

Vitamina D - chiarimenti sulla Nota 96



L’Agenzia Italiana del Farmaco, nell’ambito delle attività che hanno portato alla istituzione della Nota 96, rende disponibile il materiale informativo rivolto all’operatore sanitario ed al cittadino.

La Nota 96, si ribadisce, ha modificato le modalità di prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci classificati in fascia A a base di colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo per la prevenzione e il trattamento della carenza di Vitamina D nella popolazione adulta (>18 anni). Restano confermate le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN di tali farmaci per i pazienti pediatrici, in attesa di un analogo processo di rivalutazione.

In virtù del principio della semplificazione, l’Agenzia ha stabilito di emanare un unico provvedimento di carattere generale (Determinazione 1533/2019) senza rilevare la necessità di procedere con ulteriori provvedimenti di riclassificazione, ritenendo che non si tratterebbe di una vera e propria riclassificazione dei farmaci, in quanto le limitazioni introdotte attraverso la nota si riferiscono esclusivamente alla prevenzione e al trattamento della carenza di Vitamina D nella popolazione adulta.

Facendo seguito alle segnalazioni pervenute all’AIFA da alcuni operatori del settore e per fornire chiarezza sulle modalità applicative della Nota 96, si anticipa che è in corso di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale un’integrazione alla Determinazione n. 1533/2019, prevista per la data del 4 novembre 2019, attraverso cui verrà più esplicitamente indicato che i farmaci in classe A a base dei principi attivi colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo nella formulazione in capsule, richiamati all’allegato 1 della citata determinazione, per la prevenzione e il trattamento della carenza di Vitamina D, sono prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale secondo le limitazioni previste dalla Nota nella popolazione adulta “età > 18 anni” (classe A – Nota 96), con conferma delle modalità prescrittive a carico del Servizio Sanitario Nazionale per la popolazione pediatrica, cui non si applica la Nota.

Viene, infine, superata la criticità rilevata in merito alla mancata corrispondenza tra le indicazioni terapeutiche previste dalla Nota 96 e quelle dei farmaci coinvolti, chiarendo che le limitazioni previste si riferiscono alla prevenzione e al trattamento della carenza di Vitamina D, prescindendo, quindi, dall'indicazione terapeutica puntuale riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Tale integrazione chiarisce espressamente la modifica della prescrivibilità a carico del SSN, tramite Nota 96, con parziale valenza di riclassificazione dei suddetti farmaci limitatamente alla popolazione adulta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di Vitamina D, e avrà efficacia a partire dal giorno successivo alla pubblicazione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale.

Leggere la documentazione allegata

Publicato il: 31 ottobre 2019

Documenti correlati

PDF [Scheda Vitamina D - operatore sanitario \[0.18 Mb\] >](#)

PDF [Scheda Vitamina D - cittadino \[0.19 Mb\] >](#)

PDF [Nota 96 \[0.29 Mb\] >](#)

SCHEDA VITAMINA D – OPERATORE SANITARIO

1. Quali sono le indicazioni dei farmaci contenenti vitamina D?

Di seguito è riportata la lista dei principi attivi afferenti alla classe farmacologica “Vitamina D ed analoghi” con relative indicazioni terapeutiche, classe di rimborsabilità/modalità prescrittiva ed alcune annotazioni esplicative di carattere clinico/pratico.

Principio attivo, ATC	Indicazione terapeutica	Classe di rimborsabilità/ Regime di prescrizione	ANNOTAZIONI
ERGOCALCIFEROLO ATC A11CC01	Sindromi da carenza di vitamina D2 (rachitismo, disordini del metabolismo calcio-fosforo, osteomalacia, spasmofilia).	A/RR (fuori commercio)	L'utilizzo, in ambito clinico, è estremamente limitato a causa della disponibilità della sola forma farmaceutica in fiale, e dalla scarsa affidabilità delle metodiche di dosaggio
DIIDROTACHISTEROLO ATC A11CC02	Ipoparatiroidismo (idiopatico e postoperatorio). Pseudoipoparatiroidismo.	C/RR	Non presenta l'indicazione per ipovitaminosi D
ALFACALCIDOLO ATC A11CC03	Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno. Ipoparatiroidismo. Rachitismo ed osteomalacia D-resistente o D-dipendente (pseudo-deficitaria). Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D. Osteoporosi post-menopausale.	A/RR	Limitato utilizzo clinico per l'impossibilità di dosarlo e per le limitate evidenze disponibili.
CALCITRIOLO ATC 11CC04	Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudo-dipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro similari, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali per le quali il trattamento non è indicato. NOTA: Il calcitriolo iniettabile (uso limitato all'ambito ospedaliero) è indicato per il trattamento della ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale	A/RR	Rappresenta il prodotto finale attivo sul recettore della Vitamina D. E' utilizzato principalmente in caso di insufficienza renale severa e di ipoparatiroidismo. L'utilizzo nella prevenzione delle fratture è limitato dalla maggiore frequenza di effetti avversi (ipercalemia).

COLECALCIFEROLO ATC A11CC05	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.	A/RR/Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	È l'indicazione in assoluto più ampia. Presenta il maggior numero di forme farmaceutiche disponibili. E', inoltre, la molecola più studiata.
CALCIFEDILOLO ATC A11CC06	<p>Gocce</p> <p>BAMBINI: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da corticoterapia; da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti.</p> <p>ADULTI: osteomalacia nutrizionale da carenza o malassorbimento, osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o postoperatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.</p> <p>Capsule</p> <p>Trattamento della carenza di vitamina D nei casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate o in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi; nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento; osteodistrofia renale; patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.</p>	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto limitatamente alla formulazione in capsule	<p>Il derivato idrossilato in posizione 25 è' la molecola attualmente dosata dai test di laboratorio, ritenuta espressione più attendibile dello status vitaminico.</p> <p>In base a studi di farmacocinetica normalizza più rapidamente i livelli di Vitamina D e risulta efficace anche in condizioni di malassorbimento.</p> <p>La prima formulazione commercializzata è quella in gocce (1981), mentre la formulazione in capsule molli è disponibile a partire dal 2018. Questa consente dosi più elevate per somministrazione ad intervalli più ampi, inoltre possiede indicazione terapeutica per il trattamento della carenza di vitamina D, che invece la formulazione in gocce non possiede.</p> <p>La letteratura sull'efficacia antifratturativa è carente.</p>
COLECALCIFEROLO/SALI DI CALCIO ATC A12AX	Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani. Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie specifiche per il trattamento dell'osteoporosi in soggetti a rischio di carenza concomitante di vitamina D e calcio.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	La prescrizione dovrebbe avvenire previa valutazione da parte del clinico del reale <i>intake</i> di calcio con la dieta

2. Quali sono le molecole più impiegate?

Tra le molecole ad oggi disponibili in Italia per il trattamento del deficit di vitamina D il colecalciferolo, sia come monocomponente (ATC A11CC05) che in associazione fissa con calcio (ATC A12AX), è la molecola maggiormente prescritta. In particolare l'ATC A11CC05, rappresenta oltre l'80% delle confezioni vendute secondo le rilevazioni degli ultimi anni.

3. Quando eseguire la misurazione dei livelli di vitamina D?

- Il dosaggio della 25(OH)D (anche nota come calcifediolo) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico;
- Il dosaggio dovrebbe essere eseguito quando:
 - a) Esiste almeno un sintomo persistente 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;
 - Dolore diffuso di lunga durata;
 - Propensione alle cadute immotivate.
 - b) È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat) oppure esiste una condizione di malassorbimento.
 - c) Esiste un problema osseo accertato (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D o che necessita di terapia remineralizzante.
 - d) Esiste un riscontro di PTH elevato con livelli di calcio ematico normali o bassi.

IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D [DOSAGGIO DELLA 25(OH)D] ESTESO ALLA POPOLAZIONE GENERALE È INAPPROPRIATO.

4. Quali sono i valori di normalità?

L'intervallo di valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come il "range desiderabile", infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici e per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi.

Valori indicativi di "carenza" di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL. Pertanto, per valori di 25(OH)D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D.

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento, il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico (Chel V et al. 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010).

Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva. Il controllo sistematico dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.

5. Sintesi delle evidenze scientifiche dei più recenti studi

<u>Indicazioni muscolo-scheletriche: funzione muscolare, cadute, densità minerale ossea e fratture</u>	Le persone con livelli compresi tra 20 e 30 ng/mL non dovrebbero essere trattate a meno di condizioni particolari: <ul style="list-style-type: none"> ✓ iperparatiroidismo; ✓ in associazione a terapie remineralizzanti.
<u>Area cardiovascolare</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata inappropriata.
<u>Area oncologica</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione dei tumori va considerata inappropriata
<u>Area respiratoria</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25OHD molto bassi (< 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL. ✓ Inefficacia della somministrazione in bolo.

6. Dati di letteratura sulla sicurezza della supplementazione di vitamina D

- Riconosciuto aumento del rischio di litiasi urinaria (+17%) quando la vitamina D viene somministrata in associazione a supplementi di calcio orale (Avenell A et al.2014).
- Aumento del rischio di frattura nei tre mesi successivi alla somministrazione di boli di vitamina D (Sanders KM et al 2010).
- Rischio aumentato di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011).

7. Quali novità per il prescrittore?

È stata istituita la Nota AIFA 96 che regola la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nella popolazione adulta (età > 18 anni), dei medicinali utilizzati per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D (colecalfiferolo, cocalciferolo/sali di calcio, calcifediolo nella formulazione in capsule).



SCHEDA VITAMINA D – CITTADINO

1. Cos'è la vitamina D?

La vitamina D è un pro-ormone liposolubile prodotto a livello della cute per azione dei raggi UVB. L'esposizione solare rappresenta la principale sorgente naturale di vitamina D, tuttavia, essa può essere assunta anche con la dieta.

2. Che ruolo svolge nel corpo umano?

Il principale ruolo della vitamina D è quello di regolare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, favorendo la normale formazione e mineralizzazione dell'osso. Inoltre, la vitamina D è coinvolta nel processo che garantisce una normale contrattilità muscolare nonché interagisce con il sistema immunitario esercitando un effetto immunomodulante.

3. Cosa comporta una carenza di vitamina D?

In molte persone la carenza di vitamina D è del tutto asintomatica. Una grave carenza determina il rachitismo nei bambini e l'osteomalacia negli adulti. Inoltre, condizioni di ipovitaminosi D possono portare anche a riduzione della forza muscolare e dolori diffusi.

4. Come si può valutare la disponibilità di vitamina D nel corpo umano?

Il dosaggio della vitamina D nella forma 25(OH)D sierica rappresenta il metodo più accurato per stimare lo stato di riserva di vitamina D nell'organismo (Binkley N et al. 2010).

5. Quando è necessario eseguire il dosaggio di vitamina D?

Il dosaggio dovrebbe essere eseguito solo in presenza di specifiche condizioni di rischio, su indicazione del medico. Il dosaggio della vitamina D [dosaggio della 25(OH)D] esteso alla popolazione generale è inappropriato.

6. Quali sono i valori “normali” di vitamina D?

I valori desiderabili di 25(OH)D sono compresi tra 20 e 40 ng/mL. Infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici, mentre per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendo documentati rischi aggiuntivi.

Valori indicativi di “carenza” di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL. Pertanto, per valori di 25(OH)D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D. Il controllo sistematico dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato.

7. Quali sono le fonti naturali di vitamina D?

L'efficace esposizione alla luce solare e l'apporto dietetico di vitamina D rappresentano i principali fattori che determinano i livelli sierici di 25(OH)D.

ESPOSIZIONE SOLARE

L'esposizione solare rappresenta il meccanismo principale di produzione di vitamina D nell'essere umano. Un'esposizione solare regolare rappresenta il modo più naturale ed efficace per un'adeguata produzione endogena di vitamina D. Fattori che possono influenzare la capacità di produrre vitamina D a seguito dell'esposizione alla luce solare (raggi UVB) includono l'ora del giorno, la stagione, il colore della pelle, la quantità di pelle esposta alla luce solare, il tempo di esposizione, nonché l'utilizzo di protezione solare. In generale le persone con pelle più scura potrebbero aver bisogno di un tempo di esposizione più prolungato rispetto a persone con carnagione chiara. Infine, il tempo di esposizione dovrebbe dipendere dalla sensibilità della pelle alla luce solare, assicurandosi di evitare scottature.

APPORTO DIETETICO

La maggior parte degli alimenti contiene scarse quantità di vitamina D, pertanto la sola dieta non può esserne considerata una fonte adeguata. La vitamina D è relativamente stabile e viene alterata poco da conservazione e cottura. Nella tabella a seguire è riportata una lista di alimenti con corrispondente contenuto di vitamina D espresso o in UI[§]/100 g o in UI/L.

Tabella 2. Contenuto di vitamina D (UI/100 g o UI/l) in alcuni alimenti*.

Latte e latticini	Contenuto medio di vitamina D
Latte vaccino	5-40 UI/L
Latte di capra	5-40 UI/L
Burro	30 UI/100 g
Yogurt	2,4 UI/100 g
Panna	30 UI/100 g
Formaggi	12-40/100 g

Altri alimenti	Contenuto medio di vitamina D
Maiale	40-50 UI/100 g
Fegato di manzo	40-70 UI/L
Dentice, merluzzo, orata, palombo, sogliola, trota, salmone, aringhe	300-1500/100 g
Olio di fegato di merluzzo	400 UI/5ml (1 cucchiaino da the)
Tuorlo d'uovo	20 UI/100 g

§UI: Unità Internazionali *Adattata da Saggese et al. 2018

8. In quali casi è previsto l'utilizzo di vitamina D per prevenirne o trattarne la carenza?

L'utilizzo di vitamina D, indipendentemente dalla misurazione della 25(OH)D, è previsto:

- negli anziani ospiti delle residenze sanitario-assistenziali
- nelle donne in gravidanza o in allattamento
- nelle persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate per cui non è indicata una terapia remineralizzante

mentre l'utilizzo previa misurazione della 25(OH)D è previsto:

- nelle persone con livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- nelle persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D
- nelle persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia remineralizzante.
- in caso di una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, ecc.).
- in caso di malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto (fibrosi cistica, celiachia, morbo di Crohn, chirurgia bariatrica ecc.).

9. Perché è importante attenersi alla corretta posologia? Quali effetti sfavorevoli sulla salute può provocare un eccesso di vitamina D? Perché è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D?

La vitamina D è liposolubile e pertanto tende ad accumularsi nell'organismo umano. L'assunzione per lunghi periodi ad alte dosi, può provocare effetti gravi per la salute, ad esempio ipercalcemia e nefrolitiasi (calcolosi renale), nonché aumentare il rischio di fratture nei mesi successivi alla somministrazione di boli di

vitamina D (Sanders KM et al. 2010) e il rischio di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011). Per tali motivi è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D e attenersi alla corretta posologia prescritta. Inoltre, è necessario ricordare che il sovradosaggio di vitamina D durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto e pertanto anche in questo caso l'assunzione in gravidanza di tali medicinali non può prescindere dalla prescrizione medica.

10. In quali casi l'assunzione di vitamina D si è rivelata inefficace?

Le evidenze scientifiche disponibili indicano come la somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare e per la prevenzione dei tumori sia inefficace e, pertanto, inappropriata.

11. I medicinali a base di vitamina D possono essere acquistati senza prescrizione del medico?

No, tali medicinali necessitano di prescrizione medica in quanto il medico curante deve essere a conoscenza dell'assunzione di tali farmaci in considerazione dei possibili eventi avversi.

Nota 96

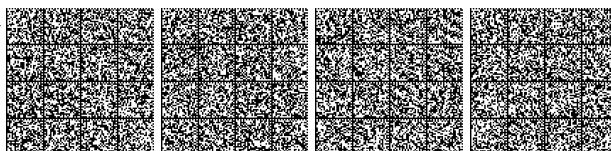
<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - colecalciferolo - colecalciferolo/Sali di calcio - calcifediolo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione “prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D” nell’adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :</p> <p>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	---

Per guidare la determinazione dei livelli di 25OH vitamina D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flow-chart allegata.

Background

La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B (lunghezza d’onda 290 - 315 nm) che trasformano un precursore, il 7 deidrocolesterolo (la pro-vitamina D), in pre-vitamina D e successivamente in colecalciferolo (vitamina D3). La vitamina D può essere quindi depositata nel tessuto adiposo o trasformata a livello epatico in 25OH vitamina D (calcidiolo o calcifediolo) che, veicolata da una proteina vettrice, rappresenta il deposito circolante della vitamina D. Per esercitare la propria attività biologica il 25OH colecalciferolo deve essere trasformato in 1-25 (OH)₂ colecalciferolo o calcitriolo, ligando naturale per il recettore della vitamina D. La sede principale della 1-idrossilasi è il rene ma questo enzima è presente anche nelle paratiroidi, ed in altri tessuti epiteliali.

La funzione primaria del calcitriolo è di stimolare a livello intestinale l’assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell’osso. In ambito clinico, esiste una generale concordanza sul fatto che la vitamina D promuova la salute dell’osso e, insieme al calcio (quando indicato), contribuisca a proteggere dalla demineralizzazione (in particolare negli anziani).



Il dosaggio della 25 OH vitamina D (25OHD) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico (Ross AC et al 2011, Holick MF et al 2011, Adami S et al 2011, NHS 2018, NICE 2016).

Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio della 25OHD.

I documenti sono per molti versi simili e partono dalla constatazione di base della inappropriata dello screening esteso alla popolazione generale (LeFevre ML et al 2015, LeBlanc EL et al 2015).

Le indicazioni all'esecuzione del dosaggio tuttavia differiscono tra i vari documenti di consenso. Esiste sostanziale concordanza sul concetto che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente (diagnostica differenziale o scelta della terapia).

Secondo i documenti prodotti da organismi regolatori, il dosaggio dovrebbe essere eseguito in un ristretto numero di pazienti con sintomi persistenti di profonda astenia, mialgie, dolori ossei diffusi o localizzati sospetti per osteomalacia o con PTH elevato o predisposizione alle cadute immotivate o in particolari condizioni di rischio (NHS 2018, NICE 2016). I documenti prodotti da Società Scientifiche riportano invece elenchi di categorie di persone a rischio di ipovitaminosi D tra le quali eseguire il prelievo; per esempio soggetti obesi includendo di fatto ampi strati della popolazione. (Cesareo R et al. AME 2018). Pare ragionevole limitare l'indagine a categorie ristrette notoriamente a rischio elevato come persone sintomatiche o chi assume cronicamente alcune categorie di farmaci (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.).

A scopo esemplificativo è stato elaborato un diagramma di flusso allegato.

Il valore di 25OHD pari a 20 ng/ml (50 nmol/l) è ritenuto, come supportato dalla letteratura scientifica, il limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione; per tale motivo esso rappresenta il livello sotto il quale iniziare una supplementazione (IOM 2011). L'intervallo dei valori compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come "*desirable range*" in base a motivazioni di efficacia, garantita oltre i 20 ng/mL, e sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi al di sotto dei 40 ng/mL (El-Hajj Fuleihan G et al. 2015).

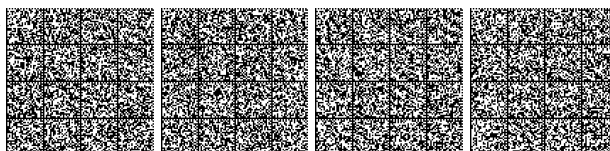
Evidenze disponibili

L'apporto supplementare di vitamina D è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche.

Gli studi "storici" hanno concluso in modo decisivo a favore dell'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo ed osteomalacia (Mozolowski W 1939).

Studi più recenti e le meta-analisi che li includono, depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D3 > 800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle meta-analisi il peso maggiore spetta a quelli realizzati in ospiti di strutture protette mentre considerando solo popolazioni non istituzionalizzate, viventi in autonomia, la riduzione di rischio legata alla somministrazione di vitamina D risulta non significativa. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al 2012, Bolland MJ et al. 2014, Zhao JG et al 2017, USPSTF 2018, Bolland MJ et al. 2018). Tale effetto protettivo sul rischio di frattura negli ospiti delle strutture protette è la spiegazione più accreditata per giustificare il lieve effetto sulla riduzione di mortalità riscontrato in una revisione Cochrane nelle persone trattate con vitamina D (Bjelakovic G, 2014).

Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche respiratorie etc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D, questo ha portato a valutare con opportuni studi sperimentali l'efficacia della



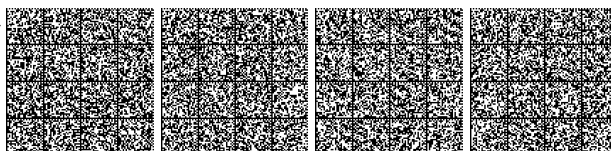
supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche). I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D (Lappe J et al. 2017, Khaw KT et al. 2017, Zittermann A et al. 2017, Manson JE et al. 2019, Urashima M et al. 2019). Nonostante l'impiego di dosi relativamente elevate (2.000 UI/die e 100.000 UI/mese) le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di eventi prevenuti rispetto ai trattati col placebo.

Particolari avvertenze

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione. La documentazione clinica in questa area di impiego per gli analoghi idrossilati è molto limitata e mostra per il calcitriolo un rischio di ipercalcemia non trascurabile. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al. 2012, Avenell A et al. 2014).

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico (Chel V et al. 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010). Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva. **Il controllo sistematico dei livelli di 25OH-D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.**

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse che si verificano dopo la somministrazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.



Bibliografia

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63:129-147.

Avenell A., Mak J.C.S., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014:CD000227.

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007470.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257-64.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes T Estimation of optimal serum 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes *Am J Clin Nutr* 2006; 24: 18-28.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention *N Engl J Med* 2012; 367: 40-49.

Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 307-320.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757\(18\)30265-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757(18)30265-1).

Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2018 Apr 27; 10(5).

Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents *Osteoporos Int*. 2008; 19: 663–671.

El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015; 30: 1119–1133.

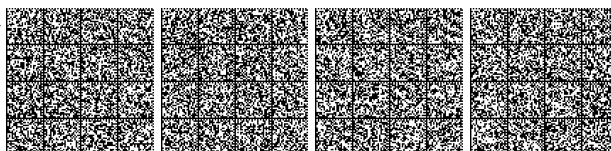
Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 142-146.

Holick MF et al for the Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911-30.

Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:462-468.

Kearns MD, Binongo JN, Watson D et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69:193-197.

Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Top L, Camargo Jr. CA, Scragg R Effects of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and pos-hoc outcomes from the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 438-456.



Lappe J, Watson P, Travers Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SH Effect of Vitamin D and Calcium supplementation on cancer incidence in older women JAMA 2017; 317: 1234-1243.

LeBlanc EL, Zakher B, Daeges M et al. Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Ann Intern Med. 2015; 162: 109-122.

LeFevre, ML on behalf of the USPSTF Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Ann Intern Med. 2015; 162: 133-140.

Manson JE, Cook N, Lee i-M, et al ; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. New Engl J Med 2019 Jan 3;380(1):33-44.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab.2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.

NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018: 1-17 NICE. Vitamin D deficiency in adults—treatment and prevention. NICE Clinical Knowledge Summary. NICE, 2016. cks.nice.org.uk/vitamin-d-deficiency-in-adults-treatment-and-prevention (ultimo accesso 11 feb 2019).

Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington,DC: The National Academies Press.

Sanders KM Stuart AL, Williamson EJ. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303: 1815-1822.

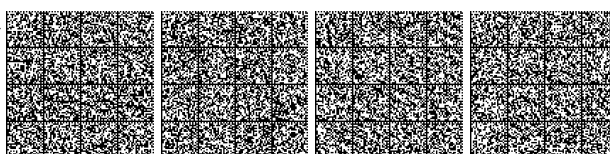
Scragg R, Khaw KT, Top L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, Giovannucci E, Camargo Jr. CA, Monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and cancer risk: a post-hoc analysis of the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial. JAMA Oncology 2018; 4(11)182178 doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178.

Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1852-1857.

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003; 326: 469-474.

Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y for the AMATERASU Randomized Clinical Trial. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers JAMA. 2019; 321: 1361-1369.

Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Dittrich M, Börgermann J. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. Eur Heart J. 2017; 38: 2279-2286.



Allegato 1. Guida alla misurazione della 25OH D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

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 25OH D 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 dolenza 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

↓ NO

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.

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: colecalfiferolo 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: colecalfiferolo 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

