

**PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO
AUTONOME PROVINZ BOZEN**

**SCUOLA PROVINCIALE SUPERIORE DI SANITÀ
LANDESFACHHOCHSCHULE FÜR GESUNDHEITSBERUFE
CLAUDIANA**

Istituto di Medicina Generale | Institut für Allgemeinmedizin

**Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale
Sonderausbildung in Allgemeinmedizin**

Tesi di specializzazione | Abschlussarbeit

**NOTA AIFA 96 E MEDICINA GENERALE: UN BILANCIO DEI PRIMI
MESI IN ALTO ADIGE**

**NOTE 96 DER ITALIENISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR UND
ALLGEMEINMEDIZIN: AUSWERTUNG DER ERSTEN MONATE IN
SÜDTIROL**

**Medico specializzando | Ausbildungsärztin
Dr. Giulia Comuzzo**

Triennio | Lehrgang 2017-2020

INDICE

SOMMARIO	1
PARTE INTRODUTTIVA	
La Nota AIFA 96	3
Background	3
Evidenze disponibili	5
Particolari avvertenze	6
Allegato 1. Guida alla misurazione della 25OHD e alla successiva prescrizione della vitamina D	7
Obiettivi dello studio	9
PARTE SPERIMENTALE: Sondaggio “Nota AIFA 96 e Medicina Generale: un bilancio dei primi mesi in Alto Adige”	
Materiali e metodi	11
Risultati	12
Il sondaggio	12
- Confronto tra gruppi	15
Il consumo di farmaci	16
I dosaggi di laboratorio	19
Discussione	20
Conclusioni	22
Bibliografia	23

SOMMARIO

Il 28 ottobre 2019 è stata pubblicata la Nota 96 con la quale l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ridefinito le condizioni per la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei medicinali usati per la prevenzione e il trattamento della carenza della vitamina D nella popolazione adulta con più di 18 anni. I farmaci inclusi nella Nota, classificati in fascia A, quindi rimborsabili da parte del SSN, sono colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio, calcifediolo. La Nota 96 allega anche un diagramma di flusso come guida alla misurazione della 25OH vitamina D e alla successiva eventuale prescrizione di vitamina D e farmaci analoghi.

Scelte come quelle dell’AIFA sono verosimilmente sempre supportate, oltre che da appropriatezza prescrittiva e sicurezza farmacologica, anche e soprattutto da necessità economiche. Dati preliminari pubblicati il 1 aprile 2020 prendono in esame i primi tre mesi dall’entrata in vigore ed applicazione della Nota 96 (novembre e dicembre 2019, gennaio 2020) e mostrano già una diminuzione complessiva dei consumi e della spesa dei farmaci in Nota di oltre il 30% rispetto ai periodi precedenti.

In questo primo periodo pare che l’impatto della Nota 96 sia stato eterogeneo tra le diverse Regioni d’Italia e questa diversità è da ricercarsi nei differenti scenari regionali esistenti prima dell’applicazione della Nota ed anche nelle differenti risposte del territorio dopo l’applicazione del provvedimento. L’Agenzia Italiana del Farmaco suggerisce che per ridurre l’eterogeneità interregionale e per mantenere la persistenza dell’effetto dell’intervento nel tempo sia necessario promuovere iniziative sul territorio, volte a sensibilizzare gli operatori sanitari ed i prescrittori sull’uso appropriato della vitamina D ed analoghi.

PARTE INTRODUTTIVA

LA NOTA AIFA 96

26-10-2019

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 252

ALLEGATO

Nota 96

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none">- colecalciferolo- colecalciferolo/Sali di calcio- 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 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)• persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D• persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia *• una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D• malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	--

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

Background

La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B (lunghezza d'onda 290-315 nm) che trasformano un precursore, il 7 deidrocolesterolo (la 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 1,25 (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

sotto il quale iniziare una supplementazione (IOM 2011). L'intervallo dei valori compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come “desirable range” in base a motivazioni di efficacia, garantita oltre i 20 ng/mL, e sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi al di sotto dei 40 ng/mL (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 non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.

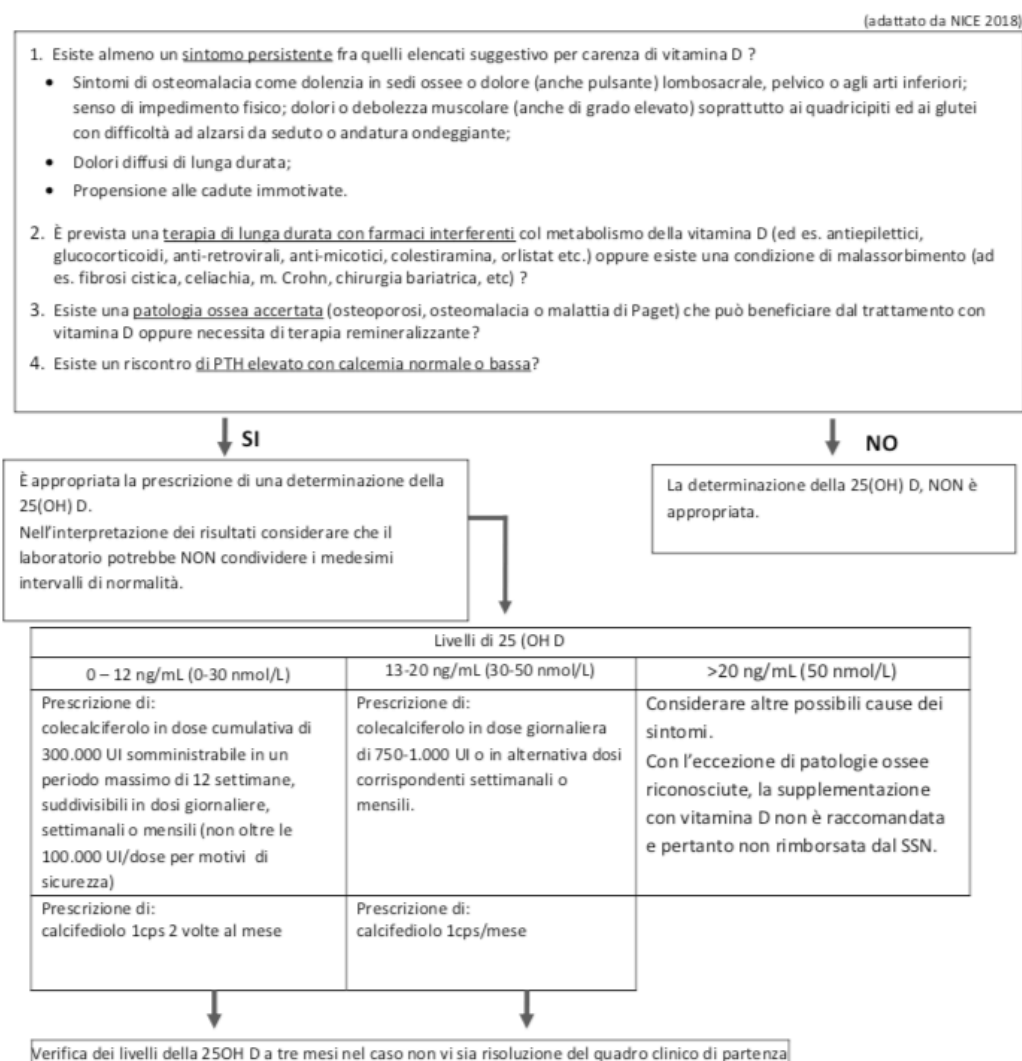
Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse che si verificano dopo la somministrazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità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



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

OBIETTIVO PRIMARIO

- I Medici di Medicina Generale in Alto Adige conoscono la Nota AIFA 96?

OBIETTIVI SECONDARI

- La Nota 96 ha cambiato il lavoro dei Medici di Medicina Generale in Alto Adige?
- Essi dedicano tempo ai pazienti per spiegare questi cambiamenti e percepiscono le reazioni dei loro pazienti?
- I Medici di Medicina Generale in Alto Adige ritengono, soggettivamente, che la Nota 96 abbia portato dei vantaggi?
- La Nota 96 ha portato dei cambiamenti oggettivi in termini di prescrizione della terapia in Alto Adige?
- La Nota 96 ha portato dei cambiamenti oggettivi nel numero di dosaggi di laboratorio della vitamina D in Alto Adige?

In questo lavoro si è cercato di capire tramite un sondaggio anonimo quale sia stata l'entità della ricezione della Nota 96 da parte della Medicina Generale, limitatamente al territorio della Provincia Autonoma di Bolzano, e quale sia stato il grado di applicazione di essa, valutando se sia cambiato o meno, a loro personale giudizio, il lavoro dei Medici di Medicina Generale riguardo le decisioni prescrittive dei farmaci e dei dosaggi della 25OH vitamina D.

Particolare attenzione è stata posta inoltre al rapporto del Medico di Medicina Generale con i propri pazienti, nel grado in cui si trovi a dedicare del tempo alla spiegazione di nuove regole, per così dire, prescrittive e se sia in grado di cogliere eventuali reazioni dei suoi pazienti a queste novità burocratiche.

Infine il sondaggio chiedeva ai Medici di Medicina Generale un parere sintetico se la Nota 96 abbia portato dei vantaggi e, secondo loro, eventualmente quali.

Si è voluto poi confrontare i dati raccolti da questo punto di vista soggettivo della situazione con due tipi di dati oggettivi: i primi, inerenti la spesa farmaceutica relativa alle tre classi farmaceutiche incluse dalla Nota, provenienti dalla Assistenza Farmaceutica della Provincia Autonoma di Bolzano; i secondi, riferiti ai dosaggi di laboratorio della 25OH vitamina D, provenienti dal Laboratorio Centrale di Patologia Clinica dell'Ospedale di Bolzano.

PARTE SPERIMENTALE

**“NOTA AIFA 96 E MEDICINA GENERALE: UN BILANCIO DEI PRIMI
MESI IN ALTO ADIGE”**

MATERIALI E METODI

Con l'intento di valutare la ricezione della Nota 96 dell'AIFA da parte dei Medici di Medicina Generale nonché gli effetti sulla loro pratica lavorativa, è stato creato un sondaggio anonimo da sottoporre a chi lavora nel territorio dell'Alto Adige. Considerate le peculiarità del territorio altoatesino, domande e risposte sono state presentate sia in lingua italiana sia in lingua tedesca.

Il breve sondaggio si componeva di dieci domande, più una undicesima subordinata alla risposta precedente, con risposte ad opzione multipla (tre domande) o singola (otto domande).

Per quattro domande, di cui una con opzione singola e tre con opzioni multiple, era inoltre prevista la possibilità di aggiungere una breve risposta aperta.

Al termine della compilazione del questionario sono state fornite le modalità per ricevere, qualora interessati, i risultati globali del sondaggio non appena essi fossero stati disponibili. Questa modalità prevedeva di contattare un dato indirizzo email.

Il sondaggio è stato creato tramite la piattaforma online gratuita di Google Drive Forms.

Il link così creato è stato inviato via posta elettronica a 352 indirizzi di Medici di Medicina Generale che lavorano in Alto Adige attraverso una email collettiva, con un testo introduttivo di presentazione sia in lingua italiana sia in lingua tedesca. Questi indirizzi sono stati precedentemente richiesti e, successivamente, forniti dalla segreteria dell'Istituto di Medicina Generale con sede alla Scuola Provinciale Superiore di Sanità Claudiana, Bolzano.

Il sondaggio è rimasto disponibile ed accessibile sulla piattaforma online di Google Drive Forms per un mese, dall'1 al 31 luglio 2020. Tutte le risposte raccolte sono anonime.

I dati dei dosaggi della vitamina D sono stati richiesti e, successivamente, forniti dal Laboratorio Centrale di Patologia Clinica dell'Ospedale di Bolzano.

Il consumo di farmaci, la spesa relativa e il Defined Daily Dose (DDD) sono stati richiesti e, successivamente, forniti dal Servizio Farmaceutico della Provincia Autonoma di Bolzano.

Per tutti questi dati ricevuti sono stati considerati gli intervalli temporali da dicembre 2019 a febbraio 2020 e successivamente confrontati con gli stessi intervalli dell'anno precedente (dicembre 2018 e gennaio 2019) quando ancora la Nota 96 non esisteva.

I dati raccolti sono stati analizzati in modo aggregato. E' stata eseguita un'analisi statistica descrittiva e un confronto tra sottogruppi. Sono stati applicati t-Student per dati appaiati e non, o χ^2 , e test di Fisher dove appropriato. L'analisi statistica è stata effettuata con Graphpad Prism per Mac (v. 8.4.3).

RISULTATI

Il sondaggio

I sondaggi compilati online e ricevuti sono stati in totale 69.

Dal totale dei 352 indirizzi, 26 sono state le risposte automatiche generate, di cui: 13 indirizzi sono risultati errati; 10 caselle risultavano senza capienza disponibile ad accettare posta in ingresso; 2 caselle avevano programmato un messaggio standard di presa in carico ed elaborazione di una generica risposta in un secondo momento; 1 collega aveva impostato un avviso automatico di assenza per ferie. La percentuale di risposta sulle email andate a buon fine è pari al 21%.

10 colleghi hanno risposto personalmente alla email ricevuta, dando anche conferma della avvenuta compilazione del sondaggio.

3 colleghi hanno manifestato l'interesse a ricevere i dati non appena essi fossero stati disponibili.

D1. Al sondaggio hanno risposto 44 colleghi del Comprensorio Sanitario di Bolzano (63,77%), 8 colleghi da quello di Bressanone (11,59%), 8 colleghi anche dal Comprensorio di Brunico (11,59%) infine 9 colleghi hanno risposto dal Comprensorio Sanitario di Merano (13,04%).

D2. Tutti i colleghi che hanno partecipato al sondaggio tranne 1 (1,45%) usano un software per la cartella clinica informatizzata, e di questi: 39 medici usano Millewin (56,52%), 13 usano Atlas (18,84%), 11 usano Medico2000 (15,94%), 4 usano Winmedi (5,80%) infine 1 medico usa Iatros (1,45%).

D3. 68 colleghi hanno risposto di conoscere la Nota AIFA 96 (98,55%), solo 1 collega ha risposto di non conoscerla (1,45%).

D4. Per quanto invece riguarda la flow chart della Nota 96, 56 colleghi hanno detto di conoscerla (81,16%) mentre 13 non la conoscono (18,84%).

D5. In 22 casi i medici hanno dichiarato di spiegare sempre ad un paziente la Nota 96 (31,88%), 35 hanno detto di spiegarla qualche volta (50,72%), 4 medici hanno risposto di spiegarla solo a pazienti nuovi (5,79%), 8 medici invece non la spiegano mai a nessun paziente (11,59%).

D6. Nel caso in cui la terapia di un paziente non rientri più nelle classi di rimborsabilità del Sistema Sanitario Nazionale, 18 medici ritengono che i pazienti siano d'accordo ed accettino le nuove regole prescrittive (26,09%), secondo 13 medici i pazienti restano indifferenti a questo cambiamento (18,84%), 16 medici pensano che i pazienti siano contrariati (23,19%) e 9 arrabbiati (13,04%), 4 medici non hanno saputo descrivere la reazione dei pazienti (5,80%)

infine 9 medici hanno segnalato reazioni diverse dalle opzioni come, ad esempio, stupore, rassegnazione, furore, proteste (13,04%).

D7. In merito alla prescrizione di una terapia analoga della vitamina D che non rientri più nei criteri di rimborsabilità del Sistema Sanitario Nazionale, nessun medico la prescrive ignorando la Nota 96 e nessuno propone subito un dosaggio della vitamina D, 26 medici invece suggeriscono di continuare ad assumere lo stesso farmaco ma a pagamento (37,68%), 8 medici cercano e propongono delle alternative più economiche (11,59%), 1 medico propone ai pazienti di sospendere la terapia (1,45%), 7 programmano un dosaggio della vitamina D senza fretta (10,15%), infine 27 medici suggeriscono approcci diversi dalle opzioni fornite (39,13%).

D8. Secondo 10 colleghi è molto cambiato il loro lavoro in merito alla prescrizione di farmaci analoghi della vitamina D dopo l'introduzione della Nota 96 (14,50%), secondo 26 medici è cambiato di poco (37,68%), secondo 33 invece non è cambiato per nulla (47,82%). Nessuno non ha saputo quantificare il cambiamento.

D9. Secondo 16 colleghi dopo l'introduzione della Nota 96 è aumentata la loro prescrizione di dosaggi della vitamina D (23,19%), 14 colleghi ritengono sia diminuita (20,29%), secondo 31 colleghi non è cambiato il numero di dosaggi (44,93%), mentre 8 non sanno quantificare il cambiamento (11,59%).

D10. Tra i partecipanti al sondaggio, 37 ritengono che la Nota AIFA 96 abbia portato dei vantaggi (53,62%) mentre i restanti 32 sostengono che non ci sia stato alcun vantaggio (46,38%).

D11. Tra coloro che hanno risposto affermativamente alla domanda precedente, 6 medici sostengono ci siano stati dei vantaggi dal punto di vista diagnostico (8,70%), 3 pensano ci siano stati vantaggi terapeutici (4,35%), secondo invece 21 medici si tratta di vantaggi economici (30,44%).

I dati sono illustrati in Tabella 1.

D1. In quale Comprensorio Sanitario dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige lavori?			
Bolzano	44	63,77%	
Bressanone	8	11,59%	
Brunico	8	11,59%	
Merano	9	13,04%	
D2. Quale software informatico gestionale usi nel tuo ambulatorio?			
MilleWin	39	56,52%	
Atlas	13	18,84%	
Medico2000	11	15,94%	
Altro	6	8,70%	
D3. Conosci la Nota Aifa 96 in vigore dal 28.10.2019?			
Si	68	98,55%	
No	1	1,45%	

D4. Conosci la flow chart decisionale della Nota Aifa 96?			
Si	56	81,16%	
No	13	18,84%	
D5. Ti capita di spiegare la Nota Aifa 96 ad un paziente che ti chiede un farmaco analogo della vitamina D?			
Si, Sempre	22	31,88%	
Si, qualche volta	35	50,72%	
Si, solo ai pazienti nuovi	4	5,80%	
No, mai	8	11,59%	
Non so quantificare	0	0,00%	
D6. Se un paziente che assumeva un farmaco analogo della vitamina D non rientra più nelle nuove categorie di rimborsabilità SSN del farmaco, quale è, a tuo giudizio, la sua reazione?			
D'accordo	18	26,09%	
Indifferente	13	18,84%	
Contrario	16	23,19%	
Arrabbiato	9	13,04%	
Non so giudicare	4	5,80%	
Altro	9	13,04%	
D7. Se un paziente che assumeva un farmaco analogo della vitamina D non rientra più nelle nuove categorie di rimborsabilità SSN del farmaco, come ti comporti in merito alla prescrizione?			
Prescrivo ugualmente ignorando la Nota Aifa 96	0	0,00%	
Propongo di continuare ad assumere il farmaco che ha sempre usato ma a pagamento	26	37,68%	
Cerco e propongo alternative più economiche	8	11,59%	
Propongo di smettere il farmaco	1	1,45%	
Propongo un dosaggio della vitamina D subito	0	0,00%	
Propongo un dosaggio della vitamina D senza fretta, alla prima occasione utile	7	10,14%	
Altro	27	39,13%	
D8. A tuo giudizio, dopo l'introduzione della Nota 96, è cambiato il tuo lavoro in termini di prescrizione di farmaci analoghi della vitamina D?			
Si, molto	10	14,49%	
Si, poco	26	37,68%	
No, per niente	33	47,83%	
Non so quantificare	0	0,00%	
D9. A tuo giudizio, dopo l'introduzione della Nota Aifa 96, è cambiato il tuo lavoro in termini di prescrizione di dosaggi della vitamina D?			
Si, aumentato	16	23,19%	
Si, diminuito	14	20,29%	
No, per niente	31	44,93%	
Non so quantificare	8	11,59%	
D10. A tuo giudizio, pensi che la Nota Aifa 96 in questi primi mesi dalla sua entrata in vigore abbia portato dei vantaggi?			
Si	37	53,62%	
No	32	46,38%	
D11. Se Sì, vantaggi di che tipo?			
Diagnostici	6	16,21%	
Terapeutici	3	8,11%	
Economici	21	56,76%	
Compliance del paziente	0	0,00%	
Altro	7	18,92%	

Tabella 1 – Domande e risposte al questionario

Il sondaggio: confronto tra gruppi

Sono state condotte delle analisi per sottogruppi al fine di analizzare le interrelazioni tra le risposte fornite. La distribuzione delle risposte tra D3 e D4 (conoscenza della Nota 96 vs. conoscenza della flow chart della Nota 96) è risultata statisticamente significativa ($p=0.001$; Tabella 2).

Suddividendo il campione di studio in base all'opinione espressa nella D10, cioè se la Nota 96 avesse portato o meno benefici, non sono emerse differenze nella conoscenza della flow chart contenuta nella nota stessa ($p=0.759$; Tabella 3). Allo stesso modo la conoscenza della flow chart non è influenzata dal programma informatico che il medico usa abitualmente ($p=0.733$; Tabella 4).

La maggior parte dei medici che hanno risposto appartiene al Comprensorio Sanitario di Bolzano. C'è stata uniformità di risposte alla D10 anche in base alla sede di lavoro del medico (Bolzano vs. altri comprensori, $p=0.132$; Tabella 5).

	Domanda 3	Domanda 4	p
Si	98,55%	81,16%	0,001*
No	1,45%	18,84%	

Tabella 2 – Relazione tra le risposte alle Domande 3 (conoscenza Nota 96) e 4 (conoscenza flow chart)

* statisticamente significativo

	Domanda 10 "Si"	Domanda 10 "No"	p
Domanda 4 "Si"	44,93%	36,23%	0,759
Domanda 4 "No"	8,70%	10,14%	

Tabella 3- Relazione tra le risposte alle Domande 4 (conoscenza flow chart) e 10 (giudizio su vantaggi della Nota 96)

	Domanda 4 "Si"	Domanda 4 "No"	p
MilleWin	47,83%	8,70%	0,733
Atlas	14,49%	4,35%	
Medico2000	13,04%	2,90%	
Altro	5,80%	2,90%	

Tabella 4 – Relazione tra le risposte alla Domanda 4 (conoscenza flow chart) e programma gestionale utilizzato dal medico

	Domanda 10 "Si"	Domanda 10 "No"	p
Bolzano	39,13%	24,64%	0,132
Altri comprensori	14,49%	21,74%	

Tabella 5 – Distribuzione territoriale delle risposte alla Domanda 10 (giudizio sui vantaggi della Nota 96)

Il consumo di farmaci

Secondo i dati forniti dall'Assistenza Farmaceutica della Provincia Autonoma di Bolzano, l'utilizzo di farmaci analoghi della vitamina D (classificazione Anatomical Therapeutic Chemical, ATC: A11CC04, A11CC05, A11CC06) vede una prevalenza di pazienti di sesso femminile in entrambi i periodi considerati. Con l'introduzione della Nota 96 nella Provincia Autonoma di Bolzano si è assistito ad una significativa riduzione del numero di pazienti in trattamento ($p=0.027$). I maggiori decrementi si sono avuti nelle fasce più giovani della popolazione con un numero più che dimezzato di pazienti. La variazione massima si è avuta tra i 30 e i 44 anni con un -61,08% soprattutto tra i soggetti di sesso femminile (-61,48%) (Tabelle 6-7-8)

classe di età	Numeri assoluti			Percentuali		
	Femmina	Maschio	Totale	Femmina	Maschio	Totale
	Nr. assoluto	Nr. assoluto	Nr. assoluto	% sulla pop	% sulla pop	% sulla pop
18-29	624	313	937	1,4%	0,7%	1,0%
30-44	1.132	384	1.516	2,3%	0,8%	1,5%
45-59	4.654	997	5.651	7,6%	1,6%	4,6%
60-74	7.048	1.702	8.750	17,1%	4,5%	11,1%
75+	7.119	2.074	9.193	22,0%	9,2%	16,8%
Totale	20.577	5.470	26.047			

Tabella 6 Dicembre 2018 – Febbraio 2019

Prevalenza d'uso della popolazione residente in Provincia Autonoma di Bolzano di farmaci analoghi della vitamina D ATC ('A11CC04','A11CC05','A11CC06')

classe di età	Numeri assoluti			Percentuali		
	Femmina	Maschio	Totale	Femmina	Maschio	Totale
	Nr. assoluto	Nr. assoluto	Nr. assoluto	% sulla pop	% sulla pop	% sulla pop
18-29	243	166	409	0,56%	0,35%	0,45%
30-44	436	154	590	0,89%	0,31%	0,60%
45-59	1.989	386	2.375	3,20%	0,61%	1,90%
60-74	4.074	807	4.881	9,70%	2,08%	6,04%
75+	5.027	1.231	6.258	15,27%	5,33%	11,17%
Totale	11.769	2.744	14.513			

Tabella 7 Dicembre 2019 – Febbraio 2020

Prevalenza d'uso della popolazione residente in Provincia Autonoma di Bolzano di farmaci analoghi della vitamina D ATC ('A11CC04','A11CC05','A11CC06')

classe di età	Femmina	Maschio	Totale
	% sulla pop	% sulla pop	% sulla pop
18-29	-61,06%	-46,96%	-56,35%
30-44	-61,48%	-59,90%	-61,08%
45-59	-57,26%	-61,28%	-57,97%
60-74	-42,20%	-52,59%	-44,22%
75+	-29,39%	-40,65%	-31,93%
			<i>p=0.027*</i>

Tabella 8 – Variazione del numero di pazienti residenti in Provincia Autonoma di Bolzano trattati con farmaci Analoghi Vit. D ATC ('A11CC04','A11CC05','A11CC06') * statisticamente significativo

Rispetto alla popolazione censita residente maggiorenne nella Provincia Autonoma di Bolzano la quota dei pazienti 2018-2019 del trimestre esaminato risultava essere pari al 6% del totale mentre per l'analogo periodo dell'anno successivo si è passati ad un 3,36%.

Alla riduzione del numero di pazienti trattati si è assistito ad una parallela riduzione anche del numero di confezioni prescritte (-29044). Mediamente, tra le fasce d'età, il decremento complessivo è stato del -50,62% (Tabelle 9-10).

classe di età	Confezioni			DDD medie per utilizzatore			Spesa
	Femmina	Maschio	Totale	Femmina	Maschio	Totale	Totale
18-29	1.378	756	2.134	283,2	299,1	288,5	19.121,5 €
30-44	2.734	917	3.651	300,8	323,0	306,4	33.506,7 €
45-59	11.170	2.476	13.646	283,1	326,2	290,7	123.404,8 €
60-74	17.113	4.252	21.365	263,1	311,0	272,4	185.523,6 €
75+	17.887	5.287	23.174	255,1	259,6	483,5	195.665,6 €
Totale	50.282	13.688	63.970				557.222 €

Tabella 9 - Dicembre 2018 – Febbraio 2019 Confezioni erogate e DDD (Defined Daily Dose)

classe di età	Confezioni			DDD medie per utilizzatore			Spesa
	Femmina	Maschio	Totale	Femmina	Maschio	Totale	Totale
18-29	551	415	966	239,1	281,4	256,3	8.256,0 €
30-44	1.072	382	1.454	293,6	281,4	287,7	12.669,5 €
45-59	4.728	1.002	5.730	271,4	272,8	271,6	49.729,3 €
60-74	9.687	2.007	11.694	244,8	269,1	248,8	100.380,1 €
75+	12.129	2.953	15.082	242,3	235,7	241,0	127.343,7 €
Totale	28.167	6.759	34.926				298.379 €

Tabella 10 - Dicembre 2019 – Febbraio 2020 Confezioni erogate e DDD (Defined Daily Dose)

A questo è corrisposto un risparmio netto di 258843,7€ (Tabella 11).

Proiettando il dato del periodo di studio sull'intero anno solare, si calcola che il risparmio complessivo possa raggiungere i 1035374,8€. Suddividendo questa cifra per la popolazione censita residente maggiorenne della Provincia Autonoma di Bolzano (431701, dati Istat GeoDemo 2020) si ottiene un risparmio pro capite stimato di 2,40€.

L'esame dei Defined Daily Dose (DDD), unità di misura statistiche che rendono confrontabili classi di farmaci, ha mostrato un sensibile decremento sia nel dato complessivo ($p=0.024$) che nei dati stratificati per sesso (pazienti maschi $p=0.027$, pazienti femmine $p=0.023$; Tabella 11).

Infine le categorie dei medici prescrittori non sono cambiate nella loro distribuzione nei due periodi presi in esame ($p=0.858$; Tabella 12).

classe di età	Confezioni			DDD medie per utilizzatore			Spesa
	Femmina	Maschio	Totale	Femmina	Maschio	Totale	Totale
18-29	-60,01%	-45,11%	-54,73%	-15,57%	-5,92%	-11,16%	-10.865,5 €
30-44	-60,79%	-58,34%	-60,18%	-2,39%	-12,88%	-6,10%	-20.837,2 €
45-59	-57,67%	-59,53%	-58,01%	-4,13%	-16,37%	-6,57%	-73.675,5 €
60-74	-43,39%	-52,80%	-45,27%	-6,96%	-13,47%	-8,66%	-85.143,6 €
75+	-32,19%	-44,15%	-34,92%	-5,02%	-9,21%	-50,16%	-68.321,9 €
Totale				$p=0.027^*$	$p=0.023^*$	$p=0.024^*$	-258.843,7 € (-46,45%)

Tabella 11 - Differenze delle confezioni erogate e dei DDD (Defined Daily Dose)

* statisticamente significativo

	2018-2019% sul totale ricette	2019-2020 % sul totale ricette
Medici di Medicina Generale	88,8%	84,7%
Pediatri Libera Scelta	2,0%	3,1%
Specialisti ospedalieri	8,4%	11,0%
Altro	0,8%	1,2%
	$p=0.858$	

Tabella 12 - Medici prescrittori

I dosaggi di laboratorio

I dati del Laboratorio Centrale di Patologia Clinica dimostrano che non c'è stato un sostanziale cambiamento nel numero di dosaggi richiesti di 25OH Vitamina D tra i due periodi presi in esame (dicembre 2018- febbraio 2019 vs. dicembre 2019- febbraio 2020), ciò a supporto del 44,93% dei colleghi che hanno risposto che a loro giudizio non è cambiato quantitativamente il loro lavoro prescrittivo (12845 dosaggi di 25OH vitamina D nel trimestre dicembre 2018- febbraio 2019 vs. 12522 dosaggi eseguiti tra dicembre 2019 e febbraio 2020, -323).

Nel 2020 un dosaggio di 25OH vitamina D presso l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige costa ad un paziente senza esenzioni 16,30€, determinando una spesa ipotetica di 209373,5€ nel primo trimestre preso in esame e di 204108,6€ nel secondo. Dopo l'introduzione della Nota ci sarebbe stato quindi un risparmio preliminare di 5264,9€ (-2,52%) rispetto all'anno precedente, con una proiezione di risparmio su base annua di 21059,6€.

DISCUSSIONE

La quasi totalità dei colleghi che hanno partecipato al sondaggio ha dimostrato di conoscere la Nota AIFA 96, a prescindere dal Comprensorio Sanitario di provenienza lavorativa ed anche dal programma utilizzato come cartella clinica. In ambito informatico si aprono diverse strade di lettura. Non è dato sapere se tutte le cartelle cliniche informatizzate citate nel sondaggio facciano uso di alerts di supporto al processo clinico decisionale e per l'appropriatezza prescrittiva considerando le Note AIFA ma, se così fosse, gli alerts si rivelano utili ed efficaci. In alternativa, se non tutti i programmi contenessero avvisi, verrebbe supportata l'interpretazione che l'aggiornamento dei Medici di Medicina Generale è personale e puntuale, e prescinde, quindi, dal supporto ricevuto dallo strumento informatico.

Una discrepanza emersa, invece, riguarda la conoscenza della flow chart decisionale della Nota, che solo la metà dei colleghi conosce. Probabilmente, il motivo di ciò è da ricercare nel fatto che essa è un allegato a parte rispetto al testo della Nota, reperibile sul sito internet dell'Agenzia Italiana del Farmaco. In alternativa, volendo coinvolgere lo strumento della cartella clinica informatizzata, potrebbe darsi che nei diversi programmi non si faccia cenno alla flow chart.

Ad ogni modo questa discrepanza di conoscenze, tra Nota e flow chart, non ha condizionato il giudizio complessivo di efficacia e vantaggi dopo l'introduzione della Nota 96 (D10).

Sicuramente sotto luce positiva emerge l'attenzione del Medico di Medicina Generale verso i propri pazienti e la volontà di informare questi ultimi. La maggior parte dei Medici di Medicina Generale dedica parte del proprio tempo a disposizione durante gli appuntamenti e le visite in ambulatorio a spiegare ai pazienti le novità prescrittive, ed è in grado di cogliere una discreta varietà di reazioni emotive dei propri pazienti, dimostrando empatia.

La strategia più adottata dai Medici di Medicina Generale in merito alla prescrizione di farmaci analoghi della vitamina D non più concedibili a carico del Sistema Sanitario Nazionale è quella di proporre ai pazienti di continuare ad assumere lo stesso farmaco precedentemente assunto ma a pagamento. Probabilmente questo viene proposto per favorire o mantenere invariata la compliance dei pazienti, abituati, verosimilmente, ad assumere uno stesso farmaco alle stesse dosi da diverso tempo. In alternativa alla compliance, la scelta alla base di questa strategia prescrittiva potrebbe essere il superamento di eventuali difficoltà relazionali col paziente. Non è da escludere l'eventualità che il Medico di Medicina Generale preferisca assecondare il paziente pur di non danneggiare un'alleanza terapeutica altrimenti consolidata.

Tra i Medici di Medicina Generale in Alto Adige che hanno partecipato al sondaggio, il 47,83% non percepisce che la prescrizione di farmaci analoghi della vitamina D sia cambiata. La piccola

numerosità del campione analizzato è un limite di questo studio, ed essa può influenzare la variabilità dei risultati quando si analizzano parametri qualitativi soggettivi, come quelli legati all'opinione dei medici, non supportati da dati estratti dai database dei partecipanti.

Come analizzato precedentemente, la prescrizione viene probabilmente fatta a carico economico personale dei pazienti, determinando così una riduzione significativa dei consumi a carico del Sistema Sanitario Nazionale. A tal proposito va comunque precisato che le stesse categorie di farmaci analizzate sono prescritte anche da altre categorie di medici non coinvolte nel sondaggio, ad esempio gli specialisti ospedalieri (11% dei medici prescrittori, i Medici di Medicina Generale sono invece l'84,7%).

Per ciò che riguarda il numero di dosaggi laboratoristici di vitamina D il dato non è significativamente variato nei due periodi presi in esame prima e dopo l'introduzione della Nota 96. Questo dato reale è congruente con la percezione soggettiva dei Medici di Medicina Generale partecipanti al sondaggio secondo cui il numero dei dosaggi è invariato (44,93%, D9).

Tuttavia, a fronte della chiarezza della flow chart decisionale dell'Allegato 1 della Nota, ci si sarebbe attesa una riduzione dei dosaggi che, invece, non c'è stata. Essa, infatti, riserva e restringe questa prescrizione solo per determinati casi descritti (sintomi persistenti suggestivi di bassa concentrazione di vitamina D; terapia di lunga durata con farmaci interferenti il metabolismo della vitamina D; patologia ossea accertata; aumento del paratormone con calcemia normale o ridotta). Ricordiamo che il 18,84% dei colleghi partecipanti non conosce la suddetta flow chart (D4), e che il 23,19% dei colleghi ritiene che, dopo l'introduzione della Nota AIFA 96, sia aumentato il numero dei dosaggi di vitamina D (D9).

Infine la domanda se, dopo l'introduzione della Nota AIFA 96, ci siano stati, o meno, dei vantaggi ha spaccato in due il gruppo dei colleghi partecipanti al sondaggio e, tra coloro secondo i quali ci sono stati dei vantaggi, c'è stata una netta confluenza sull'aspetto economico. Ciò è particolarmente evidente e confermato anche oggettivamente dai dati dell'Assistenza Farmaceutica della Provincia Autonoma di Bolzano.

CONCLUSIONI

Questo lavoro evidenzia un netto, oggettivo calo del consumo in Alto Adige dei farmaci analoghi della vitamina D rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale nei primi mesi dall'entrata in vigore della Nota AIFA 96. Questo dato, alla luce del sondaggio condotto, non è stato sempre in linea con la percezione soggettiva da parte dei Medici di Medicina Generale. L'entità di questa riduzione può far riflettere su quanto questo tipo di prescrizioni, precedentemente all'entrata in vigore della Nota, fossero appropriate o meno.

Ad oggi rimane tuttavia una quota importante di farmaci analoghi della vitamina D prescritti a carico dei pazienti, dato supportato anche dalle risposte al sondaggio, dove forse a pesare potrebbero essere la routine o il rapporto medico-paziente o la fiducia riposta dai pazienti in una terapia cronica considerata, non sempre a ragione, "di prevenzione".

In prospettiva futura si potrebbe monitorare l'andamento nel tempo degli effetti della Nota 96 a livello provinciale e nazionale. Inoltre la semplice osservazione di questa nota potrebbe essere un esempio, e porre le basi, per eventuali futuri studi di economia sanitaria, estesi anche ad altri ambiti farmacoterapeutici. L'esempio di questo lavoro dimostra come la limitazione della rimborsabilità a carico del SSN di un gruppo di farmaci relativamente poco costoso, usato in maniera estensiva e trasversale nella popolazione, riesca anche solo in pochi mesi a creare un cospicuo risparmio economico ed a liberare risorse utili da reinvestire sul territorio, in ambito sanitario ma non solo.

BIBLIOGRAFIA

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo*, 2011; 63:129147.

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

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

BischoffFerrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, DawsonHughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):225764.

BischoffFerrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, DawsonHughes T Estimation of optimal serum 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes *Am J Clin Nutr* 2006; 24: 1828.

BischoffFerrari HA , Willett WC, Orav EJ, Lips P, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention *N Engl J Med* 2012; 367: 4049.

Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 307320.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, metaanalysis and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757\(18\)302651](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8757(18)302651).

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

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

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

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25 hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 142146.

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: 191130.

Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:462468.

Kearns MD, Binongo JN, Watson D et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, doubleblind, placebocontrolled trial *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69:193197.

Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Top L, Camargo Jr. CA, Scragg R Effects of monthly highdose vitamin D supplementation on falls and nonvertebral fractures: secondary and poshoc outcomes from the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 438456.

Lappe J, Watson P, Travers Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SH Effect of Vitamin D and Calcium supplementation on cancer incidence in older women *JAMA* 2017; 317: 12341243.

LeBlanc EL, Zakher B, Daeges M et al. Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med*. 2015; 162: 109122.

LeFevre, ML on behalf of the USPSTF Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Ann Intern Med*. 2015; 162: 133140.

Manson JE, Cook N, Lee iM, et al ; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):3344.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*.2016

Feb;101(2):394415. doi: 10.1210/jc.20152175.

NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults. Guidance for prescribers 2018: 117 NICE. Vitamin D deficiency in adults—treatment and prevention. NICE Clinical Knowledge Summary. NICE, 2016. cks.nice.org.uk/vitamindeficiencyinadultstreatmentandprevention (ultimo accesso 11 feb 2019).

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

Sanders KM Stuart AL, Williamson EJ. Annual highdose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 18151822.

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

Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women a populationbased, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 18521857.

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

Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y for the AMATERASU Randomized Clinical Trial. Effect of Vitamin D Supplementation on RelapseFree Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers *JAMA*. 2019; 321: 13611369.

Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, GouniBerthold I, Gummert JF, Dittrich M, Börgermann J. Effect of vitamin D on allcause mortality in heart failure (EVITA): a 3year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J*. 2017; 38: 22792286.

RINGRAZIAMENTI

Dr.ssa Martina Doliana, Medico di Medicina Generale, Nalles (BZ)

Dr. Fabrizio Gangi, Medico di Medicina Generale, Pasi di Prato (UD)

Dr.ssa Martina Giuliani, Laboratorio Centrale di Patologia Clinica, Ospedale di Bolzano

Sig.ra Maria Luise Obexer, Istituto di Medicina Generale, Claudiana Bolzano

Dr. Giuliano Piccoliori, Istituto di Medicina Generale, Claudiana Bolzano

Dr. Marco Rojatti, Servizio di Anestesia e Rianimazione 2, Ospedale di Bolzano

Dr.ssa Paola Zuech, Assistenza Farmaceutica, Provincia Autonoma di Bolzano