

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. Tsourdi 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 (<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 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.

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.

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 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)	Certeza 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 alfacalcidiolo. ^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, 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> , 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 latte 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. 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. 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. 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. 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. 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 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	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	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%)		
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 randomizzat i	non importa nte	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 randomizzat i	non importa nte	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	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%)		
Fosfatemia - livelli medi (< meglio); valori di riferimento 0.76–1.41 mmol/L												
1 ¹	studi randomizzat i	non importa nte	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 randomizzat i	non importa nte	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	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%)		
PCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	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 randomizzati	non importante	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 alfacalcidolo
- ^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 alfacalcidolo
- ^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	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%)		
Qualità della vita: Total HPES <i>impact scale</i> (< meglio) miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	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 importante	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 alfacalcidiolo

^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.

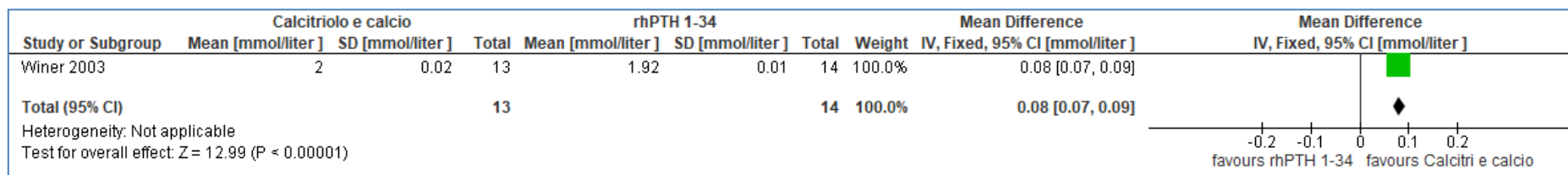
Bibliografia

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).

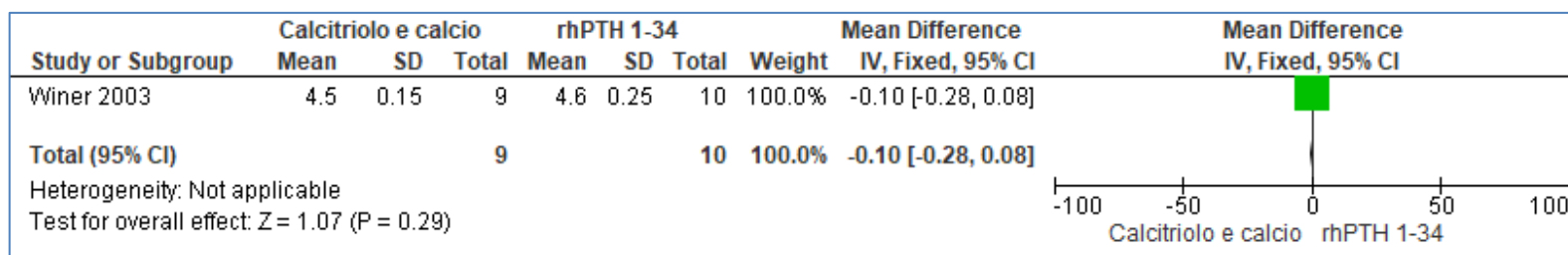
10.10. Appendice 10. *Forest plot* delle metanalisi effettuate per esito

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

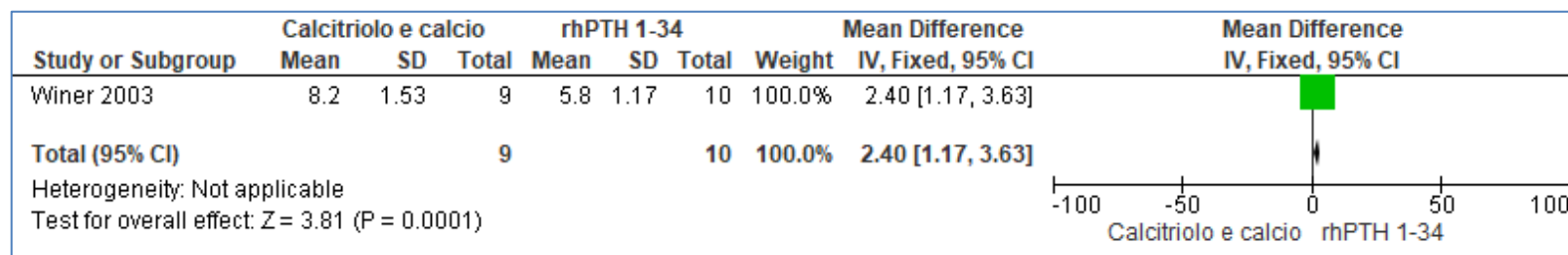
Calcemia (livelli medi) (> meglio); valori normali: 2.05–2.5 mmol/L (*follow-up* 3 anni)



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

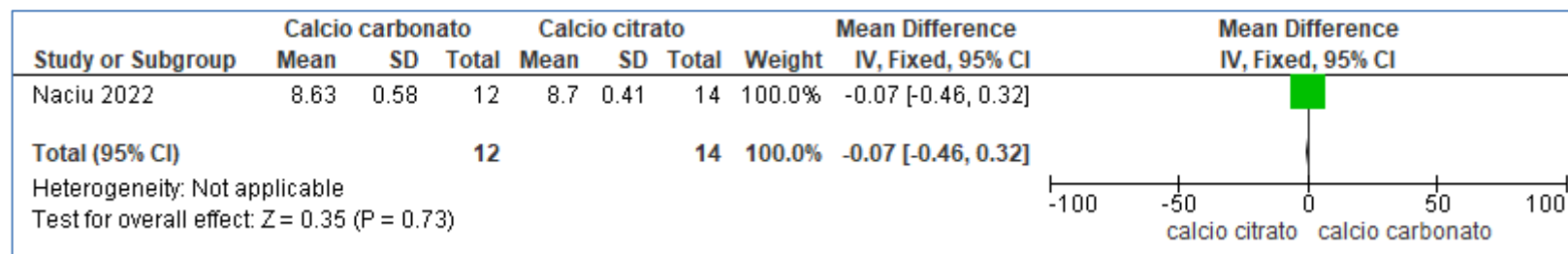


Escrezione urinaria media di calcio (< meglio); valori normali: 1.25–6.25 mmol/24 (*follow-up* 3 anni)

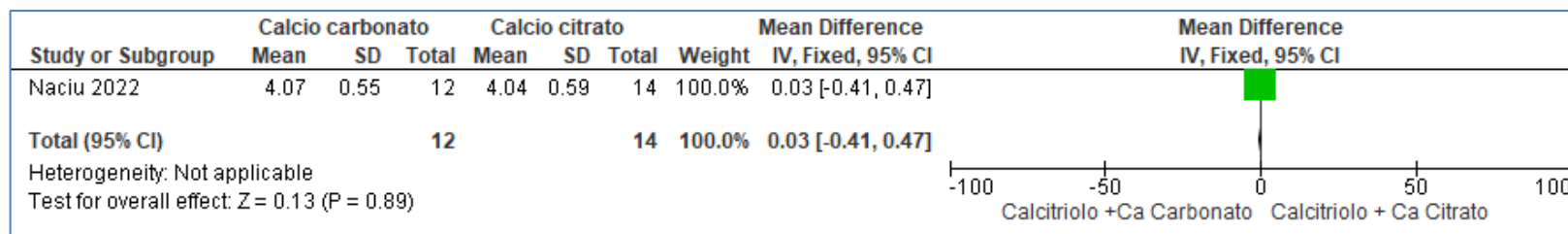


Confronto: calcio carbonato vs calcio citrato (Naciu 2022)

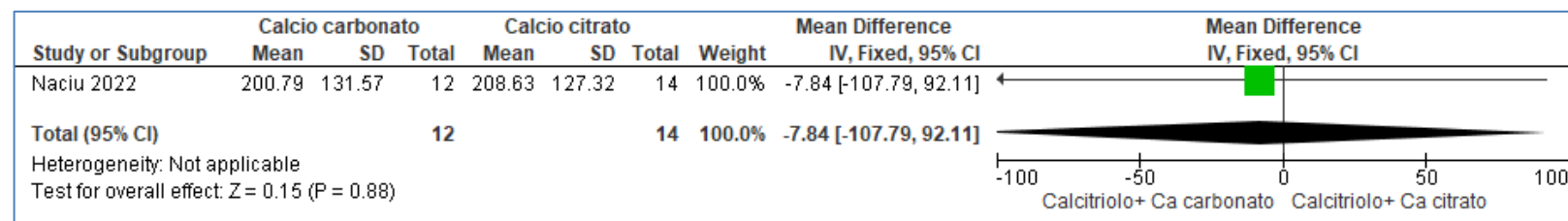
Calcemia (livelli medi) (> meglio); valori normali 8.4-10.2 mg/dL; (follow-up 4 settimane)



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

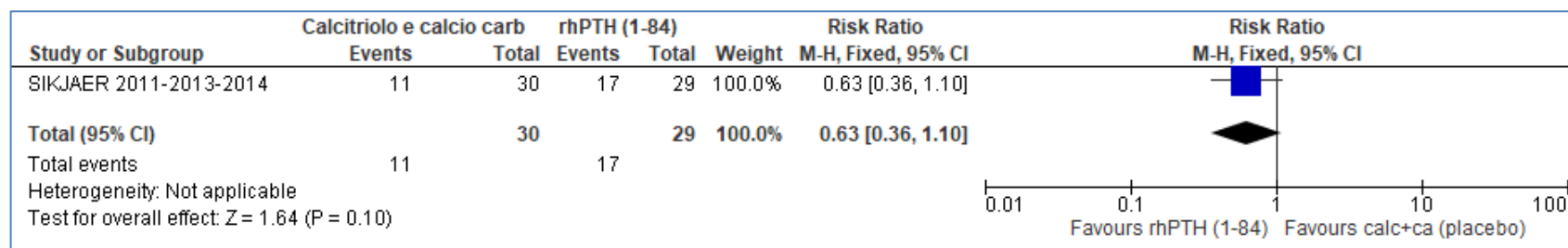


Escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore (< meglio); (follow up medio 4 settimane)

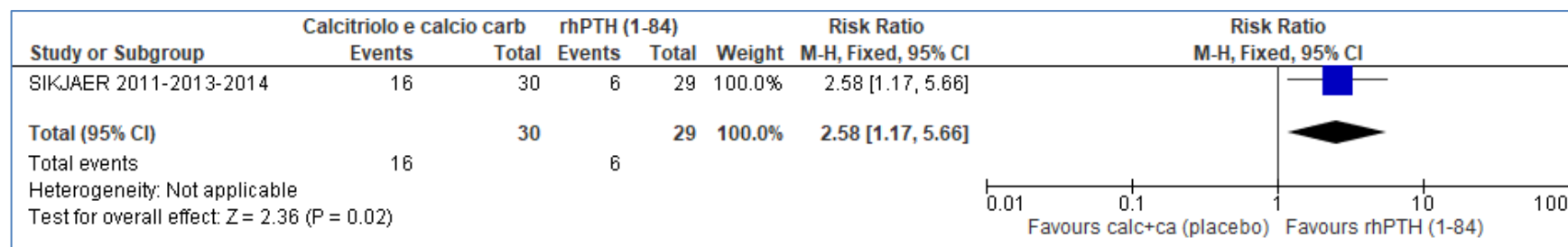


Confronto: calcitriolo+ calcio carbonato vs l'aggiunta di rhPTH (1-84) (REPLACE e Sikjaer)

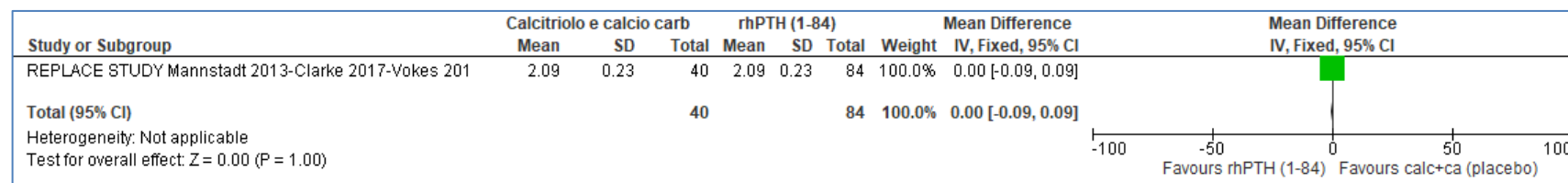
Pazienti normocalcemici alla fine del trattamento (6 mesi di *follow-up*); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L



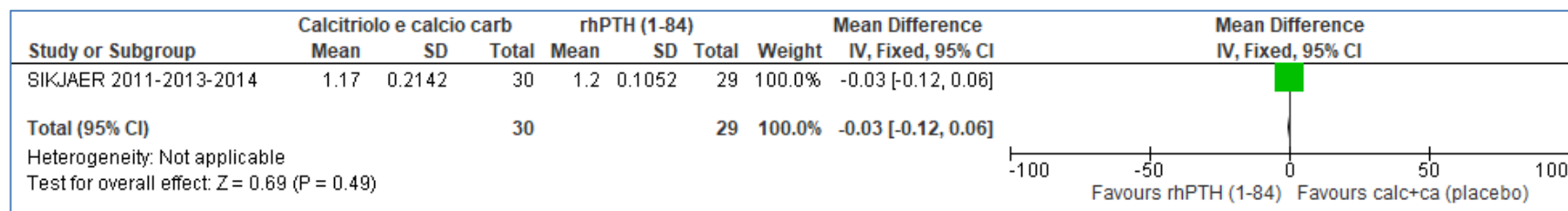
Pazienti ipocalcemici alla fine del trattamento (6 mesi di *follow-up*); $\text{Ca}^{2+} < 1.18$ mmol/L



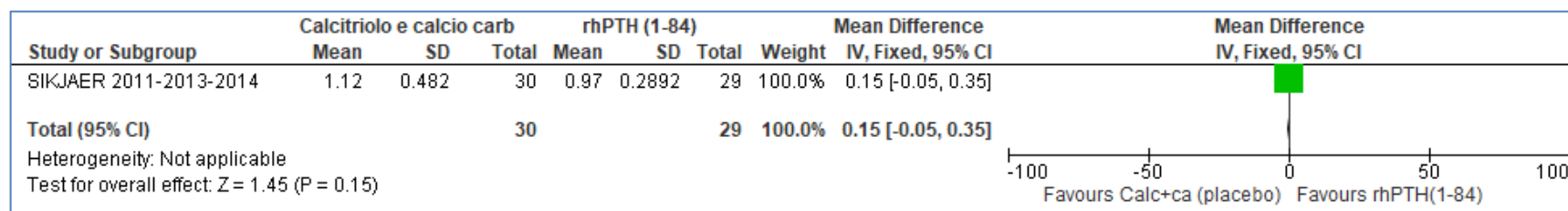
Livelli medi di calcemia (> meglio); mmol/L



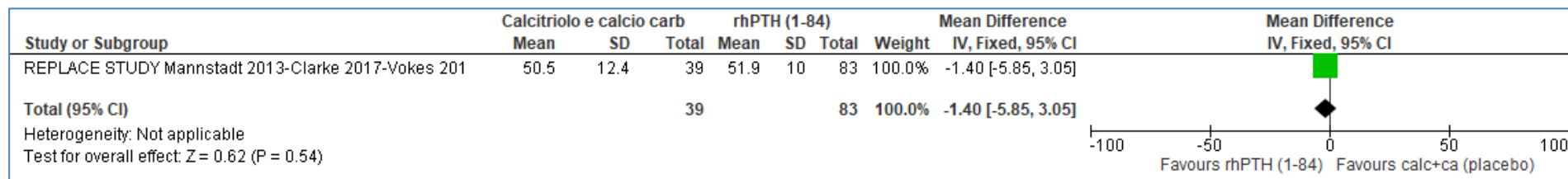
Livelli medi di calcio ionizzato a 6 mesi di *follow-up* (> meglio); valori di riferimento 1.18-1.32 mmol/L



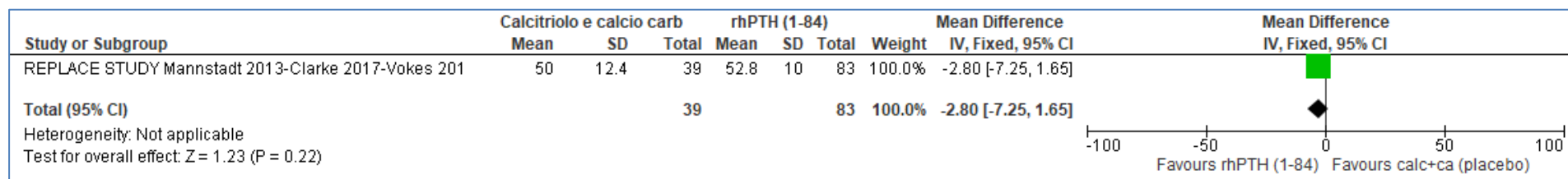
Livelli medi di fosfatemia (< meglio) (mmol/L) Sikjaer 2011-2013-2014; valori di riferimento: 0.76–1.41 mmol/L



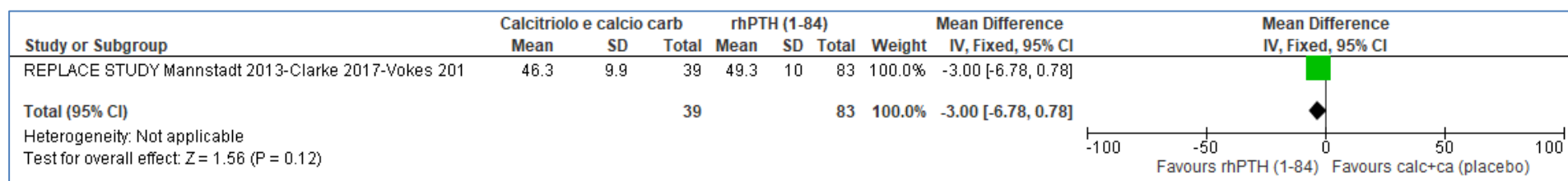
MCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



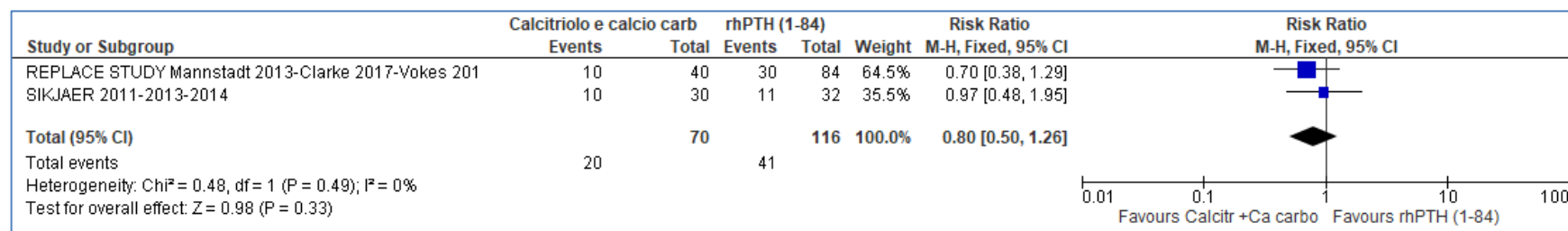
Salute mentale (MH) Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



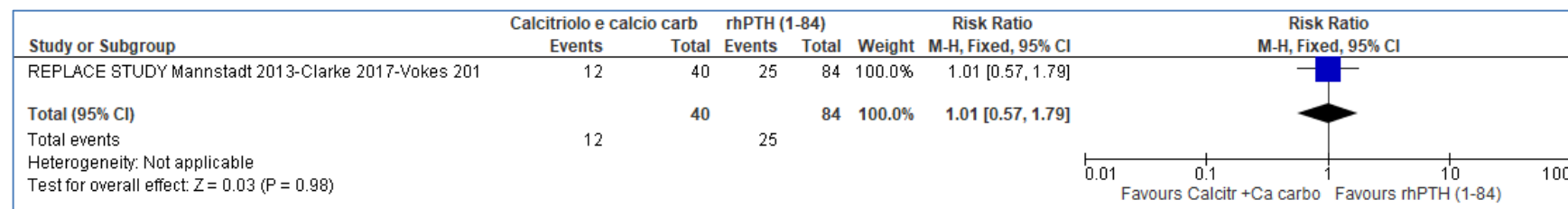
PCS Scala SF 36 v2- qualità della vita (> meglio) (Vokes 2018)



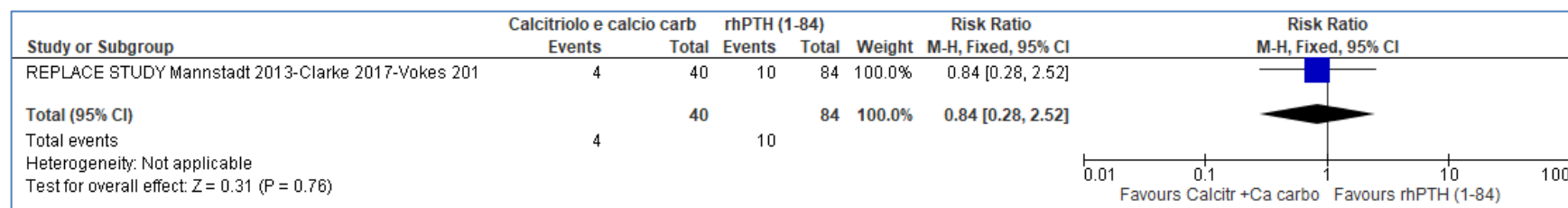
Alterazioni neuro-muscolari: parestesie



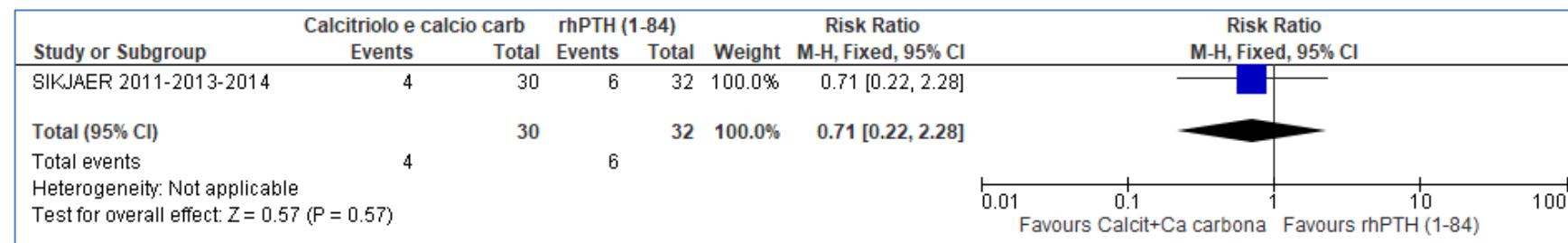
Alterazioni neuro-muscolari: spasmi



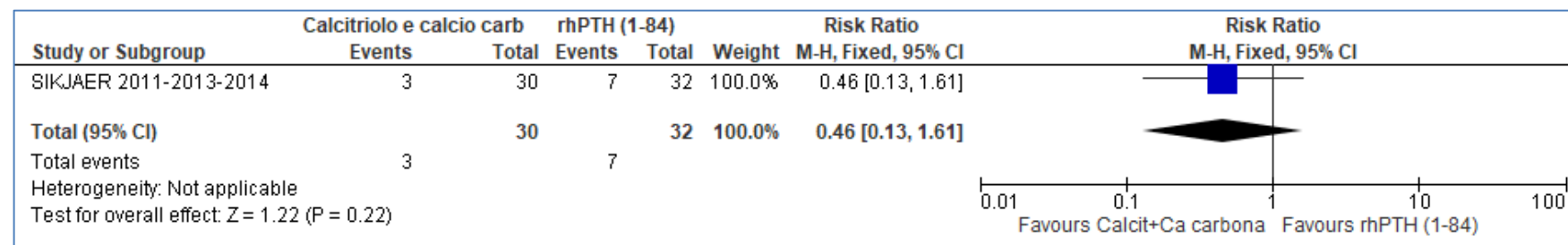
Alterazioni neuro-muscolari: tetania



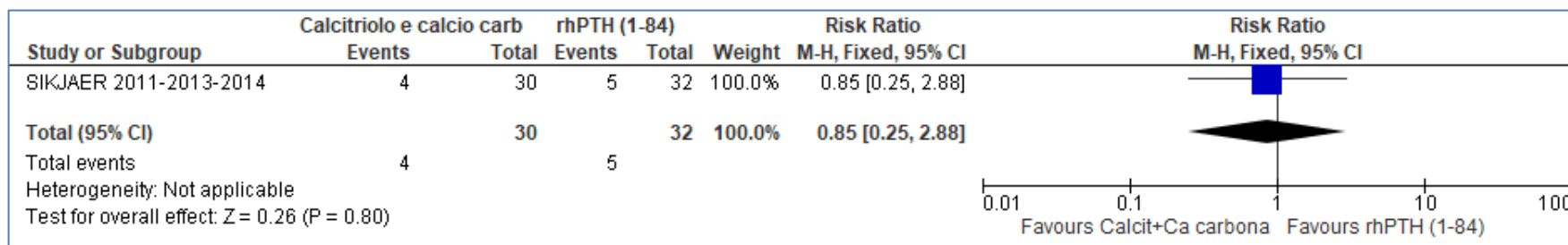
Astenia (qualità della vita)



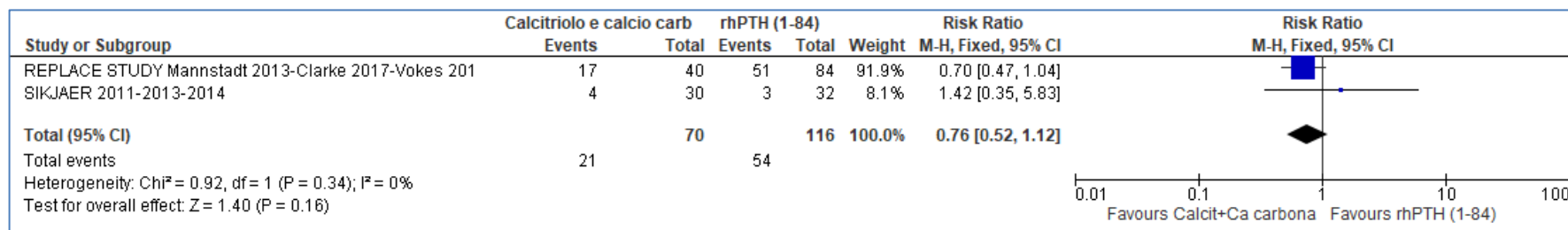
Alterazioni cardio-vascolari



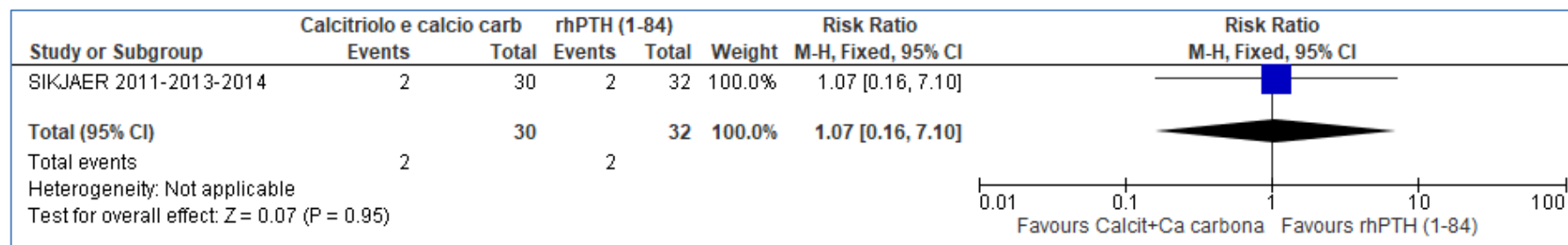
Alterazioni mentali e dell'umore



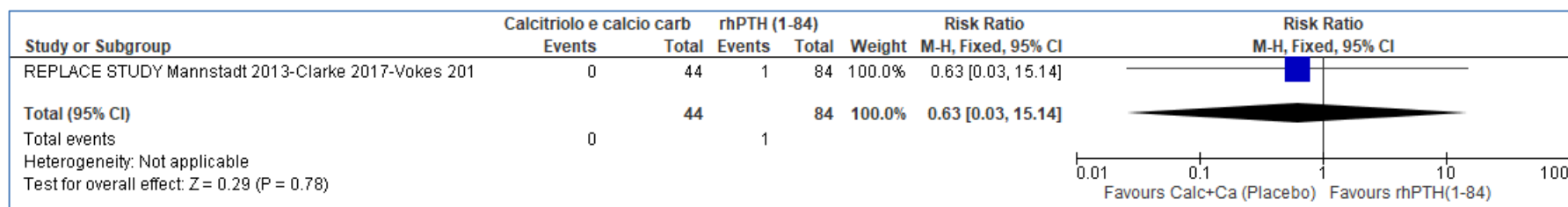
Alterazioni gastro-intestinali



Alterazioni renali

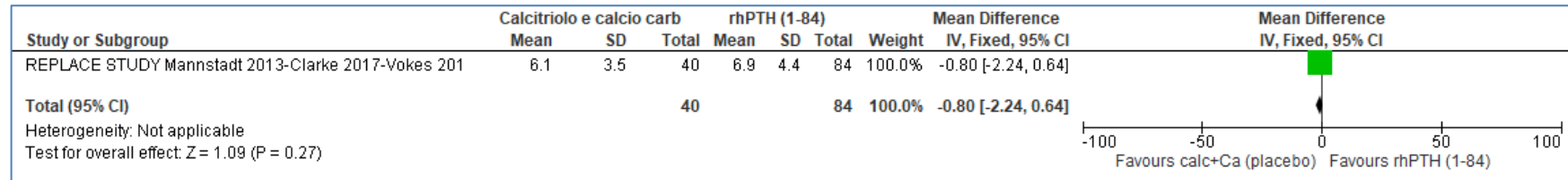


Ospedalizzazione per ipercalcemia



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

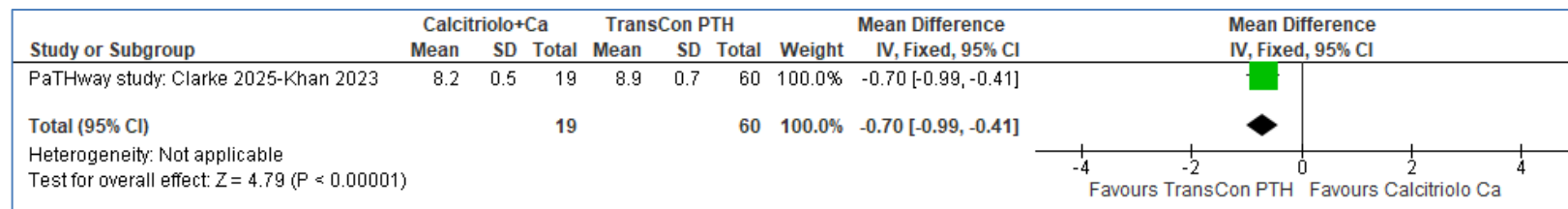
Normalizzazione biochimica: numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia - *follow up*: 26 settimane (Clarke 2025)



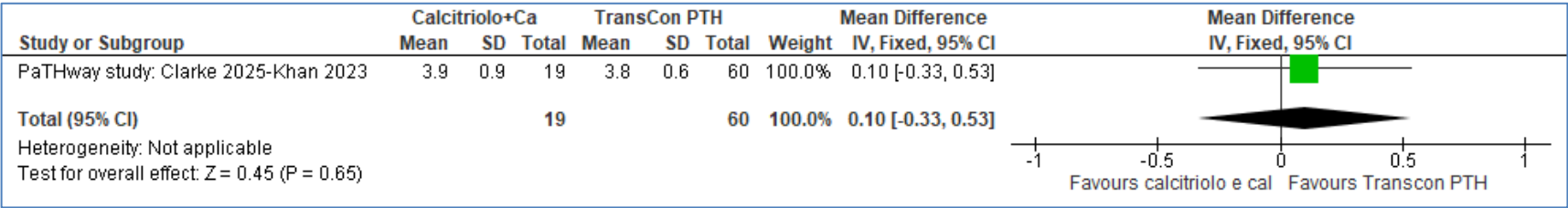
Normalizzazione biochimica: numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di calcemia corretti per albumina (8.3–10.6 mg/dL (2.07–2.64 mmol/L) – *follow-up*: 26 settimane (Khan 2022)



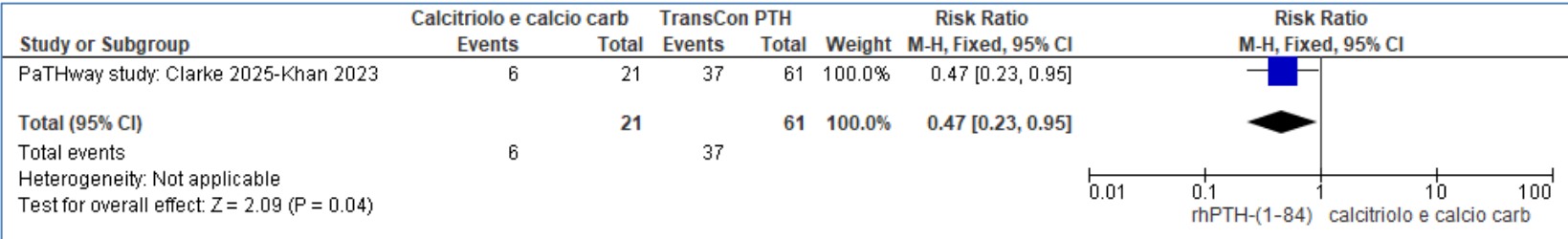
Livelli di calcemia corretti per albumina (mg/dL) (> meglio) - *follow-up*: 26 settimane (Clarke 2025)



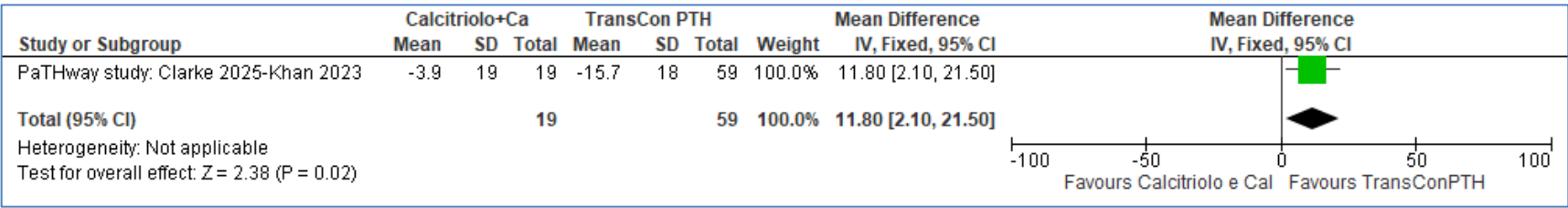
Livelli di fosfatemia mg/dL) (< meglio) - follow-up: 26 settimane (Clarke 2025)



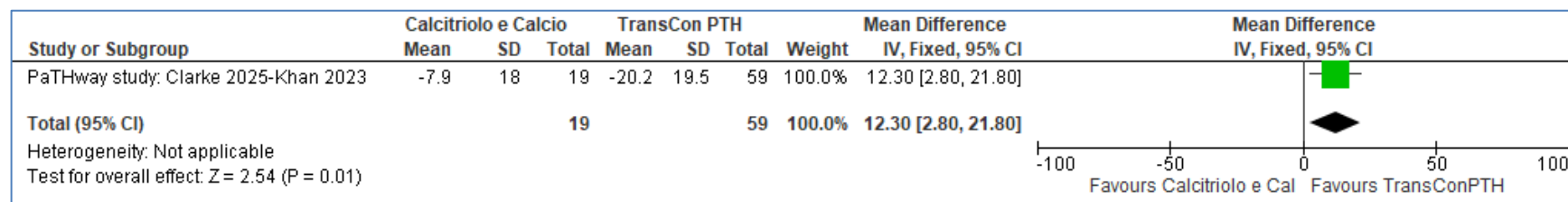
Numero pazienti che hanno raggiunto livelli normali di escrezione urinaria di calcio nelle 24-ore (≤ 250 mg/24h)



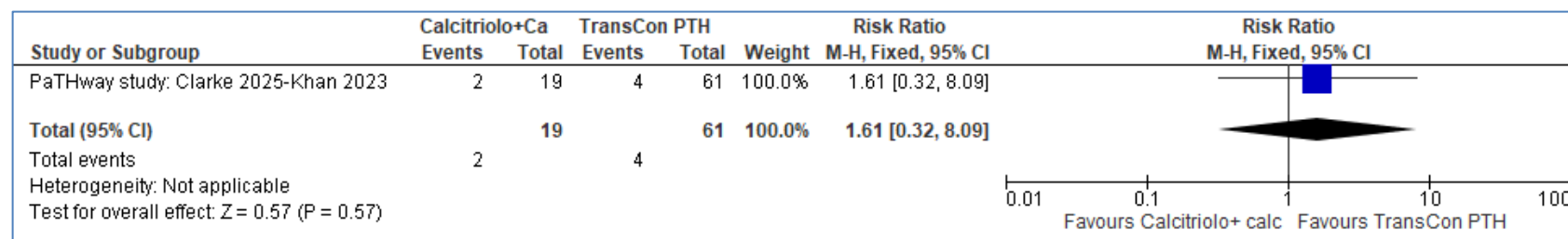
Qualità della vita: Total HPES (patient experience scale) impact scale (< meglio) - Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)



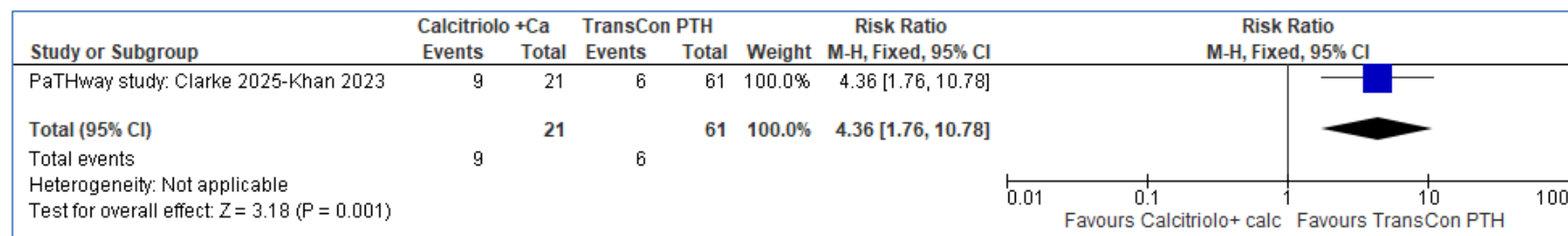
Qualità della vita: Total HPES (*patient experience scale*) symptom scale (< meglio) - Miglioramento dell'impatto dell'ipoPTH dal basale (Khan 2022)



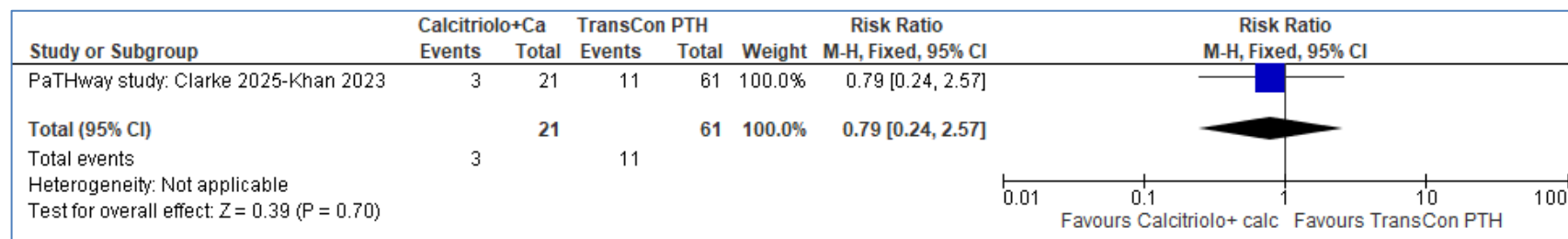
Eventi avversi correlati all'ipercalcemia o ipocalcemia (visite urgenti o ospedalizzazioni) (Khan 2022)



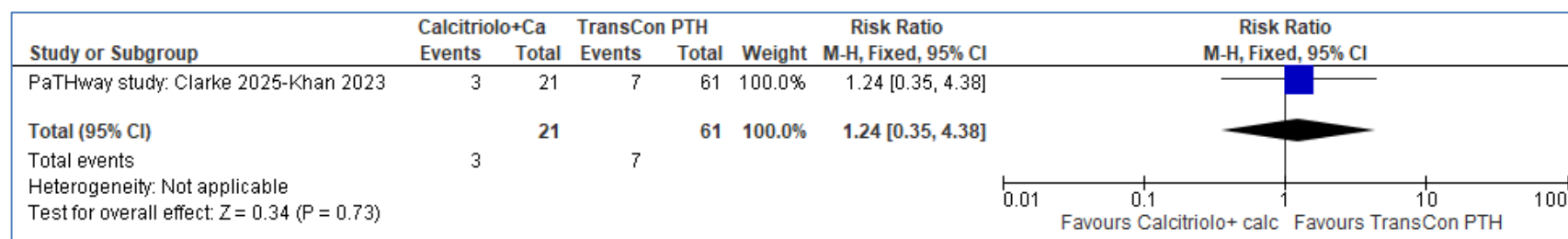
Eventi avversi: N pazienti con ipocalcemia (Khan 2022)



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-1.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