

EFFEKTER AV YORVIPATH® PÅ PASIENTER MED ALVORLIG HYPOPARATYREOIDISME

Denne erklæringen avgis på vegne av pasientforeningen hypoPARA Norge. Min faglige bakgrunn omfatter stilling som professor ved Universitetet i Oslo i perioden 2008–2019, med sektoransvar for kalsiummetabolske sykdommer og osteoporose, samt virke som avtalespesialist ved Spesialistsenteret Pilestredet Park i Oslo fra 2008 til 2025. I perioden 2002–2005 hadde jeg dessuten det medisinske ansvaret for det globale utviklingsprogrammet og godkjenningsprosessen for Eli Lilly & Co. i USA og øvrige markeder for den første kommersielle PTH-analogen, teriparatid. I mitt kliniske arbeid ved OUS og i avtalepraksis har jeg fulgt opp mer enn 50 pasienter med hypoparatyreoidisme, inkludert 15–20 pasienter med alvorlig sykdom definert ved umålbare PTH-nivåer i mer enn 12 måneder. Jeg har dermed hatt klinisk ansvar for PTH-behandling av om lag halvparten av de alvorlige tilfellene i Norge, enten med subkutane injeksjoner eller kontinuerlig subkutan PTH-infusjon.

Hypoparatyreoidisme er en invalidiserende sykdom der graden av PTH-mangel i stor grad, men med noe variasjon, bestemmer symptomene. Flere studier har vist at hypoparatyreoidisme er forbundet med klart redusert livskvalitet (Astor et al., 2016; Bilezikian et al., 2011; (Bilezikian et al., 2011; Bollerslev et al., 2025; Siggelkow et al., 2020). Symptombildet domineres av nevromuskulære plager, som parestesier, muskelkramper, muskelspasmer, tyngdefornemmelse i ekstremitetene og nedsatt sensibilitet, samt cerebrale symptomer som angst, depresjon, redusert kognisjon og fatigue. Slike symptomer forekommer hos 80–90 % av pasientene (Astor et al., 2016; Siggelkow et al., 2020). De medfører betydelige belastninger for hele familien, inkludert barn, og påvirker i mange tilfeller arbeidsevnen ikke bare hos pasientene, som oftest ender opp med uføretrygd, men også hos samboere/partnere (Siggelkow et al., 2020). I tillegg kommer behovet for mange kontroller hos fastlege og spesialister, samt gjentatte besøk i akuttmottaket ved mistanke om hypo- eller hyperkalsemi. Mer alvorlig er den økte risikoen for infeksjoner, særlig øvre luftveisinfeksjoner (oddsratio 2,3), og en økning i mortalitet på 80 % (Yao, Hui, Li, & al., 2022).

Hypoparatyreoidisme er den eneste endokrinologiske sykdommen der hormonmangel vanligvis ikke behandles med hormontilskudd. Standardbehandlingen består av kalsiumtilskudd kombinert med aktivt vitamin D (Rocaltrol, Etalpa) og eventuelt magnesium. Det er velkjent at denne behandlingen som regel ikke gir symptomfrihet, men først og fremst bidrar til å opprettholde normale kalsium nivåer i serum (Bilezikian et al., 2011; Bollerslev et al., 2019). I klinisk praksis har mange pasienter likevel betydelige problemer med svingende kalsiumnivåer og påfølgende symptomer, herunder symptomatisk hypokalsemi. Mange pasienter opplever også at de tross

relativt stabile kalsiumnivåer fortsatt sliter med nevromuskulære og cerebrale plager. Særlig pasienter med liten eller manglende PTH-reserve har varierende kalsiumnivåer i serum. Enhver form for stress eller infeksjon gir problemer med hypokalsemi og krever dosejustering. For pasienter som ikke har mulighet til å måle kalsium hjemme, medfører dette mange ekstra besøk i akuttmottaket. Videre øker bruk av aktive vitamin D-analoger risikoen for høye kalsium- og fosfatnivåer i serum og urin, og dermed risikoen for nyreaffeksjon som følge av nefrokalsinose. Dette er den dominerende bivirkningen ved langvarig behandling med aktive vitamin D-analoger (A.A. Khan, Ali, & L., 2025).

De kliniske utfordringene ved primær behandling med kalsium- og vitamin D-tilskudd har økt interessen for PTH-analoger ved hypoparatyreoidisme. Den første kandidat var teriparatid (PTH[1–34]), utviklet primært som osteoanabol behandling ved osteoporose. Etter subkutan injeksjon kan teriparatid bare måles i serum i 3–4 timer, og behandlingen gir derfor ikke stabile kalsiumnivåer gjennom hele døgnet. Dette kan bedres ved subkutan pumpebehandling (Winer, Fulton, Albert, & Cutler, 2014), som vi også lokalt har brukt med gode resultater. Som anført av Winer et al. (Winer, Fulton, Albert, & Cutler, 2014) har vi funnet at pasientene får mer stabile kalsiumnivåer og mindre symptomer. Pumpebehandling krever imidlertid hyppige hjemmemålinger av kalsiumnivået og grundig opplæring, og innebærer regelmessig fylling og bytte av pumpereservoar.

Senere kom PTH(1–84), som gir målbare serumkonsentrasjoner i 6–8 timer. Syv randomiserte studier av pasienter behandlet med PTH(1-84) eller PTH(1-34) har vist at pasientene kunne redusere tilskuddet av kalsium og vitamin D med mer enn 50 % (L. Yao et al., 2022). Videre fant man lavere kalsium- og fosfat-konsentrasjoner i serum og urin, noe som reduserer risikoen for nyrepåvirkning. Samtidig så man imidlertid også en økt risiko for hyperkalsemi. I metaanalysen fant man også små forbedringer i livskvalitet (L. Yao et al., 2022). PTH(1–84) er senere trukket fra markedet på grunn av produksjonsproblemer, slik at den eneste tilgjengelige PTH-analogen på det norske markedet har vært PTH(1–34).

Det nyeste skuddet på stammen er palopegteriparatid (Yorvipath®), der PTH(1–34) er koblet til en polyetylenglykol (PEG)-struktur, som sikrer gradvis, langsam frisetting av hormonet. Dette øker halveringstiden for PTH(1–34) fra 1 til 60 timer, noe som sikrer stabile serumnivåer av PTH i mer enn 36 timer. I en randomisert, prospektiv fase 3-studie over 26 uker kunne 79 % av pasientene på Yorvipath opprettholde normale kalsium nivåer uten tilskudd av kalsium og aktivt vitamin D, mot 5 % i placebogruppen. Pasientene på Yorvipath viste også normalisering av kalsiumnivåene i urin og signifikant bedring av livskvaliteten (A. A. Khan et al., 2023).

Avslutningsvis må det understrekes, at pasienter med hypoparatyreoidisme på klassisk behandling har økt mortalitet, økt infeksjonstendens og svært nedsatt livskvalitet. De sliter med ustabile kalsiumnivåer og har et stort forbruk av helsetjenester. Eventuelle

dosejusteringer ved konvensjonell behandling tar lang tid før de får effekt, noe som medfører økt risiko for alvorlig hypokalsemi og påfølgende sykehusinnleggelse. Bruk av PTH-analoger forkorter tiden før en dosejustering får effekt. Fase 3-studien med Yorvipath gir løfte om en signifikant bedring av pasientenes tilstand. Etablering av stabile, normale kalsiumnivåer vil redusere morbiditet, mortalitet, forbruk av helsetjenester, og er vist å forbedre pasientenes livskvalitet merkbart. Behandlingen er imidlertid dyr og kan derfor ikke realistisk gis til alle 500 pasienter med hypoparatyreoidisme i Norge. Den primære målgruppen for denne behandlingen bør derfor være pasienter med alvorlig hypoparatyreoidisme, dvs. umålbare PTH-nivåer i mer enn ett år, nyrepåvirkning eller svært svingende kalsiumnivåer under konvensjonell behandling. Det vil etter vår nåværende erfaring omfatte 30–50 pasienter i Norge. Endelig vil jeg anføre at den siste konsensuskonferansen om hypoparatyreoidisme konkluderte med at PTH-behandling bør startes hos pasienter med utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling (A.A. Khan, Bilezikian, Brandi, & al., 2022).

Oslo 240826

A handwritten signature in dark ink, consisting of a stylized 'E' followed by a 'V' and a long horizontal stroke.

Erik Fink Eriksen

REFERANSER

- Bilezikian, J. P., Khan, A., Potts, J. T., Jr., Brandi, M. L., Clarke, B. L., Shoback, D., . . . Sanders, J. (2011). Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J. Bone Miner. Res.*, 26(10), 2317-2337. Retrieved from PM:21812031
- Bollerslev, J., Buch, O., Cardoso, L. M., Gittoes, N., Houillier, P., van Hulsteijn, L., . . . Dekkers, O. M. (2025). Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol*, 193(5), G49-G78. doi:10.1093/ajendo/lvaf222
- Khan, A. A., Ali, D. S., & L., R. (2025). Hypoparathyroidism: Diagnosis, Evaluation and Management. In J. P. Bilezikian (Ed.), *Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Khan, A. A., Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., & al., e. (2022). Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the second international workshop. *J Bone Miner Res*, 37, 2568–2585.
- Khan, A. A., Rubin, M. R., Schwarz, P., Vokes, T., Shoback, D. M., Gagnon, C., . . . Rejnmark, L. (2023). 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*, 38(1), 14-25. doi:10.1002/jbmr.4726
- Siggelkow, H., Clarke, B. L., Germak, J., Marelli, C., Chen, K., Dahl-Hansen, H., . . . Bollerslev, J. (2020). Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 92(2), 159-168. doi:10.1111/cen.14128
- Winer, K. K., Fulton, K. A., Albert, P. S., & Cutler, G. B., Jr. (2014). Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr*, 165(3), 556-563.e551. doi:10.1016/j.jpeds.2014.04.060
- Yao, L., Hui, X., Li, M., & al., e. (2022). Complications, Symptoms, presurgical predictors in patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic review. *J Bone Miner Res*, 37(12), 2642–2653.
- Yao, L., Li, J., Li, M., Lin, C., Hui, X., Tamilselvan, D., . . . Guyatt, G. (2022). Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*, 37(12), 2654-2662. doi:10.1002/jbmr.4676