

**NOTA AIFA 96: CONOSCENZA, PERCEZIONE DI
UTILITÀ ED EFFICACIA DELLA LIMITAZIONE
PRESCRITTIVA**

Setting: medici di medicina generale in Alto Adige

Corso di formazione specifica in Medicina Generale
Provincia Autonoma di Bolzano

Tutor:

Dr. Christoph Erler

Medico specializzando:

Dr. Emanuele Dussin

NOTA AIFA 96: CONOSCENZA, PERCEZIONE DI UTILITA' ED EFFICACIA DELLA LIMITAZIONE PRESCRITTIVA

Setting: medici di medicina generale in Alto Adige

L'appropriatezza della prescrizione di vitamina D (colecalfiferolo, colecalfiferolo/sali di calcio, calcifediolo) è un argomento controverso. Alcuni autori ritengono che il deficit di vitamina D diffuso nella popolazione generale si associ a patologie extra-scheletriche, tra cui vari tipi di tumore, diabete, malattie cardiovascolari, oltre che a quadri osteopenici^(1,2,3,4,5,6). Altri studi ritengono invece che la supplementazione di vitamina D sia ingiustificata in alcune situazioni^(7,8,9). La prescrizione e, quindi, il consumo di Vitamina D hanno subito infatti un notevole incremento negli anni a livello nazionale, passando da 12,3 DDD (*daily defined dose*)/1000 abitanti *pro die* nel 2013 a 19,3 nel 2018⁽¹⁰⁾. A tale proposito la nuova nota 96, introdotta dall'AIFA in ottobre 2019, definisce i criteri di prescrivibilità della vitamina D a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), con la finalità di limitare la prescrizione di vitamina D a determinati scenari clinici e/o previa determinazione dei livelli sierici della 25(OH)D⁽¹¹⁾.

Obiettivi: L'obiettivo principale dello studio è quello di indagare l'effettiva conoscenza della nota Aifa 96 e la percezione di utilità ed efficacia della stessa da parte dei medici di medicina generale altoatesini. Come obiettivo secondario dello studio ci si propone di verificare se esista una relazione statisticamente significativa tra una buona conoscenza della nota 96 e la percezione di utilità della stessa.

Materiali e metodi: Per raggiungere il primo obiettivo sono stati invitati tramite contatto e-mail 363 medici di medicina generale operanti in Alto Adige. Sono stati invitati a rispondere a un questionario *online* di 10 domande redatto su *Google Moduli* in lingua italiana e tedesca. È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva dei dati e successivamente uno studio di correlazione tra le variabili utilizzando il programma di analisi statistica dei dati SPSS IBM 28.0.

Risultati: La gran parte dei partecipanti (89% ovvero 56 su 63) dichiara di conoscere la nota 96; l'8 % (5 su 63) riferisce di conoscerla in modo approssimativo e il 3,2% (2 su 63) non la conosce.

Dalle domande formulate allo scopo di indagare la reale conoscenza dell'allegato 1 risulta che il 17,3 % (6 su 63) risponde in maniera errata alle domande poste, il 31 % risponde in maniera parzialmente corretta (20 su 63), mentre il 60% (38 su 63) risponde correttamente, quindi mostra di conoscere la nota. Si evidenzia quindi che la risposta alla domanda circa la conoscenza della nota non correla con l'effettiva conoscenza della stessa (misurata mediante domande specifiche sul contenuto della nota).

Per quanto riguarda il comportamento che i medici hanno adottato nei confronti dei pazienti che, secondo la nuova nota, non avevano più i criteri di eleggibilità per la prescrizione di 25-OH vitamina D, il 75% dei partecipanti (47 su 63) riferisce di avere proposto ai pazienti la continuazione della terapia a spese del paziente e che soltanto il 3,8 % dei medici intervistati dichiara di avere cessato la prescrizione della 25-OH vitamina D.

In riferimento alla percezione dei medici partecipanti allo studio è emerso che il 44,4 % di loro pensa che l'introduzione di tale nota non fosse necessario, rispetto al 43% che la ritiene invece necessaria.

Il 66% dei partecipanti ritiene che l'introduzione della nota non abbia portato a una riduzione nella prescrizione della vitamina D versus il 25% di loro che ritiene invece che sia stata utile in questo senso.

Dallo studio di correlazione emerge che la maggiore conoscenza della nota 96 non correla con la percezione di utilità della stessa. Si evidenzia però un grado di correlazione debolmente positivo (coeff. di Correlazione di Pearson dello 0,294) tra il ritenere necessaria la nota 96 e il riscontrarne i relativi effetti di riduzione della prescrizione della 25OH vitamina D (sign 0.019).

Discussione: dal rapporto AIFA "Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla Vitamina D" di novembre 2021 si evidenzia una riduzione del numero di confezioni contenenti vitamina D prescritte in nota dal momento

dell'introduzione della stessa (2019). In particolare mostrano un trend di riduzione importante le regioni i) Marche (-37%), ii) Veneto (-34%), iii) Toscana (- 32,7) e iv) P.A. di Bolzano (-30,4%)(¹²). Questo dato non concorda con la percezione della popolazione di medici oggetto del nostro studio: il 66% di loro crede infatti che l'introduzione della nota non abbia sortito effetto. Questa discordanza potrebbe attribuirsi al fatto che i medici abbiano risposto tenendo in conto anche il numero di scatole prescritte senza nota Aifa. A questo proposito, soltanto il 3,8% dei medici partecipanti dichiara di avere cessato la prescrizione della vitamina D (sia in nota che non in nota): questo dato rivela l'introduzione della nota sia stata interpretata dai medici di medicina generale come uno strumento atto a ridurre la spesa pubblica, piuttosto che a limitare la prescrizione impropria, cioè non necessaria al raggiungimento di un reale beneficio per il paziente.

Conclusioni: La letteratura degli ultimi anni mette in dubbio il reale beneficio della supplementazione di vitamina D in persone prive di fattori di rischio e i medici di medicina generale della provincia autonoma di Bolzano dimostrano di avere una conoscenza piuttosto adeguata della nota 96, dato suffragato dal rapporto Aifa che mostra la riduzione della prescrizione di vitamina D a carico del SSN. Rimane da indagare per quale motivo la maggior parte di loro consideri l'introduzione della nota inutile e inefficace e proponga ai pazienti di continuare la terapia prescrivendola a pagamento, non riuscendo quindi a informarli e a sensibilizzarli circa le ultime evidenze scientifiche.

NOTA AIFA 96: WISSEN, WAHRNEHMUNG DER NÜTZLICHKEIT UND WIRKSAMKEIT

Setting: Suedtiroler Allgemeinmediziner

Die Angemessenheit bei der Verschreibung von Vitamin D (Cholecalciferol, Cholecalciferol / Calciumsalze, Calcifediol) ist ein kontroverses Thema. Einige Autoren glauben, dass der Vitamin-D-Mangel mit nichtskelettalen Pathologien verbunden ist, einschließlich verschiedener Krebsarten, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie osteopenischen Bildern^(1,2,3,4,5,6). Andere Studien sind der Ansicht, dass eine Vitamin-D-Supplementierung in einigen Situationen ungerechtfertigt ist^(7,8,9). Die Verschreibung und damit der Konsum von Vitamin D sind deutlich angestiegen, von 12,3 DDD (Daily Defined Dose)/1000 Einwohner pro Tag im Jahr 2013 auf 19,3 im Jahr 2018⁽¹⁰⁾. In diesem Zusammenhang definiert die neue Note 96, die von der AIFA im Oktober 2019 eingeführt wurde, die Kriterien für die Verschreibung von Vitamin D zu Lasten des des Nationalen Gesundheitsdiensts. Die Kostenerstattung von durch den Nationalen Gesundheitsdiensts wird so auf bestimmte klinische Szenarien und / oder auf die vorherige Bestimmung der Serumspiegel von 25 (OH) D beschränkt⁽¹¹⁾.

Ziel: Hauptziel der Studie ist , das Wissen über die Aifa-Nota 96 und die Wahrnehmung ihres Nutzens und ihrer Wirksamkeit vonseiten Südtiroler Allgemeinmediziner zu untersuchen. Als sekundäres Ziel wird überprüft , ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer guten Kenntnis der Nota 96 und der Wahrnehmung ihrer Nützlichkeit gibt.

Methodik: Um das erste Ziel zu erreichen, wurden 363 in Südtirol tätige Allgemeinmediziner per E-Mail eingeladen, einen Online-Fragebogen mit 10 Fragen zu beantworten, die auf Google Forms auf Italienisch und Deutsch geschrieben wurden. Eine deskriptive statistische Analyse der Daten wurde durchgeführt und

anschließend eine Korrelationsstudie zwischen den Variablen mit dem statistischen Datenanalyseprogramm IBM 28.0 SPSS durchgeführt.

Ergebnis: Die meisten Teilnehmer (89% oder 56 von 63) geben an, dass sie Note 96 kennen; 8% (5 von 63) geben an, es ungefähr zu wissen, und 3,2% (2 von 63) wissen es nicht.

Aus den Fragen, die formuliert wurden, um die tatsächliche Kenntnis von Anhang 1 zu untersuchen, geht hervor, dass 17,3 % (6 von 63) die gestellten Fragen falsch beantworten, 31 % teilweise richtig antworten (20 von 63), während 60 % (38 von 63) richtig antworten, womit sie zeigen, dass sie die Notiz kennen. Es ist daher zu beachten, dass die Antwort auf die Frage nach dem Wissen über die Note nicht mit der tatsächlichen Kenntnis derselben korreliert (gemessen an spezifischen Fragen zum Inhalt der Note).

In Bezug auf das Verhalten der Ärzte gegenüber Patienten, die nach der neuen Notiz nicht mehr die Zulassungskriterien für die Verschreibung von 25-OH-Vitamin D hatten, geben 75% der Teilnehmer (47 von 63) an, dass sie den Patienten die Fortsetzung der Therapie auf Kosten des Patienten vorgeschlagen haben und dass nur 3,8% der befragten Ärzte erklären, dass sie die Verschreibung von 25-OH Vitamin D eingestellt haben. In Bezug auf die Wahrnehmung der an der Studie teilnehmenden Ärzte stellte sich heraus, dass 44,4% von ihnen der Meinung waren, dass die Einführung eines solchen Vermerks nicht notwendig sei, verglichen mit 43%, die dies für notwendig hielten.

66% der Teilnehmer glauben, dass die Einführung der Notiz nicht zu einer Verringerung der Vitamin-D-Verschreibung geführt hat, verglichen mit 25%, die glauben, dass es in dieser Hinsicht nützlich war. Die Korrelationsstudie zeigt, dass die größere Kenntnis der Anmerkung 96 nicht mit der Wahrnehmung ihrer Nützlichkeit korreliert. Es besteht jedoch ein schwach positiver Grad an Korrelation (Pearson Correlation coeff. von 0,294) zwischen der Berücksichtigung der Notiz 96 und der Feststellung ihrer Auswirkungen auf die Verringerung der Verschreibung von 25OH Vitamin D (Zeichen 0,019).

Diskussion: der AIFA-Bericht "Monitoring the consumption trend of the note relating to Vitamin D" vom November 2021 zeigt eine Verringerung der Anzahl der in der Note verschriebenen Packungen mit Vitamin D seit der Einführung derselben (2019). Insbesondere die Regionen i) Marken (-37%), ii) Venetien (-34%), iii) Toskana (-32,7) und iv) P.A. von Bozen (-30,4%) zeigen einen deutlichen Reduktionstrend⁽¹⁰⁾. Diese Zahl stimmt nicht mit der Wahrnehmung der von unserer Studie erfassten Ärztepopulation überein: 66% von ihnen glauben, dass die Einführung der Notiz keine Wirkung gezeigt hat. Diese Diskrepanz könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Ärzte auch unter Berücksichtigung der Anzahl der ohne Aifa-Nota verschriebenen Präparate reagierten. In diesem Zusammenhang erklären nur 3,8% der teilnehmenden Ärzte, dass sie die Verschreibung von Vitamin D eingestellt haben (sowohl in der Nota als auch nicht in der Nota): Diese Daten zeigen, dass die Einführung der Nota von Allgemeinmedizinern als ein Instrument zur Verringerung der öffentlichen Ausgaben interpretiert wurde, anstatt als Mittel, die unsachgemäße Verschreibung zu begrenzen und so einen konkreten Nutzen für den Patienten zu erbringen.

Schlussfolgerung: Die Literatur der letzten Jahre stellt den tatsächlichen Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung bei Menschen ohne Risikofaktoren in Frage. Allgemeinmediziner der autonomen Provinz Bozen zeigen, dass sie über ein entsprechendes Wissen über Nota 96 verfügen, was durch den Aifa-Bericht gestützt wird, der die Verringerung der Vitamin-D-Verschreibung zu Lasten des Nationalen Gesundheitsdienstes zeigt. Es bleibt zu untersuchen, warum die meisten von ihnen die Einführung der Nota für nutzlos und unwirksam halten und den Patienten vorschlagen, die Therapie auf eigene Kosten fortzusetzen, es also nicht schaffen, die Patienten über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu informieren und sensibilisieren.

INTRODUZIONE

Vitamina D

Il calcidiolo (o calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo) è un pre-ormone prodotto nel fegato per idrossilazione del colecalciferolo e prende il suo nome dal fatto di essere stata la quarta vitamina scoperta in ordine cronologico e fu identificata nel 1921 da Elmer McCollum.

Ha principalmente due fonti: la dieta e l'esposizione solare: i raggi UV-B (lunghezza d'onda fra 290 e 315 nm della radiazione solare) penetrano attraverso la cute e convertono il 7-deidrocolesterolo in previtamina D3, la quale viene rapidamente convertita in vitamina D3 (o colecalciferolo). Una prolungata esposizione alla luce solare non può mai causare un'intossicazione da vitamina D3, in quanto un eventuale eccesso di pre-vitamina D3 o di vitamina D3 è degradato dalla stessa luce del sole⁽¹⁾.

Deficit di vitamina D: definizione

Le linee guida parlano di:

- “desiderabile range” di vitamina D con livelli di 25 idrossivitamina D compresi tra i 20 e i 40 ng/ml;
- livelli di 25 idrossivitamina D inferiori a 20 ng/ml (50 nmol per litro) vengono ritenuti necessari di una supplementazione ⁽¹³⁾.

È stato stimato che un miliardo di persone nel mondo hanno un deficit o un'insufficienza di vitamina D. Tra questi soggetti, si trovano soprattutto anziani che vivono ancora in comunità e più del 50% di donne in post menopausa⁽¹⁴⁾.

Anche i bambini ed i giovani adulti sono ad alto rischio, questo soprattutto in Europa dove solamente pochi cibi sono fortificati con vitamina D. Favorite sono invece le popolazioni che vivono vicino all'equatore le quali sono esposte alla luce solare senza protezioni (livelli superiori a 30 ng/ml). Studi condotti negli Stati Uniti hanno dimostrato che dal 30 al 40% di bambini e giovani adulti presentano deficit di vitamina D⁽¹⁵⁾. A rischio sono anche le donne in stato di gravidanza⁽¹⁶⁾.

Fattori di rischio per deficit di vitamina D:

- individui con pelle scura;
- mancanza di esposizione alla luce solare o uso eccessivo di creme protettive;
- alimentazione con solo latte materno, infatti questo ha un basso contenuto di vitamina D, che spiega il motivo per cui questi neonati hanno un minor accrescimento osseo;
- gravidanze multiple, ravvicinate;
- vecchiaia;
- obesità;
- ricoveri ospedalieri;
- malassorbimento (intestino corto, malattie epatiche/colestatiche);
- uso di alcuni farmaci: anticonvulsivanti, rifampicina, colestiramina, highly active antiretroviral treatment (HAART), glucocorticoidi (determinano un aumentato catabolismo dei metaboliti della vitamina D con una riduzione dello stato vitaminico D, al quale si associa ridotto accumulo di massa ossea con osteopenia, riducono il processo di osteoblastogenesi, stimolano l'osteoclastogenesi, riducono poi l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo con aumento della calciuria);
- sindrome nefrosica: aumento della perdita urinaria di 25 idrossivitamina D;
- diminuzione della sintesi di 1,25 diidrossivitamina D: malattie renali croniche;
- iperfosfatemia che aumenta l'FGF23 il quale diminuisce l'attività della 25 idrossivitamina D-1alfa idrossilasi;
- disordini ereditari: rachitismo vitamina D dipendente- tipo 1 (mutazione del gene idrossivitamina D 1 alfa idrossilasi: CYP27B1); rachitismo vitamina D dipendente- tipo 2 (mutazione del gene per il recettore della vitamina D); rachitismo vitamina D dipendente- tipo 3; rachitismo ipofostatemico autosomico dominante (mutazione del gene per il FGF23); rachitismo ipofostatemico X-linked (mutazione del gene PHEX che porta ad un elevato livello di FGF23 e di altre fosfatone le quali sopprimono la mineralizzazione ossea, promuovono la fosfaturia, sopprimono l'alfa1 idrossilasi).
- disordini acquisiti: osteomalacia tumore indotta (tumore che secreta FGF23 ed altre fosfatone); iperparatiroidismo primario che aumenta il metabolismo della

25 idrossivitamina D in 1,25 diidrossivitamina D; granulomatosi, TBC, sarcoidosi, alcuni linfomi (per conversione, da parte dei macrofagi, della 25 idrossivitamina D in 1,25 diidrossivitamina D); ipertiroidismo (aumentato metabolismo della 25 idrossivitamina D).

Un deficit di vitamina D si manifesta, a livello muscolo-scheletrico classicamente con rachitismo nei bambini ed osteomalacia negli adulti⁽¹⁷⁾.

Lo stato della vitamina D viene investigato ricercando il livello sierico di 25 idrossivitamina D; in quanto la 1,25 diidrossivitamina D₃ (o calcitriolo) ha una breve emivita e quindi non ha senso misurarla, non essendo rappresentativa dello stato di vitamina D)^(18,19,20,21).

Supplementazione di vitamina D

Il tema della supplementazione della vitamina D genera un dibattito controverso tra diversi autori e clinici. Numerosi studi osservazionali concordavano sul fatto che la supplementazione di vitamina D poteva avere effetti positivi sul sistema muscolo-scheletrico, mentre altri studi più recenti suggerivano una inefficacia della stessa^(1,2,3,4,5,6,7,8,9). I trials randomizzati effettuati successivamente non hanno invece confermato una reale efficacia della stessa. Allo stesso modo una revisione sistematica del 2017 evidenzia uno scarso effetto della supplementazione di vitamina D nella maggior parte delle patologie non-muscoloscheletriche, come malattie cardiovascolari, adiposità, glicemia, disturbi dell'umore, tumore colon-retto e gravidanza ⁽⁸⁾.

L'unica eccezione in questo senso è rappresentata da una metanalisi del 2017 che ha mostrato come una supplementazione di vitamina D (esclusivamente in pazienti con livelli di 25-OH vit.D < 25 nmol/L) protegga da infezioni delle alte vie respiratorie e da esacerbazioni dell'asma richiedente terapia corticosteroidea^(8,22). Si è visto infatti che la vitamina D svolge un ruolo duplice: da una parte implementa la produzione di peptidi antimicrobici nell'epitelio respiratorio e inibisce la produzione di interleuchina 17 nel sangue periferico, dall'altra riduce l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ^(22,24).

Dato questo dimostrato effetto, durante la pandemia da Covid-19 numerosi autori hanno studiato quale tipo di ruolo potesse avere il livello di vitamina D nel sangue in relazione alla progressione della malattia da SARS-COV2: mentre alcuni studi retrospettivi mostravano una correlazione tra vit. D e COVID-19, altri studi non hanno poi trovato alcuna correlazione (23, 25).

NOTA 96 AIFA

| | |
|--|--|
| <p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ol style="list-style-type: none">1. colecalciferolo2. colecalciferolo/Sali di calcio3. calcifediolo | <p>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:</p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:</p> <p>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D</p> <ul style="list-style-type: none">• persone istituzionalizzate• donne in gravidanza o in allattamento• persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi Nota 79) <p>previa determinazione della 25(OH)D (vedi algoritmo allegato)</p> <ul style="list-style-type: none">• persone con livelli sierici di 25(OH)D <20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)• persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D• persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell’ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all’inizio della terapia*• una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D• malattie che possono causare malassorbimento nell’adulto <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p> |
|--|--|

Per guidare la determinazione dei livelli di 25(OH)D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flow-chart allegata (vedi allegato 1)

“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 provitamina D), in previtamina 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 125 (OH)₂ colecalciferolo o calcitriolo, ligando naturale per il recettore della vitamina D. La sede principale della 1idrossilasi è il rene ma questo enzima è presente anche nelle paratiroidi, ed in altri tessuti epiteliali.

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

Il dosaggio della 25 OH vitamina D (25OHD) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico (Ross AC et al 2011, Holick MF et al 2011, Adami S et al 2011, NHS 2018, NICE 2016). Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio della 25OHD.

I documenti sono per molti versi simili e partono dalla constatazione di base della inappropriata dello screening esteso alla popolazione generale (LeFevre ML et al 2015, LeBlanc EL et al 2015). Le indicazioni all'esecuzione del dosaggio tuttavia differiscono tra i vari documenti di consenso. Esiste sostanziale concordanza sul concetto che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente (diagnostica differenziale o scelta della terapia).

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

sintomatiche o chi assume cronicamente alcune categorie di farmaci (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, 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 oltre 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 (ElHajj 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 metaanalisi 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 metaanalisi 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, BischoffFerrari HA et al. 2005, BischoffFerrari HA et al 2012, Bolland MJ et al. 2014, Zhao JG et al 2017, USPSTF 2018, Bolland MJ et al. 2018). Tale effetto protettivo sul rischio di frattura negli ospiti delle strutture protette è la spiegazione più accreditata per giustificare il lieve effetto sulla riduzione di mortalità riscontrato in una revisione Cochrane nelle persone trattate con vitamina D (Bjelakovic G, 2014).

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

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

Particolari avvertenze

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione. La documentazione clinica in questa area di impiego per gli analoghi idrossilati è molto limitata e mostra per il calcitriolo un rischio di ipercalcemia non trascurabile. (Trivedi DP et al. 2003, BischoffFerrari HA et al. 2005, BischoffFerrari 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 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%A0disegnalazionedellesospette_reazioniavverseaimedicinali.

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 e NON è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie di rischio.

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



| | | |
|--|--|--|
| <p>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.</p> | | <p>La determinazione della 25(OH)D, NON è appropriata.</p> |
|--|--|--|

| 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) |
| <p>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).</p> | <p>Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.</p> | <p>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.</p> |
| <p>Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese</p> | <p>Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese</p> | |



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.”

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è quello di indagare l'effettiva conoscenza della nota Aifa 96 e la percezione di utilità della stessa da parte dei medici di medicina generale altoatesini. Come obiettivo secondario dello studio ci si propone di verificare se esista una relazione significativa tra una buona conoscenza della nota 96 e la percezione di utilità della stessa.

MATERIALI E METODI

Per raggiungere il primo obiettivo sono stati invitati tramite contatto e-mail 363 medici di medicina generale operanti in Alto Adige. Si è illustrato brevemente lo studio e sono stati invitati a rispondere a un questionario *online* di 10 domande redatto su *Google Moduli* in lingua italiana e tedesca. È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva dei dati e successivamente uno studio di correlazione tra le variabili utilizzando il programma di analisi statistica dei dati SPSS IBM 28.0.

RISULTATI

Risultati: ha partecipato allo studio il 17,4 % (63 su 363) dei medici altoatesini a cui è stato inviato il questionario. Il 57,1 % dei partecipanti sono di madrelingua tedesca, il 34,9 % si dichiarano di madrelingua italiana e il 3,2 % sono ladini.

La maggior parte dei partecipanti (47,6%) lavora nel comprensorio sanitario di Bolzano, il 26% a Merano, il 15,9 % a Bressanone e l'11% a Brunico.

La gran parte dei partecipanti (89% ovvero 56 su 63) dichiara di conoscere la nota 96; l'8 % (5 su 63) riferisce di conoscerla in modo approssimativo e 2 su 63 (il 3,2 %) non la conosce. Per quanto riguarda la conoscenza dell'allegato 1 della nota, soltanto il 47% (29 su 63) dei partecipanti al questionario dichiara di conoscerla. Il 34 % (21 su 63) riferisce di esserne a conoscenza in modo approssimativo e il 19 % (12 su 63) dei partecipanti riferisce di non conoscerla affatto.

Dalle domande formulate allo scopo di indagare la reale conoscenza dell'allegato 1 risulta che il 17,3 % (6 su 63) risponde in maniera errata alle domande poste, il 31 % risponde in maniera parzialmente corretta (20 su 63), mentre il 60% (38 su 63) risponde correttamente, quindi mostra di conoscere l'allegato 1.

Per quanto riguarda il comportamento che i medici hanno adottato nei confronti dei pazienti che, secondo la nuova nota, non avevano più i criteri di eleggibilità per la prescrizione di 25-OH vitamina D, il 75% dei partecipanti (47 su 63) riferisce di avere proposto ai pazienti la continuazione della terapia a spese del paziente. Il 13% dei medici ha prescritto il dosaggio della vitamina D. L'8 % di loro dichiara di avere ignorato la nota 96 e di avere continuato a prescriverla. Soltanto il 3,8 % dei medici intervistati dichiara di avere cessato la prescrizione della 25-OH vitamina D.

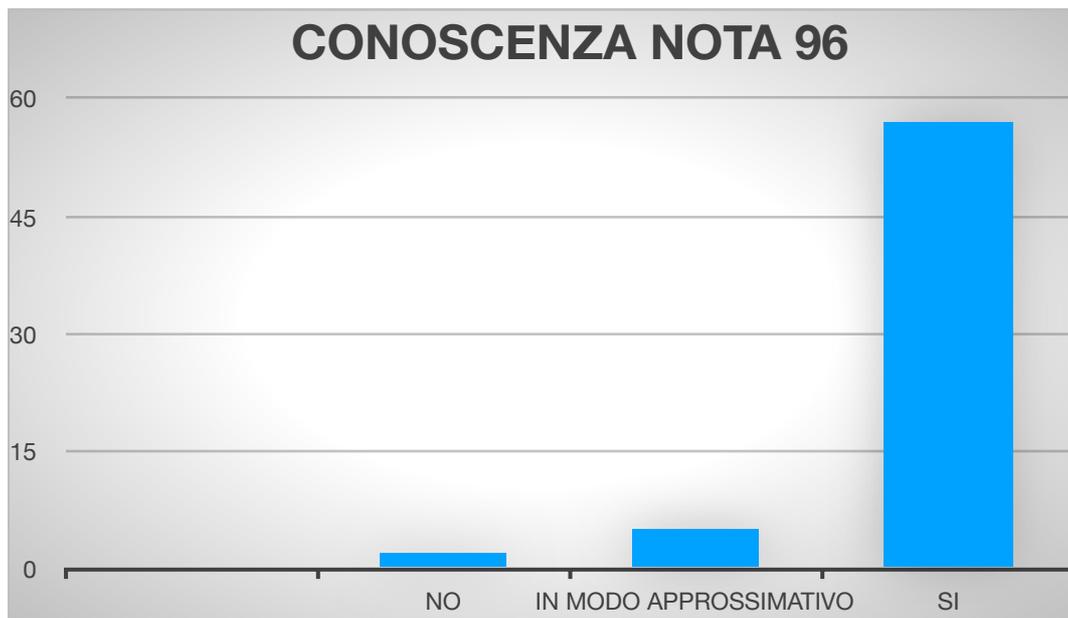
In riferimento all'opinione dei medici partecipanti allo studio è emerso che il 44,4 % di loro pensa che l'introduzione di tale nota non fosse necessario, rispetto al 43% che la ritiene invece necessaria. Il 13% dei partecipanti si è astenuto dal rispondere.

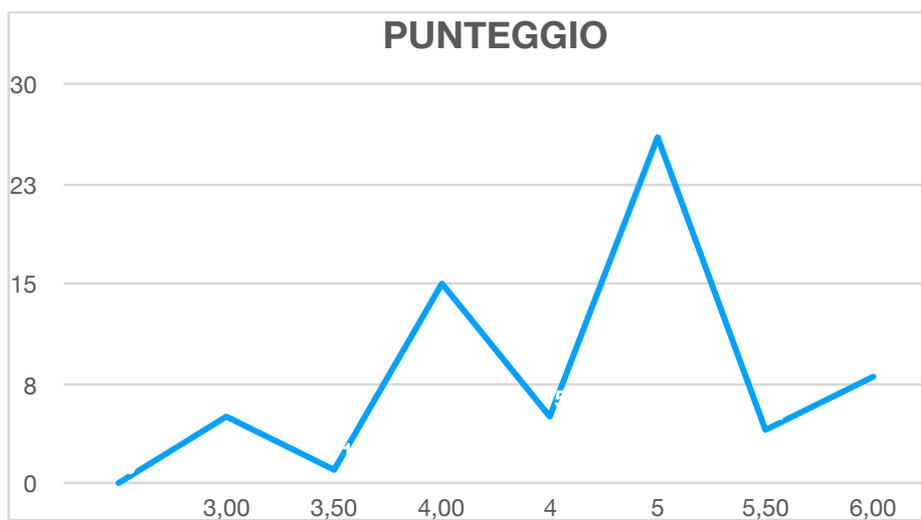
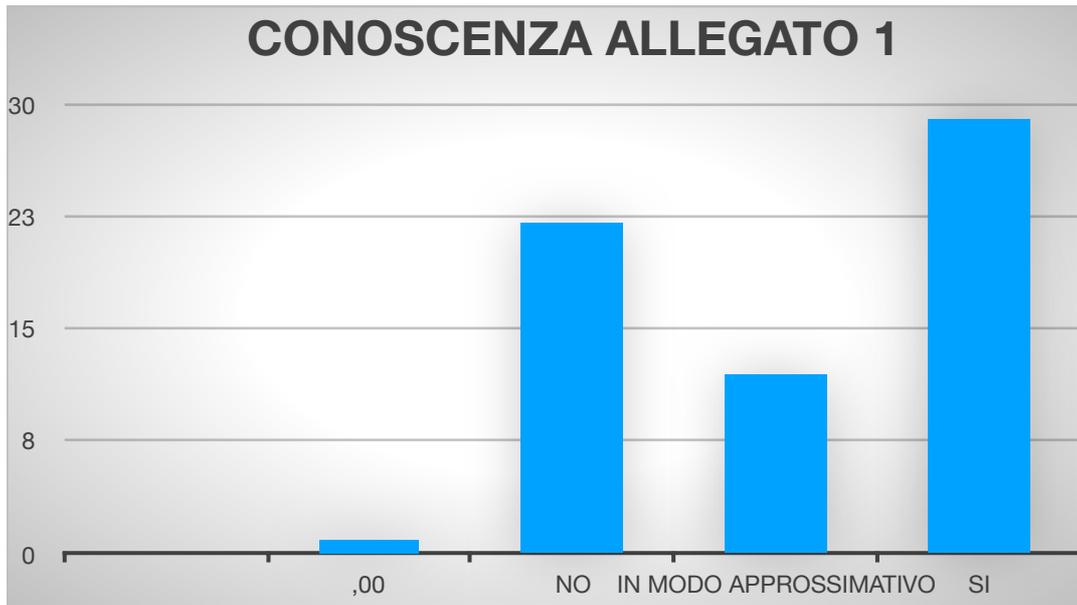
Il 66% dei partecipanti ritiene che l'introduzione della nota non abbia portato a una riduzione nella prescrizione della vitamina D versus il 25% di loro che ritiene invece che sia stata utile in questo senso. Il 7,9% di coloro che hanno partecipato al sondaggio si astiene dal rispondere.

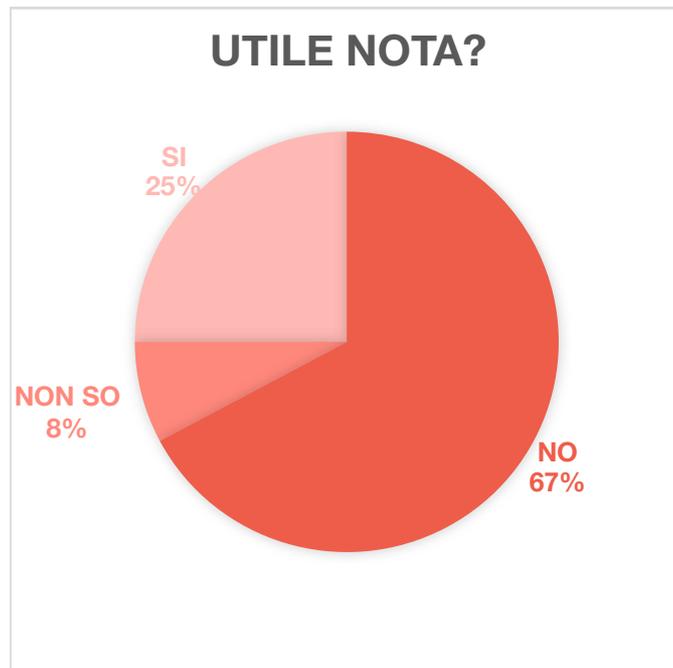
Dallo studio di correlazione emerge che la maggiore conoscenza dell'allegato 1 della nota 96 non correla con il ritenerla utile o necessaria.

Si evidenzia inoltre come la semplice risposta alla domanda circa la conoscenza dell'allegato 1 non correla con l'effettiva conoscenza dello stesso (misurata mediante domande specifiche sul contenuto dell'allegato).

Emerge che esiste un grado di correlazione debolmente positivo (coeff. di Correlazione di Peason dello 0,294) tra il ritenere necessaria la nota 96 e il riscontrarne i relativi effetti di riduzione della prescrizione della 25OH vitamina D (sign 0.19).







Studio di correlazione

Riepilogo del modello

| Modello | R | R-quadrato | R-quadrato adattato | Errore std. della stima |
|---------|-------------------|------------|---------------------|-------------------------|
| 1 | ,294 ^a | ,086 | ,072 | ,45398 |

a. Predittori: (costante), UTILENOTA

ANOVA^a

| Modello | | Somma dei quadrati | gl | Media quadratica | F | Sign. |
|---------|-------------|--------------------|----|------------------|-------|-------------------|
| 1 | Regressione | 1,206 | 1 | 1,206 | 5,853 | ,019 ^b |
| | Residuo | 12,778 | 62 | ,206 | | |
| | Totale | 13,984 | 63 | | | |

a. Variabile dipendente: NECESSARIANOTA

b. Predittori: (costante), UTILENOTA

Coefficienti^a

| Modello | | Coefficienti non standardizzati | | Coefficienti standardizzati | t | Sign. |
|---------|------------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------|-------|
| | | B | Errore standard | Beta | | |
| 1 | (Costante) | 1,074 | ,179 | | 6,004 | <,001 |
| | UTILENOTA | ,318 | ,132 | ,294 | 2,419 | ,019 |

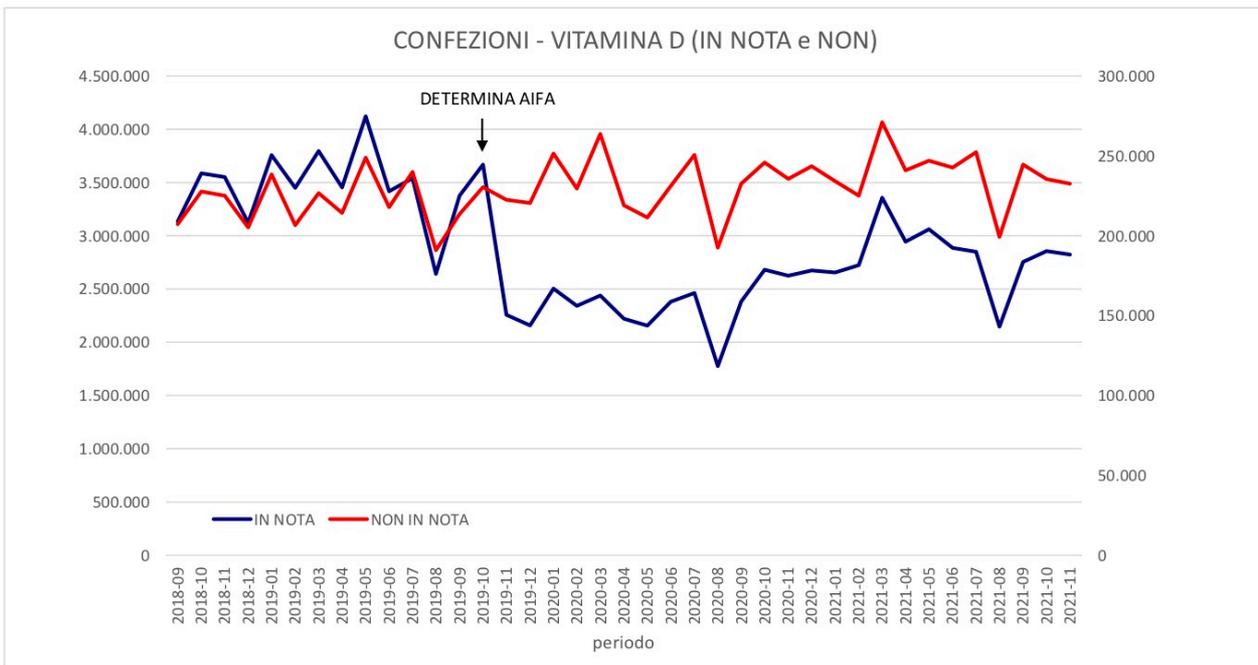
a. Variabile dipendente: NECESSARIANOTA

DISCUSSIONE

Dal rapporto AIFA “Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla Vitamina D (3)” di novembre 2021 si evidenzia una riduzione del numero di confezioni contenenti vitamina D prescritte in nota dal momento dell’introduzione della stessa (2019). In particolare mostrano un trend di riduzione importante le regioni i) Marche (-37%), ii) Veneto (-34%), iii) Toscana (- 32,7) e iv) P.A. di Bolzano (-30,4%). Questo dato non concorda con la percezione della popolazione di medici oggetto del nostro studio: il 66% di loro crede infatti che l’introduzione della nota non abbia sortito effetto. Questa discordanza potrebbe attribuirsi al fatto che i medici abbiano risposto tenendo in conto anche il numero di scatole prescritte senza nota Aifa e, quindi, a una formulazione ambigua della domanda del questionario. A questo proposito, soltanto il 3,8% dei medici partecipanti dichiara di avere cessato la prescrizione della vitamina D (sia in nota che non in nota): questo dato rivela l’introduzione della nota sia stata interpretata dai medici di medicina generale come uno strumento atto a ridurre la spesa pubblica, piuttosto che a limitare la prescrizione impropria, cioè non necessaria al raggiungimento di un reale beneficio per il paziente.

| | CONFEZIONI | Delta confezioni % periodo precedente (25 mesi) | LORDA | Delta spesa % periodo precedente (25 mesi) | Delta spesa % ultimi mesi 13 POST NOTA | Spesa PRO CAPITE |
|-----------------------------|------------|---|------------|--|--|------------------|
| 010 - Piemonte | 4.054.050 | -22,4 | 29.407.777 | -20,8 | -24,6 | 6,5 |
| 020 - Val d'Aosta | 122.587 | -13,3 | 979.379 | -11,7 | -19,4 | 7,6 |
| 030 - Lombardia | 12.085.013 | -3,7 | 99.101.084 | -0,7 | -10,1 | 9,9 |
| 041 - Bolzano - P.A. | 359.024 | -30,4 | 3.013.005 | -31,0 | -32,8 | 6,1 |
| 042 - Trento - P.A. | 599.729 | -19,1 | 4.699.519 | -16,7 | -22,2 | 8,8 |
| 050 - Veneto | 3.449.569 | -34,0 | 25.716.227 | -33,5 | -36,5 | 5,2 |
| 060 - Friuli Venezia Giulia | 1.500.713 | -15,3 | 11.668.686 | -7,7 | -11,8 | 9,1 |
| 070 - Liguria | 1.669.333 | -20,8 | 13.222.965 | -16,9 | -22,4 | 7,8 |
| 080 - Emilia Romagna | 4.092.481 | -14,3 | 26.446.277 | -12,3 | -15,9 | 5,8 |
| 090 - Toscana | 2.329.017 | -32,7 | 15.949.475 | -31,4 | -30,3 | 4,1 |
| 100 - Umbria | 889.803 | -14,6 | 7.029.421 | -12,0 | -11,6 | 7,7 |
| 110 - Marche | 1.388.019 | -36,5 | 11.068.487 | -32,8 | -31,5 | 7,1 |
| 120 - Lazio | 6.195.208 | -15,8 | 48.019.662 | -13,6 | -15,1 | 8,5 |
| 130 - Abruzzo | 1.616.302 | -28,8 | 12.905.768 | -26,6 | -25,0 | 9,8 |
| 140 - Molise | 379.248 | -0,5 | 3.190.113 | 3,0 | 12,3 | 10,3 |
| 150 - Campania | 9.163.017 | 7,6 | 81.474.791 | 12,2 | 4,4 | 15,5 |
| 160 - Puglia | 4.943.208 | -24,8 | 37.846.184 | -26,5 | -29,9 | 9,8 |
| 170 - Basilicata | 803.787 | -8,3 | 6.400.787 | -2,8 | -7,9 | 11,5 |
| 180 - Calabria | 1.960.913 | -22,4 | 16.163.163 | -21,4 | -21,0 | 8,8 |
| 190 - Sicilia | 4.886.207 | -6,4 | 41.950.771 | -3,4 | -10,4 | 8,9 |
| 200 - Sardegna | 1.595.556 | 1,1 | 12.980.348 | 5,3 | 3,4 | 7,8 |

TREND CONFEZIONI DATI NAZIONALI – ATC CONTENENTI VITAMINA D



CONCLUSIONI

La letteratura degli ultimi anni mette in dubbio il reale beneficio della supplementazione di vitamina D in persone prive di fattori di rischio e i medici di medicina generale della provincia autonoma di Bolzano dimostrano di avere una conoscenza piuttosto adeguata della nota 96, dato suffragato dal rapporto Aifa che mostra la riduzione della prescrizione di vitamina D a carico del SSN. Rimane da indagare per quale motivo la maggior parte di loro consideri l'introduzione della nota inutile e inefficace e proponga ai pazienti di continuare la terapia prescrivendola a pagamento, non riuscendo quindi a informarli e a sensibilizzarli circa le ultime evidenze scientifiche.

INDICE BIBLIOGRAFICO

- (1) Holick MF, Garabedian M., Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th ed. Washington, DC: American Society for bone Bone and Mineral Research, 2006: 129-37
- (2) Michael F. Holick, M. D., Vitamin D deficiency, The New England Journal of Medicine NEJM, 2007; 357: 266-81
- (3) Marques CD, Dantas AT, Fragos Ts, Duarte AL, The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases, Rev Bras Reumatol, 2010, 50:67
- (4) Hossein-Nezhad A., Holick MF, Vitamin D for health: a global perspective, Mayo Clin Proc, 2013; 88(7):720-55
- (5) Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H., et al., Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma, J Natl Cancer Inst, 2005; 97:1466-74
- (6) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A., Serum 25 hydroxivitamin D levels and risk of multiple sclerosis, JAMA, 2006, 296:2832-8
- (7) Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis, Lancet Diabetes Endocrinol, Oktober 4, 2018.
- (8) Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M. et al., Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials, Lancet Diabetes Endocrinol, Oktober 25, 2017.
- (9) Reid I. R., Bolland M.J., Grey A., Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis, Lancet 2014 Jan 11;383(9912):146-55.
- (10) Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018.
- (11) Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2019. Nota 96.
- (12) Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni, Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). "Nota 96 - Monitoraggio andamento dei consumi della Nota relativa alla Vitamina D."

- (13)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.
- (14)Holick MF., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health, *Mayo Clin Proc*, 2006; 81:353-73
- (15)Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., et al., Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited, *J Intern Med*, 2000; 247:260-8
- (16)Hollis BW, Wagner CL., Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation, *Am J clin NUtr*, 2004; 79:717-26
- (17)V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster, *Le basi patologiche delle malattie, Patologia Generale*, Robbins E Cotran, Casa Editrice Masson, 2010, pp 425-430
- (18)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.
- (19)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.
- (20)Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63:129-147.
- (21)NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018: 1-17 NICE.
- (22) Joliff D.A., Griffiths C.J., Camargo C.A., et al., Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data, *Lancet Respir Med*, 2017 November; 5(11): 881-890.
- (23) Laird E., Rhodes J., Kenny R., A., Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19, *Ir Med J*, 2020 May 7;113(5):81.
- (24) Mitchell, Vitamin-D and Covid-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*, Vol 8, July 2020
- (25) Farid N., Rola N., Koch E. A. T., et al., Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review, *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* (2021) 190:1271–1274