia della curtosi. La significatività statistica della differenza tra i valori misurati al basale e nei successivi periodi di follow-up (6, 12, 18, 24, 30, 36 mesi) è stata valutata attraverso il test non parametrico di uguaglianza delle mediane; un valore di P < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita con Stata (Stata Corp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

Risultati

L'età media dei pazienti era di 58 ± 9 anni, quella dialitica di 63 ± 47 mesi e quella del RTx 61 ± 69 mesi. Al momento della diagnosi di IPSP ipercalcemico i livelli medi della CaT erano 10.8 mg/dl (10.6-11.8) e quelli del PTH 202 pg/ml (175-378). Il trattamento con cinacalcet veniva iniziato mediamente a 60 ± 61 mesi (range 15-180 mesi) dal RTx. Tutti i pazienti erano in terapia immunosoppressiva combinata con tacrolimus, micofenolato mofetile e steroide. Prima del RTx, quando ancora in terapia sostitutiva, tutti i pazienti erano in terapia combinata con cinacalcet al dosaggio medio di 36 ± 13 mg/die (range 30-60 mg/die) e paricalcitol al dosaggio medio di 10.7 ± 1.9 µg/settimana (range 10-15 µg/settimana). All'inizio del trattamento con cinacalcet nessuno dei pazienti era in terapia con calcitriolo o analoghi della vitamina D. Il dosaggio iniziale del cinacalcet era di 30 mg/die fino ad un dosaggio massimo di 60 mg/die. Nel corso dello studio in 2 pazienti, al terzo ed al dodicesimo mese di terapia con il cinacalcet, veniva introdotto il paricalcitol al dosaggio di 1 µg a giorni alterni e quindi di 1 µg/die al fine di mantenere la calcemia a livelli > 8.5 mg/dl, non venivano utilizzati sali di calcio. I livelli del PTH si riducevano significativamente soltanto dopo 21 mesi dall'inizio del trattamento con cinacalcet (140 ± 34 pg/ml; -49 ± 18%; P < 0.05 vs basale) e si mantenevano significativamente più bassi rispetto al basale per tutto il resto della durata dell'osservazione, al F-U

la riduzione percentuale dei livelli del PTH era di -54 (-68;-44) (Tabella 1 e Figura 1a – 1b).

Abbreviazioni: vedi testo; P vs basale: ° < 0.05; * < 0.01; ^ < 0.001.

Variabile	Mesi							
	-6	Basale	6	12	18	24	30	36
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)
eGFR, mL/min/1.73 ²	56 (35-64)	53 (37-67)	52 (39-65)	47 (38-74)	53 (42-71)	52 (37-71)	51 (36-71)	52 (35-63)
Calcemia, mg/dL	10.8 (10.6-11.8)	11.0 (10.7-11.7)	9.9 (9.5-10.4) ^	9.9 (9.0-10.8)	9.7 (9.4-10.6) °	9.4 (9.1-10.0) ^	9.4 (9.3-9.8) ^	9.3 (8.8-9.5) ^
Fosforemia, mg/dL	2.4 (2.0-3.0)	2.7 (2.0-3.0)	2.8 (2.3-3.4)	3.0 (2.5-3.1)	2.8 (2.5-3.0)	3.1 (2.4-3.5)	3.1 (2.9-3.1)	3.2 (2.9-3.5) °
PTH, pg/ML	202 (175-378)	223 (202-440)	166 (85-294) °	154 (81-260)	155 (117-254) °	142 (98-199) °	134 (94-195) *	135 (82-156) *
Decremento % PTH, %			-50 (-56;-20)	-51 (-62;-29)	-40 (-51;-32)	-53 (-61;-35)	-52 (-59;-35)	-54 (-68;-44)
t-ALP, mU/mL	114 (63-213)	104 (67-216)	73 (67-151)	86 (66-123)	78 (63-120)	71 (62-95)	82 (68-94)	83 (71-84)
FECa, %	0.016 (0.009-0.025)	0.015 (0.008-0.024)	0.018 (0.014-0.047)	0.019 (0.017-0.031)	0.022 (0.014-0.026)	0.018 (0.012-0.023)	0.027 (0.013-0.035)	0.018 (0.012-0.031)
TmPO ₄ /GFR, mg/dL	1.5 (1.1-2.0)	1.8 (1.4-2.0)	1.9 (1.4-2.8)	1.8 (1.4-2.3)	2.0 (1.9-2.2) °	2.4 (1.7-2.8)	2.2 (1.9-2.5) °	2.2 (1.8-2.8)
Proteinuria, mg/grCr	108 (104-113)	117 (108-233)	119 (105-224)	115 (108-367)	114 (113-197)	122 (112-156)	116 (110-153)	110 (83-117)
PAM, mmHg	97 (90-102)	94 (89-100)	93 (92-97)	94 (90-97)	93 (87-95)	95 (93-100)	92 (89-99)	94 (90-99)
Tacrolimus, ng/mL	8.8 (6.7-11.6)	7.1 (5.2-8.7)	6.7 (6.0-9.1)	7.5 (5.7-10.3)	5.5 (3.9-6.4)	5.9 (4.7-8.7)	6.5 (4.6-8.4)	6.3 (5.0-8.2)
Cinacalcet, mg/die	0	30 (30-30)	30 (30-30)	30 (30-30)	30 (30-30)	30 (30-30)	30 (30-45)	30 (30-30)
Paricalcitol, µg/settimana (n° pts)	0	0	0 (0-0) (1)	0 (0-0.5) (1)	0 (0-0.25) (2)	0 (0-0.25) (2)	0 (0-0.25) (2)	0 (0-0.25) (2)

Abbreviazioni: vedi testo; P vs basale: ° < 0.05; * < 0.01; ^ < 0.001.

Tabella 1: Andamento dei principali dati clinici nel corso del trattamento con cinacalcet dell'iperparatiroidismo secondario persistente ipercalcemico nei pazienti portatori di trapianto renale

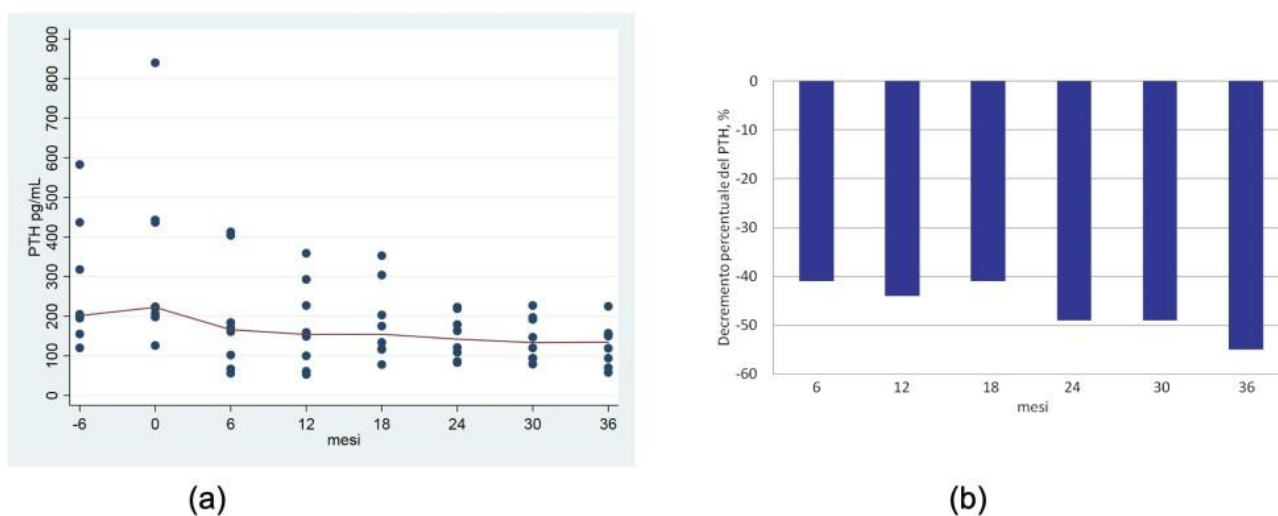


Figura 1: Andamento dei livelli del PTH (a) e decremento percentuale dei livelli del PTH (b) nel corso del follow-up

I livelli della CaT si riducevano significativamente già dopo soli tre mesi dall'inizio del trattamento con cinacalcet (-1.3 mg/dl; $P < 0.01$ vs basale), nel corso dell'osservazione si registrava un'ulteriore riduzione dei suoi livelli che al termine dello studio era pari a -2.0 mg/dl con normalizzazione dei suoi valori (Tabella 1 e Figura 2a).

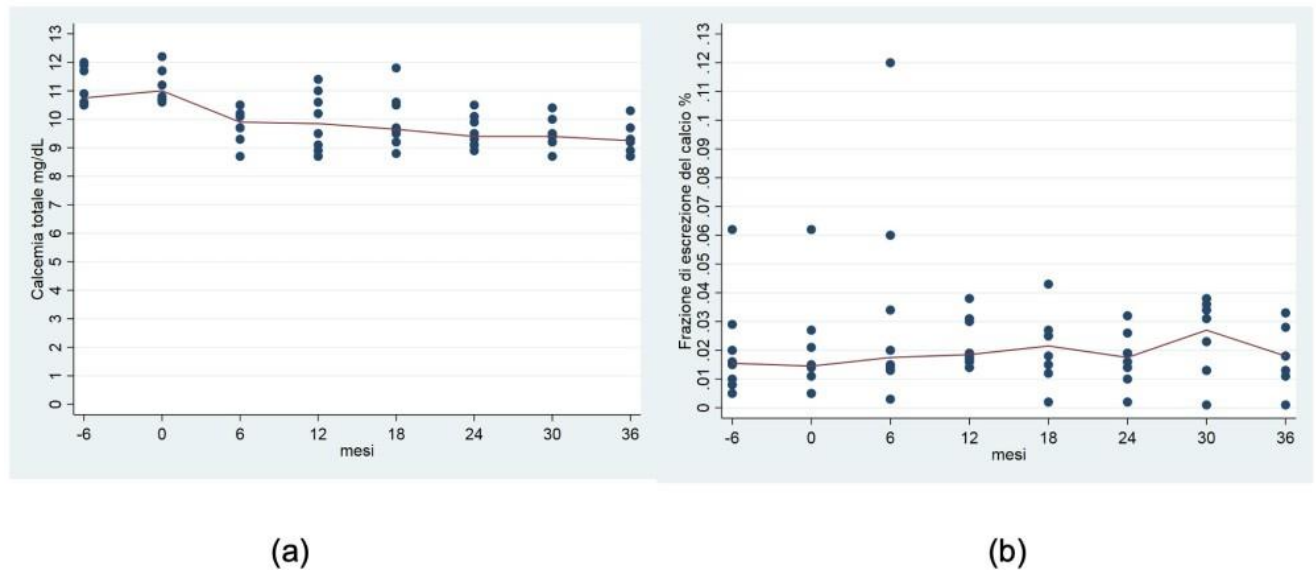


Figura 2: Andamento dei livelli della calcemia totale (a) e della frazione di escrezione urinaria del calcio (b) nel corso del follow-up

I livelli della fosforemia mostravano un progressivo incremento nel corso dello studio, tuttavia questo risultava statisticamente significativo soltanto al termine dell'osservazione ed era pari a +0.6 mg/dl (Tabella 1 e Figura 3a).

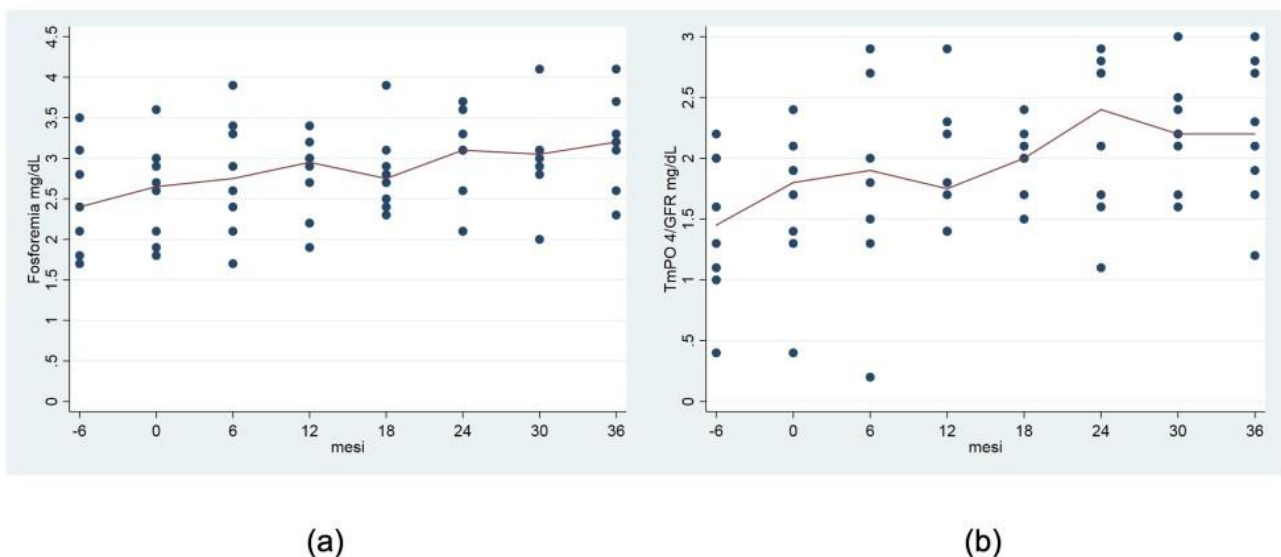


Figura 3: Andamento dei livelli della fosforemia (a) e del riassorbimento tubulare dei fosfati in rapporto al filtrato glomerulare (TmPO₄/eGFR) (b) nel corso del follow-up

I livelli di t-ALP si riducevano da 104 (67-216) a 83 mU/mL (71-84), tuttavia questa riduzione non risultava statisticamente significativa (Tabella 1). In quattro pazienti che al basale presentavano livelli di t-ALP francamente elevati questi si normalizzavano al termine dell'osservazione. La frazione di escrezione del calcio mostrava un incremento già nei primi mesi di terapia con il cinacalcet, pur non risultando statisticamente significativo, per poi ritornare già dal nono mese a valori sovrapponibili a quelli basali (Tabella 1 e Figura 2b). L'iniziale incremento della FECa coincideva con

la significativa riduzione della calcemia (Tabella 1). Il riassorbimento tubulare dei fosfati mostrava un costante e progressivo incremento che tuttavia al termine dello studio non risultava statisticamente significativo (Tabella 1 e Figura 3b). Il progressivo incremento del riassorbimento tubulare dei fosfati era seguito da un aumento dei livelli della fosforemia (Tabella 1). I controlli ecografici del rene trapiantato, eseguiti annualmente, risultavano negativi per nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi. Il filtrato glomerulare stimato, la proteinuria ed i livelli sierici del tacrolimus non subivano variazioni significative nel corso di tutto il periodo di osservazione (Tabella 1 e Figura 4a – 4b). Il profilo di sicurezza e tollerabilità del cinacalcet si dimostrava soddisfacente, infatti nel corso del trattamento non abbiamo registrato episodi di ipocalcemia sintomatica o effetti collaterali riconducibili al farmaco che abbiano richiesto, neanche temporaneamente, la riduzione del suo dosaggio o la sua sospensione.

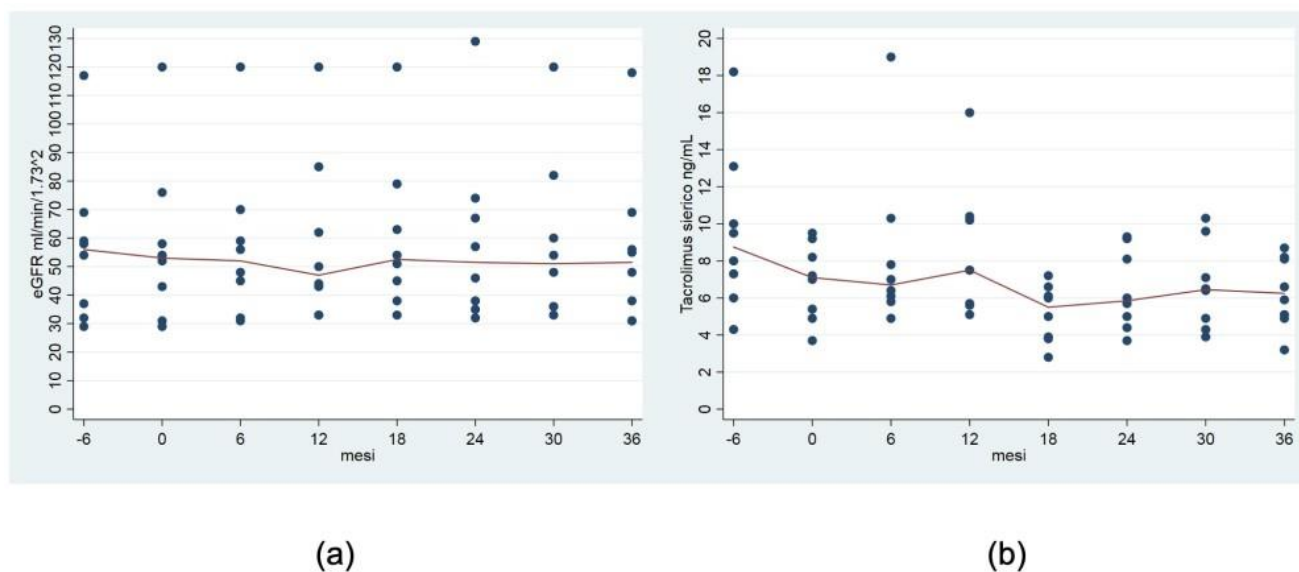


Figura 4: Andamento del filtrato glomerulare stimato (eGFR) (a) e dei livelli sierici del tacrolimus (b) nel corso del follow-up

Discussione

Dalla nostra esperienza, seppur limitata, emerge che nei RTRs con IPSP ipercalcemico il trattamento con cinacalcet non solo controlla l'ipercalcemia, già a pochi mesi dall'inizio del trattamento, ma è anche in grado di ridurre i livelli del PTH ed aumentare quelli della fosforemia, sebbene nel lungo termine. Il trattamento con cinacalcet non sembra influenzare l'escrezione urinaria di calcio, se non nel breve termine. Inoltre il cinacalcet si è dimostrato ben tollerato anche dopo un lungo periodo di trattamento.

Diversi studi prospettici e retrospettivi hanno esaminato i potenziali effetti del cinacalcet nell'IPSP ipercalcemico, ma soltanto quattro di questi hanno avuto una durata ≥ 3 anni [20–22, 24]. Tra questi studi soltanto in uno [21] c'è stato il monitoraggio non solo dei principali parametri bioumorali del metabolismo minerale ma anche di quelli urinari, e pochi hanno valutato l'andamento dei livelli sierici degli inibitori delle calcineurine, in particolare quelli del tacrolimus. In ultimo, ma non meno importante, è il fatto che in questi studi i criteri di arruolamento sono stati quanto mai dissimili. Infatti in alcuni di questi sono stati arruolati pazienti nell'immediato post-RTx, con livelli di PTH appena al disopra della norma, calcemie borderline ed escrezione urinaria del calcio espressa non in rapporto al filtrato glomerulare. Al contrario, nel nostro studio i criteri di selezione sono stati particolarmente rigidi. Infatti la durata dell'osservazione in corso di terapia con cinacalcet non

doveva essere inferiore ai tre anni, i livelli del PTH a 12 mesi dal RTx dovevano essere stabilmente al disopra di due volte i limiti alti della norma, i livelli della CaT dovevano essere ben al disopra dei nostri valori di normalità, tutti i pazienti dovevano avere un adeguato monitoraggio della escrezione urinaria di calcio e fosforo e dei livelli sierici del tacrolimus. L'iperparatiroidismo secondario persistente è una complicanza comune nel post-RTx, riscontrandosi ad un anno da questo nel 30-50% dei RTRs, e nel 10-40% dei casi si associa ad ipercalcemia [6]. Nella nostra popolazione ambulatoriale, costituita da circa 120 RTRs, ad un anno dal RTx l'IPSP ipercalcemico era presente nell'8.5% dei pazienti. Il trattamento di questi pazienti con cinacalcet è stato seguito da un rapido e significativo decremento della CaT e concomitantemente da un incremento, seppur non significativo, della escrezione urinaria di calcio.

Nel tempo la CaT è andata ulteriormente riducendosi, mentre l'escrezione urinaria di calcio a nove mesi dall'inizio del trattamento con cinacalcet è ritornata ai valori basali. Questo andamento della calciuria in corso di terapia con cinacalcet è stato già descritto in precedenti esperienze e in maniera analoga alla nostra soprattutto nelle prime fasi del trattamento [21, 25–29]. Ciò potrebbe essere ricondotto all'azione diretta del cinacalcet sui calcium-sensing receptor (CaSR) a livello renale [30] con riduzione del riassorbimento tubulare renale del calcio, e successivamente alla riduzione dei livelli del PTH. In rari casi clinici all'incremento della calciuria indotto dal cinacalcet è stato ricondotto lo sviluppo di nefrocalcinosi e nefrolitiasi del rene trapiantato con associato peggioramento della funzione renale [31, 32].

Tuttavia questi potenziali rischi non sembrano essere stati confermati nello studio, ben condotto, da Courbebaisse et al., in cui un gruppo di RTRs con IPSP ipercalcemico veniva trattato con cinacalcet per 12 mesi. Gli autori hanno osservato che a fronte di un significativo incremento della escrezione urinaria di calcio non vi era un aumento delle calcificazioni a livello del rene trapiantato, come testimoniato dalle biopsie renali ripetute nel tempo, rispetto ai controlli [26]. Nel nostro studio, anche se soltanto ecograficamente, non abbiamo riscontrato evidenze macroscopiche di nefrocalcinosi e/o nefrolitiasi del rene trapiantato.

L'andamento della CaT che abbiamo osservato nel corso del trattamento, ossia l'ulteriore progressiva riduzione dei suoi livelli a fronte della normalizzazione della FECa, potrebbe essere ricondotto alla più tardiva riduzione del turnover osseo secondaria alla riduzione dei livelli del PTH. Pur essendo i livelli del PTH scarsamente predittivi del turnover osseo [17], non possiamo escludere che nei nostri pazienti l'IPSP ipercalcemico fosse associato ad una patologia ossea ad alto turnover, vista la loro storia clinica di IPS grave nel periodo del trattamento sostitutivo. Parte dei nostri pazienti al momento di iniziare la terapia con cinacalcet presentavano livelli di t-ALP elevati o ai limiti alti della norma.

L'associazione di livelli di t-ALP e di PTH elevati possono, con una discreta approssimazione, essere in grado di differenziare una patologia ossea ad elevato turnover da una a basso turnover [33]. Nello studio di Borchhardt et al., condotto su un gruppo di RTRs con IPSP ipercalcemico trattati con cinacalcet, gli autori hanno osservato che la riduzione del turnover osseo era più evidente a 20 mesi dall'inizio della terapia [34].

Questo dato confermerebbe quanto da noi osservato, ossia che l'ulteriore calo dei livelli della calcemia, così come quello dei livelli del PTH e della t-ALP, era più evidente proprio a due anni dall'inizio della terapia con cinacalcet. La tardiva e significativa riduzione dei livelli del PTH in corso di terapia con cinacalcet da noi riportata è stata già descritta in precedenti studi [20–22]. Questo comportamento del PTH potrebbe essere ricondotto alla possibile presenza di iperplasia diffusa delle ghiandole paratiroidi, ovviamente non di tipo nodulare, che in alcuni studi condotti nei RTRs con IPSP ipercalcemico, quando presente, è stata sempre associata ad una mancata risposta al

trattamento con cinacalcet [27, 36]. La presenza di iperplasia delle ghiandole paratiroidi, in particolare quella di tipo nodulare, si caratterizza per una ridotta espressione dei CaSR [36], tuttavia nei pazienti in emodialisi affetti da IPS grave con iperplasia diffusa delle paratiroidi è stato descritto che il trattamento con cinacalcet, per un periodo non inferiore ai 12 mesi, è stato seguito da una aumentata espressione dei CaSR e dalla mancata progressione dell'IPS, al contrario di quanto accadeva nei pazienti con iperplasia nodulare [37]. Di conseguenza possiamo ipotizzare che nei nostri pazienti la tardiva riduzione dei livelli del PTH sia da ricondurre ad una aumentata espressione dei CaSR, ma soltanto dopo un lungo periodo di terapia con cinacalcet, che ha consentito una migliore risposta terapeutica. L'ipofosforemia di entità lieve-moderata è un reperto estremamente comune nei primi mesi del post-RTx, tuttavia in alcuni casi questa può perdurare nel tempo probabilmente a seguito dell'IPSP [38]. Sebbene l'ipofosforemia, soprattutto nei primi mesi del post-trapianto, possa essere ricondotta all'azione del fibroblast growth factor-23 (FGF23) e non solo del PTH [39], nella nostra esperienza il significativo incremento della fosforemia e dei valori del TmP/GFR si è registrato soltanto nelle fasi finali dell'osservazione allorché vi è stata una significativa riduzione dei livelli del PTH.

Questi dati suggeriscono che l'incremento della fosforemia sia principalmente da ricondurre alla riduzione dell'effetto fosfaturico indotto dal PTH e probabilmente all'incremento dei livelli di 1,25-diidrossicolecalciferolo. Ovviamente non possiamo escludere un potenziale ruolo della riduzione dei livelli del FGF23 anche se diversi studi hanno dimostrato che la normalizzazione dei suoi livelli sierici avviene già nei primi 12 mesi del RTx [39], normalizzazione a cui potrebbe contribuire anche il trattamento con cinacalcet [40]. L'impiego del cinacalcet è stato associato, seppur sporadicamente, ad un peggioramento della funzione renale [31]. Tuttavia in uno studio condotto su RTRs con IPSP ipercalcemico trattati con cinacalcet dove la funzione renale veniva determinata con tecniche molto sensibili, quali la clearance dello ioexolo e dell'inulina, questa non subiva modificazioni [26]. Nel nostro studio, sebbene la valutazione della funzione renale sia stata effettuata soltanto con l'eGFR, non abbiamo registrato variazioni del filtrato glomerulare per tutta la durata dell'osservazione. Il trattamento con cinacalcet potrebbe interferire, seppur modestamente, con la farmacocinetica del tacrolimus riducendone i livelli sierici, tuttavia senza conseguenze di rilievo sulla funzione renale [41].

Analogamente a precedenti esperienze condotte nel lungo termine [20, 22], non abbiamo registrato significative variazioni dei livelli sierici del tacrolimus. In ultimo, il trattamento con cinacalcet è stato ben tollerato e privo degli effetti collaterali più comuni legati al suo impiego risultando in una buona aderenza terapeutica, infatti nei nostri pazienti non vi è mai stata la necessità di ridurre il dosaggio del farmaco o sospenderne la somministrazione, neanche temporaneamente. Il nostro studio ha diversi limiti, il principale è sicuramente rappresentato dalla scarsa numerosità dei pazienti selezionati dovuta alla bassa percentuale di pazienti con IPSP ipercalcemico presente nella nostra popolazione ambulatoriale, questo ha determinato l'altro limite, ossia l'impossibilità di costituire un gruppo di controllo. Altro limite dello studio è la sua natura retrospettiva dovuta al reclutamento dei pazienti in tempi diversi.

Questi limiti tuttavia sono comuni in molti dei lavori fin qui pubblicati. A fronte di quanto premesso, il nostro studio ha anche qualche pregio. Infatti, diversamente da quanto fatto nella maggior parte dei precedenti lavori, non ci si è limitati a monitorare solo l'andamento dei parametri sierici del metabolismo minerale, ma anche di quelli urinari per un periodo di osservazione particolarmente lungo. Inoltre, cosa riscontrabile in pochissimi altri studi, nel nostro è stato valutato anche il comportamento dei livelli sierici del tacrolimus in corso di terapia con cinacalcet.

Conclusioni

Il presente studio ha mostrato che nei RTRs con IPSP ipercalcemico il trattamento a lungo termine con cinacalcet è efficace nel controllo tanto dei livelli della CaT quanto di quelli del PTH, senza influenzare la funzione renale ed i livelli sierici del tacrolimus. Il trattamento con cinacalcet è risultato non solo efficace ma anche ben tollerato. La nostra esperienza ha inoltre confermato che la combinazione di lunga età dialitica, elevati livelli del PTH e necessità di un trattamento dell'IPS più aggressivo con cinacalcet in associazione agli analoghi della vitamina D nel periodo di terapia sostitutiva rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di IPSP ipercalcemico nel post-RTx. Questa considerazione dovrebbe invitarci a rivedere l'atteggiamento terapeutico nell'IPS grave del paziente in dialisi, soprattutto quando in lista d'attesa per il RTx, che con l'avvento dei calciomimetici nel tempo è divenuto sempre più conservativo. In ultimo sarebbe opportuno valutare, con trials clinici randomizzati condotti nel lungo termine, se il trattamento dell'IPSP ipercalcemico con cinacalcet nei RTRs possa migliorare alcuni hard outcomes e se sia comparabile a quello della paratiroidectomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(5):281–6, <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001>.
2. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(5):1281–7, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh128>.
3. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998; 54(5):1704–13, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00142.x>.
4. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pretransplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 Suppl 3:94-7, https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.94.
5. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):551-558, <https://doi.org/10.1681/ASN.V132551>.
6. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005 Aug; 5 (8): 1934-41, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00938.x>.
7. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, et al. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* Jul-Aug 2007; 21 (4): 558-66, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00690.x>.
8. van Londen M, Aarts BM, Deetman PE, et al. Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7;12(8):1301-1310, <https://doi.org/10.2215/CJN.10270916>.
9. Akaberi S, Lindergård B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. 2006 Sep 27; 82 (6): 749-52. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000230130.50451.78>.
10. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al. Progression of Coronary Artery Calcification in Renal Transplantation and the Role of Secondary Hyperparathyroidism and Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar; 4 (3): 685-90. Epub 2009 Feb 11, <https://doi.org/10.2215/CJN.03930808>.
11. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130, <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>.
12. Moe SM, Drüeke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol.* Nov-Dec 2003; 23 (6): 369-79. Epub 2003 Oct 9, <https://doi.org/10.1159/000073945>.
13. Mitchell DM, Regan S, Cooley MC, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4507-14, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>.
14. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2019; 404(1): 71–79, <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01755-4>.
15. Peng LW, Logan JL, James SH, et al. Cinacalcet-associated graft dysfunction and nephrocalcinosis in a kidney transplant recipient. *Am J Med.* 2007 Sep; 120 (9): e7-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.041>.
16. Seager CM, Srinivas TR, Flechner Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during treatment with Cinacalcet. *Ann Transplant.* 2013 Jan 22;18:31-5, <https://doi.org/10.12659/AOT.883809>.
17. Falk P, Vethe NT, Åsberg A, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar; 23(3): 1048–53, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm632>.
18. Fukagawa M, Drüeke TB. Parathyroidectomy or Calcimimetic to Treat Hypercalcemia after Kidney Transplantation? *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug; 27(8): 2221-4, <https://doi.org/10.1681/ASN.2015121349>.
19. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug; 20(8): 1714-20, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh892>.
20. Torregrosa J-V, Morales E, Díaz JM, et al. Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study. *Nephrology (Carlton).* 2014 Feb;19(2):84-93, <https://doi.org/10.1111/nep.12186>.
21. Thiem U, Gessl A, Borchardt Long-term clinical practice experience with cinacalcet for treatment of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:292654, <https://doi.org/10.1155/2015/292654>.

22. Zavvos V, Fyssa L, Papisotiriou M, et al. Long-Term Use of Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients With Hypercalcemic Secondary Hyperparathyroidism: A Single-Center Prospective Study. *Exp Clin Transplant*. 2018 Jun;16(3):287-293, <https://doi.org/6002/ect.2016.0342>.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150 (9): 604-612, <https://doi.org/7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
24. Paschoalin RP, Torregrosa JV, Sanchez-Escuredo A, et al. Cinacalcet treatment for stable kidney transplantation patients with hypercalcemia due to persistent secondary hyperparathyroidism: a long-term follow-up. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2588-9. <https://doi.org/1016/j.transproceed.2012.09.049>.
25. Serra AL, Savoca R, Huber AR, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):577-83, <https://doi.org/1093/ndt/gfl560>.
26. Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, et al. Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):341-8, <https://doi.org/1159/000337526>.
27. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, et al. Cinacalcet Increases Calcium Excretion in Hypercalcemic Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2008 Oct 15;86(7):919-24, <https://doi.org/1097/TP.0b013e318186b7fb>.
28. Zitt E, Woess W, Mayer G, et al. Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2011 Oct 27;92(8):883-9, <https://doi.org/1097/TP.0b013e31822d87e8>.
29. Serra AL, Braun SC, Starke A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in patients with hyperparathyroidism after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):803-10, <https://doi.org/1111/j.1600-6143.2007.02136.x>
30. Riccardi D, Brown Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Mar;298(3):F485-99, <https://doi.org/0.1152/ajprenal.00608.2009>.
31. Peng LW, Logan JL, James SH, et al. Cinacalcet-associated graft dysfunction and nephrocalcinosis in a kidney transplant recipient. *Am J Med*. 2007 Sep;120(9):e7-9, <https://doi.org/1016/j.amjmed.2005.09.041>.
32. Seager CM, Srinivas TR, Flechner Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during treatment with Cinacalcet. *Ann Transplant*. 2013 Jan 22;18:31-5, <https://doi.org/10.12659/AOT.883809>.
33. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4): 559-566, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>.
34. Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, et al. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):482-9, <https://doi.org/1159/000304180>.
35. Oruc A, Ersoy A, Kocaeli AA, et al. Association Between Resistance to Cinacalcet and Parathyroid Gland Hyperplasia in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hypercalcemia. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(3):107-114. PMID: 32913586.
36. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2000 Nov;58(5):1980-6, <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00370.x>.
37. Sumida K, Nakamura M, Ubara Y, et al. Cinacalcet upregulates calcium-sensing receptors of parathyroid glands in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):405-12, <https://doi.org/1159/000350211>.
38. Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, et al. Renal Phosphate Loss in Long-Term Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb; 7 (2): 323–31, <https://doi.org/10.2215/CJN.06380611>.
39. Prasad N, Jaiswal A, Agarwal V, et al. FGF23 is associated with early post-transplant hypophosphataemia and normalizes faster than iPTH in living donor renal transplant recipients: a longitudinal follow-up study. *Clin Kidney J*. 2016 Oct; 9 (5): 669–76, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw065>.
40. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, et al. Effect of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5; 10 (6): 1021–30, <https://doi.org/10.2215/CJN.03270314>.
41. Falck P, Vethe NT, Asberg A, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar; 23 (3): 1048-53, <https://doi.org/1093/ndt/gfm632>.