ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 05.03.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 07.10.2025

© Akademia Medycyny

Nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – rola etelkalcetydu

New therapeutic possibilities in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease – the role of etelcalcetide

Maciej Mach[1], Aleksandra Giba[2], Katarzyna Brudniak[3], Miłosz Miedziaszczyk[4], Ilona Idasiak-Piechocka[5]

[1] Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Transplantacyjnej i Endokrynologicznej, Warszawa, Polska
[2] Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska
[3] Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Warszawa
[4] Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej I Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (https://ror.org/02zbb2597)
[5] Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (https://ror.org/02zbb2597)

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease,* CKD) prowadzi do istotnych zaburzeń metabolizmu mineralnego i kostnego, co może skutkować wtórną nadczynnością przytarczyc. Zmiany w stężeniach parathormonu (ang. *Parathormone*, PTH), wapnia i fosforanów zwiększają ryzyko złamań oraz chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD. Kalcymimetyki, takie jak etelkalcetyd zwiększają wrażliwość receptora wapniowego (ang. *the calcium-sensing receptor*, CaSR) wapń, co prowadzi do obniżenia wydzielania PTH. Liczne badania kliniczne wykazały skuteczność etelkalcetydu w redukcji poziomów PTH oraz poprawie gęstości mineralnej kości, co może zmniejszać ryzyko złamań. Dodatkowo, terapia etelkalcetydem ma potencjał w redukcji ryzyka przerostu lewej komory serca. W porównaniu do cynakalcetu, etelkalcetyd charakteryzuje się lepszą tolerancją oraz wyższą skutecznością terapeutyczną, a jego dożylne podawanie poprawia przestrzeganie zaleceń oraz zmniejsza koszty hospitalizacji. *(Farm Współ 2025; 18: 262-271) doi: 10.53139/FW.20251833*

Słowa kluczowe: etelkalcetyd, cynakalcet, przewlekła choroba nerek, wtórna nadczynność przytarczyc, parathormon, gospodarka wapniowo-fosforanowa

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) significantly disrupts mineral and bone metabolism, leading to secondary hyperparathyroidism. Alterations in levels of parathyroid hormone (PTH), calcium, and phosphate increase the risk of fractures and cardiovascular diseases in CKD patients. Calcimimetics, such as etelcalcetide, enhance the sensitivity of calcium-sensing receptors (CaSR) to calcium concentrations, resulting in decreased PTH secretion. Numerous clinical studies have demonstrated etelcalcetide's efficacy in lowering PTH levels and improving bone mineral density, potentially reducing fracture risk. Furthermore, etelcalcetide therapy may help reduce the risk of left ventricular hypertrophy. Compared to cinacalcet, etelcalcetide offers better tolerability and higher therapeutic effectiveness, with its intravenous administration improving adherence to treatment guidelines and decreasing hospitalization costs. These factors highlight the potential benefits of etelcalcetide in managing CKD-related mineral and bone disorders. *(Farm Współ 2025; 18: 262-271) doi: 10.53139/FW.20251833*

Keywords: etelcalcetide, cinacalcet, chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone,

ORCID: Maciej Mach 0009-0004-8406-8746, Aleksandra Giba 0009-0003-2384-1662, Katarzyna Brudniak 0009-0001-1878-5294, Miłosz Miedziaszczyk 0000-0002-9773-1461, Ilona Idasiak-Piechocka 0000-0002-2291-1484

calcium-phosphorus metabolism

Skróty:
ADA (ang. *anti-drug antibodies*) – przeciwciała przeciwlekowe
Ca – wapń
CaSR (ang. *calcium-sensing receptor*) – receptor wykrywający wapń
CKD (ang. *chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek
CKD-MBD (ang. *chronic kidney disease mineral and bone disorders*) – przewlekła choroba nerek związana z zaburzeniami mineralno-kostnymi
CMR (ang. *cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca
EUR – euro
FGF23 (ang. *fibroblast growth factor 23*) – czynnik wzrostu fibroblastów 23
GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej
KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) – globalna organizacja non-profit zajmująca się opracowywaniem i wdrażaniem opartych na dowodach wytycznych dotyczących praktyki klinicznej w chorobach nerek
ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej
LAVI (ang. *left atrial volume index*) – objętości lewego przedsionka
LVH (ang. *left ventricular hypertrophy*) – przerost lewej komory serca
LVM (ang. *left ventricular mass*) – masa lewej komory serca
LVMI (ang. *left ventricular mass index*) – indeks masy lewej komory serca
PChN – przewlekła choroba nerek
PTH (ang. *parathyroid hormone*) – parathormon
RCT (ang. *randomized controlled trial*) – randomizowane kontrolowane badania kliniczne
SAPC – kompleks koniugatu peptydowego z albuminą surowicy
SHPT (ang. *secondary hyperparathyroidism*) – wtórna nadczynność przytarczyc
VDR (ang. *vitamin D Receptor*) – receptor witaminy D
QALY – skorygowane jakością lata życia

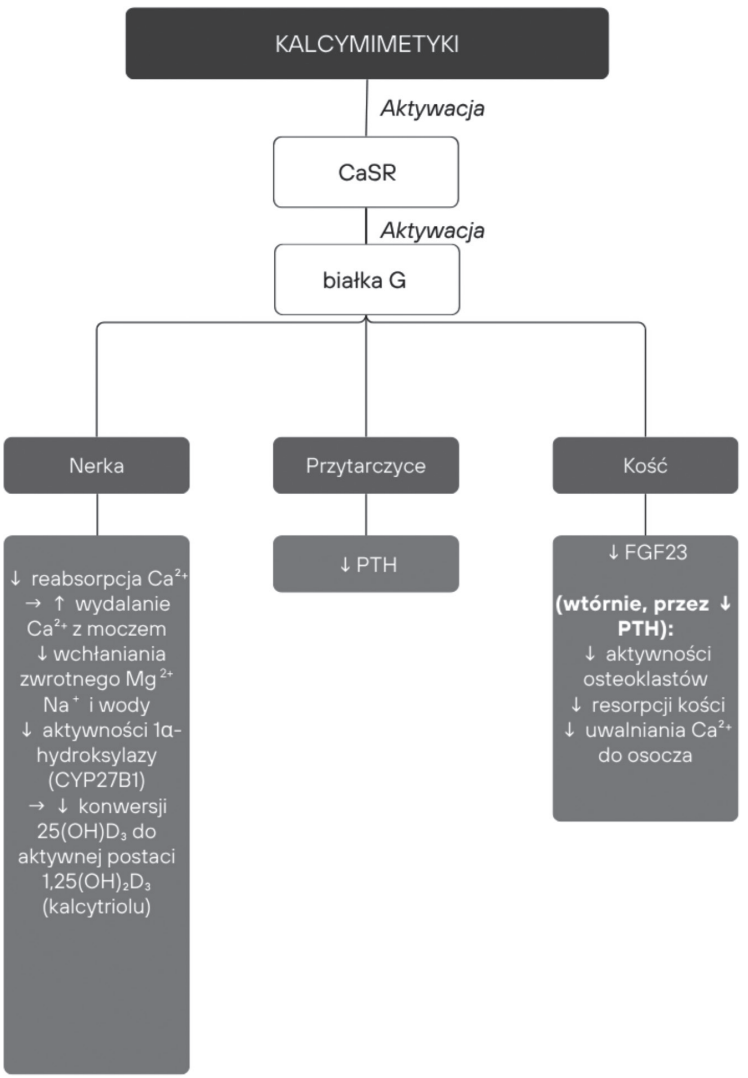
Wstęp

Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) jest definiowana przez Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jako nieprawidłowości w budowie lub funkcji nerek, występujące przez co najmniej 3 miesiące, mające wpływ na zdrowie. Przewlekła choroba nerek jest klasyfikowana na podstawie przyczyny, stadium współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) (G1–G5) i stadium albuminurii (A1–A3) [1]. Już na wczesnym etapie CKD pojawiają się zmiany w metabolizmie i homeostazie składników mineralnych kości. Dochodzi do zaburzeń stężeń wapnia, fosforanów, metabolitów witaminy D w surowicy, krążących hormonów – parathormonu (ang. *parathyroid hormone*, PTH) i czynnika wzrostu fibroblastów-23 (ang. *fibroblast growth factor*, FGF23). Zmiany te ulegają progresji wraz z pogarszającą się funkcją nerek. Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek (ang. *chronic kidney disease mineral and bone disorders*, CKD-MBD) może prowadzić do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. *secondary hyperparathyroidism*, SHPT), charakteryzującej się wzrostem poziomu PTH w odpowiedzi na hipokalcemię, a także współistniejącą hiperfosfatemię i zmniejszoną produkcję aktywnej postaci witaminy D. Dodatkowo, w trakcie hiperplazji przytarczyc zmniejszeniu ulega ekspresja receptora wykrywającego wapń (ang. *calcium-sensing receptor*, CaSR) i receptora witaminy D (ang. *vitamin D receptor*, VDR) [2]. W efekcie tych zmian następują: wzrost tempa obrotu kostnego, zniszczenie mikroarchitektury korowej i beleczkowej oraz zmiany zawartości minerałów i kolagenu w kościach oraz w ich strukturze, co skutkuje upośledzeniem wytrzymałości kości i wiąże się z ponad czterokrotnie wyższym ryzykiem złamania u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych hemodializą w porównaniu z osobami w tym samym wieku, wzrasta ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu [3,4]. Supresja PTH jest podstawą terapii zapobiegającej złamaniom u pacjentów poddawanych hemodializie. W leczeniu farmakologicznym

zastosowanie mają głównie analogi witaminy D i kalcymimetyki. Wśród metod inwazyjnych zastosowanie znajduje chirurgiczna paratyroidektomia oraz przezskórne wstrzyknięcia etanolu [5]. Pierwszym kalcymimetykiem wykorzystywanym w terapii był doustny cynakalcet, zatwierdzony przez FDA w 2004 r. Od 2017 r. do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie dostępny jest również dożylny etelkalcetyd [6].

Mechanizm działania

Kalcymimetyki to grupa leków, działających jako agoniści allosteryczni CaSR zlokalizowane głównie na powierzchni komórek przytarczyc [7,8]. W warunkach fizjologicznych aktywacja CaSR przez jony wapnia



Rycina 1. Działanie kalcymimetyków na główne narządy docelowe organizmu [2]. Skróty: CaSR – receptor wrażliwy na wapń, PTH – parathormon, Ca^{2+} – wapń, FGF23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23, ↓ – obniżenie stężenia

Figure 1. The effects of calcimimetics on the main target organs of the body [2]. Abbreviations: CaSR – calcium-sensing receptor, PTH – parathyroid hormone, Ca^{2+} – calcium, FGF23 – fibroblast growth factor 23, ↓ – decreased concentration

prowadzi do zahamowania syntezy i wydzielania PTH, co zapobiega nadmiernemu wzrostowi poziomu wapnia w surowicy. W stanach patologicznych, takich jak wtórna nadczynność przytarczyc, dochodzi do zmniejszenia ekspresji receptorów CaSR na wapń, co skutkuje nadprodukcją PTH, hiperfosfatemią oraz zaburzeniem równowagi wapniowo-fosforanowej [8]. Kalcymimetyki zwiększają wrażliwość receptorów CaSR sprzężonych z białkiem G na zewnątrzkomórkowe stężenie wapnia. Skutkuje to obniżeniem wydzielania PTH, co z kolei zmniejsza stężenie wapnia w osoczu (rycina 1) [7]. Mechanizm ten jest szczególnie korzystny w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, a w szczególności w zapobieganiu powikłaniom kostnym i sercowo-naczyniowym [9]. Kalcymimetyki stanowią podstawę skutecznego leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, a jednym z najbardziej zaawansowanych przedstawicieli tej grupy jest etelkalcetyd, który wnosi istotne innowacje w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc.

Skuteczność

Gospodarka wapniowo-fosforanowa

Etelkalcetyd wykazuje wysoką skuteczność w regulacji poziomów parathormonu, wapnia i fosforanów w surowicy, co zostało potwierdzone w licznych badaniach klinicznych. Randomizowane badanie kontrolowane (ang. *randomized controlled trial*, RCT) z udziałem 1023 pacjentów wykazało, że stosowanie etelkalcetydu prowadziło do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH o ponad 30% u 74–75,3% pacjentów, w porównaniu z 8,3–9,6% w grupie placebo (p <0,001) [10]. Kolejne badania potwierdziły skuteczność etelkalcetydu, osiągając większą redukcję PTH w porównaniu z cynakalcetem (68,2% vs. 57,7%; p <0,004) [11]. Etelkalcetyd powodował istotne zmniejszenie średniego poziomu PTH oraz zwiększenie odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości PTH po roku terapii [10]. Lek skutecznie obniżał także poziom wapnia i fosforanów, a jego działanie utrzymywało się w czasie, co jest kluczowe dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo, badania wykazały szybką odpowiedź terapeutyczną – efekt był widoczny już w pierwszych czterech miesiącach terapii [11].

Gęstość mineralna kości

Badania wskazują, że etelkalcetyd znacząco obniża poziomy PTH, co prowadzi do poprawy gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze i szyjce kości udowej oraz redukcji obrotu kostnego [12]. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek oraz wysokim poziomem PTH (>1200 pg/ml) zaobserwowano pozytywne zmiany w strukturze kości i zmniejszenie ryzyka złamań [13,14]. Ponadto, etelkalcetyd wykazuje potencjalne działanie na poprawę struktury szpiku kostnego oraz parametrów hematologicznych, co zostało opisane jako efekt porównywalny do chirurgicznej paratyreoidektomii [15]. Chociaż wyniki te są obiecujące, obserwowane negatywne skutki na kości (spadek resorpcji kostnej) w szkielecie obwodowym podkreślają potrzebę dalszych badań.

Wpływ sercowo-naczyniowy i śmiertelność

Etelkalcetyd, wykazuje potencjalne korzyści w zapobieganiu postępowi przerostu lewej komory serca (ang. *left ventricular hypertrophy*; LVH) u pacjentów poddawanych hemodializie z SHPT. Badania wskazują, że terapia etelkalcetydem prowadzi do obniżenia poziomów FGF23, co przekłada się na zahamowanie remodelingu serca i zmniejszenie masy LVM [16]. W porównaniu z terapią jedną z postaci aktywnych witaminy D (alfakalcydolem), etelkalcetyd wykazał skuteczność w zmniejszaniu progresji LVH, co może mieć istotne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawy czasu przeżycia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [17]. Jednocześnie zaobserwowano istotną redukcję poziomu FGF23, którego wzrost związany jest ze zwiększonym ryzykiem LVH i śmiertelnością sercowo-naczyniową, sugerując korzystny wpływ etelkalcetydu na przebieg chorób układu krążenia [18]. W analizie post hoc wykazano, że terapia etelkalcetydem hamowała progresję objętości lewego przedsionka (LAVI), co – podobnie jak LVMI – koreluje z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i ogólną śmiertelnością [18]. Pomimo ograniczonej liczby danych na temat wpływu kalcymimetyków na główne punkty końcowe sercowo-naczyniowe, wyniki te sugerują, że redukcja FGF23 przez etelkalcetyd może być kluczowym mechanizmem ochronnym. Obniżenie poziomu wapnia przez etelkalcetyd może zmniejszać wapnienie naczyń, które również przyczynia się do rozwoju LVH i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykorzystanie rezonansu magnetycznego serca (CMR) w badaniach pozwoliło na precyzyjne i obiektywne monitorowanie zmian we wskaźniku masy lewej komory (LVMI), potwierdzając wiarygodność uzyskanych wyników [19]. Odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był znacząco

niższy w grupie pacjentów leczonych etelkalcetydem (40%) w porównaniu do osób nieotrzymujących leku (69,2%), przy braku istotnych statystycznie różnic w całkowitej śmiertelności, co może być związane z niewielką liczebnością próby [18]. Dostępne dane dotyczące wpływu kalcymimetyków na niewydolność serca są ograniczone i nie pozwalają na jednoznaczne wnioski kliniczne. W metaanalizie obejmującej dziesięć badań (n=6855) nie wykazano istotnych różnic między poszczególnymi lekami w zakresie ryzyka wystąpienia epizodów niewydolności serca, przy czym szacunki były obarczone dużą nieprecyzyjnością ze względu na niewielką liczbę zdarzeń sercowych [18].

Cukrzyca

Pacjenci z cukrzycą leczeni metodą hemodializy cechują się niższymi stężeniami PTH, przy zachowanym poziomie wapnia, co może wiązać się z bardziej zaawansowanymi zmianami kostnymi [21]. W tej grupie chorych hipokalcemia wywołana etelkalcetydem może prowadzić do powikłań sercowych, takich jak wydłużenie odstępu QTc i arytmie komorowe, zwłaszcza w kontekście istniejących już zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego [20]. W związku z tym, stosowanie etelkalcetydu u pacjentów z cukrzycą powinno odbywać się z zachowaniem szczególnej ostrożności, przy jednoczesnym monitorowaniu parametrów biochemicznych, kostnych i ryzyka sercowego.

Dawkowanie

Etelkalcetyd jest podawany bezpośrednio dożylnie podczas hemodializy [6]. Lek jest aplikowany przez personel medyczny w kontrolowanych warunkach, eliminując konieczność samodzielnego dawkowania przez pacjenta. Nie ma ryzyka pominięcia dawki lub nieprawidłowego przyjęcia leku, co jest częstym problemem w przypadku terapii doustnej. Początkowa zalecana dawka wynosi 5 mg etelkalcetydu trzy razy w tygodniu podczas sesji hemodializy, a indywidualna modyfikacja dawki odbywa się na podstawie rutynowych pomiarów poziomu parathormonu i wapnia w surowicy [11,12]. W badaniu opisanym przez Divanis et al. (2024), etelkalcetyd podawano 33 pacjentom z SHPT poddawanym hemodializie. Dawki początkowe wynosiły 5 mg trzy razy w tygodniu z możliwością modyfikacji w zależności od poziomów PTH. U 87,9% pacjentów zaobserwowano znaczące obniżenie poziomu PTH o średnio 57%, bez konieczności przeprowadzania paratyreoidektomii [21].

Działania niepożądane

Terapia etelkalcetydem wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, z których najczęstszym jest obniżenie stężenia wapnia we krwi (hipokalcemia), która w większości przypadków miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci znacznie częściej osiągali krytyczne poziomy wapnia w surowicy, takie jak <7,0 mg/dl (7,6% vs. 3,1% w grupie placebo), <7,5 mg/dl (27,1% vs. 5,5%) oraz <8,3 mg/dl (78,6% vs. 19,4%), mimo tych wyników, jedynie 1% pacjentów w grupie badanej przerwało terapię z powodu hipokalcemii w porównaniu do 0% w grupie placebo [12]. W jednym z badań hipokalcemię odnotowano u 68,9% pacjentów leczonych etelkalcetydem, w porównaniu do 59,8% pacjentów przyjmujących cynakalcet [22].

Tabela I. Działania niepożądane w badaniach etelkalcetydu u pacjentów z PChN i wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych hemodializie [6]

Table I. Adverse effects in studies of etelcalcetide in patients with CKD and secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis [6]

Działanie niepożądane	Etelkalcetyd (n = 503)	Placebo (n = 513)
Obniżenie stężenia wapnia we krwi	64%	10%
Skurcze mięśni	12%	7%
Biegunka	11%	9%
Nudności	11%	6%
Wymioty	9%	5%
Ból głowy	8%	6%
Hipokalcemia	7%	0,2%
Parestezje	6%	1%

Inne częste działania niepożądane obejmują nudności, wymioty, skurcze mięśni, biegunkę, bóle głowy oraz parestezje [6,11,12]. U większości pacjentów objawy te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i były przemijające. W rzadkich przypadkach zgłaszano istotne działania niepożądane, takie jak hipofosfatemia, hiperkaliemia, wydłużenie odstępu QTc wtórne do hipokalcemii, niewydolność serca, bóle mięśniowe oraz reakcje nadwrażliwości [12,23]. Wydłużenie odstępu QTcF o ponad 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiło u 1,2% pacjentów leczonych omawianym lekiem, natomiast w grupie placebo nie odnotowano takich przypadków. Dodatkowo, odstęp QTcF powyżej 500 ms, oceniany przed hemodializą, stwierdzono u 4,8% pacjentów z grupy badanej i u 1,9% w grupie placebo, co wskazuje na zwiększone ryzyko arytmii [12].

Istotnym aspektem bezpieczeństwa terapii jest potencjalne ryzyko immunogenności, charakterystyczne dla wszystkich terapeutycznych peptydów [12]. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał wiążących przeciw etelkalcetydowi, które mogłyby mieć klinicznie istotne znaczenie, zaleca się kontakt z producentem. Należy również zauważyć, że głównymi przyczynami przerwania terapii były hipokalcemia, nudności oraz wymioty. Ponadto, stosowanie leku wymaga szczególnej ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż obniżenie stężenia wapnia może prowadzić do hipotensji i pogorszenia funkcji mięśnia sercowego. Pacjenci z ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, np. z zapaleniem błony śluzowej żołądka, wrzodami lub ciężkimi wymiotami, są bardziej narażeni na wystąpienie krwawień w trakcie terapii i powinni być monitorowani pod kątem zaostrzenia objawów [11,24]. Kolejnym potencjalnym działaniem niepożądanym długotrwałego stosowania leku jest rozwój adynamicznej choroby kości, spowodowanej chronicznie obniżonym poziomem parathormonu i w takich przypadkach należy odpowiednio dostosować dawki witaminy D lub samego etelkalcetydu albo rozważyć czasowe przerwanie leczenia [11,25], jednak w dostępnym piśmiennictwie naukowym nie ma badań, w których stwierdza się zwiększone ryzyko adynamicznej choroby kości podczas stosowania etelkalcetydu. W przypadku pacjentów zmieniających terapię z cynakalcetu na etelkalcetyd, istotne jest zachowanie 7-dniowej przerwy między zakończeniem podawania jednego leku a rozpoczęciem drugiego, aby uniknąć ciężkiej hipokalcemii [6]. Stosowanie leku nie jest zalecane u kobiet w ciąży i karmiących piersią ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w tych grupach pacjentów [11,12,25]. Te liczne środki ostrożności podkreślają konieczność ścisłego nadzoru medycznego oraz indywidualnego dostosowania terapii do potrzeb pacjenta, aby maksymalnie zminimalizować ryzyko powikłań. Działania niepożądane etelkalcetydu podsumowano w tabeli I.

Immunogenność

Etelkalcetyd wykazuje umiarkowaną immunogenność – przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) pojawiły się u około 7,1% leczonych pacjentów, jednak tylko 1,5% rozwinęło przeciwciała związane z leczeniem, z czego większość stanowiły przeciwciała obecne już przed terapią [27]. W badaniu farmakokinetycznym z użyciem mikrodawki znakowanego [^14C]-etelkalcetydu nie wykryto nowych przeciwciał przeciwko etelkalcetydowi ani przeciwko kompleksom koniugatu peptydowego z albuminą surowicy (SAPC), co sugeruje niskie ryzyko immunogenności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie [27]. Obecność ADA nie miała wpływu na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność (poziomy PTH, wapnia i fosforu) ani bezpieczeństwo – nie odnotowano zwiększonej liczby działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym [26]. Etelkalcetyd jest w głównej mierze usuwany podczas hemodializy (~60%), a pozostała część wydalana jest z moczem i kałem. Lek intensywnie wiąże się z albuminą za pośrednictwem odwracalnych wiązań dwusiarczkowych, tworząc SAPC. W związku z tym rutynowe monitorowanie obecności ADA nie jest zalecane w praktyce klinicznej, choć może być rozważone w przypadku niewyjaśnionej utraty skuteczności lub nietypowych reakcji [27].

Interakcje lek–lek

Etelkalcetyd charakteryzuje się niskim potencjałem interakcji z innymi lekami, co jest istotnym atutem w terapii pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc. W badaniach *in vitro* wykazano, że etelkalcetyd nie jest substratem ani inhibitorem enzymów cytochromu P450 (ang. *cytochrome P450*; CYP450), co oznacza, że nie wchodzi w interakcje za pośrednictwem najczęściej zaangażowanych w metabolizm leków szlaków enzymatycznych [6,10,12]. Co więcej, etelkalcetyd nie wykazuje również

interakcji z białkami transportowymi takimi jak glikoproteina P (ang. *glycoprotein p*; P-gp) czy inne transportery [6,12]. Zastosowanie etelkalcetydu u pacjentów z cukrzycą wymaga szczególnej ostrożności ze względu na potencjalne interakcje farmakokinetyczne na poziomie wiązania z albuminą surowicy z niektórymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz insulinami długo działającymi [20]. Choć ryzyko interakcji oceniane jest jako niskie, brak dedykowanych badań oraz ograniczone dane kliniczne nie pozwalają na jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa takiego połączenia. Biotransformacja etelkalcetydu odbywa się poprzez wymianę mostków disiarczkowych z endogennymi tiolami, co dodatkowo zmniejsza ryzyko interakcji farmakokinetycznych związanych z metabolizmem enzymatycznym [6]. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu leków obniżających poziom wapnia w surowicy, takich jak cynakalcet czy denosumab, gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia hipokalcemii [12]. Dzięki swojemu unikalnemu mechanizmowi działania i minimalnemu ryzyku interakcji, etelkalcetyd stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów wymagających wielolekowej terapii w ramach leczenia SHPT.

Kalcymimetyki

W porównaniu z innymi lekami z tej grupy, a w szczególności cynakalcetem, etelkalcetyd wykazuje szereg unikalnych cech farmakologicznych, klinicznych i praktycznych, które mogą wpływać na wybór leczenia. Zarówno etelkalcetyd, jak i cynakalcet, są agonistami CaSR, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania parathormonu. Oba wiążą się z receptorami CaSR poprzez mechanizm allosteryczny, jednakże, etelkalcetyd podawany jest dożylnie po hemodializie, natomiast: cynakalcet doustnie, co może powodować zmienność wchłaniania w zależności od indywidualnych cech pacjenta, jak dieta czy stosowanie innych leków. Różnice we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych obu leków wynikają prawdopodobnie z różnych miejsc wiązania CaSR. Etelkalcetyd jest wydalany przez nerki, a jego okres półtrwania pozwala na podawanie trzy razy w tygodniu podczas hemodializy, co zapewnia trwałe obniżenie poziomu PTH w przedziale czasowym 48–72 godzin między dawkami [28]. Ta różnica farmakokinetyczna prawdopodobnie przyczynia się do większej skuteczności leku w obniżaniu PTH, a także do jego wpływu na stężenie wapnia, fosforanów i FGF23 w surowicy [22]. Cynakalcet pozwalał na bardziej stabilne utrzymanie docelowych wartości PTH w dłuższym okresie, co może wynikać z jego regularnego podawania. Oba leki są ogólnie dobrze tolerowane. Charakterystyka farmakodynamiki oraz farmakokinetyki kalcymime-

Tabela II. Podsumowanie farmakodynamiki i farmakokinetyki cynakalcet-etelkalcetyd
Table II. Summary of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of cinacalcet-etelcalcetide

Parametr	Cynakalcet	Etelkalcetyd
Grupa terapeutyczna	Kalcymimetyk (agonista allosteryczny CaSR)	Kalcymimetyk (agonista allosteryczny CaSR)
Mechanizm działania	Wzmacnia wrażliwość CaSR na wapń → hamuje wydzielanie PTH	Wzmacnia wrażliwość CaSR na wapń → hamuje wydzielanie PTH
Podanie	Doustne (*p.o.*)	Dożylne (*i.v.*), podawane po hemodializie
Wchłanianie	Zmienność w zależności od pokarmu i interakcji z innymi lekami	Ominięcie przewodu pokarmowego; bez wpływu diety
Początek działania	Kilka godzin po podaniu	Do 24–72 h; utrzymanie efektu między dializami
Okres półtrwania ($T_{½}$)	30–40 godzin	3–5 dni (umożliwia dawkowanie 3×/tyg)
Wydalanie	Głównie przez wątrobę i nerki	Głównie przez dializę i degradację mostków disiarczkowych
Metabolizm	Intensywny – przez enzymy CYP450 (głównie CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6)	Brak udziału CYP450 – wymiana mostków disiarczkowych z tiolami endogennymi
Ryzyko interakcji lekowych	Wysokie (substrat CYP450, interakcje z wieloma lekami)	Niskie; brak wpływu na CYP i transportery (np. P-gp), potencjalne interakcje na poziomie albuminy

Profil bezpieczeństwa	Nudności, wymioty, hipokalcemia, interakcje farmakokinetyczne	Częstsza hipokalcemia; ryzyko wydłużenia QTc u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca
Interakcje z lekami hipoglikemizującymi	Możliwe (metabolizm CYP)	Możliwe (konkurencja o wiązanie z albuminą – np. z repaglinidem, glipizydem, insulinami długodziałającymi)
Wpływ na przestrzeganie leczenia	Niższy – konieczność codziennego przyjmowania, zależność od pacjenta	Wyższy – podanie w ośrodku dializacyjnym; +20% *adherence* wg badań
Zalecane zastosowanie kliniczne	SHPT u pacjentów dializowanych, trudności z dostępem do i.v. leków	SHPT u pacjentów dializowanych, zwłaszcza przy problemach z adherencją
Dodatkowe działania	Stabilne obniżenie PTH	Skuteczniejsze obniżenie PTH, FGF23, fosforanów, większe ryzyko hipokalcemii

tyków przedstawia tabela II. W badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nudności i wymiotów między pacjentami leczonymi kalcymimetykami. Pacjenci leczeni etelkalcetydem częściej jednak doświadczali hipokalcemii [22]. Aby przeciwdziałać temu zjawisku, stosuje się istotne interwencje terapeutyczne, takie jak zwiększenie dawek analogów witaminy D, zamiana doustnych środków wiążących fosforany niezawierających wapnia na preparaty wapnia oraz podwyższenie stężenia wapnia w dializacie [22]. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi istotne wyzwanie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, szczególnie w populacji pacjentów poddawanych hemodializie. Badania wskazują, że dożylne podawanie etelkalcetydu wiąże się z około 20% wzrostem przestrzegania ustalonych zaleceń terapeutycznych (*adherence*) w porównaniu z doustnym cynakalcetem [24]. Innymi czynnikami wpływającymi za przestrzeganie zaleceń są czynniki społeczno-ekonomiczne, takie jak niski poziom wsparcia społecznego czy niższe wykształcenie. Uproszczenie schematu leczenia poprzez dożylne podawanie etelkalcetydu w trakcie hemodializy może znacząco poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w leczeniu SHPT, co dodatkowo zmniejsza obciążenie ekonomiczne choroby. Badanie obserwacyjne we Włoszech wykazało, że pacjenci lepiej przestrzegający zaleceń dotyczących cynakalcetu rzadziej byli hospitalizowani z powodu złamań, chorób układu krążenia czy sepsy. Choć leczenie cynakalcetem zwiększało koszty leków, były one niemal całkowicie kompensowane przez niższe wydatki na hospitalizacje.

Koszt–efektywność

Analizy koszt-efektywności przeprowadzone w Europie wskazują, że etelkalcetyd może stanowić korzystną alternatywę ekonomiczną wobec doustnego cynakalcetu i innych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu SHPT u pacjentów dializowanych. W modelach decyzyjno-analitycznych wykorzystujących dane z europejskich systemów ochrony zdrowia, etelkalcetyd wykazał przewagę w zakresie przyrostu skorygowanych jakością lat życia (QALY), chociaż przy relatywnie niewielkiej różnicy kosztowej – dla przykładu, różnica 0,032 QALY przy wzroście kosztów o jedynie 49 euro (EUR) w scenariuszu kosztów równoważnych [29]. W przypadku przyjęcia 30% wyższych kosztów leku, współczynnik ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej) wynosił nadal akceptowalne 47 687 EUR/QALY [30]. W drugim modelu opartym na danych z pięciu krajów Unii Europejskiej, przyrost QALY w porównaniu z cynakalcetem wynosił 0,089, a wartość ICER kształtowała się od 21 220 EUR/QALY (dla ceny porównywalnej z cynakalcetem) do 65 438 EUR/QALY (dla ceny wyższej o 30%) [29]. Co istotne, modele te uwzględniały także długoterminowe skutki kliniczne leczenia, takie jak zdarzenia sercowo-naczyniowe, złamania oraz potrzeba paratyreoidektomii, opierając się m.in. na danych z badania EVOLVE [29]. Z perspektywy klinicznej i systemowej, skuteczność etelkalcetydu w redukcji poziomu PTH okazała się wyższa niż cynakalcetu zarówno w badaniach klinicznych, jak i w analizach rzeczywistych danych populacyjnych. Badanie kohortowe przeprowadzone w ponad 100 amerykańskich ośrodkach dializacyjnych wykazało istotnie niższe poziomy PTH u pacjentów leczonych etelkalcetydem w porównaniu z tymi, którzy kontynuowali terapię cynakalcetem, co przypisano zarówno większej skuteczności farmakologicznej, jak i lepszej adherencji do terapii dożylnej [30]. Zwiększona sku-

teczność w kontroli PTH może w dalszej perspektywie przyczynić się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia potrzeby interwencji chirurgicznych, co potencjalnie przekłada się na oszczędności systemowe.

Ograniczenia badań klinicznych

W dostępnych badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etelkalcetydu autorzy zauważają istotne ograniczenia metodologiczne, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników. Wiele z tych badań charakteryzuje się ograniczoną wielkością populacji badanej oraz stosunkowo krótkim okresem obserwacji, co utrudnia ocenę długoterminowych efektów terapii. Ponadto część analiz była sponsorowana przez producenta leku, co może wiązać się z ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Istnieją także różnice w charakterystyce populacji włączanych do poszczególnych badań – m.in. pod względem wieku, częstości występowania cukrzycy czy wcześniejszego leczenia farmakologicznego – które mogą wpływać na uogólnianie wyników do szerszej populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc.

Podsumowanie

Etelkalcetyd to nowy lek należący do grupy kalcymimetyków, stosowany w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodiliazie. Leczenie etelkalcetydem w porównaniu z cynakalcetytem poprawia przestrzeganie zaleceń, zmniejsza koszty związane z hospitalizacją i lekami, przynosząc potencjalne korzyści ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej. Wybór między kalcymimetykami powinien być oparty na indywidualnych potrzebach pacjenta, takich jak tolerancja na leki doustne, częstość objawów niepożądanych oraz możliwość zapewnienia regularnego podawania leku. Szczególnie istotne jest przeprowadzenie większych, kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny długoterminowego wpływu etelkalcetyd na ryzyko złamań i ogólną jakość życia pacjentów z SHPT.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
Miłosz Miedziaszczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
☎ (+48 61) 869 13 41
m.miedziaszczyk@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
2. Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(4):1598-606.
3. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012;367(26):2482-94.
4. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000;58(1):396-9.
5. Hamano N, Komaba H, Fukagawa M. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(5):529-34.
6. Patel J, Bridgeman MB. Etelcalcetide (Parsabiv) for secondary hyperparathyroidism in adults with chronic kidney disease on hemodialysis. P T. 2018;43(7):396-9.
7. Bover J, Aguilar A, Baas Cruz JP, et al. Calcimimetics in the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. Int J Artif Organs. 2009;32:108-21.
8. Abbas F, Coyne D. Limited usefulness of calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease. Kidney Res Clin Pract. 2019;38:141-4.
9. Ma J-N, Owens M, Gustafsson M, et al. Characterization of highly efficacious allosteric agonists of the human calcium-sensing receptor. J Pharmacol Exp Ther. 2011;337:275-84.
10. Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS, et al. Etelcalcetide utilization, dosing titration, and chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD) marker responses in US hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2022;79(3):362-73.
11. Baker DE. Formulary drug review: Etelcalcetide. Hosp Pharm. 2017;52(10):669-674.

12. Charakterystyka produktu leczniczego Parsabiv®, 2022. Summary Product Characteristics, Parsabiv®, 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136254/anx_136254_pl.pdf] (dostęp 20.03.2025).
13. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2005;68(4):1793-800.
14. Ginsberg C, Ix JH. New insights into the effects of etelcalcetide on bone health. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(11):1388-90.
15. Panuccio VA, Tripepi R, Postorino A, et al. Does etelcalcetide reverse myelofibrotic bone changes due to hyperparathyroidism? A case report. Front Med (Lausanne). 2023;9:1050062.
16. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. Circ Res. 2021;128(11):1616-25.
17. Dörr K, Kainz A, Oberbauer R. Lessons from the effect of etelcalcetide on left ventricular hypertrophy in patients with end-stage kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2022;31(4):339-343. doi: 10.1097/MNH.0000000000000799.
18. Freitas P, Pereira L. Etelcalcetide: What we know eight years since its approval. Nefrologia (Engl Ed). 2025;45(2):116-34.
19. Dörr K, Kammerlander A, Lauriero F, et al. Effect of etelcalcetide versus alfacalcidol on left ventricular function and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging in hemodialysis: A post-hoc analysis of a randomized, controlled trial. J Cardiovasc Magn Reson. 2023;25(1):62.
20. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2020;76(3):321-330.
21. Ye J, Deng G, Gao F. Theoretical overview of clinical and pharmacological aspects of the use of etelcalcetide in diabetic patients undergoing hemodialysis. Drug Des Devel Ther. 2018;12:901-9.
22. Sevva C, Divanis D, Tsinari A, et al. Pharmaceutical management of secondary hyperparathyroidism and the role of surgery: A 5-year retrospective study. Medicina (Kaunas). 2024;60(5):812.
23. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. JAMA. 2017;317(2):156-64.
24. Fielden MR, Dean C Jr, Black K, et al. Nonclinical safety profile of etelcalcetide, a novel peptide calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Int J Toxicol. 2016;35(3):294-308.
25. Colombo GL, Di Matteo S, Oselin M, et al. Etelcalcetide: Analisi di costo-efficacia e analisi di budget impact per il sistema sanitario italiano. ClinicoEconomics. 2018;13:67-84.
26. Hussar DA. New drugs 2018, part 3. Nursing. 2018;48(10):32-43.
27. Kroenke MA, Weeraratne DK, Deng H, et al. Hock MB. Clinical immunogenicity of the d-amino acid peptide therapeutic etelcalcetide: Method development challenges and anti-drug antibody clinical impact assessments. J Immunol Methods. 2017;445:37-44.
28. Xing C, Chen J, Zuo L, et al. A Phase I, Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Etelcalcetide Administered Intravenously to Chinese Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. Clin Ther. 2021;43(11):2013-23.
29. Chen P, Melhem M, Xiao J, et al. Population pharmacokinetics analysis of AMG 416, an allosteric activator of the calcium-sensing receptor, in subjects with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2015;55(6):620-8.
30. Stollenwerk B, Iannazzo S, Akehurst R, et al. A Decision-Analytic Model to Assess the Cost-Effectiveness of Etelcalcetide vs. Cinacalcet. Pharmacoeconomics. 2018;36(5):603-12.
31. Karaboyas A, Muenz D, Hwang Y, et al. Etelcalcetide Versus Cinacalcet in Hemodialysis Patients in the United States: A Facility Calcimimetic Approach to Assess Real-World Effectiveness. Kidney Med. 2022;4(6):100475.