



Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale
UOD 06 - *Politica del Farmaco e Dispositivi*

Ai Direttori Generali

AA.OO., AA.OO.UU., AA.SS.LL., IRCCS, Osp. Classificati

e, per Loro tramite

Ai Direttori Farmacia Ospedaliera

i Direttori/Responsabili Dipartimenti Farmaceutici

Ai MMG/PLS territorialmente competenti

Agli Ordini Provinciali dei Medici

Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

A FEDERFARMA Campania

A ASSOFARM Campania

e, per Loro tramite

Ai Titolari/Direttori di Farmacia private e pubbliche convenzionate

Oggetto: Prescrizione farmaci analoghi della vitamina D - Istituzione Nota 96

Si comunica che con determina AIFA del 22 Ottobre 2019 e, pubblicata in Gazzetta Ufficiale, quindi in vigore dal 26 Ottobre 2019, è stata istituita la **Nota 96** per la concedibilità dei prodotti a base di colecalciferolo, colecalciferolo/Sali di calcio e calcifediolo. Con tale provvedimento l'AIFA limita le condizioni per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci a base di colecalciferolo, colecalciferolo/Sali di calcio e calcifediolo, con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto

Centro Direzionale Torre C / 3 – 80143 – Napoli – tel. 0817969207 pec:
dq04.farmaceutica@pec.regione.campania.it

(>18 anni). A fine di consultazione, si allega il testo della Nota 96, reperibile sul sito istituzionale AIFA, nel quale è stato inserito l'allegato "Guida alla misurazione della 25OHD e alla successiva prescrizione della Vitamina D".

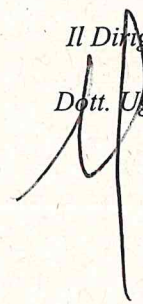
Si approfitta della presente comunicazione per ricordare che, in Regione Campania, nell'anno 2018, il colecalciferolo è stato il secondo principio attivo in termini di spesa lorda, con una spesa sostenuta pari a 31.056.000 € (+ 26,7% rispetto all'anno precedente), con una spesa per trattato pari a 49,5 € (dati CIRFF).

Pertanto, alla luce dei numerosi provvedimenti messi in atto all'Amministrazione Regionale al fine di contenere e razionalizzare la spesa farmaceutica convenzionata, alla luce anche dello sfioramento registrato dai monitoraggi pubblicati in maniera ricorrente da AIFA, si invita le SS.LL. in indirizzo al massimo rispetto dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci in oggetto.

Inoltre, vista l'importanza dell'oggetto, se ne richiede massima diffusione.

Il Dirigente

Dott. Ugo Trama



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.

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>.

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

Nota 96

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)

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

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.

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 vettore, 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).

Allegato 1. Guida alla misurazione della 25OHD 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 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

↓ 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: 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

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.

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.

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>.

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

Nota 96

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)

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

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.

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).

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

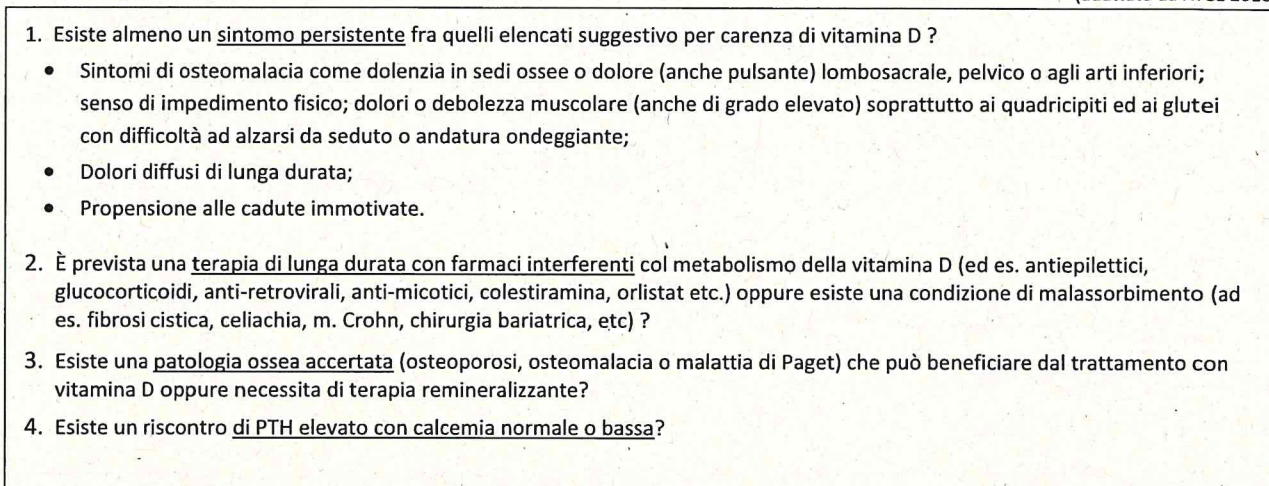
Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D

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)



↓ 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

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.