

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE

N. 600683 del 28 GEN. 2020

Proposta n. 574 del 17/01/2020

Oggetto:

Recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa emersa nella riunione del 19 dicembre 2019 inerente "Vitamina D: Appropriatezza Diagnostica e Prescrittiva".

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO



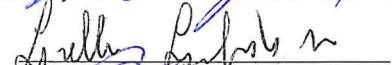
Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO



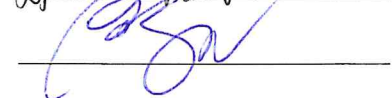
Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI



Direttore Regionale

R. BOTTI



Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa emersa nella riunione del 19 dicembre 2019 inerente “Vitamina D: Appropriatezza Diagnostica e Prescrittiva”.

Il Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Su proposta del responsabile dell'area Risorse Farmaceutiche;

VISTA la Legge Regionale del 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la Delibera di Giunta n. 271 del 05/06/2018 “*Conferimento dell'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1. Approvazione schema di contratto*” con cui è stato conferito al Dott. Renato Botti l'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria a decorrere dalla data di sottoscrizione del contratto;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell'Area Risorse Farmaceutiche della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

VISTO il Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018 avente per oggetto “Commissione Regionale Farmaci –CoReFa” con cui è stata istituita la CoReFa con funzione di supporto alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria;

CONSIDERATO che nel Decreto Commissariale di cui al punto precedente è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria di nominare con proprio provvedimento i componenti del CoReFa e della Segreteria Tecnico Scientifica - S.T.S.;

VISTA la Determinazione G13839 del 13 ottobre 2018 di “Nomina dei componenti, articolazione organizzativa e regolamento della Commissione Regionale del Farmaco –CoReFa, istituita con Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018”;

TENUTO CONTO che la Co.Re.Fa. nella riunione del 19 dicembre 2019, come risulta dal verbale che si trova agli atti presso l'ufficio preposto, ha adottato il documento “Vitamina D: Appropriatezza Diagnostica e Prescrittiva”;

RITENUTO, necessario recepire le indicazioni fornite dalla Co.Re.Fa. in merito all'approvazione del documento di cui al punto precedente;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

di recepire integralmente il documento "Vitamina D: Appropriatezza Diagnostica e Prescrittiva" riportato in allegato al presente provvedimento di cui ne fa parte integrante;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. e Ospedaliere, dei Policlinici Universitari, degli IRCCS, delle strutture sanitarie accreditate, delle associazioni di categoria, degli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio tra gli argomenti della Sanità –Farmaci, nel link dedicato a Commissione Regionale Farmaci – Co.Re.Fa.


Il Direttore
Renato Botti

VITAMINA D: APPROPRIATEZZA DIAGNOSTICA E PRESCRITTIVA

Vengono di seguito pubblicate le Linee di Indirizzo relative al corretto inquadramento diagnostico della ipovitaminosi D ed all'appropriatezza prescrittiva della vitamina D. L'analisi descrittiva presentata è stata redatta sulla base delle recenti *guidelines/consensus* apparse nella letteratura scientifica nazionale ed internazionale, preventivamente esaminata ed in seguito validata da un Collegio di revisori esterno ed esperto in malattie osteo-metaboliche.

Lo scopo delle seguenti Linee di Indirizzo è quello di fornire agli specialisti ed ai medici prescrittori gli strumenti necessari, ricavati dalle migliori prove di efficacia (linee guida, meta-analisi, studi clinici randomizzati, ecc.), al fine di trovare adeguate indicazioni in termini di inquadramento diagnostico dell'ipovitaminosi D e di appropriatezza prescrittiva della terapia sostitutiva a base di preparazioni di vitamina D.

Questa stesura è tuttavia da intendersi come un documento "*work in progress*", che sarà aggiornato alla luce delle nuove evidenze scientifiche e dei risultati dell'analisi dei dati relativi alla prescrizione della terapia sostitutiva e dei costi ad essa correlati

Gli argomenti trattati sono i seguenti:

- 1) **Analisi dei dati di spesa della vitamina D nella Regione Lazio nell'ultimo triennio;**
- 2) **Screening per il dosaggio della vitamina D: quando ed a chi? Definizione di soggetti a rischio di ipovitaminosi D;**
- 3) **Quali cut-off per la definizione di ipovitaminosi D alla luce della Nota AIFA 96? Analisi descrittiva delle più recenti linee guida/consensus nazionali ed internazionali;**
- 4) **Nota AIFA 96 e 79**
- 5) **Ipovitaminosi D ed impatto sulle patologie muscolo-scheletriche;**
- 6) **Effetti extra-scheletrici della vitamina D: stato dell'arte ed appropriatezza prescrittiva;**
- 7) **Interazione tra vitamina D e farmaci potenzialmente in grado di limitarne l'assorbimento;**
- 8) **Modalità prescrittiva e diversa tipologia di assunzione della vitamina D: colecalciferolo, metaboliti mono e di-idrossilati.**

1) Analisi dei dati di spesa e di utilizzo della vitamina D nella Regione Lazio nell'ultimo triennio

Nelle tabelle di seguito riportate, sono descritti i dati relativi all'utilizzo della Vitamina D, alla spesa correlata e agli utilizzatori suddivisi per classi di età. Da essi si evince un trend di incremento annuo del 10% in termini di DDD mentre la spesa si mantiene stabile grazie a un maggior utilizzo del confezionamento in gocce multidose del colecalciferolo. Contestualmente si nota un sostanziale aumento delle DDD del calcifediolo a fronte di un esiguo incremento della spesa relativa dovuta a maggior utilizzo della formulazione in capsule che ha un costo/terapia inferiore. In merito agli utilizzatori, la fascia di età maggiormente rappresentata è quella 45-64 anni, la cui prevalenza d'uso incrementa nell'arco del triennio.

Principio Attivo	2017			2018			GEN-SET 2019		
	Spesa Netta	Totale DDD	spesa netta/DDD	Spesa Netta	Totale DDD	spesa netta/DDD	Spesa Netta	Totale DDD	spesa netta/DDD
Colecalciferolo	€ 22.348.729	247.476.969	€0,0903	€ 21.838.367	276.315.250	€0,0790	€ 16.393.651	216.129.188	€0,0759
Calcio + Colecalciferolo	€ 2.100.564	10.855.210	€0,1935	€ 2.069.078	10.604.715	€0,1951	€ 1.482.655	7.564.005	€0,1960
Calcifediolo	€ 438.700	3.387.360	€0,1295	€ 697.800	8.934.090	€0,0781	€ 756.582	16.136.970	€0,0469
TOTALE	€ 24.887.993	261.719.539		€ 24.605.245	295.854.055		€ 18.632.888	239.830.163	

Assistiti Trattati				
Principio Attivo	Fascia di età	2017	2018	GEN-SET 2019
Colecalciferolo	0-1	1.233	363	-
	1-4	6.790	6.189	2.422
	4-14	6.948	7.609	5.904
	15-44	37.856	42.364	35.506
	45-64	186.441	203.540	180.146
	65-74	131.164	139.777	129.473
	>75	153.264	166.316	155.274
Calcifediolo	0-1	153	39	-
	1-4	579	408	122
	4-14	378	428	309
	15-44	2.201	4.524	6.186
	45-64	11.052	21.041	28.328
	65-74	9.324	15.819	20.552
	>75	11.844	18.926	23.929
Totale		559.227	627.343	588.151

2) Screening per il dosaggio della vitamina D: quando ed a chi? Definizione di soggetti a rischio di ipovitaminosi D

La task force statunitense per lo studio dei servizi di prevenzione (USPSTF), l'American Family Physician, l'Endocrine Society, la Società Italiana dell'Osteoporosi, la Società Italiana del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) e l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) sconsigliano lo screening della concentrazione plasmatica di vitamina D nella popolazione generale. Tale indicazione è confermata anche nel documento tecnico allegato alla recente Nota 96 AIFA.

Tale screening prevederebbe il dosaggio della calcifediemia (25-OH vit D) mediante l'adozione di diversi metodi di laboratorio (immunoradiometria, cromatografia liquida, spettrometria di massa). In virtù di ciò, l'AIFA nella Nota 96, ha indicato un algoritmo nel quale sono chiaramente indicate le categorie di pazienti e le condizioni cliniche nelle quali è appropriata il dosaggio della calcifediemia (Figura 1).

3) *Quali sono cut-off per la definizione di ipovitaminosi D? Analisi descrittiva delle più recenti linee guida/consensus nazionali ed internazionali*

Diverse istituzioni scientifiche, in Italia ed all'estero, individuano livelli plasmatici di vitamina D differenti per la definizione della condizione di carenza e/o insufficienza (Tabella 2). Nel 2011 le raccomandazioni dell'Institute of Medicine (IOM) stabilivano come definizione dello stato di carenza un valore di vitamina D al di sotto di 20 ng/dl (50 nmol/l) (Tabella 2) [7]. Secondo questo Panel di esperti, valori al di sopra di questo livello corrispondono ai livelli raccomandati di assunzione giornaliera di vitamina D (RDA) (600 UI/die) ritenuti adeguati per garantire la salute ossea e l'efficienza muscolare in circa il 97% della popolazione generale.

Tuttavia, l'Endocrine Society ha definito nello stesso periodo come "sufficienti" i soggetti che presentavano valori di vitamina D al di sopra di 30 ng/dl ed "insufficienti" coloro che presentavano valori compresi tra 21 e 30 ng/dl [4]. Applicando i criteri della Endocrine Society è stato stimato che la prevalenza dei soggetti carenti di vitamina D rappresentano una percentuale pari a circa l'88% combinando i dati ottenuti in diverse popolazioni nel modo, mentre adottando il criterio proposto dalla IOM gli individui carenti sarebbero pari al 37.3%. I dati epidemiologici italiani dimostrano che, a seconda dei *cut-off* di concentrazione di vitamina D utilizzati, la prevalenza di ipovitaminosi D varia da circa il 30 al 60%. È facile comprendere come, a seconda dei criteri adottati per la diagnosi di ipovitaminosi D e i costi correlati al possibile impiego della terapia sostitutiva variano considerevolmente. [6,8]

Nel 2012, un *position STATEMENT* di esperti australiani e neozelandesi ribadiva che valori di vitamina D uguali o superiori a 20 ng/dl erano sufficienti per la prevenzione delle più importanti patologie muscolo-scheletriche. [9] Nel 2016, nel "Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets" gli esperti raccomandavano come valori sufficienti di vitamina D quelli al di sopra di 20 ng/dl. [10]

Una recente "Conference on controversies in vitamin D" ha invece stabilito che solo valori di vitamina D al di sotto di 12 ng/dl sembrerebbero esporre la popolazione ad un maggior rischio di rachitismo ed osteomalacia. Di conseguenza, gli autori hanno concluso che valori compresi tra 20 e 50 ng/dl risultano sufficienti per una corretta prevenzione delle patologie osteo-metaboliche. Più recentemente, nel 2018, l'AME e l'Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (ACE) hanno concluso che valori di vitamina D superiori a 20 ng/dl sono da ritenersi appropriati nella popolazione generale, mentre valori di vitamina D > 30 ng/dl sono da

consigliarsi solo in soggetti che assumono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo per il trattamento dell'osteoporosi. [6]

Nonostante innumerevoli esperti concordino nel valutare "sufficienti" valori di vitamina D pari o superiori a 20 ng/dl, negli ultimi anni nel mondo occidentale è stato adottato il criterio di selezione diagnostico individuato dall'Endocrine Society, che prevede la sotto-categorizzazione dei gradi di sufficienza, insufficienza e deficienza della vitamina. Le limitazioni legate all'uso di questa classificazione più articolata sono rappresentati non solo dalla difficoltà di ottenere misurazioni molto accurate della concentrazione plasmatica della vitamina D ma anche dal fatto che tale classificazione viene proposta in modo estensivo, comprendendo cioè anche i soggetti non a rischio di patologie muscolo-scheletriche. La sua adozione indiscriminata potrebbe quindi rendere non pienamente appropriata la terapia sostitutiva con vitamine D in Italia, così come nella Regione Lazio.

Precisazioni Nota 96 e Nota 79

L'AIFA, in considerazione della necessità di regolamentare l'utilizzo in ambito SSN della vitamina D il 29 ottobre c.a. ha emanato la nota 96 a cui la Regione Lazio ha dato seguito emanando una nota esplicativa e aggiornando la scheda prescrittiva da parte degli specialisti. Si rappresenta tuttavia la necessità di esplicitare alcuni aspetti relativamente alla prescrivibilità della vitamina D nei pazienti affetti da osteoporosi o osteopatie:

1. Per coloro che non possono beneficiare dei trattamenti previsti dalla Nota 79 (bifosfonati, denosumab, teriparatide, stronzio ranelato) non è necessaria la determinazione dei livelli di 25(OH)D;
2. Per coloro che possono beneficiare dei trattamenti previsti dalla Nota 79 è appropriata la determinazione dei livelli di 25(OH)D e la prescrivibilità e la rimborsabilità della vitamina D sono previste se il livello è ≤ 20 ng/ml (50 nmol/L) .

4) *Ipovitaminosi D: impatto sul metabolismo del calcio e sulle patologie muscolo-scheletriche*

Si riportano di seguito le evidenze ricavate dai dati di letteratura che correlano i livelli plasmatici di vitamina D con l'assorbimento intestinale del calcio, la funzione paratiroidea, la prevalenza di fratture e di osteoporosi, il deficit muscolare ed il rischio di cadute ad essi associati.

a) *Assorbimento di calcio*

La vitamina D è essenziale per il corretto assorbimento del calcio intestinale, ma non è ancora chiaro quale sia il livello di 25 (OH) D che renda ottimale tale assorbimento.

In uno studio clinico gli autori hanno concluso che il deficit di vitamina D non riduce i livelli di calcio sierico fino a quando i livelli sierici di 25 (OH) D non scendono al di sotto di circa 4 ng/mL. Le linee guida dell'Endocrine Society suggeriscono che l'assorbimento di calcio raggiunge un livello ottimale quando i livelli sierici di 25 (OH) D sono pari a 30 ng/dl. Per supportare questa considerazione gli autori hanno citato uno studio che mostrava come l'assorbimento intestinale di calcio nelle donne in postmenopausa aumentava del 45-65% quando il livello medio di 25 (OH) D veniva incrementato da 20 ng/mL a 32 ng/mL. ^[4] Tuttavia, in un recente studio condotto con elevato rigore metodologico (randomizzato, in doppio cieco e placebo- controllato) sempre condotto in donne in postmenopausa, è stato osservato che la somministrazione di dosi orali giornaliere di vitamina D variabili tra 400 e 4.800 UI per un anno, sebbene in grado di determinare un aumento dei livelli sierici di fino a 66 ng/dl con le più alte dosi di vitamina D, si associava tuttavia con un modesto aumento dell'assorbimento di calcio ^[11]. Inoltre, in un ulteriore studio è stato valutato un malassorbimento di calcio solo quando i livelli sierici di vitamina D risultavano nettamente inferiori a 10 ng/dl.

Un successivo studio, anche esso di recente pubblicazione, non ha tuttavia dimostrato l'esistenza di una soglia per l'assorbimento del calcio, almeno per livelli sierici di 25 (OH) D compresi tra 16 e 52 ng/dl. Secondo gli Autori, l'entità di assorbimento del calcio non è quindi da ritenersi un utile marcatore in base al quale stabilire delle raccomandazioni per la prescrizione di vitamina D ^[12].

b) Iperparatiroidismo secondario

Diversi studi hanno evidenziato una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di paratormone (PTH) e la concentrazione sierica di 25 (OH) D.

L'aumento dell'attività osteoclastica, mediata dal PTH, produce focolai di debolezza ossea e determina un declino generalizzato della densità minerale ossea (BMD), con conseguente osteopenia e/o osteoporosi. È importante sottolineare che, se è vero che a valori di vitamina D inferiori a 30 ng/dl si assiste ad un trend di innalzamento dei valori del PTH (come descritto nel documento dell'Endocrine Society), è altrettanto vero che valori da considerarsi patologici di PTH sono rilevabili solo in condizioni di severa carenza di vitamina D, quando cioè i livelli sierici sono nettamente al di sotto di 20 ng/mL ^[4,6]. In un recente studio osservazionale l'iperparatiroidismo secondario a carenza di vitamina D è stato riscontrato in circa il 34% dei soggetti nei quali il livello di 25 (OH) D era inferiore a 12 ng/mL. Nessuna prova biochimica documentante un quadro di

iperparatiroidismo è stata invece individuata per valori di vitamina D compresi tra 12 e 30 ng/mL [13].

c) *Osteomalacia, osteoporosi e fratture*

Il *gold standard* per la diagnosi di osteomalacia è l'esame istomorfometrico dell'osso da eseguire su un campione bioptico ottenuto dalla cresta iliaca. Tuttavia, vista l'invasività della procedura, il test viene eseguito solo in casi eccezionali.

Uno dei motivi per cui il documento dell'Endocrine Society sosteneva la necessità di ritenere ottimali valori di vitamina D al di sopra di 30 ng/dl era il riferimento ad uno studio condotto su soggetti di nazionalità tedesca deceduti per incidenti nei quali sono state eseguite *post mortem* 675 biopsie ossee nelle quali sono stati valutati i parametri istomorfometrici ossei. Di fatto, in questo studio gli autori non riscontrarono un accumulo patologico di osteoide in nessun soggetto i cui livelli sierici di 25 (OH) D erano superiori a 30 ng/mL. Grandi aree osteoidi vennero osservate per lo più in pazienti con livelli di 25 (OH) D < 20 ng/mL e, meno frequentemente, in coloro che presentavano valori tra 20 e 30/dl.

Sulla base di queste evidenze, gli studiosi conclusero che, per preservare la salute scheletrica, è necessario raggiungere livelli circolanti di 25 (OH) D superiori a 30 ng/dl attraverso l'integrazione con vitamina D associata ad un'adeguata assunzione di calcio. Tuttavia, come riconosciuto dagli stessi Autori, lo studio presentava numerose LIMITAZIONI : non era stata utilizzato la tetraciclina, considerata il *gold standard* per la determinazione dell'esame istomorfometrico osseo e, cosa ancora più rilevante, ai pazienti incidentati era stato eseguito solo il dosaggio della vitamina D sierica, mentre mancava tutta un'altra serie di parametri osteometabolici (dosaggio della calcemia, fosforemia, paratormone sierico, CREATININEMIA, ecc.), tanto da non permettere di escludere la presenza di altre patologie osteometaboliche [14].

Per quanto riguarda l'osteoporosi, il *gold standard* che documenta l'efficacia del suo trattamento è rappresentato dalla riduzione del rischio di frattura ossea. Tuttavia, i dati che correlano l'ipovitaminosi D con l'osteoporosi, il rischio di fratture e il trattamento con vitamina D sono ad oggi piuttosto carenti.

Un recente studio clinico randomizzato controllato in doppio cieco ha valutato l'efficacia della vitamina D nelle donne in post-menopausa con livelli basali di 25 (OH) D compresi tra 14 e 27 ng/mL. La somministrazione di vitamina D, sia ad alte che a basse dosi, ha sortito un effetto insignificante sull'assorbimento di calcio e nessun beneficio clinico sulla densità minerale ossea (BMD), sulla

funzione muscolare e sulle cadute ^[12]. Gli autori hanno quindi supportato la posizione dell'IOM, in base alla quale valori di vitamina D uguali o superiori a 20 ng/dl sono da considerarsi sufficienti per ridurre il rischio di patologie legate ad alterazioni della funzione osteo-muscolare.

In contrasto con precedenti osservazioni sull'efficacia della vitamina D nella prevenzione delle fratture, una revisione Cochrane comprendente 45 studi clinici ha concluso che sembrerebbe improbabile che la vitamina D da sola possa essere efficace nel prevenire fratture dell'anca, vertebrali o di altro tipo ^[15]. Infine, gli autori di una recente ampia meta-analisi hanno dimostrato che l'integrazione con vitamina D non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulle fratture, sulle cadute e sulla BMD, conclusione che sembrerebbe difficilmente modificabile da futuri studi simili, data la potenza dell'analisi statistica effettuata.

I ricercatori hanno in sostanza affermato che le prove relative al beneficio dell'uso di supplementi di vitamina D nella conservazione e nel miglioramento della salute muscolo-scheletrica sono da ritenersi esigue e non definitive. La principale eccezione è rappresentata dalla prevenzione e dal trattamento del rachitismo e dell'osteomalacia, condizioni che possono verificarsi dopo lunghi periodi di carenza di vitamina D, conseguenti a mancata esposizione al sole e con riscontro di valori persistenti al di sotto di 10 ng/dl ^[16].

d) Apparato muscolare e rischio di cadute

L'ipovitaminosi D sembrerebbe correlata a debolezza muscolare, con conseguente difficoltà a stare in piedi ed a camminare.

Studi clinici hanno evidenziato come i pazienti anziani siano più inclini all'atassia ed alle cadute in corso di ipovitaminosi D. Tuttavia, il ruolo dell'integrazione della vitamina nella prevenzione delle cadute è ancora alquanto controverso. Nonostante diversi studi affermino che la vitamina D possa prevenire il rischio di cadute, non ci sono tuttavia studi di elevata *evidence* a supporto di ciò, ma soprattutto mancano dati significativi a dimostrazione che la prescrizione di vitamina D possa essere in grado di prevenirle. Viceversa, recenti studi clinici randomizzati sottolineano che la prescrizione di vitamina D in soggetti con ipovitaminosi D non modifica positivamente i test di valutazione della forza muscolare e dell'equilibrio. Altri studi sembrerebbero rilevare come micro e macro boli di vitamina D (> 60 mila unità mensili) possano invece aumentare il rischio di cadute senza apportare alcun beneficio all'osso ^[3,17,18].

5) Effetti extra-scheletrici della vitamina D: stato dell'arte ed appropriatezza prescrittiva

La vitamina D svolge importanti funzioni anche al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico. È stata osservata la presenza di recettori per la vitamina D in vari tipi cellulari ed è stata documentata l'espressione della 1 α -idrossilasi e quindi la capacità di produrre 1,25 (OH) 2D nei macrofagi attivati, negli osteoblasti, nei cheratinociti e a livello della prostata, del colon e della ghiandola mammaria. Diversi studi sembrano correlare l'ipovitaminosi D ad un maggior riscontro di neoplasie (in particolare colon, mammella e prostata), malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 1 e 2, malattie autoimmuni ed infertilità. Tuttavia, studi prospettici randomizzati non hanno RIPORTATO nessun riscontro positivo tra l'assunzione di vitamina D e la riduzione dell'incidenza delle patologie sopra elencate. Pertanto, le più importanti linee guida/*consensus*/*STATEMENTS* si sono pronunciate contro la prescrizione di vitamina D finalizzata alla cura ed alla prevenzione di tali patologie [3,6,19,20,21].

6) Interazione tra vitamina D e farmaci potenzialmente in grado di limitarne l'assorbimento

Il 25-idrossilasi CYP3A4 converte ergocalciferolo e colecalciferolo in 25 (OH) D e costituisce un enzima di biotrasformazione di Fase I per diversi farmaci, molti dei quali sono metabolizzati dal CYP3A4, mentre altri possono inibire o stimolare l'attività del Citocromo. C'è da sottolineare che anche altre molecole alterano l'assorbimento della vitamina D in sede intestinale ed inoltre, in alcune condizioni particolari, anche altri farmaci possono agire in maniera sinergica con l'assunzione di vitamina D, con il rischio di indurre ipercalcemia. Pertanto, in corso di ipovitaminosi D, va fatta un'attenta anamnesi farmacologica per individuare e prevenire eventuali interazioni con farmaci interferenti il suo assorbimento o la sua bioattivazione (Tabella 3) [6].

7) Modalità prescrittiva e diversa tipologia di assunzione della vitamina D: colecalciferolo e metaboliti mono e di-idrossilati

a) Colecalciferolo

La vitamina D colecalciferolo di origine animale (vit D3) e l'ergocalciferolo di origine vegetale (vit D2) sono entrambe molecole liposolubili assorbite a livello intestinale tramite un meccanismo di diffusione passiva che a tutt'oggi non è ancora ben chiarito. Diversi studi sembrano dimostrare che le vitamine D3 e D2 siano entrambe efficaci nell'aumentare e mantenere costanti i valori sierici di 25 (OH) D anche se, nel lungo periodo, il colecalciferolo sembrerebbe da preferire per la

stabilizzazione dei suoi livelli sierici. L'assorbimento migliore è stato riscontrato per via orale, mentre quello parenterale è indicato solo in casi particolari, come in pazienti con sindromi da malassorbimento.

L'ergocalciferolo non è invece in commercio in Italia.

Il colecalciferolo è la molecola più ampiamente prescritta in Italia. Essa è disponibile sotto forma di gocce e flaconcini con diverse concentrazioni (25-50-100-300 U.I.) da somministrare sia per via orale sia parenterale. Essa inoltre rappresenta anche la molecola più ampiamente utilizzata in pazienti affetti da osteopenia/osteoporosi che assumono contestualmente farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo.

Non vi sono ad oggi evidenze scientifiche a supporto della superiorità dell'impiego delle formulazioni mensili rispetto a quelle giornaliere.

Nei trials clinici finalizzati a validare l'efficacia dei farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo, la vitamina D non veniva prescritta in formulazioni mensili ma a dosi giornaliere e mai con l'utilizzo di micro o macro boli. Pertanto, visto anche l'elevato rapporto costo di tali formulazioni, l'assunzione di prodotti mensili andrebbe del tutto sconsigliata. Allo stesso modo, anche la prescrizione di boli (fiale da 100.000/300.000 UI), somministrati sia per via orale sia parenterale, sarebbe da evitare anche alla luce delle recenti osservazioni che evidenzerebbero un'aumentata incidenza di fratture associata all'uso di dosaggi elevati [3,6,22,23].

In merito alle dosi convenzionali di vitamina da assumere non si è ancora giunti ad un accordo, soprattutto in vista della rivalutazione del concetto di "normalità" dei livelli sierici di vitamina D. Tuttavia, un dato è certo: la dose di colecalciferolo usualmente prescritta di 800 UI/die quasi mai è in grado di influenzare la calcifediemia tanto da raggiungere i livelli previsti dalle linee guida/*consensus*, che considerano normali i livelli di vitamina D >30 ng/dl [24].

Un importante limite di questa molecola è sicuramente la sua cinetica di saturazione: quando i livelli basali di 25 (OH) D sono molto bassi, viene stimato un aumento medio di 0,7-1 ng/ml ogni 100 UI di vitamina D ingerita quotidianamente. Successivamente, quando i livelli sierici di 25 (OH) D sono più alti, l'aumento medio risulta di entità inferiore, stando ad indicare che l'assorbimento del colecalciferolo non è lineare [25].

Si sottolinea che il colecalciferolo è comunque da preferire in caso di utilizzo concomitante con farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo in pazienti con osteoporosi

b) *Metaboliti monoidrossilati: Calcifediolo*

Il calcifediolo è il metabolita preventivamente idrossilato in posizione 25. Sebbene il suo meccanismo di assorbimento non sia ancora ben noto, è stato dimostrato che esso avviene in sede intestinale attraverso il sistema linfatico e questo, insieme alla sua maggiore idrofilia, fanno in modo che la molecola abbia una maggiore biodisponibilità rispetto al colecalciferolo, tanto da farla preferire in particolari contesti clinici, come nelle epatopatie e/o nelle sindromi da malassorbimento intestinale, dove la dose di colecalciferolo da assumere deve essere nettamente superiore al dosaggio standard. Lo stesso discorso vale per i soggetti obesi che rappresentano una popolazione tipicamente a rischio più elevato di ipovitaminosi D. Infatti, in queste condizioni cliniche, le linee guida dell'Endocrine Society prevedono la prescrizione di colecalciferolo a dosaggi due/tre volte superiori a quelli comunemente utilizzati (6000/1000 UI/die) [3,6,26].

Un recente studio multicentrico prospettico effettuato su donne in postmenopausa ha evidenziato che, a differenza di quanto osservato per il colecalciferolo, il calcifediolo mostra un assorbimento lineare sia con la somministrazione di regimi giornalieri che settimanali, senza la necessità di un incremento progressivo delle dosi al crescere della calcifediolemia [27].

Numerosi studi clinici di confronto calcifediolo *versus* colecalciferolo hanno valutato la quota di assorbimento di tale molecola, evidenziando un rapporto molare di circa 1 a 3 per i dosaggi giornalieri e di 1 a 5 per le somministrazioni settimanali

In conclusione, rispetto al colecalciferolo, il calcifediolo mostra un miglior assorbimento intestinale, un superiore volume di distribuzione plasmatica ed è inoltre 3/5 volte più potente nell'aumentare i livelli circolanti di 25 (OH) D [28-30].

È di recente immissione in commercio una formulazione in capsula mensile da 0,266 mg prescrivibile ai sensi della Nota 96 (Tabella 3).

A queste dosi, assunte sia al giorno alla settimana o mensili la *safety* del calcifediolo risulta ottimale ed i lavori scientifici anche di confronto *versus* colecalciferolo non hanno rilevato insorgenza di ipercalcemia o ipercalciuria [24,28-30].

In caso di severa ipovitaminosi D la prescrizione di boli di vitamina D, alla luce dei dati di letteratura attualmente disponibili, non è più indicata. E' doveroso sottolineare che non esistono solide evidenze cliniche che supportino la prescrizione di dosi frazionate di colecalciferolo, del tipo di 50 mila UI a settimana per 8 settimane, ed un successivo dosaggio di mantenimento^[6].

Pertanto, in base a quanto sopra evidenziato e, soprattutto, visto anche il profilo di sicurezza e la cinetica lineare di assorbimento ed i riscontri favorevoli anche in termini di farmacoeconomia, la

prescrizione di calcifediolo capsula può costituire una valida alternativa alle più alte dosi di colecalciferolo che sarebbe necessario assumere in tali contesti clinici.

c) *Metaboliti mono e diidrossilati: alfa-calcidiolo e calcitriolo*

Entrambe queste molecole non dovrebbero essere impiegate di routine nel trattamento dell'ipovitaminosi D, dell'osteopenia e dell'osteoporosi, vista la loro *safety* non ottimale. Infatti ci sono evidenze che suggeriscono che il loro uso, a differenza di quello del colecalciferolo e del calcifediolo, si associa ad una maggiore incidenza di ipercalcemia ed ipercalciuria. L'unica condizione che ne giustifica l'impiego è quella rappresentata dalla di severa compromissione dell'attività dell'enzima 1 alfa idrossilasi come si osserva nei quadri di documentato ipoparatiroidismo e di insufficienza renale cronica.

Il calcitriolo è disponibile sotto forma di compresse da 0.25 e 0.50 microgrammi, mentre l'alfa calcidiolo è disponibile sia sottoforma di compresse che di gocce ^[31].

RACCOMANDAZIONI FINALI

I costi esorbitanti della prescrizione della vitamina D (colecalfiferolo) sono derivati, verosimilmente, da una erronea valutazione dei livelli di normalità della vitamina sierica e da una incongrua valutazione di tale DATO in soggetti non a rischio. Pertanto, va ricordato che:

- a) Lo screening di popolazione per il dosaggio della vitamina D non è raccomandato;
- b) Lo screening in soggetti con altre comorbidità (neoplasie, diabete, malattie autoimmuni, ecc.) non è consigliato a causa del ridotto valore clinico (evidenze non sufficienti a dimostrare che la prescrizione di vitamina D modifica il decorso di tali patologie);
- c) Il dosaggio della vitamina D è raccomandato solo in soggetti a rischio previsti dalla Nota 96, con la consapevolezza che l'eventuale prescrizione di vitamina D non è sempre in grado di migliorare i parametri osteometabolici (mineralometria ossea, riduzione del rischio di fratture, ecc.);
- d) Valori inferiori a 20 ng/ml in soggetti non a rischio non devono costituire carattere di allarme e motivo di prescrizione di alte dosi di vitamina D;
- e) Il colecalfiferolo è da preferire in caso di utilizzo con farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo in pazienti con osteoporosi. La sua assunzione preferibile è per via orale.
- f) Non sono consigliabili prescrizioni di micro e macro boli per l'assenza di evidenza clinica significativa e per la *safety* non ottimale (aumentato rischio di cadute);
- g) Le prescrizioni mensili di colecalfiferolo non aggiungono nessun vantaggio clinico alle prescrizioni giornaliere o settimanali e presentano un profilo di farmaco-economia estremamente sfavorevole, pertanto non sono consigliabili;
- h) Il calcifediolo assunto in capsule mensili può essere prescritto in condizioni di carenza di vitamina D ed, in particolare, è raccomandato nei soggetti in cui il range ottimale di vitamina D è raggiunto solo per dosi di colecalfiferolo 2 o 3 volte superiori ai dosaggi usuali (sindromi da malassorbimento, soggetti obesi, epatopatie ed utilizzo di farmaci che alterano la funzionalità di 25-idrossilasi CYP3A4). L'1-alfa calcidiolo ed il calcitriolo per la loro *safety* non ottimale dovrebbero essere impiegati solo in particolari contesti clinici, quali l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza renale cronica.

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

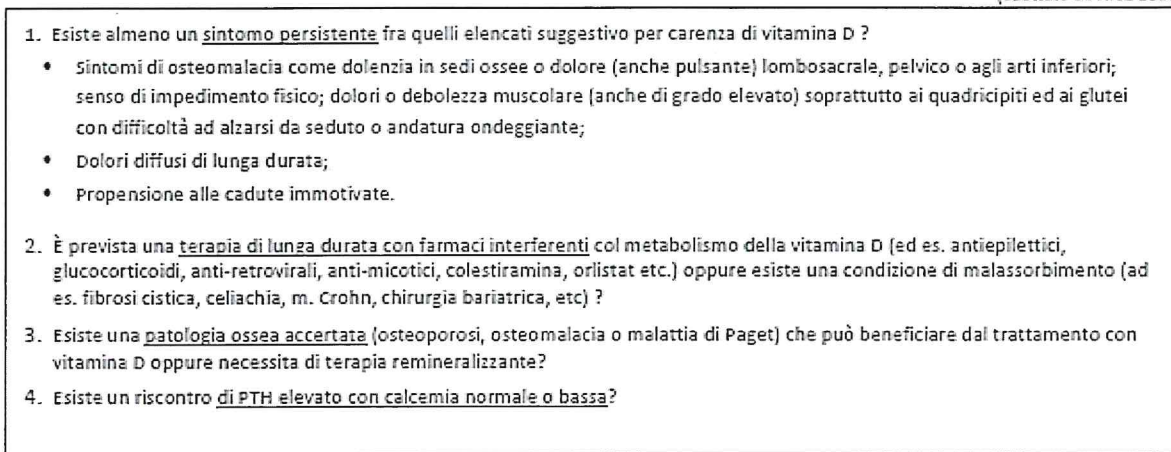
Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D

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)



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

Tabella 2. Interpretazione dei livelli sierici di vitamina D da parte di società scientifiche e istituti internazionali Interpretazione

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

AGS (American Geriatric Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine, precedentemente denominata Institute of Medicine, IOM), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro), IT; AFP (American Family Physician), USA; AME (Associazione Medici Endocrinologi), IT.

Tabella 3. Interazione tra vitamina D e farmaci		Note
Farmaci che interferiscono con l'assorbimento della vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Sequestranti degli acidi biliari (colestiramina); - Inibitori della lipasi (orlistat). 	-
Farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Farmaci Antiepilettici (fenobarbital, fenitoina); - Corticosteroidi; - Statine; - Antimicrobici (rifampicina, isoniazide, idrossiclorochina); - Agenti immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus); - Agenti chemioterapici; - Antiretrovirali altamente attivi; - Antagonisti del recettore H2 dell'istamina. 	<p>Induzione catabolismo.</p> <p>Ridotta biodisponibilità sistemica</p>
Interazioni farmaco-vitamina D che possono indurre effetti collaterali	- Tiazidici.	Effetto farmacologico additivo. Ipercalcemia
	- Algedrato, Magaldrato	Aumentato assorbimento alluminio. Rischio tossicità da alluminio
	- Magnesio carbonato, magnesio idrossido, magnesio trisilicato	Aumentato assorbimento Sali di magnesio. Ipermagnesemia

Queste linee di Indirizzo sono state redatte con “il supporto degli esperti dell’Associazione Medici Endocrinologi (AME)” e del dott. Roberto Cesareo –Endocrinologia dell’Ospedale S. Maria Goretti di Latina.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rapporto OSMED 2018, www.aifa.gov.it.
- 2) Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services U.S.A. Task Force Recommendation Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services, 2014.
- 3) Le Fevre M et al. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* 2018; 97:254-260. www.aafp.org/afp.
- 4) MF Holick et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96: 1911–1930.
- 5) S. Adami et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*, 2011; 63: 129-147.
- 6) R. Cesareo et al. 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, 10: 2-22.
- 7) A Ross et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 53–58.
- 8) J Higher et al. A Sistematic review of vitamin D status in populations wordwilde. *Brit J Nutr* 2014, 14;111: :23-45.
- 9) CA Nowson et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012; 196: 86-7.
- 10) Munns CF et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *JCEM* 2016; 101: 394-15.
- 11) Vitamin D supplementation increases calcium absorption without a threshold effect. *Am J Clin Nutr* 2014.
- 12) Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, *et al.* Treatment of Vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(10):1612-21.
- 13) MK Thomas et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Eng J Med* 1998; 338: 777-83.
- 14) M. Priemel et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J. Bone Min. Res.* 2010, 25, 305–312.
- 15) A. Avenell *et al.* Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database of Syst Rev* 2014.

- 16) Mj Bolland et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diab Endocrinol* 2018.
- 17) HA Bishoff-Ferrari et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175-83.
- 18) Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014, 62:147–152.
- 19) G Bjelakovic et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- 20) JE Manson et al. Vitamin D supplement and prevention of cancer and cardiovascular disease; *N Engl J Med* 2019; 380:33-44.
- 21) Yu Zhang et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:14673-84.
- 22) VF Logan et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *British Journal of Nutrition* 2013, 109: 1082-1088.
- 23) KM Sanders et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815-24.
- 24) RP Heaney. Vitamin D in Health and disease *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3: 1535-41.
- 25) L. Cianferotti et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine* 2017.
- 26) Minisola S et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteop Int* 2017; 28:3239-3249.
- 27) HA Bishoff-Ferrari et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan; 27:160-9.
- 28) Quesada-Gómez et al. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos. Int.* 2018, 29, 1697–1711.
- 29) Cesareo R et al. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients* 2019; 11: 2-20.
- 30) S O'Donnell et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Mineral Res* 2008; 26: 531-42.