gismo.net

G 2 0
I 2 0
S MO

XVI CONGRESSO NAZIONALE

Siena 9 - 10 ottobre

UP - TO - DATE NELL'OSTEOPOROSI E NELLE MALATTIE DELL'APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO

PRESIDENTE GISMO
Ranuccio Nuti

PRESIDENTI CONGRESSO
Bruno Frediani - Stefano Gonnelli

GISMO

GISMO odv

Linee guida vs Nota 96

Stefano Gonnelli

Save Email Send to

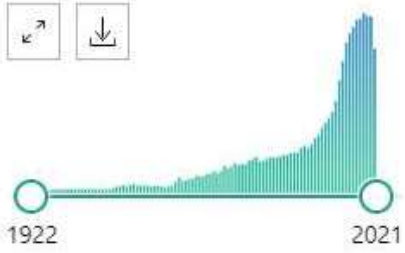
Sorted by: Most recent

Display options

MY NCBI FILTERS

87,061 results

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents

1. CYP24A1 expression analysis in uterine leiomyoma regarding MED12 mutation profile.

Cite Share

Fazeli E, Piltan S, Gholami M, Akbari M, Falahati Z, Yassaee F, Sadeghi H, Mirfakhraie R.

Arch Gynecol Obstet. 2020 Oct 6. doi: 10.1007/s00404-020-05825-7. Online ahead of print.

PMID: 33025089

Recent studies have revealed the role of hypovitaminosis **D** as a major risk factor in the disease development. CYP24A, a mitochondrial enzyme that catalyzes the degradation of 1,25(OH)(2)**D**(3,) is reported to be over-expressed in several human cancers. ...CONCLUSION: ...

2. Serum **Vitamin D** and Depressive Symptomatology among Boston-Area Puerto Ricans.

Cite Share

Sahasrabudhe N, Lee JS, Scott TM, Punnett L, Tucker KL, Palacios N.

J Nutr. 2020 Oct 6:nxaa253. doi: 10.1093/jn/nxaa253. Online ahead of print.

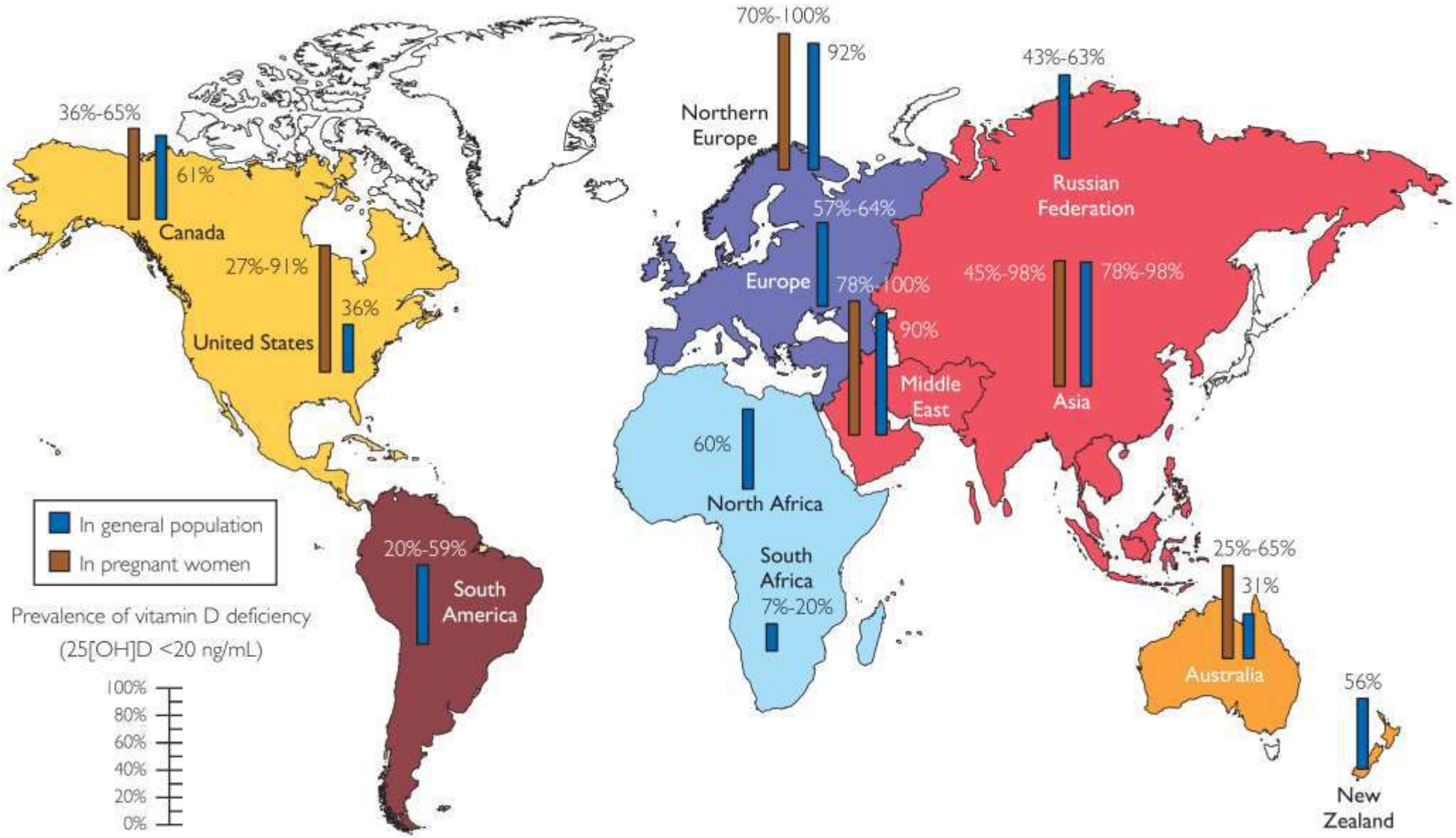
PMID: 33025014

BACKGROUND: Low **vitamin D** status, assessed using serum 25-hydroxyvitamin **D** [25(OH)**D**] concentration, has been associated with depression, but research among minority populations, such as Puerto Ricans is limited. ...We conducted sensitivity analyses in ...

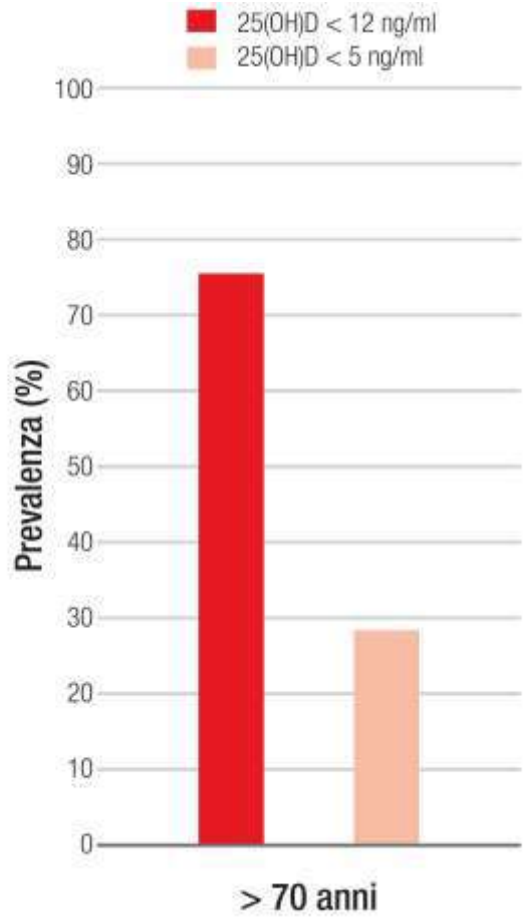
3. Increasing the uptake of **vitamin D** supplement use in Australian residential aged care facilities: results from the **vitamin D** implementation (ViDAus) study.

Stato Vitaminico D

- Incidenza di livelli sierici di Vitamina D < 20 ng/ml

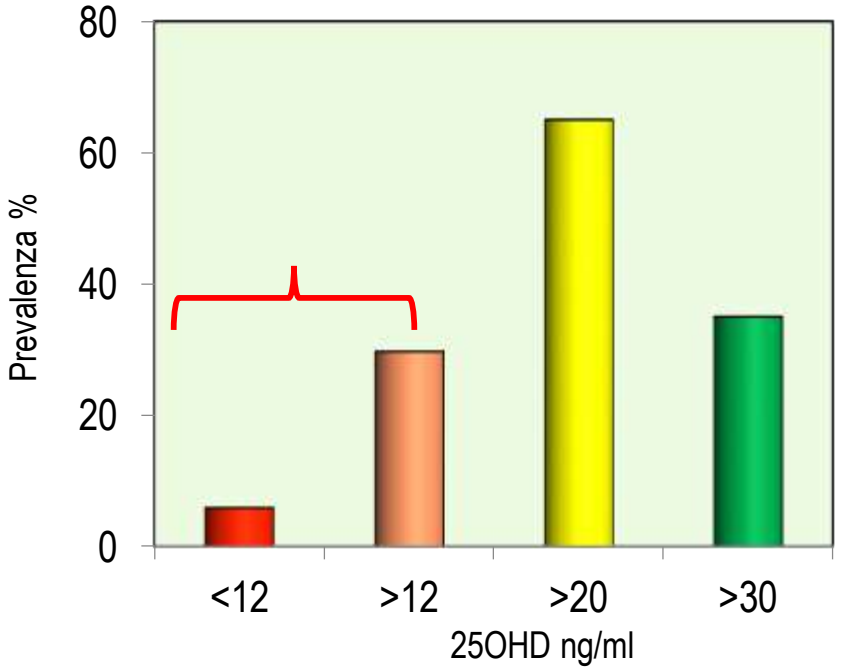


Prevalenza dell'ipovitaminosi D nella popolazione italiana



❖ 76% delle donne italiane con > 70 aa aveva livelli sierici di 25OHD < 12 ng/ml al termine del periodo invernale

Isaia G et al Osteoporos Int 2003



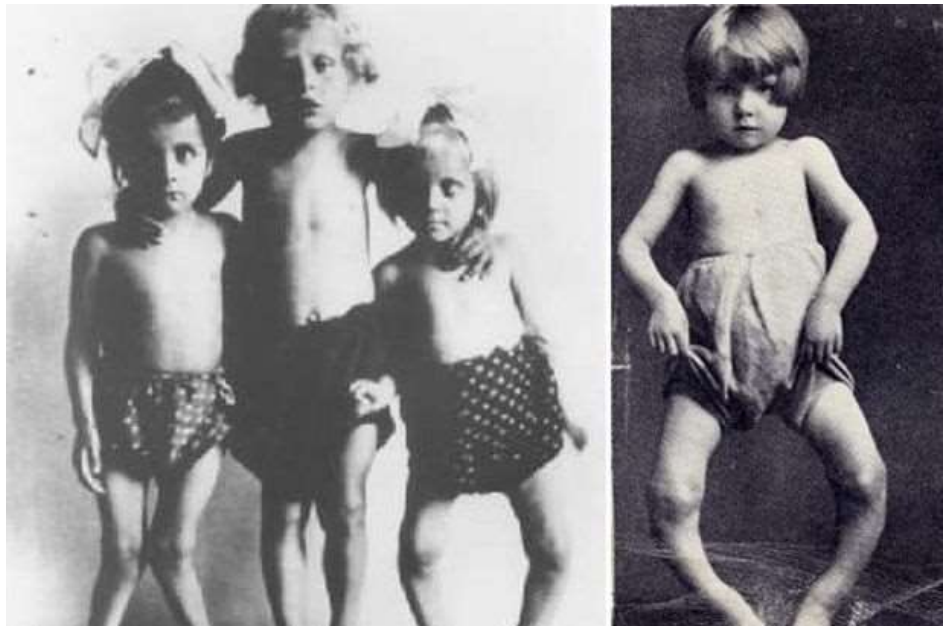
❖ 36% delle donne italiane (età media 35 aa) aveva livelli sierici di 25OHD < 20 ng/ml

Adami S et al Bone 2009

Rachitismo

Il *rachitismo* è una patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo in accrescimento, con conseguente accumulo di matrice ossea non mineralizzata, detta tessuto osteoide

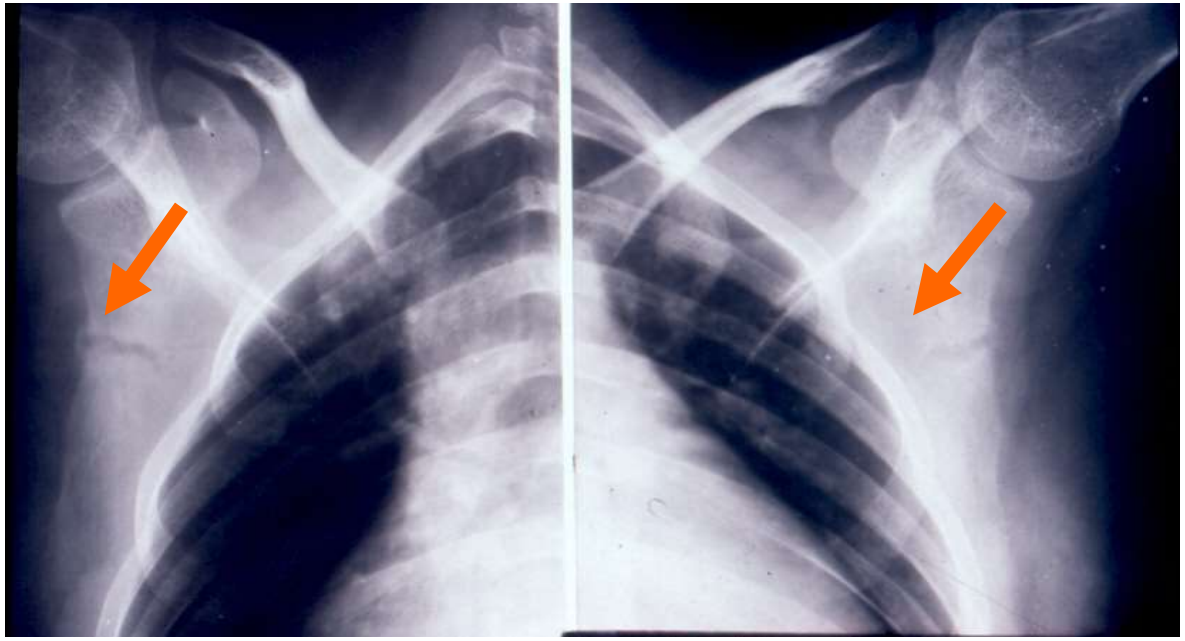
Rachitismo - Birmingham in 19° secolo

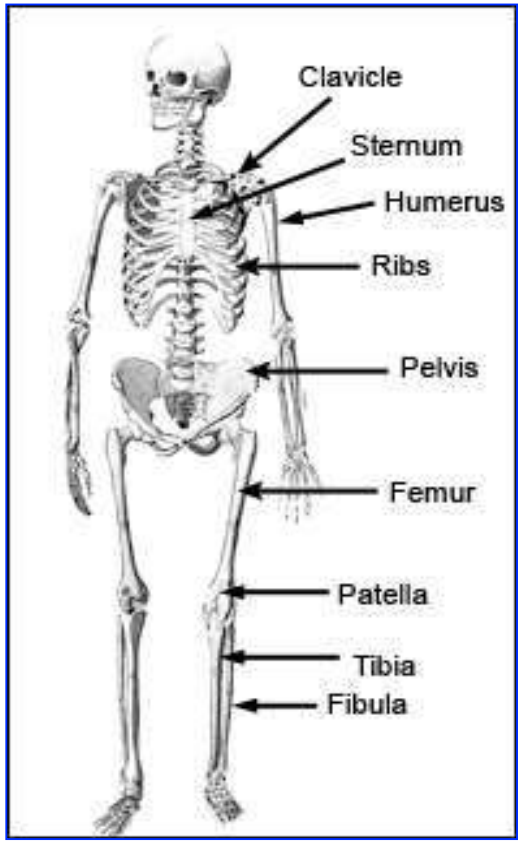


Rachitismo nel 21° secolo

Rauch F Endocr Dev 2003

Principali localizzazioni delle fratture patologiche e delle pseudofratture di Looser-Milkman





Carenza di vitamina D

Ipovitaminosi D

↓

Riduzione dell'assorbimento intestinale di Ca

↓

Riduzione della calcemia

↓

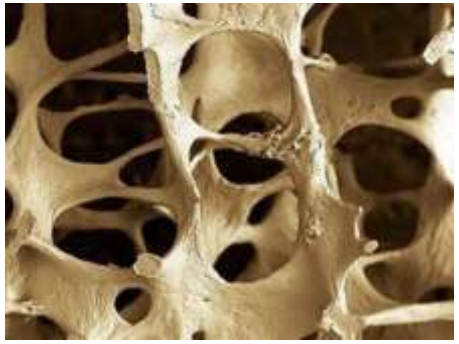
Aumento del PTH

↓

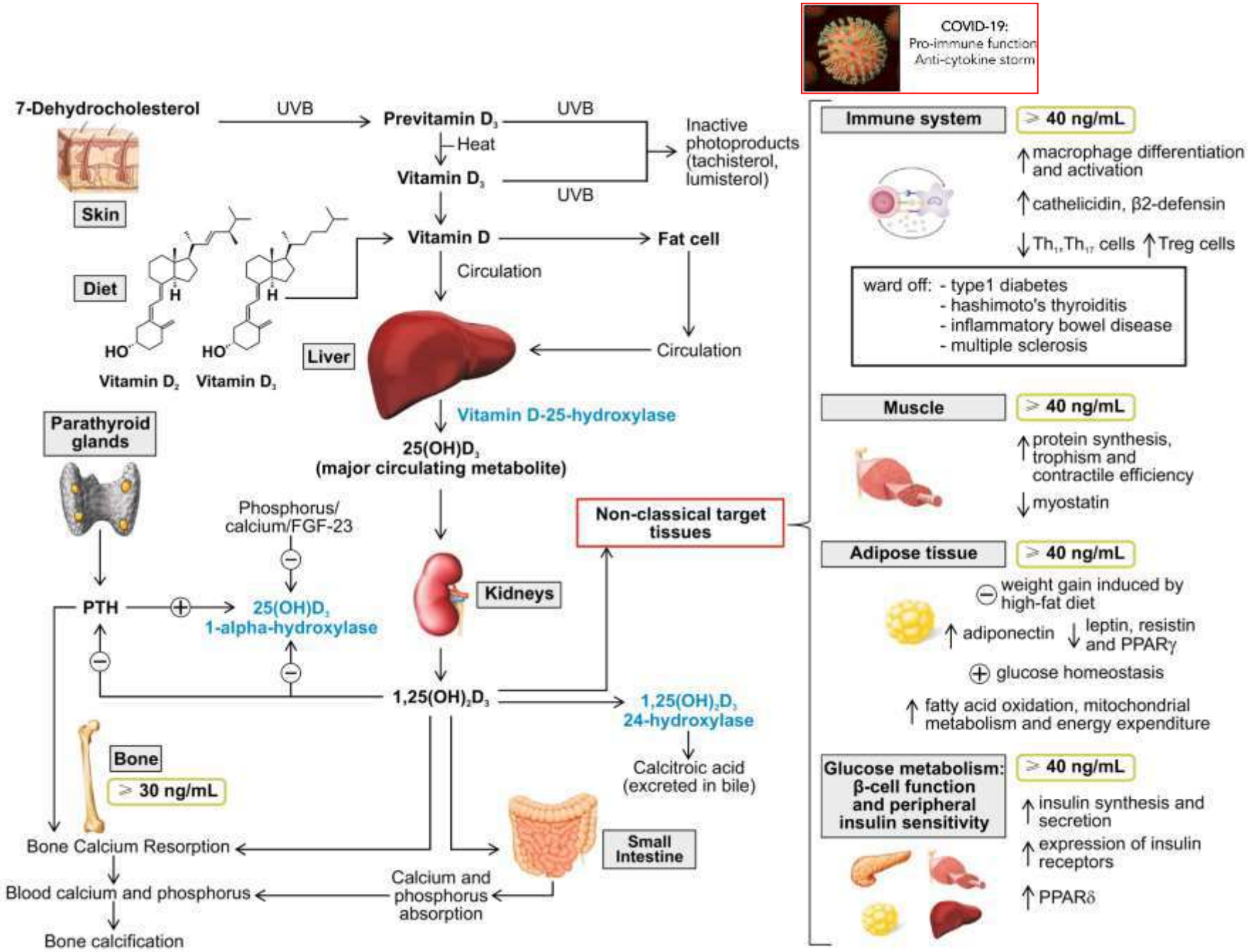
Aumento del turnover osseo ed in particolare del riassorbimento osseo

↓

OSTEOPOROSI



Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects.



Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis

Mark J Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell

1 October 2018 Lancet Diabetes Endocrinol 2018

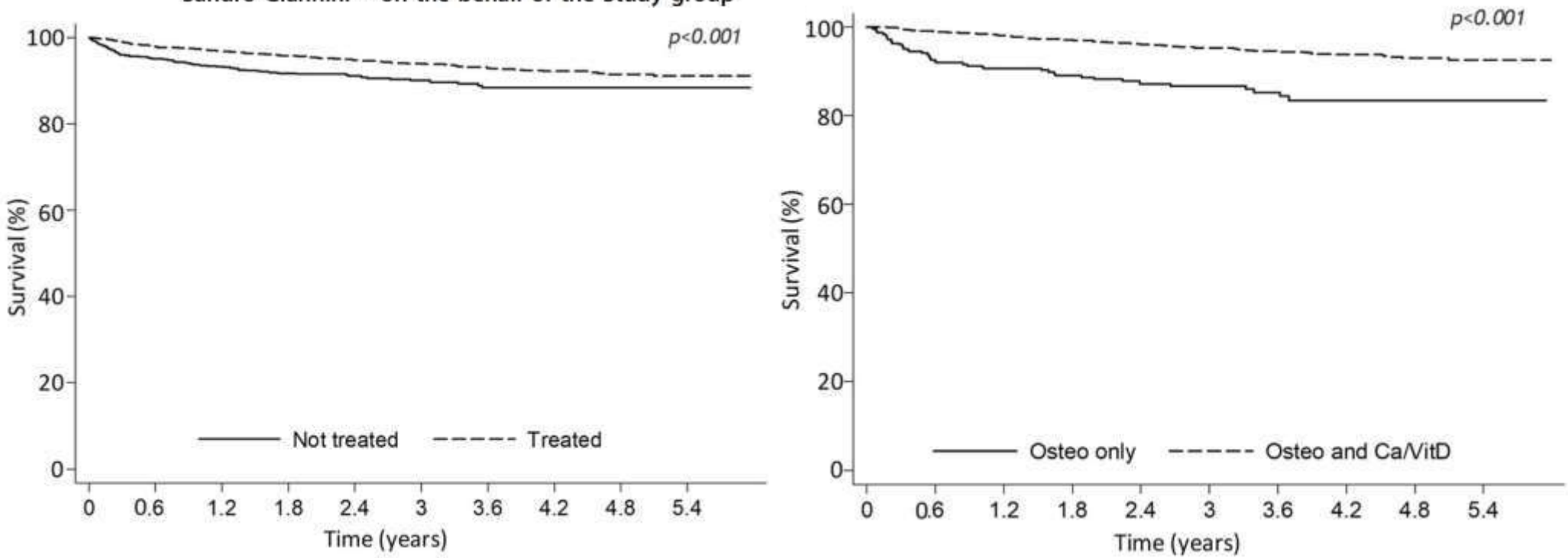
"In summary, vitamin D supplementation did not have meaningful effects on fracture, falls, or bone mineral density, and future trials are unlikely to alter these conclusions. We believe there is no justification for more trials of vitamin D supplements with musculoskeletal outcomes because there is no longer equipoise about the effects of vitamin D on these outcomes."

Endocrine (2019) 64:367–377
https://doi.org/10.1007/s12020-018-1824-9

ORIGINAL ARTICLE

Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk

Luca Degli Esposti[1] · Anna Girardi[1] · Stefania Saragoni[1] · Stefania Sella[4] · Margherita Andretta[2] · Maurizio Rossini[3] · Sandro Giannini[4] · on the behalf of the Study group



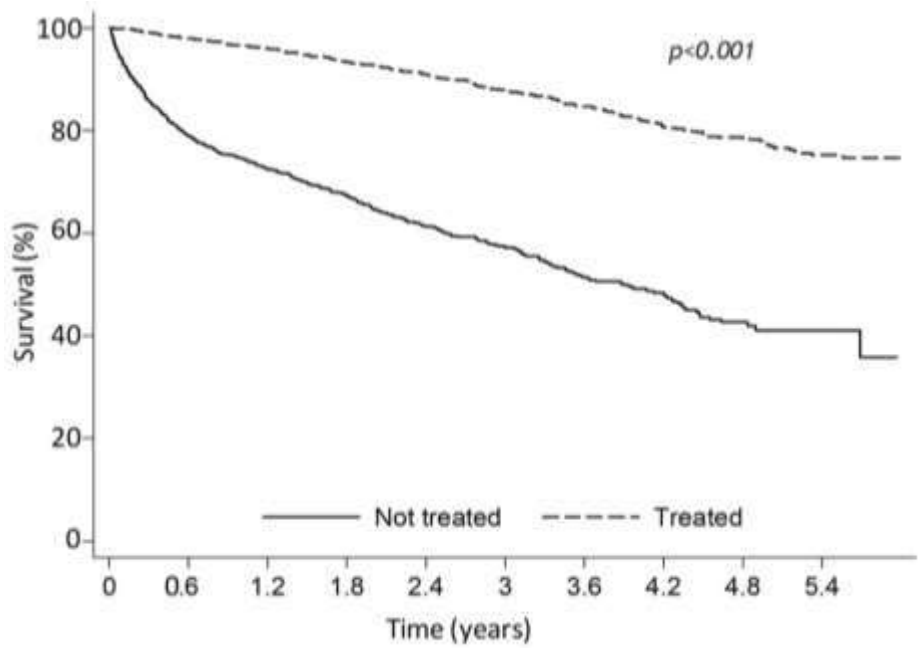
- Pz ***non trattati*** ***hanno un rischio superiore del 55,6% per ri-frattura*** rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-osteoporosi.
- Pz che assumono Ca/VitD hanno ***avuto un rischio di ri-frattura inferiore del 64,4%*** rispetto ai pz trattati senza supplementazione.

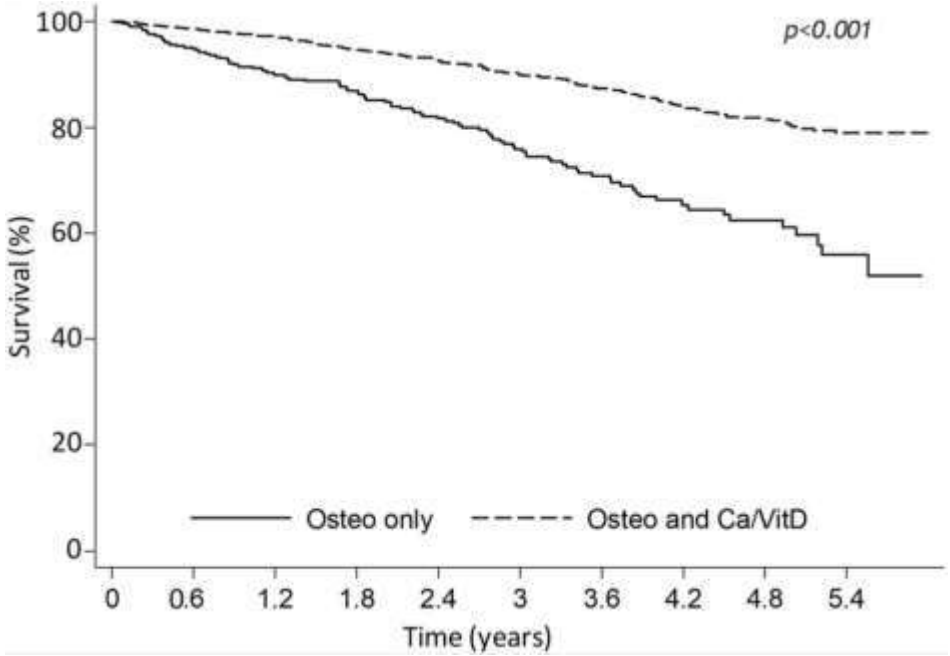
Endocrine (2019) 64:367–377
https://doi.org/10.1007/s12020-018-1824-9

ORIGINAL ARTICLE

Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk

Luca Degli Esposti[1] · Anna Girardi[1] · Stefania Saragoni[1] · Stefania Sella[4] · Margherita Andretta[2] · Maurizio Rossini[3] · Sandro Giannini[4] · on the behalf of the Study group





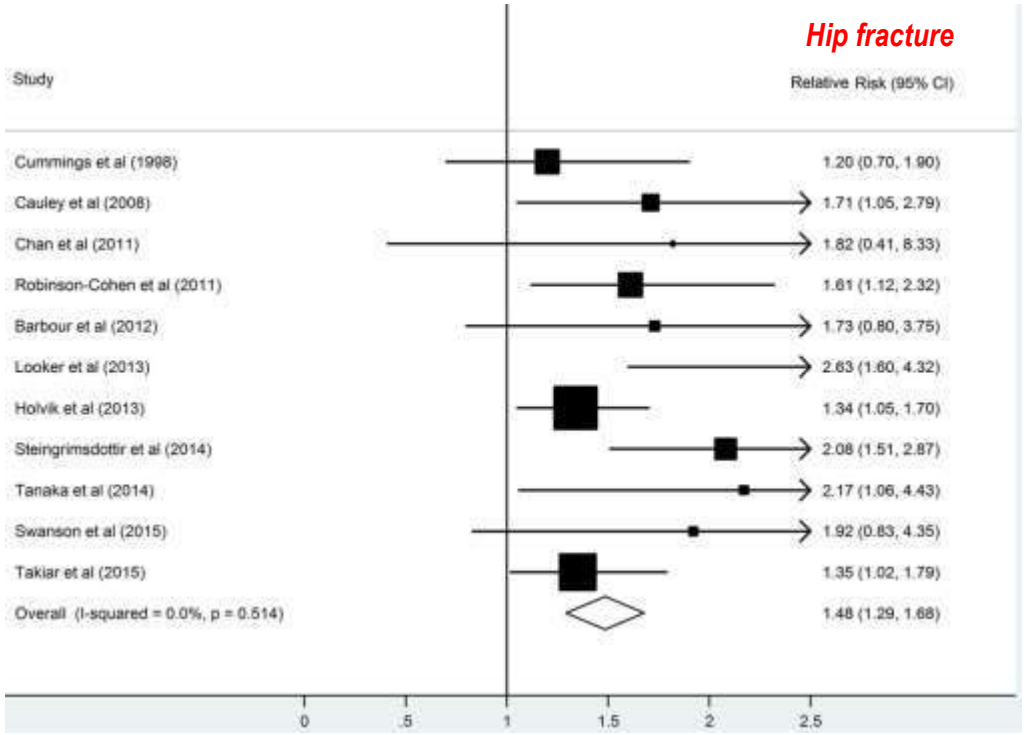
- Pz ***non trattati*** ***hanno un rischio superiore del 36% per la mortalità*** rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-osteoporosi.
- Pz che assumono Ca/VitD hanno ***avuto un rischio di mortalità inferiore del 47.1%*** rispetto ai pz trattati senza supplementazione.

Osteoporos Int (2017) 28:1641–1652
DOI 10.1007/s00198-017-3955-x

ORIGINAL ARTICLE

The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture

Y. Feng[1] · G. Cheng[1] · H. Wang[1] · B. Chen[1]



- Valori inferiori a 20 ng/ml (50 nmol/l) sono indicativi di un aumento del 40% del rischio di frattura di femore per ogni calo di una DS dei valori di 25(OH)D

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2019

Farmaci per l'osteoporosi, consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18	
Vitamina D e analoghi	13,0	14,2	15,9	17,5	19,3	19,7	2,3	
Farmaci anabolici	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	3,7	
Bifosfonati da soli	6,9	6,7	6,6	6,7	6,7	6,9	2,2	
Anticorpo monoclonale	1,0	1,6	2,1	2,4	2,7	3,1	11,4	
Bifosfonati in associazione	3,5	3,3	3,0	2,7	2,4	2,2	-8,4	
Calcio	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,1	
Serm - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-2,9	
Farmaci a doppia azione	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-83,4	
Farmaci per l'osteoporosi	**26,3**	**27,6**	**29,3**	**31,0**	**32,9**	**33,6**	**2,2**	
colecalciferolo	5,6	7,2	9,1	10,9	12,6	13,4	5,7	+ 130%
teriparatide	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	3,7	
denosumab	1,0	1,6	2,1	2,4	2,7	3,1	11,4	
acido alendronico	2,9	3,1	3,2	3,5	3,7	3,9	6,3	
acido alendronico/colecalciferolo	3,5	3,3	3,0	2,7	2,4	2,2	-8,4	
calcio/colecalciferolo	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7	4,3	-8,6	
risedronato	2,8	2,6	2,4	2,3	2,2	2,2	-1,4	
calcitriolo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,7	- 12.6 %
calcifediolo	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	30,6	
acido ibandronico	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	-6,2	

NOTA 96

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

*La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "**prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D**" nell'adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:*

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D

- persone istituzionalizzate
- donne in gravidanza o in allattamento
- persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)

previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)

- persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D
- persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia *
- una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D
- malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto

* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.

Nota 96 – Allegato 1
Guida alla misurazione della 25OHD ed alla prescrizione della Vitamina D

1. Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D ?
   - Sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
   - Dolori diffusi di lunga durata;
   - Propensione alle cadute immotivate.
2. È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc) ?
3. Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D oppure necessita di terapia remineralizzante?
4. Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?

SI → È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.
Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.

NO → La determinazione della 25(OH) D, NON è appropriata.

Livelli di 25 (OH D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

Key points

- Qual è il valore di 25OHD che definisce una condizione di deficit di Vitamina D
- A chi, come e quando effettuare uno screening per il deficit di vitamina D
- Come trattare il deficit di Vitamina D
- Se e come valutare l'efficacia del trattamento con Vitamina D

Definizione dello Stato Vitaminico D: carenza

Interpretazione							
nmol/L	ng/mL	SIOMMMS	ES	NAM / NIH	AGS[1]	SACN	NOS
<25	<10	Grave carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza
25-50	10-20	Carenza	Carenza	Rischio di inadeguatezza[2]	Carenza	Sufficienza[3]	Rischio di inadeguatezza[2]
50-75	20-30	Insufficienza	Insufficienza	Sufficienza	A rischio di carenza	Sufficienza[3]	Sufficienza
75-125	30-50	Concentrazione desiderabile	Concentrazione desiderabile	Sufficienza	Concentrazione minima accettabile	Sufficienza[3]	Sufficienza
125-250	50-100	Possibile insorgenza di eventi avversi	Concentrazione desiderabile	Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
250-375	100-150	Possibile insorgenza di eventi avversi		Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
>375	>150	Intossicazione			Tossicità		

AGS (American Geriatrics Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine (precedentemente denominata Institute of Medicine, IOM), USA; NIH (National Institute of Health), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro).

DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D

	DEFICIT	ADEGUATO
POPOLAZIONE GENERALE	< 20 ng/ml <50 nmol/l	20 -50 ng/ml 50-125 nmol/l
POPOLAZIONE A RISCHIO*	< 30 ng/ml <75 nmol/l	30-50 ng/ml 75-125 nmol/l

- Un valore < 10ng /ml (25nmol/l) è associato a rachitismo e osteomalacia, se di lunga durata
- I valori riportati come cut-off vanno considerati con un margine di variabilità del ±10% , considerando la variabilità analitica del dosaggio della 25(OH)D e la variabilità stagionale dei livelli di 25(OH)D
- Si consideri un dosaggio eseguito a fine inverno/inizio primavera
- La popolazione a rischio è quella riportata nella tabella e quella sottoposta a qualunque terapia per riduzione del rischio di frattura

NOTA 96

Diagramma di Flusso

Livelli di 25 (OH D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

↓ ↓

Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:
- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti,
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.)
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget

Documento congiunto SIBioC, SIOMMMS, ELAS Italia, AME relativo alla nota Aifa 96 sulla prescrivibilità dei farmaci per la carenza di Vitamina D, e raccomandazioni per la refertazione

Ruggero Dittadi[1,a,b], Sabrina Corbetta[2,3,a], Giuseppe Banfi[2,4,a], Francesco Bertoldo[5,a], Silvia Migliaccio[6,a], Stefano Gonnelli[7,a], Maurizio Rossini[5,c], Marco Migliardi[8,b], Antonio Fortunato[9,b], Fabio Vescini[10,d], Andrea Palermo[11,d], Cristina Vassalle[12,a], Silvia Gelsumini[13,a], Giovanni Lombardi [2,14,a,c]

A nome di:
- Gruppo di Studio inter-societario "Marcatori biochimici del turnover del tessuto osseo e del tessuto muscolare", SIBioC-SIOMMMS (Società Italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro)
- European Ligand Assay Society-Italia (ELAS Italia)
- Associazione Medici Endocrinologi (AME)

- indicare esplicitamente nel referto il metodo utilizzato per la determinazione
- utilizzare le unità di misura SI (nmol/L), eventualmente accompagnate per un congruo periodo di tempo dalla espressione del risultato nelle unità di misura tradizionali (ng/mL)
- identificare i valori atti ad orientare la valutazione dello status del soggetto

• <50 nmol/L (<20 ng/mL)	***valori insufficienti***
• 50-75 nmol/L (20-30 ng/mL)	***valori non ottimali, in relazione a possibili comorbilità associate***
• >75 nmol/L (>30 ng/mL)	***valori ottimali***

Key points

- Qual è il valore di 25OHD che definisce una condizione di deficit di Vitamina D
- A chi, come e quando effettuare uno screening per il deficit di vitamina D
- Come trattare il deficit di Vitamina D
- Se e come valutare l'efficacia del trattamento con Vitamina D

Nella popolazione generale* va dosato il livello di 25(OH) D?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕	• Non esistono evidenze che il dosaggio della 25(OH)D nella popolazione generale* comporti alcun vantaggio • si raccomanda di non eseguirla • Il rapporto costo /beneficio non è definito	STRONG AGAINST (Recommended against)

* La popolazione non inclusa nella categorie a rischio

Il dosaggio delle 25(OH)D va effettuato nei soggetti con condizioni o patologie associabili a ipovitaminosi?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕	Si suggerisce di non dosare i livelli di 25(OH)D indiscriminatamente nei pazienti con condizioni/patologie associabili a ipovitaminosi D	WEAK AGAINST (Suggested against)
⊕⊕	Si raccomanda il dosaggio dei livelli di 25(OH)D solo quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente (diagnostica differenziale o terapia)	STRONG FOR (Recommended for)

Va dosata la 25(OH) D nei pazienti in terapia antiriassorbitiva per la riduzione del rischio di frattura?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕⊕⊕⊕	• Si raccomanda di non dosare basalmente la 25(OH)D ove sia prevista una terapia con farmaci per riduzione del rischio fratturativo	Strong against (Recommended against)
⊕	• Si suggerisce di verificare i livelli di 25(OH)D (insieme ad altri indici) dopo 3-6 mesi dall'inizio della supplementazione • Ulteriori valutazioni non sono necessarie	Weak for (Suggested)

NOTA 96

Diagramma di Flusso

Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D
La flowchart non è applicabile nelle seguenti condizioni per le quali è indicata una valutazione specialistica:

- insufficienza renale (eGFR<30 mmol/L),
- urolitiasi,
- ipercalcemia,
- sarcoidosi,
- neoplasie metastatiche, linfomi,

NB: La determinazione dei livelli di 25OHD NON deve essere intesa come procedura di screening è NON è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie di rischio.

(adattato da NICE 2018)

1. Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D ?
   - Sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
   - Dolori diffusi di lunga durata;
   - Propensione alle cadute immotivate.
2. È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc) ?
3. Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D oppure necessita di terapia remineralizzante?
4. Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?

SI → È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.
Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.

NO → La determinazione della 25(OH) D, NON è appropriata.

Key points

- Qual è il valore di 25OHD che definisce una condizione di deficit di Vitamina D
- A chi, come e quando effettuare uno screening per il deficit di vitamina D
- Come trattare il deficit di Vitamina D
- Se e come valutare l'efficacia del trattamento con Vitamina D

La popolazione generale* va supplementata con vitamina D?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕⊕⊕	Non vi sono effetti favorevoli certi, né su mortalità, né su outcome scheletrici o extrascheletrici. Non esistono evidenze di vantaggi nel rapporto costo/beneficio Nella popolazione generale* si raccomanda di non somministrare vitamina D	**STRONG AGAINST** **(Recommended against)**

* La popolazione non includibile nella categorie a rischio

Quale Dose di Vitamina D per la Supplementazione

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕ ⊕	•Non esiste un dose unica e fissa per tutti i soggetti che devono essere supplementi •La dose di supplementazione può variare da 800 UI/die a 2000 UI/die di colecalciferolo	Weak for (suggested)

Va sempre assicurato un adeguato intake calcico.

Qual' è il Regime Migliore per la Somministrazione del Colecalciferolo?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕	• Non esiste al momento evidenza sul regime ideale • Si consiglia una schedula di somministrazione quotidiano, settimanale, mensile o ogni 2 mesi in base alla dose somministrata. • La dose singola massima somministrabile può raggiungere e non superare i 100.000 UI	WEAK FOR (Suggested)

NOTA 96

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

*La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "**prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D**" nell'adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:*

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D

- persone istituzionalizzate
- donne in gravidanza o in allattamento
- persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)

previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)

- persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D
- persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia *
- una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D
- malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto

* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.

NOTA 96

Diagramma di Flusso

Livelli di 25 (OH D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

↓ ↓

Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:
- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti,
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.)
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget

Pazienti candidati a una terapia inibitori del riassorbimento osseo con rapido e importante effetto sul turnover osseo

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica
⊕	E' consigliabile l'uso di una dose di carico iniziale seguita dalla dose di mantenimento per evitare rischio di ipocalcemie anche sintomatiche.	STRONG FOR (Recommended)

Va sempre assicurato un adeguato intake calcico.

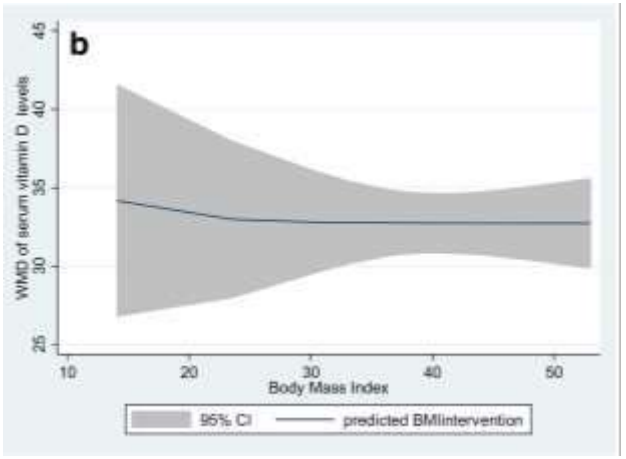
Pazienti con epatopatie, malassorbimento intestinale o in trattamento con farmaci che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕	• Si consiglia la supplementazione con almeno 2000 UI/die di colecalciferolo nei pazienti con grave insufficienza epatica o in caso di terapie croniche che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D • É consigliabile come alternativa l'uso di calcifediolo • I benefici superano chiaramente i rischi	WEAK FOR (Suggested)

Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (2020) 21:67–76
https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7

Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Lara Fonseca de Oliveira[1] · Lucas Guimarães de Azevedo[1] · Jerusa da Mota Santana[2] · Luanna Pimenta Carlos de Sales[1] · Marcos Pereira-Santos[3]



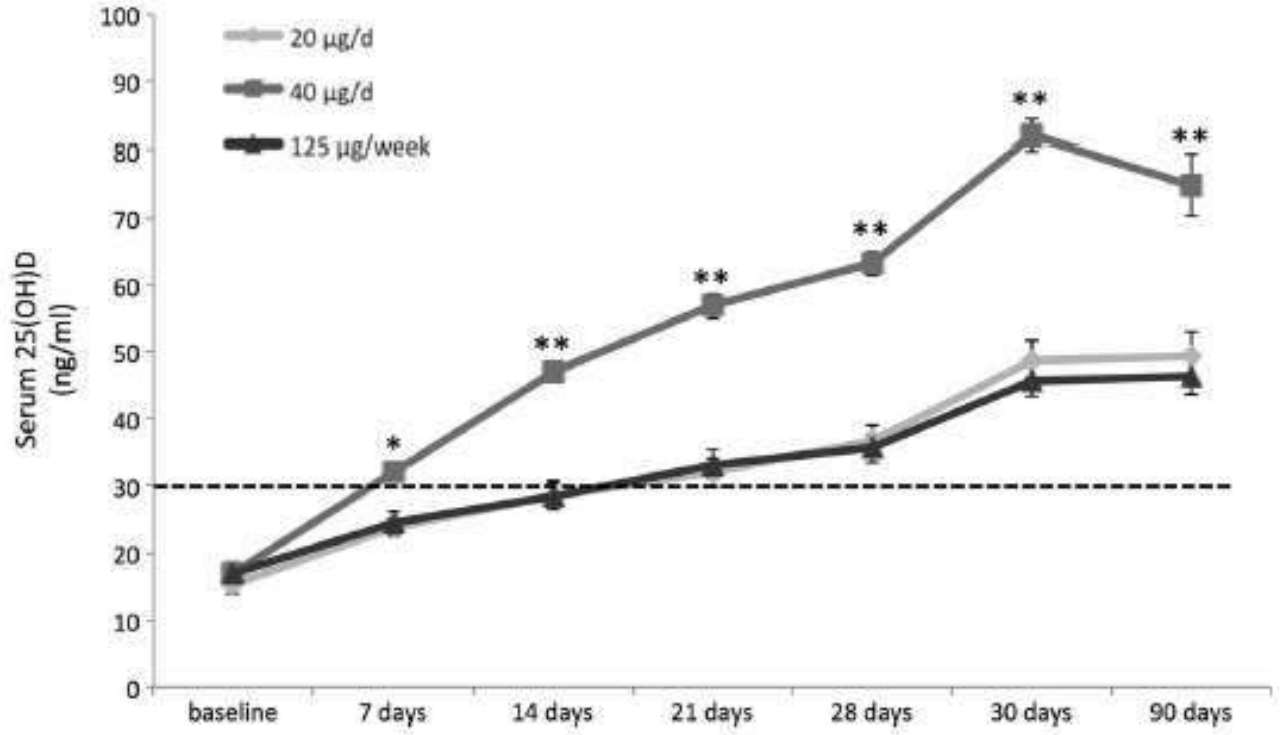
- Aumento della prevalenza dell'ipovitaminosi D all'aumentare del BMI in quanto vitamina liposolubile verrebbe sequestrata nel tessuto adiposo
- Riduzione della concentrazione della 25(OH) vitamina D pari all' 1.15% per ogni aumento del BMI di 1 Kg/m2.

Calcifediol

- Oral calcifediol results in a more rapid increase in serum 25OHD compared to oral cholecalciferol.
- Oral calcifediol is more potent than cholecalciferol, so that lower dosages are needed.
- Oral calcifediol has a higher rate of intestinal absorption and this may have important advantages in case of decreased intestinal absorption capacity due to a variety of diseases.
- A potential additional advantage of oral calcifediol is a linear dose-response curve, irrespective of baseline serum 25OHD, whereas the rise in serum 25OHD is lower after oral cholecalciferol, when baseline serum 25OHD is higher.
- Finally, intermittent intake of calcifediol results in fairly stable serum 25OHD compared with greater fluctuations after intermittent oral cholecalciferol.

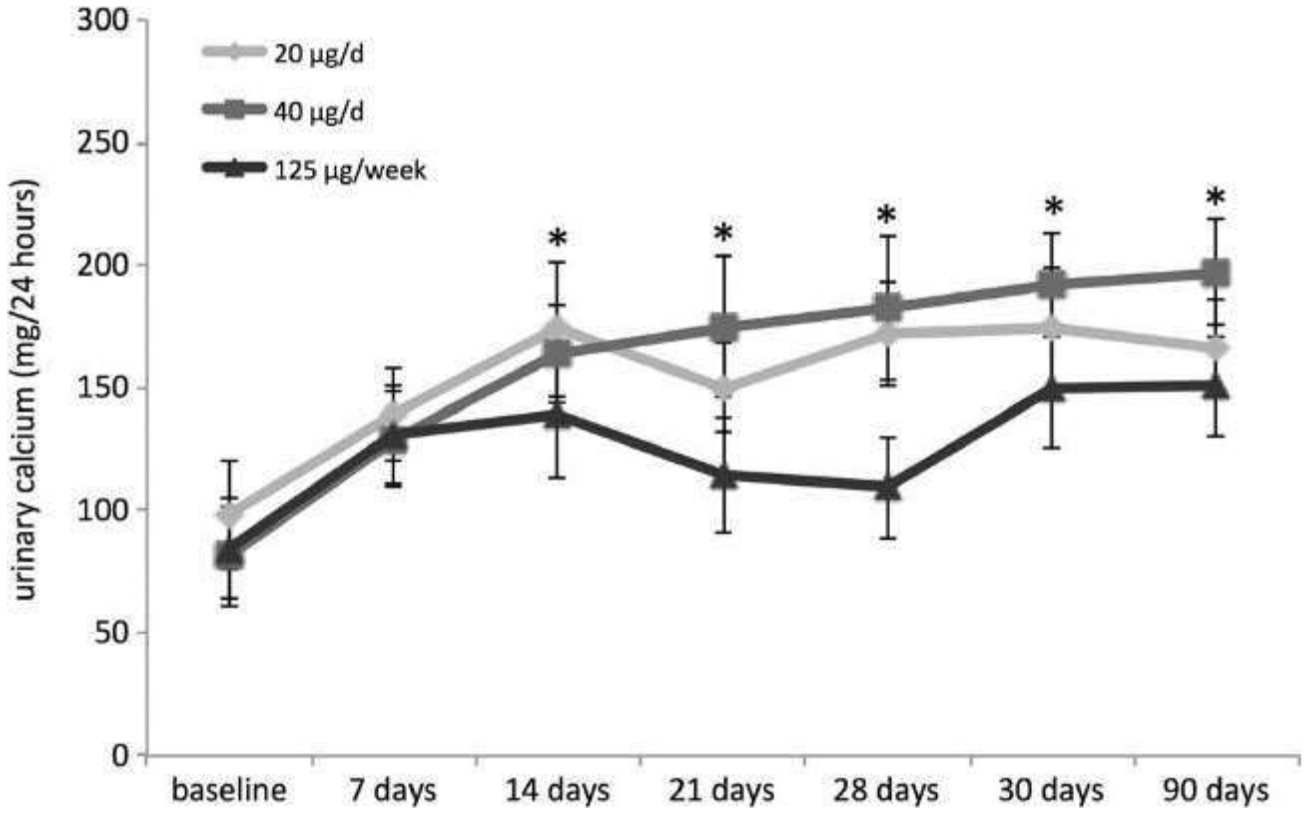
J. M. Quesada-Gomez & R. Bouillon 2018

Time profile of the response of serum 25(OH)D (ng/ml) to different dose regimens of calcidiol at various time points



Minisola S. et al 2017

Time profile of urinary calcium (mg/24 h) under different dose regimens of calcidiol at various time points



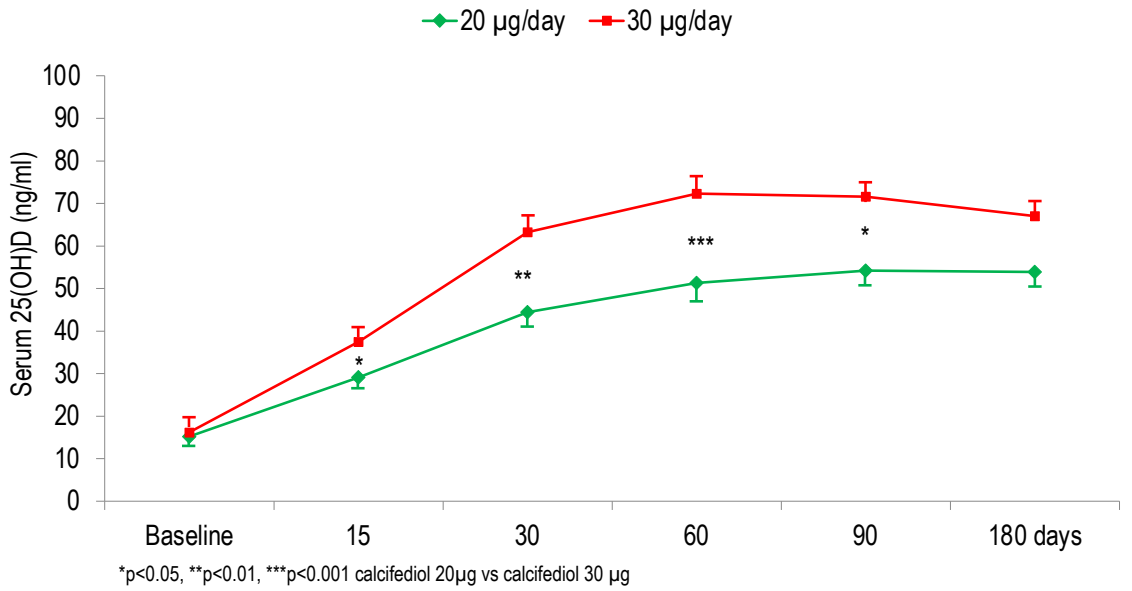
Minisola S. et al 2017

STUDIO SULLA FARMACOCINETICA DEL CALCIFEDIOLO (25OHD3) IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

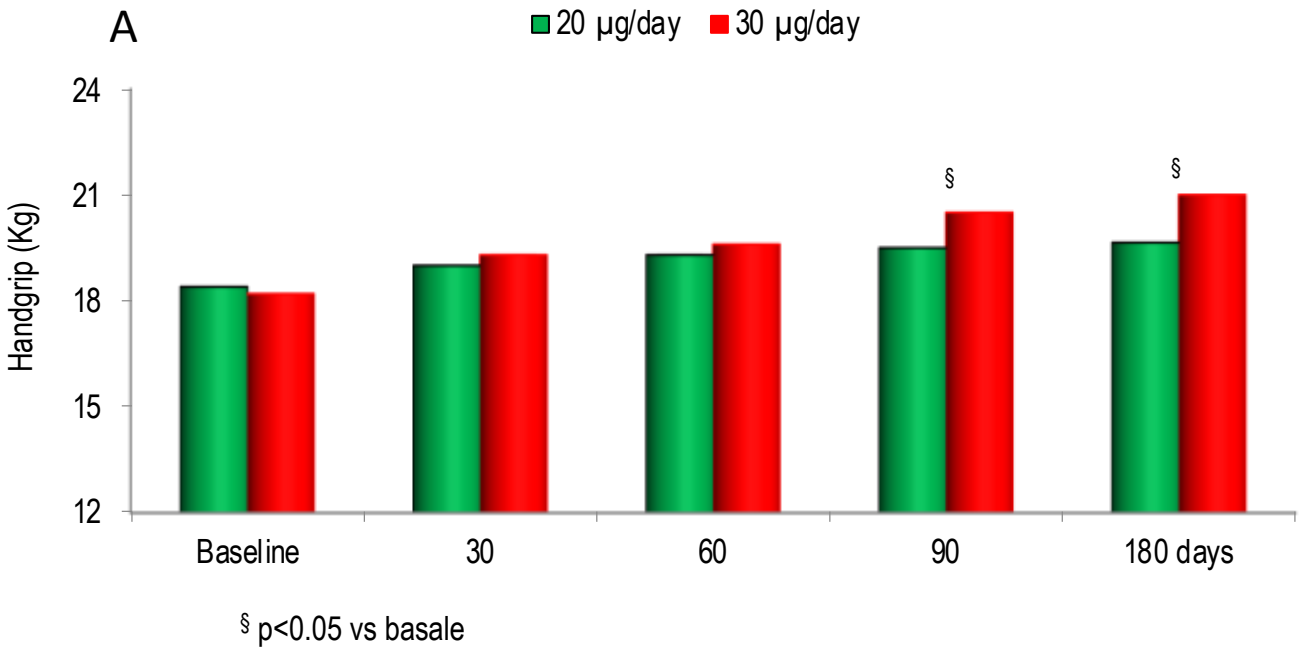
- Studio monocentrico di farmacocinetica, in aperto, di fase IV, randomizzato con un rapporto 1:1, a gruppi paralleli, su pazienti di sesso femminile affette da osteoporosi postmenopausale.

- Un ***braccio A*** (25 donne):
  28 gtt a settimana (pari a 140 mcg) di calcifediolo per sei mesi (=4 gtt die)

- Un ***braccio B*** (25 donne):
  42 gtt a settimana (pari a 210 mcg) di calcifediolo per sei mesi (=6 gtt die)



STUDIO SULLA FARMACOCINETICA DEL CALCIFEDIOLO (25OHD3) IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE



Key points

- Qual è il valore di 25OHD che definisce una condizione di deficit di Vitamina D
- A chi, come e quando effettuare uno screening per il deficit di vitamina D
- Come trattare il deficit di Vitamina D
- Se e come valutare l'efficacia del trattamento con Vitamina D

NOTA 96

Diagramma di Flusso

Livelli di 25 (OH D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

↓ ↓

Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:
- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti,
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.)
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget

Monitoraggio dei livelli di 25(OH) nei pazienti con osteomalacia sintomatica o livelli di 25OHD < 10 ng/ml

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
⊕⊕	**E' sufficiente una singola determinazione della 25(OH)D dopo il periodo stimato di normalizzazione dei livelli di 25(OH)D, preferibilmente nel periodo di UV-insufficienza, e comunque non prima di 3-6 mesi dall'inizio della supplementazione,** **Altri parametri come il PTH, la fosfatasi alcalina possono essere determinati per il monitoraggio biochimico della malattia.** **Non è opportuno ripetere tale determinazione una volta che i livelli desiderati sono stati ottenuti.**	**WEAK FOR** **(Suggested)**

Chi e come Trattare

La supplementazione con vitama D nel paziente con IRC e ridotti livelli di 25(OH)D

- Si raccomanda nel paziente con alterazioni del metabolismo minerale e osseo secondarie a malattia renale cronica (CKD-MBD) e ridotti livelli di 25(OH)D di correggere l'ipovitaminosi con ***colecalciferolo*** con le stesse modalità utilizzate nella popolazione generale con normale funzione renale.
- Si raccomanda di limitare l'uso di vitamina D attiva (***calcitriolo*** o analoghi sintetici) ai soggetti in dialisi o nello stadio G4-G5 con severo e progressivo iperparatiroidismo

Chi e come Trattare

Pazienti con epatopatie, malassorbimento intestinale o in trattamento con farmaci che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D

- Si consiglia la supplementazione con almeno ***2000 UI/die*** di colecalciferolo nei pazienti con grave insufficienza epatica o in caso di terapie croniche che interferiscono con il metabolismo epatico della vitamina D
- É consigliabile come alternativa l'uso di calcifediolo
- I benefici superano chiaramente i rischi

Chi e come Trattare

Supplementazione con vitamina D nel paziente con iperparatiroidismo primitivo e ipercalcemia lieve (< 12 mg/dl) e vitamina D < 20 ng/ml

- Si consiglia nel paziente con iperparatiroidismo primitivo con carenza di vitamina D (25(OH)D < 20 ng/ml) ed ipercalcemia lieve (<12 mg/dl) supplementazione con basse dosi di colecalciferolo.
- L'obiettivo è di mantenere i livelli di 25(OH)D tra 20 e 30 ng/ml.
- I benefici superano chiaramente i rischi

Eur J Pediatr (2015) 174:565–576
DOI 10.1007/s00431-015-2524-6

REVIEW

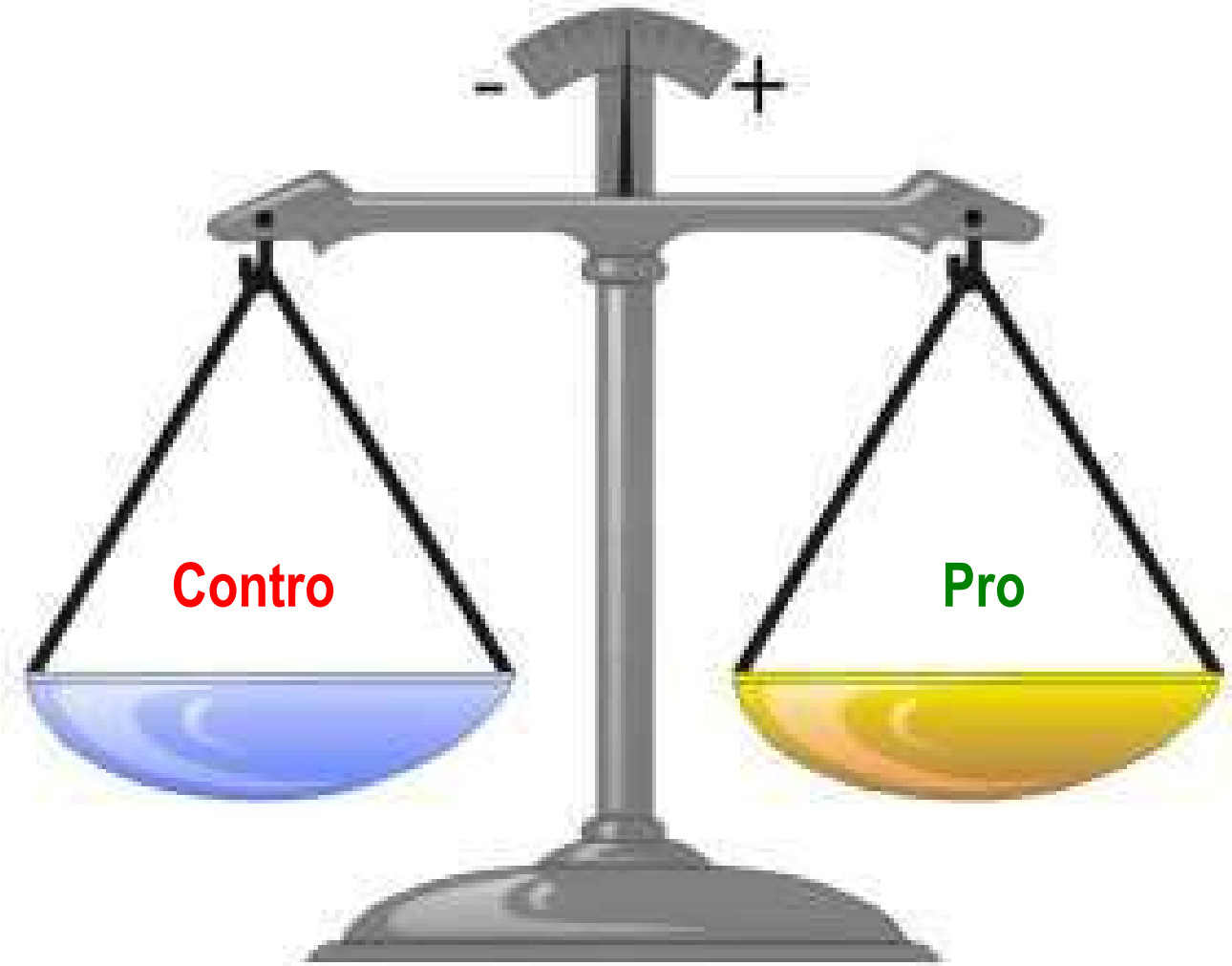
Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement

Giuseppe Saggese[1] · Francesco Vierucci[2] · Annemieke M. Boot[3] · Justyna Czech-Kowalska[4] · Giovanna Weber[5] · Carlos A. Camargo Jr[6] · Eric Mallet[7] · Margherita Fanos[1] · Nick J. Shaw[8] · Michael F. Holick[9]

- Vitamin D supplementation is recommended in all infants.
- Vitamin D supplementation should be started within the first days of life.
- Recommended vitamin D intakes for children and adolescents without risk factors for vitamin D deficiency are:
  - 400 IU/day during the first year of life
  - 600 IU/day after the first year of life (1–18 years)

- Recommended vitamin D intakes for infants, children, and adolescents with risk factors for vitamin D deficiency are:
  - ***400–1,000*** IU/day during the first year of life
  - ***600–1,000*** IU/day after the first year of life (1–18 years)

Nota 96



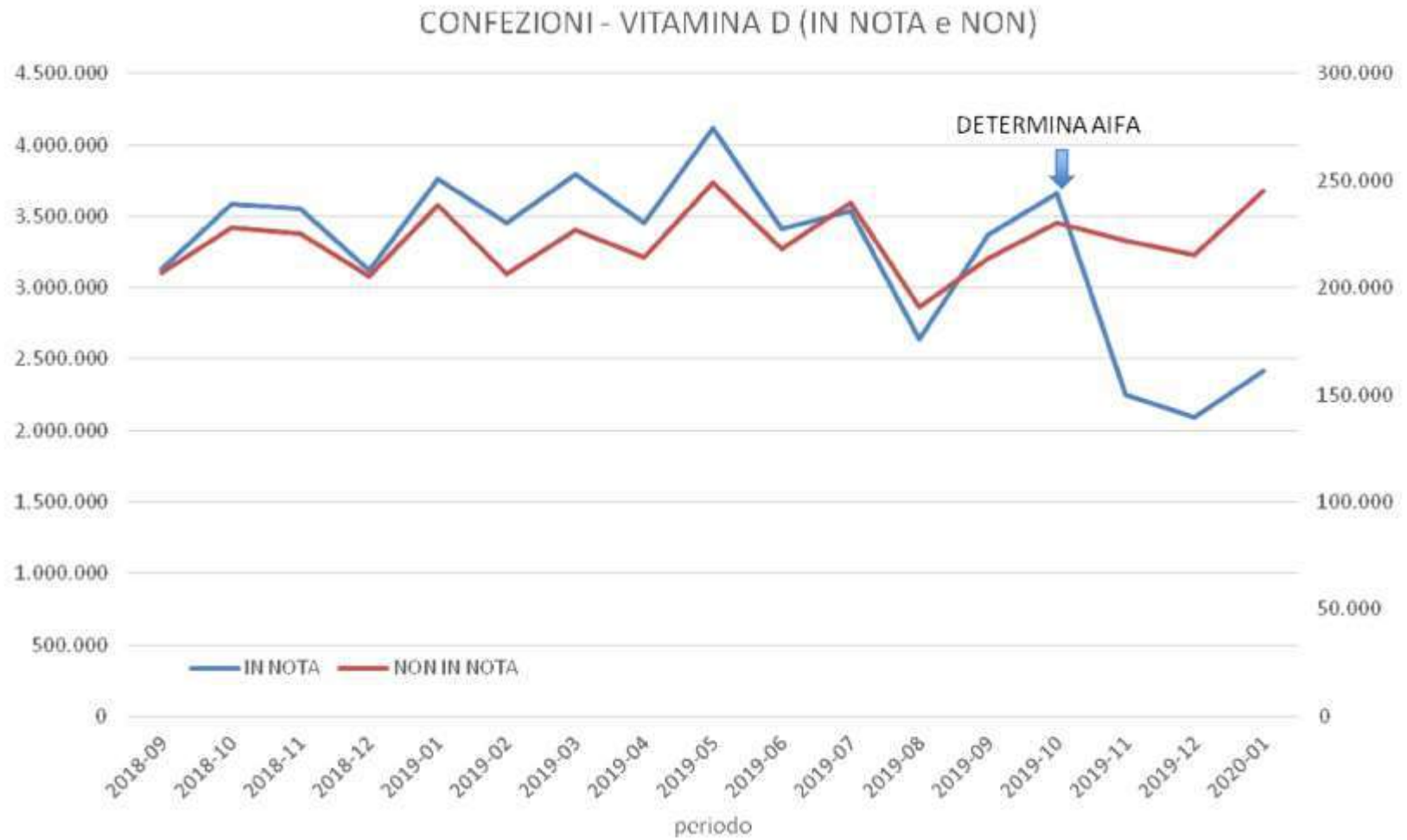
Possibili punti di forza

- Riduzione della spesa per la vitamina D e miglioramento dell'appropriatezza
- Identificazione delle categorie dei soggetti nelle quali può essere fatto lo screening dell'ipovitaminosi D
- Riconoscimento del dosaggio del 25OHD come indicatore affidabile dello stato vitaminico D e individuazione di un valore soglia (20 ng/ml) di sufficienza
- Definizione dei principi attivi utilizzabili per il trattamento del deficit

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla vitamina D e analoghi



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla vitamina D e analoghi

Differenze % rispetto al TRIMESTRE NOVEMBRE 2019 - GENNAIO 2020 (POST NOTA 96)

IN NOTA	ATC 5	Descrizione ATC 5	TRIMESTRE NOVEMBRE 2018 - GENNAIO 2019 (ANNO PRIMA)		TRIMESTRE AGOSTO 2019 - OTTOBRE 2019 (3 MESI ANTECEDENTI)	
			Numero confezioni	Spesa lorda	Numero confezioni	Spesa lorda
NO	A11CC03	Alfacalcidolo	19,4%	24,5%	25,2%	27,8%
NO	A11CC04	Calcitriolo	-4,4%	-4,2%	0,9%	1,4%
SI	A11CC05	Colecalciferolo	-37,2%	-35,1%	-32,3%	-31,9%
SI	A11CC06	Calcifediolo	1,4%	3,2%	-1,9%	-3,8%
SI	A12AX	Colecalciferolo/Sali	-30,4%	-30,0%	-21,3%	-21,2%
		TOTALE ATC IN NOTA	-35,2%	-33,6%	-30,2%	-30,2%
		TOTALE ATC NON IN NOTA	2,1%	7,2%	7,6%	12,1%

IN NOTA	
lorda mensile ATC media post	17.944.098
lorda mensile ATC media ante	27.017.527
RISPARMIO MEDIO MENSILE	**9.073.429**
NON IN NOTA	
lorda mensile ATC media post	1.912.468
lorda mensile ATC media ante	1.783.877
AGGRAVIO MEDIO MENSILE	**128.592**

DATI PER CLASSI DI ETA' – ATC IN NOTA 96

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

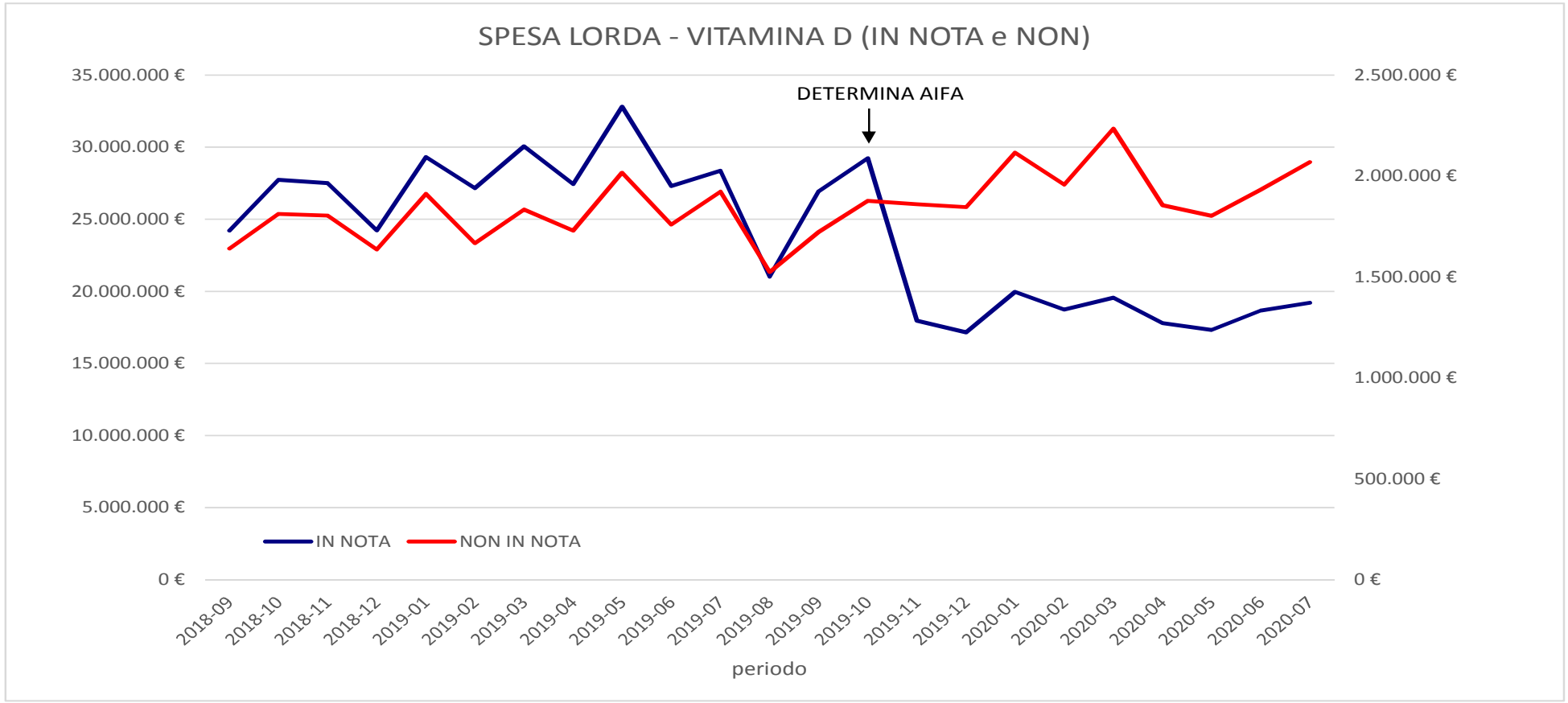
DATI TRIMESTRE NOVEMBRE 2019-GENNAIO 2020 (dato calcolato)

	CONFEZIONI FEMMINE	Delta confezioni % trimestre attuale vs trimestre anno precedente	LORDA FEMMINE	Delta confezioni % trimestre attuale vs trimestre anno precedente	CONFEZIONI MASCHI	Delta spesa % trimestre attuale vs trimestre anno precedente	LORDA MASCHI	Delta spesa % trimestre attuale vs trimestre anno precedente
TOTALE ITALIA	5.758.596	-34,9%	45.621.136	-32,8%	1.040.965	-32,6%	7.959.975	-31,6%
classi di età								
0-10	63.544	-11,2%	327.055	-11,4%	67.933	-12,5%	348.120	-12,7%
10-20	35.717	-29,0%	247.537	-30,9%	27.482	-26,7%	183.168	-29,3%
20-30	49.099	-40,2%	394.242	-39,4%	21.549	-37,6%	171.902	-36,5%
30-40	94.039	-39,8%	752.664	-38,9%	27.848	-37,9%	219.867	-37,0%
40-50	296.906	-42,8%	2.404.781	-41,6%	58.263	-39,0%	455.837	-38,0%
50-60	930.589	-42,1%	7.550.824	-40,3%	118.675	-36,3%	926.176	-35,5%
60-70	1.379.702	-37,7%	11.105.702	-35,3%	193.278	-35,7%	1.533.431	-34,1%
70-80	1.633.797	-32,9%	12.956.077	-30,3%	286.379	-33,8%	2.255.008	-32,1%
>80	1.275.203	-25,6%	9.882.254	-22,7%	239.558	-28,6%	1.866.466	-26,7%

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

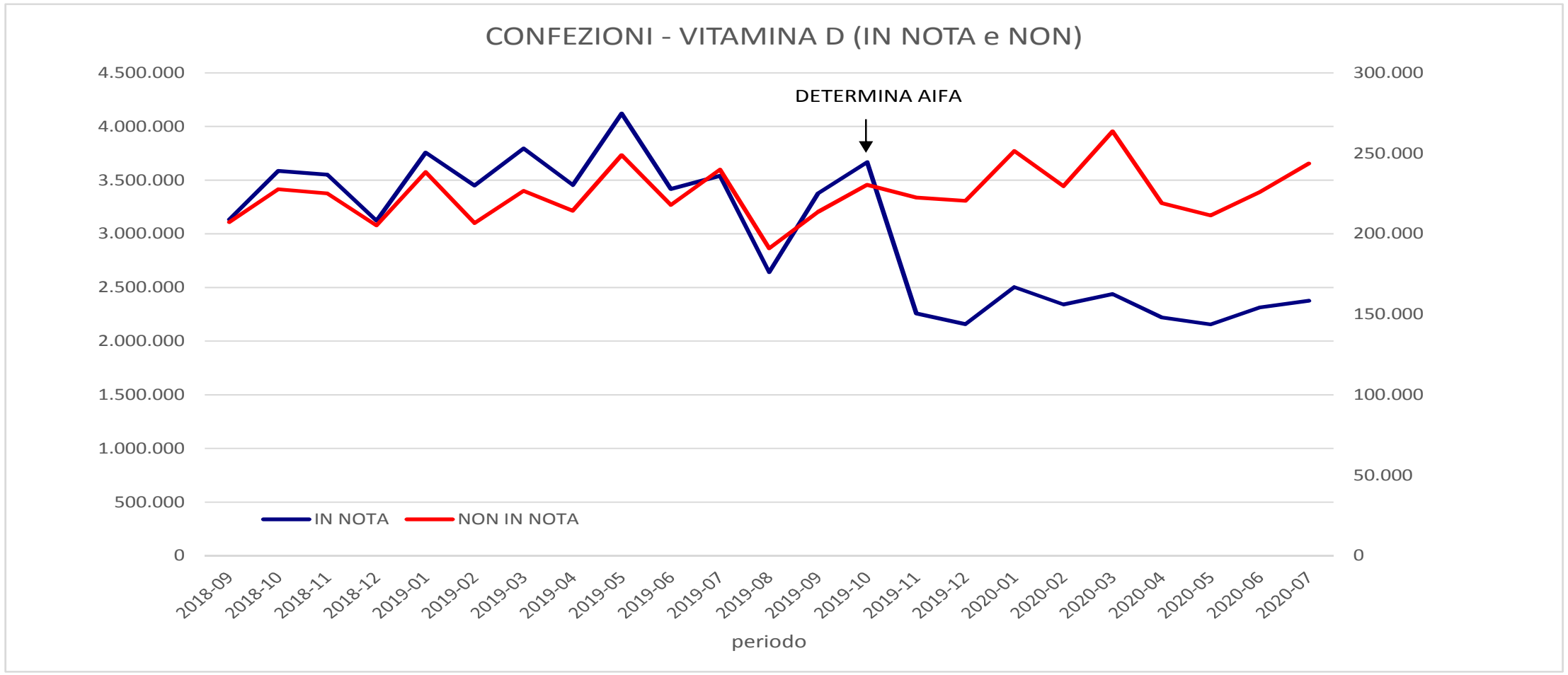
NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla vitamina D e analoghi



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla vitamina D e analoghi

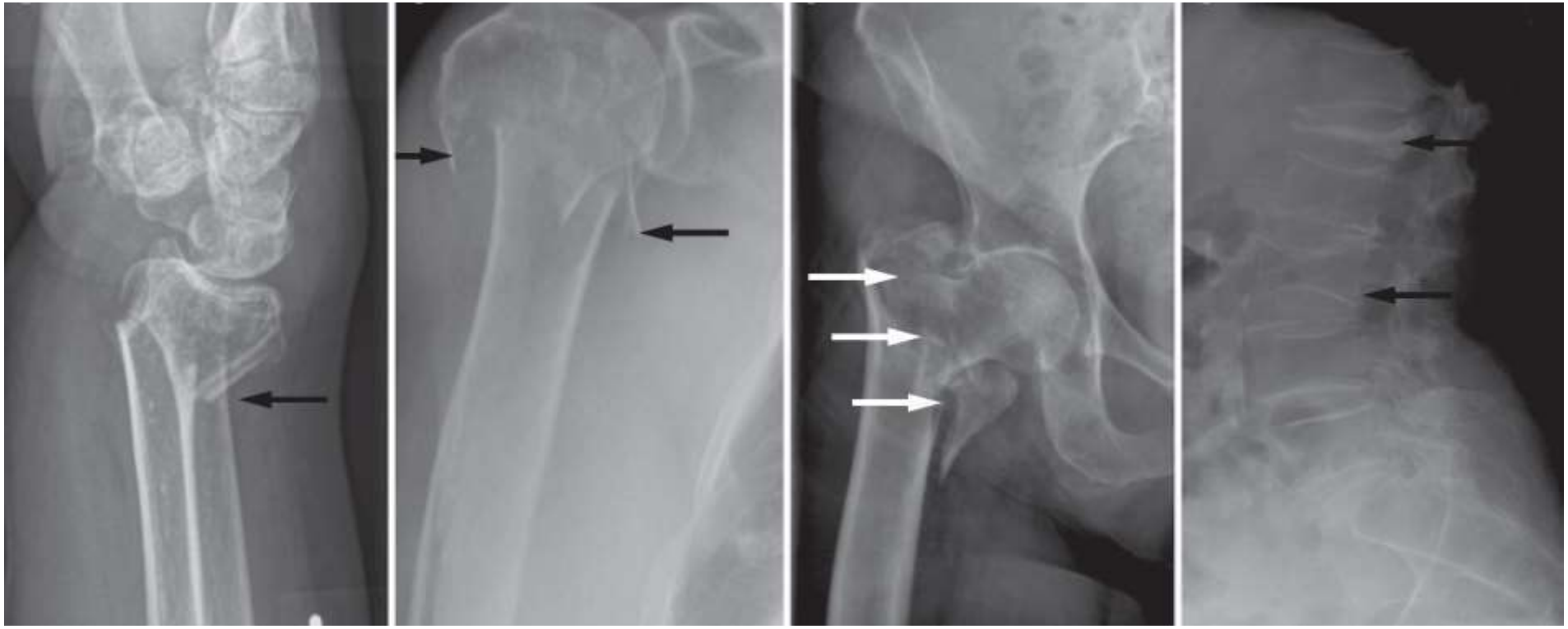


AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla vitamina D e analoghi

DATI 9 MESI NOVEMBRE 19 - LUGLIO 20 (dato calcolato)

	CONFEZIONI FEMMINE	Delta confezioni % anno precedente	LORDA FEMMINE	Delta confezioni % anno precedente	CONFEZIONI MASCHI	Delta spesa % anno precedente	LORDA MASCHI	Delta spesa % anno precedente
TOTALE ITALIA	**17.474.910**	**-35,8**	**139.077.080**	**-34,3**	**3.220.758**	**-33,8**	**24.926.457**	**-33,3**
classi di età								
0-10	156.469	-13,6	807.027	-13,6	168.223	-14,2	866.156	-13,9
10-20	99.176	-34,7	700.683	-36,5	74.740	-31,6	510.421	-33,6
20-30	155.564	-43,6	1.258.444	-43,3	69.535	-39,0	560.726	-38,8
30-40	294.922	-43,3	2.365.783	-43,2	87.286	-40,5	696.109	-40,1
40-50	903.698	-45,9	7.367.783	-45,2	180.315	-41,4	1.426.502	-40,9
50-60	2.790.263	-43,9	22.727.099	-42,7	374.847	-37,6	2.958.185	-37,2
60-70	4.161.138	-38,1	33.667.861	-36,3	610.928	-36,3	4.864.745	-35,5
70-80	4.958.677	-33,2	39.468.134	-31,3	896.537	-34,5	7.099.802	-33,3
>80	3.955.003	-25,1	30.714.267	-23,0	758.347	-28,7	5.943.811	-27,4

Osteoporotic fractures