



**LINEE DI INDIRIZZO SULL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEL COLECALCIFEROLO
(VITAMINA D)**

INDICE

1. PREMESSA.....	pag. 1
2. CONSIDERAZIONI SULLA VITAMINA	pag. 3
3. INDICAZIONI ALL'USO DELLA VITAMINIA	pag. 4
4. FORMULAZIONI ESISTENTI IN COMMERCIO.....	pag. 4
5. PROCEDURE CONSIGLIATE PER L'APPROPRIATEZZA RESCRITTIVA.....	pag. 5
6. UTILIZZO DI FORME CHIMICHE ALTERNATIVE.....	pag. 5
7. CONSIDERAZIONI ECONOMICHE.....	pag. 5
8. CONCLUSIONI.....	pag. 6
9. BIBLIOGRAFIA.....	pag. 6
ALLEGATO. VITAMINA D NELLA PRATICA CLINICA pacchetto informativo sui farmaci.....	pag. 6
Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna	

1. PREMESSA

Il presente documento è stato redatto con l'obiettivo di fornire delle considerazioni dal punto di vista medico ed economico, al fine di una migliore appropriatezza prescrittiva della vitamina D.

In Sardegna il ricorso a questa categoria di farmaci ha registrato dal 2014 al 2016 un incremento dei consumi pari aL +49% di unita' internazionali.

Nel 2016 la ASSL Sassari ha registrato una spesa totale per la Vitamina D (A11CC05) di 902.461 euro con un incremento del 33,8% rispetto all'anno precedente.

Gli assistiti trattati sono stati 17.694 nel 2016 pari al 18% in piu' rispetto al 2015.



Già nel 2014 durante la presentazione del Rapporto “L'uso dei Farmaci in Italia (gennaio – settembre 2013)” il Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Luca Pani, ha definito la Vitamina D un “sorvegliato speciale”, per il trend di crescita costante che le sue vendite stanno facendo registrare in tutto il mondo e per la possibilità di utilizzo inappropriato da parte dei pazienti.

A tale proposito si riporta uno stralcio della nota del Dott. Luca Pani e pubblicata nel sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco il 12/02/2014:

“Esiste una giustificazione clinica per questo aumento delle prescrizioni? Recentemente alcune revisioni sistematiche hanno sollevato dei dubbi circa l'utilità dell'impiego della vitamina D per prevenire l'osteoporosi, se assunta da sola, oltre che sui suoi effetti sulla salute in generale.

Secondo uno studio (<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2961647-5/abstract>) pubblicato sull'autorevole rivista scientifica The Lancet, quasi la metà degli adulti di età superiore ai 50 anni assume integratori a base di vitamina D, come coadiuvante nella prevenzione dell'osteoporosi. I ricercatori, guidati dal Prof. Ian Reid, hanno analizzato, con la metodologia della revisione sistematica, 23 trial clinici (durata media 23 mesi e mezzo, 4082 partecipanti in totale, 92% donne, età media 59 anni). La conclusione del team di ricerca è stata piuttosto netta: non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'assunzione di integratori di vitamina D negli adulti che non presentano rischi specifici di deficienza di questa vitamina. L'assunzione abituale di vitamina D non ha dunque mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea e pertanto sulla capacità di prevenire l'osteoporosi.

Un'altra revisione sistematica (<http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587%2813%2970165-7/abstract>), a cura di Autier et al., pubblicata su “The Lancet - Diabetes and Endocrinology”, ha analizzato 450 studi, prospettici e interventistici, per determinare se vi fosse una relazione inversa tra la concentrazione di calcidiolo (25(OH)D) e l'insorgenza di varie patologie non muscolo scheletriche (tra cui aumento ponderale, malattie infettive, sclerosi multipla, disordini dell'umore e molti altri) arrivando a una conclusione sorprendente. La carenza di vitamina D sarebbe, secondo gli studiosi, un effetto della malattia e non la causa. Il team di ricercatori indica nei processi infiammatori, coinvolti nell'insorgenza della malattia, e nel decorso clinico la causa della riduzione dei livelli di 25 (OH) D, spiegando perché bassi livelli di vitamina D vengono riportati in merito a una vasta gamma di disturbi.

Entrambi gli studi indicano la necessità di un ripensamento critico, alla luce delle evidenze, dell'utilità terapeutica degli integratori di vitamine e minerali, come peraltro sostenuto con forza da numerosi clinici (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1789253>) su “Annals of Internal Medicine” In un editoriale titolato in maniera inequivocabile “Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements”, gli autori fanno notare che “la prescrizione di integratori di vitamina D, tuttavia, è un'area di ricerca ancora aperta, in particolare per quanto riguarda le persone carenti. Gli studi clinici sono ambigui e talvolta contraddittori”.

E aggiungono che: anche se sono necessari studi futuri per chiarire l'uso appropriato degli integratori di vitamina D, l'attuale utilizzo generalizzato non è basato su prove concrete che i benefici siano superiori ai rischi”.



2. CONSIDERAZIONI SULLA VITAMINA D

Il colecalciferolo è la forma inattiva della vitamina D3. Per essere attivo deve essere idrossilato a livello epatico in 25-idrossicolecalciferolo, ed in seguito trasformato dal rene in 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo. Quest'ultimo rappresenta il metabolita finale attivo della vitamina D3.

Il colecalciferolo è indicato nella prevenzione e nel trattamento delle patologie associate a carenza di vitamina D, in quanto essa agisce sostanzialmente come un nutriente. Ciò significa che gli effetti della sua somministrazione variano decisamente a seconda delle condizioni più o meno carenziali di partenza. Essi saranno evidenti se si vanno a supplementare soggetti carenti, mentre saranno minimi se si trattano soggetti non carenti.

L'unico modo per valutare lo stato della vitamina D è quello di dosare i livelli sierici di 25-OH colecalciferolo. Il costo del ticket per tale prestazione di laboratorio è di euro 16,32.

Il dosaggio è consigliabile per la ricerca di stati carenziali in alcune categorie a rischio, quali:

- Diagnosi accertata di rachitismo o osteomalacia
- Diagnosi di osteoporosi accertata mediante esame MOC tipo DEXA
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza epatica
- Sindromi da malassorbimento intestinale
- Iperparatiroidismo primitivo e secondario
- E' consigliato anche il dosaggio periodico per il monitoraggio delle concentrazioni sieriche nei pazienti che ricevono una supplementazione, in particolare quando questa è superiore alle 1000 UI/die.

Inoltre vi sono categorie di persone nelle quali il dosaggio del 25-OH-vitamina D è considerato superfluo:

*i dati epidemiologici a disposizione indicano che in Italia la popolazione anziana presenta livelli di carenza dell'80% ed oltre; pertanto vanno considerate carenti tutte le persone >70 anni che non ricevano una supplementazione.

*Nei neonati la prevenzione dell'ipovitaminosi deve essere condotta sistematicamente, in quanto anche il latte materno ne è carente.

*Nell'età infantile e nell'adolescenza la supplementazione deve essere somministrata nelle categorie

a rischio sotto indicate: Insufficienza epatica o renale

- Sindromi da malassorbimento
- Obesità o regimi dietetici inadeguati



- Elevata pigmentazione cutanea in soggetti non caucasici
- Ridotta esposizione al sole o uso di filtri solari
- Uso di farmaci (antiepilettici, corticosteroidi, antimicotici, antiretrovirali)
- Fratture ricorrenti
- Immobilizzazione (es.cerebrolesi)

3. INDICAZIONI ALL'USO DELLA VITAMINA D

In base ai livelli sierici di 25-OH-idrossicolecalciferolo, secondo i Criteri di Holick, si riconoscono le seguenti condizioni:

CARENZA: <20 ng/ml

INSUFFICIENZA: 20-30 ng/ml

ECESSO: > 100 ng/ml

INTOSSICAZIONE: > 150 ng/ml

La somministrazione di vitD ha uno scopo profilattico nei soggetti in cui il deficit vitaminico sia stato corretto e si vogliono prevenire le recidive. E' consigliata in tutte le situazioni precedentemente descritte ed inoltre nelle donne in gravidanza nell'ultimo trimestre; nei pazienti che fanno uso di corticosteroidi per lunghi periodi di tempo per varie cause; nei pazienti con osteoporosi o malattia neoplastica che fanno uso di inibitori del riassorbimento osseo (bisfosfonati, denosumab) perchè questi possono causare ipocalcemia.

La dose giornaliera indicata di colecalciferolo è di 800-1000 U.I., quella annuale è di 300.000 U.I. In alcune situazioni può essere aumentata la dose terapeutica, tuttavia è raccomandato non superare in alcun caso le 600.000 U.I anno. E' consigliato effettuare un dosaggio sierico della 25-OH vitamina D ogni 6 mesi dopo l'inizio della cura per valutare la risposta terapeutica.

E' utile un dosaggio semestrale fino al raggiungimento dei livelli di normalità, poi annuale. Nei pazienti che utilizzano antiriassorbitivi il monitoraggio deve essere semestrale.

4. FORMULAZIONI ESISTENTI IN COMMERCIO

Colecalciferolo 10.000 U.I. gocce orali, 10 ml

Colecalciferolo 25.000 U.I./ 2.5 ml xOS

Colecalciferolo 50.000 U.I./ 2.5 ml xOS

Colecalciferolo 100.000 U.I./ 1 ml IM/OS

Colecalciferolo 300.000 U.I./ 1 ml IM/OS



5. PROCEDURE CONSIGLIATE PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Iniziare la cura solo in caso di bassi dosaggi di vitamina D nel siero o in caso di aumentato rischio di frattura documentato con la MOC.

La dose giornaliera indicata di colecalciferolo è di 80-1000 UI (200UI dal secondo mese di vita all'adolescenza, 400UI in età adulta e 600 UI sopra i 70 anni); quella annuale è di 300000 UI; in alcune situazioni può essere aumentata la dose terapeutica, tuttavia è raccomandato di non superare la posologia di 600.000 U.I. anno. Si consiglia la somministrazione orale, riservando quella iniettiva ai pazienti affetti da gravi sindromi da malassorbimento.

In caso di carenza la somministrazione frazionata può essere preceduta da una cumulativa compresa tra le 600000 e le 900000UI da raggiungere nell'arco di alcune settimane.

Le linee-guida delle Società Scientifiche internazionali raccomandano la somministrazione frazionata della vitamina D. In particolare sono sconsigliabili i boli semestrali o annuali, che paradossalmente si è visto aumentare il rischio di cadute e di fratture. Sarebbe utile il monitoraggio informatizzato della dose mensile prescritta.

6. UTILIZZO DI FORME CHIMICHE ALTERNATIVE

Nei soggetti affetti da insufficienza renale, la produzione di 1,25didrossicolecalciferolo viene progressivamente compromessa. Tuttavia l'attività alfa-idrossilasica non è più in grado di assicurare

livelli ormonali normali solo in presenza di un notevole deterioramento della funzione renale. Di conseguenza la prevenzione della carenza di vitamina D con metaboliti idrossilati è giustificata solo nei pazienti affetti da insufficienza renale avanzata di stadio IV-V (si somministra alfacalcidolo o calcitriolo), oppure nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo (idem), o da insufficienza epatica o gravi sindromi da malassorbimento (calcifediolo).

7. CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

Il sempre crescente consumo del preparato nelle sue diverse forme chimiche, specie nelle forme orali a basso dosaggio, espone al rischio di un suo non corretto utilizzo e di una inappropriata prescrizione, con conseguente ricaduta economica e sanitaria.

La Regione Sardegna pertanto ha stabilito l'obiettivo di contenere il consumo delle formulazioni diverse da quelle in fiale IM/OS da 100000 e 300000, entro il limite del 30% delle dosi complessivamente dispensate.



L'obiettivo dell'Assessorato alla Sanità è quello di contenere i costi utilizzando prevalentemente (>70%) le fiale da 100.000 U.I. o quelle da 300.000 UI (previste dal Prontuario Terapeutico Regionale) rispetto ai flaconi da 25.000 o 50.000 U.I. Sei fiale da 100.000 U.I. costano 4 euro mentre due flaconi da 25.000 U.I. costano 7,70 euro.

Nel 2016 nella ASSLSassari le prescrizioni delle fiale IM/OS da 100.000/300.000 UI sono state inferiori all'1%.

8. CONCLUSIONI

Sulla base di quanto sopra riportato, tenendo conto del rapporto costo/beneficio, i Medici potrebbero prescrivere una sola confezione/anno/paziente di 6 fiale da 100.000 U.I. con la posologia di 1 fiala per os da 100.000 U.I. ogni due mesi, considerando anche che tale dosaggio rientra nella dose massima annuale raccomandata. Pertanto il costo/anno/paziente sarebbe di soli 4 euro.

9 . BIBLIOGRAFIA

Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Reumatismo, 2011, 63: 129-47.

Adami S et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporosis Int. 2009, 20:239-44

Documento sinottico definitivo Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi: Sie, Sir, Simfer, Siot, et al. Giugno 2016.

ALLEGATO

VITAMINA D NELLA PRATICA CLINICA

pacchetto informativo sui farmaci Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna

Il "Pacchetto Informativo" allegato valuta e confronta le prove di efficacia disponibili ed è parte integrante del presente documento.