

PRESCRIZIONE DI VITAMINA D A CARICO DEL SSN: LUCI ED OMBRE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

La commissione AME per le Patologie del Metabolismo Minerale ed Osseo ha ritenuto opportuno, vista la recente pubblicazione della nota AIFA 96 (determina AIFA n. 1533/2019 del 22/10/2019 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° [252 del 26/10/2019](#) e sua successiva integrazione sul n° [258 del 4/11/2019](#)) relativa alla prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) dei farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (> 18 anni), esprimere opportune riflessioni volte a identificarne eventuali criticità e a favorirne la corretta comprensione, per un suo **appropriato uso nella pratica clinica quotidiana**.

PREMESSA

L'AIFA indirizza i **criteri di rimborsabilità** da parte del SSN dei farmaci prescritti, "in base alle indicazioni cliniche ed alle raccomandazioni riportate in scheda tecnica, dai medici ..." (1,2). Va tuttavia precisato che essa non produce linee guida di carattere scientifico, volte alla diagnosi e al trattamento delle condizioni morbose. Nell'ambito dell'attività clinica il medico deve comunque informare il paziente delle opportunità di cura possibili, in relazione alla sua condizione clinica, indipendentemente dai criteri di rimborsabilità previsti dal SSN attraverso strumenti normativi.

Questo documento è costituito da tre parti:

1. analisi della nota 96;
2. analisi del diagramma di flusso suggerito dalla nota;
3. commento di alcune affermazioni della sezione "Background", "Evidenze disponibili", "Particolari avvertenze" della nota 96.

ANALISI DELLA NOTA 96

Struttura della nota: la nota è composta da un box diviso in due porzioni da una linea che l'attraversa dall'alto in basso:

1. [parte sinistra del box] **farmaci inclusi** nella nota AIFA (sono i farmaci ai quali fa riferimento): colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo;
2. [parte destra del box] **criteri di rimborsabilità per il SSN** nei soggetti adulti (> 18 anni).

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:
 1. persone istituzionalizzate;
 2. donne in gravidanza o in allattamento;
 3. persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi [nota 79](#));
- previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato):
 1. 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);
 2. persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D;
 3. persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante*, per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia;
 4. in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D;
 5. con malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto.

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



Relativamente ai farmaci (parte sinistra del box): si fa riferimento ai farmaci per i quali, tra le indicazioni riportate in scheda tecnica, è previsto il trattamento, la correzione o la prevenzione delle condizioni di ipovitaminosi D (3-5). Una successiva integrazione della nota del 4/11/2019 ha escluso dalla stessa la specialità medicinale a base di calcifediolo in gocce (Didrogyl) (6), mentre ha lasciato quella a base di calcifediolo in capsule (Neodidro).

Relativamente ai criteri di rimborsabilità per il SSN nei soggetti adulti (> 18 anni) (parte destra del box): la nota cita alcuni “scenari clinici” per i quali non è necessaria la determinazione della vitamina D (25OH) ai fini della rimborsabilità delle specialità medicinali oggetto della nota.

Il parere della Commissione è il seguente:

1. **persone istituzionalizzate:** la commissione condivide questa affermazione;
2. **donne in gravidanza o in allattamento:** la commissione condivide questa affermazione, ma:
 - i. lo statement AME del 2018 (7) identifica nelle donne in gravidanza e in allattamento una popolazione a rischio di ipovitaminosi D e che pertanto dovrebbe essere sottoposta a determinazione della vitamina D (grado di raccomandazione forte: “we recommend”);
 - ii. dalla nota sembra intuirsi che anche il calcifediolo possa essere prescritto in gravidanza, nonostante ci siano scarsissime evidenze cliniche in merito al suo utilizzo in tale contesto clinico e la scheda tecnica ne sconsigli chiaramente l’uso in corso di gravidanza e allattamento (4);
3. **persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante** (vedi [nota 79](#)): la commissione condivide l’affermazione “osteoporosi da qualsiasi causa”, ma:
 - i. risulta poco chiara l’accezione “osteopatia”, termine probabilmente troppo generico, in base al quale si potrebbe correre il rischio di includere altre patologie osteo-scheletriche non meritevoli di trattamento. In ogni caso pare ragionevole includere in questa categoria almeno i soggetti osteopenici, per i quali sia ipotizzabile il trattamento anti-riassorbitivo sulla base delle indicazioni derivate dalle linee guida delle Società Scientifiche (8,9). ... “We recommend” di trattare tutti i soggetti con un T-score fra -2.5 e -1 DS e con un incremento del rischio fratturativo a 10 anni stimato con un algoritmo del rischio fratturativo (FRAX o DeFRA) oppure i soggetti con T-score compreso tra -2.5 e -1 DS in presenza di almeno un fattore di rischio per frattura identificato dalle linee guida SIOMMMS e/o da quelle inter-societarie sulla gestione dell’osteoporosi e delle fratture da fragilità.
 - ii. A titolo d’esempio, il termine osteopatia, usato in senso lato, potrebbe includere anche patologie come l’osteo-artrosi, per le quali non c’è una specifica indicazione al trattamento con vitamina D.

Successivamente la nota 96 **subordina il trattamento alla determinazione** della 25(OH)D (riportando anche un apposito algoritmo diagnostico) nei seguenti contesti clinici.

1. **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).**
 - a. La commissione condivide il valore di 25(OH)D < 20 ng/ml come soglia principale di intervento.
 - i. C’è consenso nell’associare a valori di 25(OH)D < 20 ng/ml nell’adulto:
 1. iperparatiroidismo secondario, osteomalacia, osteoporosi;
 2. debolezza muscolare prossimale degli arti, incrementato rischio di caduta, atassia;
 3. incrementato rischio di frattura;
 4. ridotta efficacia dei farmaci per il trattamento dell’osteoporosi.
 - ii. Esistono tuttavia una serie di condizioni cliniche a rischio di ipovitaminosi D, per le quali sarebbe ragionevole puntare a valori laboratoristici di 25(OH)D > 30 ng/ml e tra queste sembra doveroso mantenere almeno:
 1. osteomalacia;
 2. osteoporosi;
 3. pazienti anziani con anamnesi positiva per fratture non traumatiche.
 - b. La commissione non condivide l’affermazione “e sintomi attribuibili a ipovitaminosi ...”. Risulta infatti poco chiaro se, in un soggetto in cui viene effettuato il dosaggio della vitamina D (pur in assenza di sintomi clinici potenzialmente attribuibili ad ipovitaminosi D) e questa risulti essere chiaramente < 20 ng/mL, la prescrizione della stessa rientri sempre nell’ambito della rimborsabilità del SSN o no:

- i. sia lo statement AME del 2018 che le "Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo" della SIOMMMS, prevedono di trattare i soggetti con livelli di 25(OH)D < 20 ng/mL, indipendentemente dalla presenza di sintomi (vedi sopra);
 - ii. la "caratteristica sintomatologia descritta nell'osteomalacia" è soprattutto evidente per livelli di 25(OH)D al di sotto dei 10-12 ng/mL (quindi ben inferiori alla soglia dei 20).
2. **Persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D:** la commissione condivide questa affermazione, ma sarebbe corretto inserire anche "pazienti con iperparatiroidismo primitivo" (in questi casi infatti la prescrizione di vitamina D è prevista dalle linee guida attuali) (10).
 3. **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:** la commissione condivide il principio della normalizzazione del valore di 25(OH)D prima dell'inizio del trattamento remineralizzante, ma ribadisce che la maggior parte delle linee guida supportate da evidenze scientifiche consigliano, in tali quadri clinici, valori soglia di vitamina D ≥ 30 ng/mL (che la nota non cita).
 4. **Una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D:** la commissione condivide questa affermazione.
 5. **Malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto:** la commissione condivide questa affermazione.

ANALISI DEL DIAGRAMMA DI FLUSSO

La nota, nella sua parte finale, propone un allegato (allegato 1), per identificare i criteri selettivi per la determinazione delle concentrazioni ematiche di 25(OH)D. L'allegato è estratto dell'Update del dicembre 2018 (11) delle raccomandazioni NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) "Guidance on Vitamin D Deficiency/Insufficiency" prodotta dal NICE nel 2011. Relativamente all'uso delle raccomandazioni NICE va ricordato che i documenti prodotti da questo istituto sono rivolti al Sistema Sanitario inglese (NHS) e che i criteri di sostenibilità ed economicità eventualmente riportati sono riferiti alla realtà organizzativa ed economica del Regno Unito.

Il diagramma di flusso in questione rappresenta una **guida per l'intervento di primo livello** e non pone alcun vincolo, invece, ad eventuali interventi di secondo livello (specialistici). Già qui risulta evidente come l'adattamento proposto dagli estensori della nota 96 vada oltre le intenzioni stesse del riferimento preso a modello (cfr. *Guidelines* NICE). Lo stesso diagramma di flusso del NICE, peraltro, prevede l'uso integrato di condizioni cliniche (*Clinical and Biochemical Features*) e fattori di rischio (*Risk Factors*) per ipovitaminosi D, al fine di procedere alla determinazione della 25(OH)D.

Di seguito la posizione della commissione relativamente alle indicazioni suggerite nel diagramma di flusso della nota 96, per "innescare" la determinazione del valore ematico di 25(OH)D.

1. **Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D?**
 - a. **Sintomi di osteomalacia**, come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombo-sacrale, pelvico o agli arti inferiori; **senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare** (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti e ai glutei, con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante: *la commissione condivide questa affermazione, sebbene tale sintomatologia sia difficilmente presente in soggetti con valori di vitamina D compresi tra 10 e 20 ng/mL.*
 - b. **Dolori diffusi di lunga durata:** *la commissione non condivide questa affermazione: sintomo che, da solo, è estremamente aspecifico e fuorviante.*
 - c. **Propensione alle cadute immotivate:** *la commissione condivide questa affermazione.*
2. **È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D** (ed es. anti-epilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat, ecc.) **oppure esiste una condizione di malassorbimento** (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, ecc)? *La commissione condivide questa affermazione.*
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?** *La commissione condivide in parte questa affermazione. Le patologie scheletriche o del metabolismo osseo che trarrebbero beneficio dalla supplementazione di vitamina D non sono solamente quelle indicate dalla nota (es. osteogenesi imperfetta).*

4. **Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?** *La commissione non condivide. L'uso di vitamina D ha un suo razionale anche nell'inquadramento diagnostico e nella gestione delle varie forme di iperparatiroidismo.*

Il diagramma di flusso della nota 96 prova a dare indicazioni anche sulle modalità di trattamento, identificando tre possibili situazioni (verranno qui paragonate alle indicazioni AME e NICE).

Determinazione concentrazione ematica di 25(OH)D	Colecalciferolo (nota 96)	Calcifediolo in cps (nota 96)	Corrispondenza dose calcifediolo/colecalciferolo	Colecalciferolo (statement AME)	Calcifediolo (statement AME)	Colecalciferolo (NICE)
≤ 12 ng/mL	300.000 U in 12 settimane	1596 µg in 12 settimane	(~ 255.000 U di colecalciferolo)	400.000 U in 8 settimane	~ 1200 µg in 8 settimane	300.000 U in 6 settimane
13-20 ng/mL	750-1000 U/die	266 µg/mese (1 cps)	(~ 42.500 U di colecalciferolo)	**	Non riportato	800-4000 U/die
≥ 20 ng/mL	Non raccomandata* e rimborsabile dal SSN	Non raccomandata* e rimborsabile dal SSN	/	**	Non riportato	Dieta e indicazioni sul corretto stile di vita. Eventuale terapia di mantenimento.

* Qui viene posta una conclusione ("non raccomandata") che non è riportata nelle linee guida.
 ** Lo statement AME distingue due situazioni:

- il carico di vitamina D per il raggiungimento relativamente rapido di adeguate concentrazioni ematiche di 25(OH)D;
- la dose di mantenimento: 2000 U/die oppure 50000 U ogni 15 giorni.

Il diagramma di flusso della nota 96 prevede una nuova determinazione della 25(OH)D dopo 3 mesi e fornisce le seguenti indicazioni.

- Interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza, salvo ricomparsa degli stessi.**
 - La commissione non condivide questa affermazione: viene utilizzato un criterio, "sintomi", per il quale la "misura" non è standardizzabile e pertanto poco utile a indirizzare la decisione terapeutica.*
 - Il documento NICE al quale si fa riferimento prevede, oltre all'indicazione di un corretto stile di vita, l'opportunità di intraprendere una terapia di mantenimento dopo aver completato la dose di carico.*
- Prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti: la commissione condivide questa affermazione.**
- Prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (anti-epilettici, ecc.): la commissione condivide questa affermazione.**
- Prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi o malattia di Paget: la commissione condivide solo in parte questa affermazione. Il numero di condizioni patologiche per le quali deve essere mantenuta un'adeguata supplementazione di vitamina D non può essere ridotto solo a queste.**

Commento sulla determinazione della 25(OH)D

La determinazione universale della 25(OH)D non è raccomandata. Lo statement AME esprime una raccomandazione negativa verso la determinazione della 25(OH)D nei soggetti sani ("we recommend against"). La determinazione della 25(OH)D è, invece, raccomandata:

- nelle popolazioni a rischio di ipovitaminosi D:
 - osteomalacia;
 - osteoporosi;
 - pazienti anziani con anamnesi positiva per caduta;
 - pazienti anziani con anamnesi positiva per fratture non traumatiche;
 - donne in gravidanza o che allattano;
 - adulti e bambini obesi;

- g. scarsa esposizione al sole;
 - h. sindromi da malassorbimento e pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica;
 - i. malattie renali croniche;
 - j. fibrosi cistica;
 - k. iperparatiroidismo;
 - l. assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D [anti-convulsivanti, glucocorticoidi, anti-HIV, anti-fungini, colestiramina, statine, orlistat, rifampicina, isoniazide, idrossiclorochina, ciclosporina, tacrolimus, chemioterapici, antagonisti del recettore H2 dell'istamina (anti-H2)];
2. va ripetuta dopo circa 12 settimane (3 mesi) nei pazienti con deficit "sintomatico", malassorbimento e quando si sospetta una ridotta *compliance* al trattamento;
 3. va ripetuta dopo circa 6 mesi nei pazienti:
 - a. con precedente grave ipovitaminosi D o persistente rischio di ipovitaminosi D a causa di insufficienza epatica o renale, malattie metaboliche dell'osso, malassorbimento, obesità grave (BMI > 40 kg/m²), ipogonadismo, trattamento con glucocorticoidi;
 - b. a rischio di ipercalcemia in corso di malattie granulomatose o linfo-proliferative (la nota 96 prevederebbe, per questi pazienti, una valutazione specialistica separata);
 - c. che assumono elevate dosi di vitamina D e presentano sintomi ascrivibili a tossicità da vitamina D.

Nel documento AIFA non si fa nessun riferimento alla variazione stagionale della 25(OH)D, che purtroppo potrebbe influenzare significativamente la rimborsabilità (prescrivibilità SSN) del trattamento con vitamina D. Alle nostre latitudini è più indicato il trattamento di pazienti che presentano livelli di 20 ng/mL alla fine della stagione estiva rispetto a quelli che presentano livelli di 19 ng/mL alla fine della stagione invernale.

Infine, la nota 96 basa la maggior parte delle proprie raccomandazioni sul dosaggio plasmatico della 25(OH)D e ne raccomanda perfino la ripetizione nel tempo. È chiaro dalla letteratura che le metodiche di dosaggio della 25(OH)D più diffuse nei laboratori d'analisi presentano un grado di variabilità che, in alcuni lavori, raggiunge anche il 30%. Pertanto, un valore di 25(OH)D di 25 ng/mL potrebbe essere in realtà 32.5 ng/mL oppure 17.5 ng/mL, con evidenti disparità di rimborso del trattamento a seconda della "fortuna" del paziente.

COMMENTO AD ALCUNE AFFERMAZIONI DELLA SEZIONE "BACKGROUND" DELLA NOTA 96

Lungi dal voler fare una revisione critica dell'intera sezione della nota, la commissione ritiene infine opportuno rimarcare la sua posizione su alcune affermazioni che potrebbero trasmettere un messaggio dissonante rispetto a quanto riportato dalla letteratura attuale.

Nella seconda pagina si legge questo paragrafo: "...Il valore di 25(OH)D 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). ..." Questo valore soglia di 20 ng/mL è stato identificato nella popolazione sana e con adeguato apporto alimentare di calcio. Lo *statement* AME, le linee guida dell'*Endocrine Society* e le linee guida NOF (9,12) identificano popolazioni di pazienti nelle quali sarebbe desiderabile usare come valore soglia 30 ng/mL. Ciò perché tale valore è quello al di sopra del quale è garantito il completo assorbimento del calcio alimentare (13,14). Inoltre, sebbene non tutta la letteratura esprima risultati univoci (15), i livelli di PTH raggiungerebbero un *plateau* stabile nel momento in cui quelli di 25(OH)D sono di almeno 78 nmol/L (31 ng/mL), mentre iniziano ad aumentare quando i livelli di 25(OH)D scendono sotto questa soglia (16).

Commento di alcune affermazioni della sezione "Evidenze disponibili" della nota 96

Il trattamento con vitamina D nelle patologie extra-scheletriche: "...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 (2000 UI/die e 100.000 UI/mese) le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di eventi prevenuti rispetto ai trattati col *placebo*. ..."

La commissione condivide questa affermazione.

Commento di alcune affermazioni della sezione “Particolari avvertenze” della nota 96

Uso di metaboliti idrossilati e molecola di riferimento: le principali prove di efficacia anti-fratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo, che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione.

La commissione condivide questa affermazione

BIBLIOGRAFIA

1. AIFA – Piano di attività per l’anno [2019](#) dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
2. AIFA. [Missione e valori](#).
3. Dibase. Foglio illustrativo: [informazioni per il paziente](#).
4. Neodidro. Foglio illustrativo: [informazioni per il paziente](#).
5. Natecal. Foglio illustrativo: [informazioni per il paziente](#).
6. Didrogyl. Foglio illustrativo: [informazioni per il paziente](#).
7. Cesareo R, 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: e546](#).
8. Vescini F, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 807–34](#).
9. Cosman F, et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* [2014, 25: 2359–81](#).
10. Bilezikian JP, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3561-9](#).
11. NHS. Guidance on vitamin D deficiency/insufficiency. [November 2011](#).
12. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 1911–30](#).
13. Heaney RP, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* [2003, 22: 142-6](#).
14. Priemel M, 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: 305–12](#).
15. Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation increases calcium absorption without a threshold effect. *Am J Clin Nutr* [2014, 99: 624–31](#).
16. Chapuy MC, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* [1997, 7: 439-43](#).