

# Appunti di appropriatezza prescrittiva

## Focus su: VITAMINA D



### CENNI DI FISIOLOGIA DELLA VITAMINA D

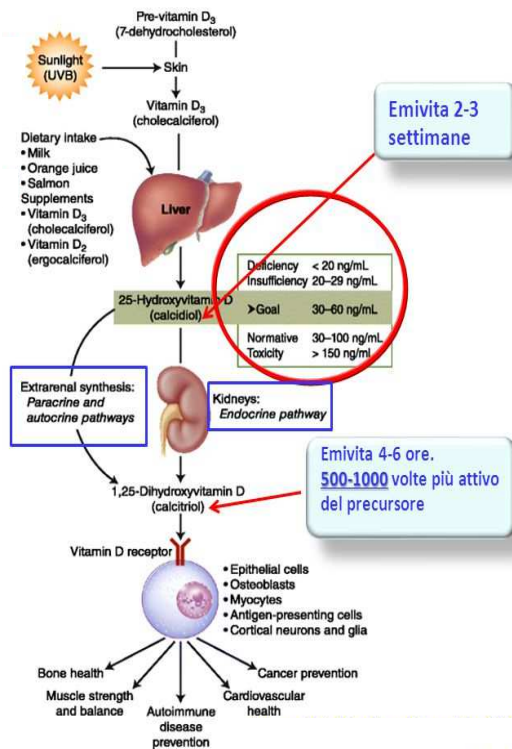


Fig. 1 Metabolismo vitamina D ed effetti biologici

Nell'uomo la vitamina D è ottenuta attraverso due vie: sintesi nel distretto cutaneo, dopo esposizione al sole, e alimentazione (alle latitudini temperate, il fabbisogno è garantito per l'80% dall'irradiazione solare e il 20% dall'alimentazione)<sup>9</sup>. La vitamina D è contenuta nei seguenti alimenti: pesce grasso, funghi, uova. L'esposizione a raggi ultravioletti B (UVB) catalizza la formazione di colecalciferolo (vitamina D3) a partire dal 7-diidrocolesterolo (pre-vitamina D3). La quota di vitamina D ottenuta dall'apporto dietetico viene idrossilata nel fegato formando il derivato 25[OH]D o **calcidiolo**, metabolicamente inattivo. Quest'ultimo viene successivamente idrossilato al suo derivato attivo, 1,25-diidrossivitamina D, o **calcitriolo**, all'interno delle cellule epiteliali del tubulo renale prossimale (Fig. 1)<sup>1</sup>. Il calcitriolo ha un'emivita approssimativa di 4 ore e i suoi effetti sono mediati dal recettore nucleare per la vitamina D (VDR), che determina l'attivazione di fattori di trascrizione genica<sup>2</sup>.

Gli effetti della vitamina D sono molteplici: aumento dell'assorbimento intestinale del calcio e aumento delle proteine fondamentali per l'omeostasi del tessuto osseo, produzione di proteine muscolari e attivazione di meccanismi essenziali per la contrazione, effetti extrascheletrici: regolazione crescita cellulare, regolazione pressione arteriosa, modulazione sistema immunitario<sup>9</sup>.

### DOSAGGIO VITAMINA D

Il calcidiolo (25[OH]D) è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni indicano lo status vitaminico dell'individuo. Il dosaggio del 25[OH]D non è raccomandato nella popolazione generale, ma va effettuato nei pazienti che presentano delle condizioni di rischio di carenza vitamina D. Le condizioni predisponenti ad una carenza di vitamina D sono rappresentate in fig. 2. Le Linee Guida prodotte dall'Endocrine Society americana sono attualmente di riferimento nell'indicazione dei livelli di 25[OH]D (Tabella 1)<sup>3</sup>.

**Condizioni predisponenti alla carenza di Vitamina D**

**Difficoltà di assorbimento:**  
fibrosi cistica, celiachia, m. Whipple, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc).

**Anomala disponibilità (sequestro):**  
obesità.

**Aumentato catabolismo associato a farmaci:**  
glucocorticoidi, immunosoppressori, anticonvulsivanti, anti-retrovirali.

**Ridotta sintesi o elevate perdite:**  
insufficienza epatica grave, insufficienza renale avanzata, sindrome nefrosica, gravidanza, allattamento.

Da SIOMMS 2011 mod.

Fig. 2 condizioni predisponenti la carenza da vitamina D

RANGE RIFERIMENTO	GIUDIZIO CLINICO Endocrine Society Clinical Practice Guideline
30 - 100 ng/ml (75 - 250 nmol/l)	normalità
20 - 29 ng/ml (50 - 74 nmol/l)	insufficienza
< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)	carenza

Tabella 1. Concentrazioni di riferimento secondo Endocrine Society Clinical Practice Guideline



## AIFA: consumi in ascesa e prescrizioni poco appropriate

La **vitamina D**, negli ultimi, anni è stata oggetto di pubblicazioni contrastanti rispetto la necessità di supplementazione o meno in caso di ipovitaminosi.

Alcuni studi epidemiologici avevano mostrato una possibile correlazione tra bassi livelli sierici di 25[OH]D e patologie cardiovascolari, disturbi immunitari e disordini metabolici <sup>4, 10</sup>.



Due revisioni sistematiche della letteratura, segnalate sul portale dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), evidenziano quanto segue:

1. la prima, pubblicata nel 2014 su Lancet, aveva analizzato 23 trial clinici concludendo che non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell’assunzione di integratori di vitamina D negli adulti che non presentano rischi specifici di ipovitaminosi<sup>5</sup>;

2. la seconda aveva analizzato 450 studi con l’obiettivo di determinare se vi fosse una relazione inversa tra la concentrazione di calcidiolo e l’insorgenza di varie patologie non muscolo-scheletriche, concludendo che la carenza di vitamina D pare essere un effetto della malattia e non la causa.

Questi dati mostrano la necessità di un **ripensamento critico** delle terapie con vitamine ed integratori, evidenziando che la prescrizione di integratori di vitamina D è **un’area di ricerca ancora aperta** che necessita di **ulteriori studi** che chiariscano l’uso appropriato basato su evidenze scientifiche.



### PRESCRIVIBILITA' VITAMINA D



La **prescrizione a carico del SSN** è limitata alle seguenti condizioni <sup>6</sup>:

#### 1. Trattamento della carenza di vitamina D:

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza.

#### 2. Prevenzione della carenza di vitamina D:

In maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell’inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell’adolescente se l’esposizione solare è insufficiente;

Nelle seguenti condizioni:

- scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

In *figura 3* si riportano i principi attivi presenti in commercio per il trattamento dell’ipovitaminosi. **Resta ferma la consultazione della scheda tecnica, per le indicazioni e avvertenze d’uso di ogni singola molecola ai fini dell’appropriatezza prescrittiva, e per tutti i dettagli tecnici del caso.**

Principio attivo	Forma farmaceutica
Ergocalciferolo (vit. D2)	fiale bevibili e iniettabili: 400.000 UI
Colecalciferolo (vit. D3)	fiale bevibili e iniettabili: 100.000
	ggt: 250 UI/ggt
	flaconi orali: 25.000 UI e 50.000
Calcifediolo (25OH <sub>2</sub> D)	ggt: 5 mcg/ggt
Calcitriolo (1-25(OH) <sub>2</sub> colecalciferolo)	capsule molli: 0,25–0,5 mcg

Fig. 3 Farmaci trattamento ipovitaminosi

Per aumentare la compliance della vitamina D occorre preferire sempre la via orale. Essendo lipofila va somministrata insieme a cibi ricchi di grassi per aumentarne l'assorbimento.

Vi è la possibilità di somministrare alcune formulazioni in boli settimanali o mensili.

## Andamento prescrizioni vitamina D

Dal Rapporto Osmed 2016, il colecalciferolo risulta la prima voce in termini di consumi (DDD/1000 abitanti die) in Italia<sup>7</sup>.

Tabella 10. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2012-2016

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2016	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012
A	<b>Colecalciferolo</b>	104,12	9,18	1	1	1	-	-
B	Acido folico	66,33	5,85	2	2	3	3	3
C	Ramipril	61,28	5,40	3	3	2	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,57	4,63	4	4	4	2	2
C	Atorvastatina	37,75	3,33	5	5	5	4	5
C	Amlodipina	26,69	2,35	6	6	6	5	4
C	Furosemide	24,65	2,17	7	7	7	6	6
A	Metformina	20,54	1,81	8	9	10	10	10
A	Pantoprazolo	20,05	1,77	9	8	9	11	11
H	Levotiroxina	19,62	1,73	10	10	12	8	8
A	Omeprazolo	17,63	1,55	11	11	11	9	9
A	Lansoprazolo	16,57	1,46	12	12	8	7	7
C	Simvastatina	14,73	1,30	13	13	13	12	13
C	Valsartan	14,60	1,29	14	14	14	14	14
C	Nebivololo	14,23	1,25	15	15	16	15	16
C	Rosuvastatina	12,32	1,09	16	17	15	13	12
A	Esomeprazolo	12,25	1,08	17	16	17	17	19
C	Enalapril	10,55	0,93	18	18	18	16	15
C	Valsartan e diuretici	10,54	0,93	19	19	19	18	18
G	Tamsulosina	9,49	0,84	20	21	23	24	24
C	Lercanidipina	9,30	0,82	21	22	22	21	21
C	Bisoprololo	9,25	0,82	22	27	27	32	-
C	Atenololo	9,15	0,81	23	20	21	20	20
C	Telmisartan	8,91	0,79	24	24	24	22	23
J	Amoxicillina e acido clavulanico	8,67	0,76	25	25	25	25	25
C	Irbesartan	8,49	0,75	26	26	26	23	22
C	Olmesartan	8,05	0,71	27	-	-	-	-
C	Nitroglicerina	8,03	0,71	28	23	20	19	17
C	Candesartan	7,97	0,70	29	28	29	27	26
G	Alfuzosina	7,85	0,69	30	-	-	-	-
<b>Totale</b>		<b>652,15</b>	<b>57,50</b>					
<b>Totale DDD A-SSN</b>		<b>1.134,15</b>	<b>100,00</b>					

Nota: dove il rango è assente significa che aveva ranghi inferiori a quelli considerati



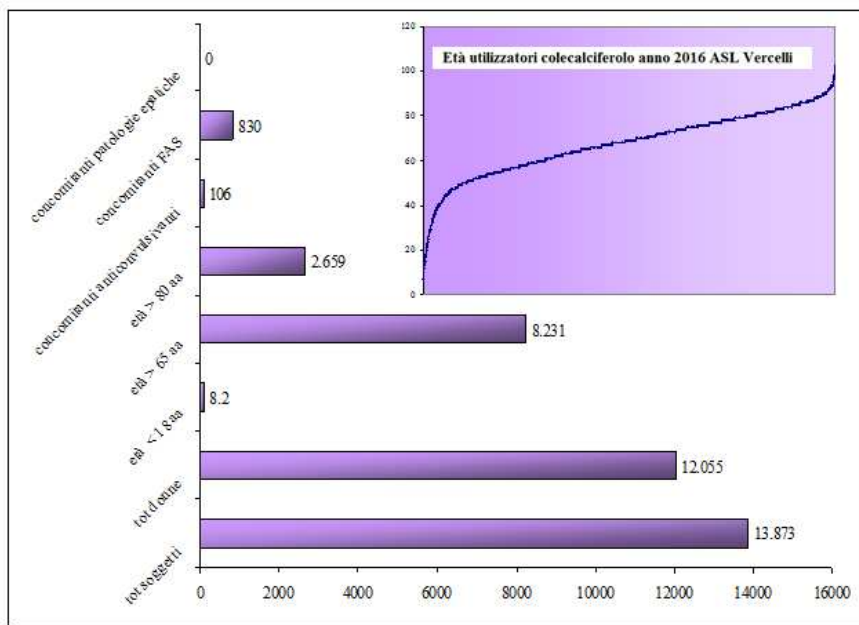
Di seguito si riportano i dati di consumo e spesa convenzionata nell'anno 2016 in Italia, Regione Piemonte ed ASL "VC".

	SPESA NETTA SSN x 1000 AB. RES. / DIE	DDD x 1000 AB. RES. / DIE
ITALIA	€ 2.315,77	106,65
PIEMONTE	€ 2.231,96	99,56
VC	€ 2.789,48	122,56

Fonte dati IQVIA



Nel grafico seguente è riportata la **fotografia delle prescrizioni di vitamina D nell'anno 2016 in ASL Vercelli**. La maggioranza degli utilizzatori è rappresentata da soggetti di sesso femminile (87%). L'età media della popolazione osservata è di 68 anni: solo una piccola percentuale è rappresentata da adolescenti/bambini (0,6%), quasi il 60% dei trattati ha più di 65 anni, mentre il 20% supera gli 80 anni. La percentuale di pazienti in trattamento concomitante con classi farmacologiche che possono determinare una deplezione di vitamina D, e quindi renderne giustificato l'utilizzo come da scheda tecnica, è molto bassa (meno del 7%).



ASL VC



Fonte dati database delle prescrizioni S2I

## ANDAMENTO SEGNALAZIONI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VITAMINA D



Dalla banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci è stato estrapolato l'andamento delle segnalazioni sul colecalciferolo <sup>8</sup>. **L'Italia risulta essere al quarto posto tra le nazioni che hanno avuto più casi di segnalazioni di sospetta reazione avversa al principio attivo in oggetto (Tab. 2)**. A livello generale i distretti maggiormente implicati sono stati il gastrointestinale (12%), disordini generali e condizioni relative al sito di somministrazione (11%), disordini del sistema nervoso (9%), e della pelle e dei tessuti sottocutanei (8%) (Classificazione sulla base del Medical Dictionary for Regulatory Activities - Med-DRA) (Tab. 3). In tabella 4 sono riportati i singoli casi, per gruppo di reazione, stratificati per serietà della reazione avversa segnalata.

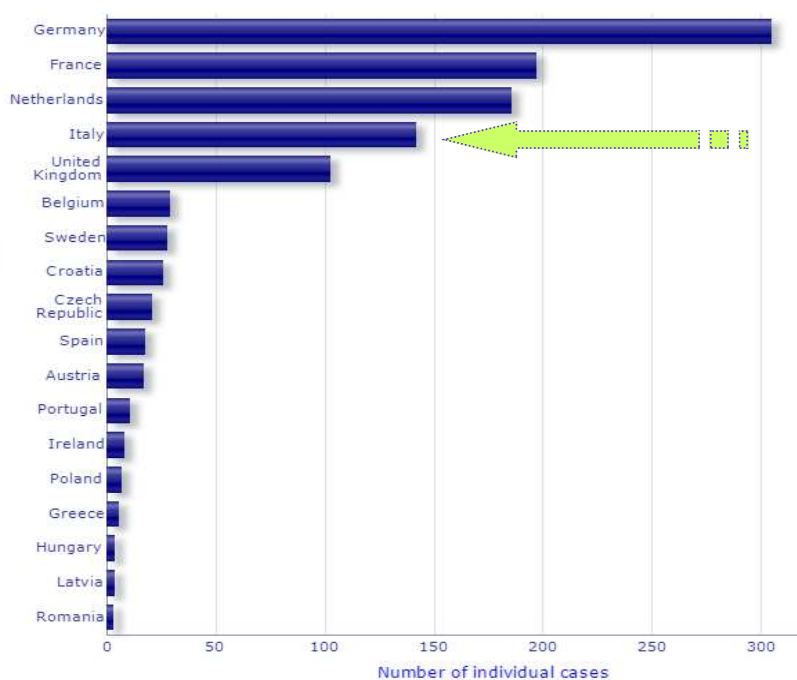
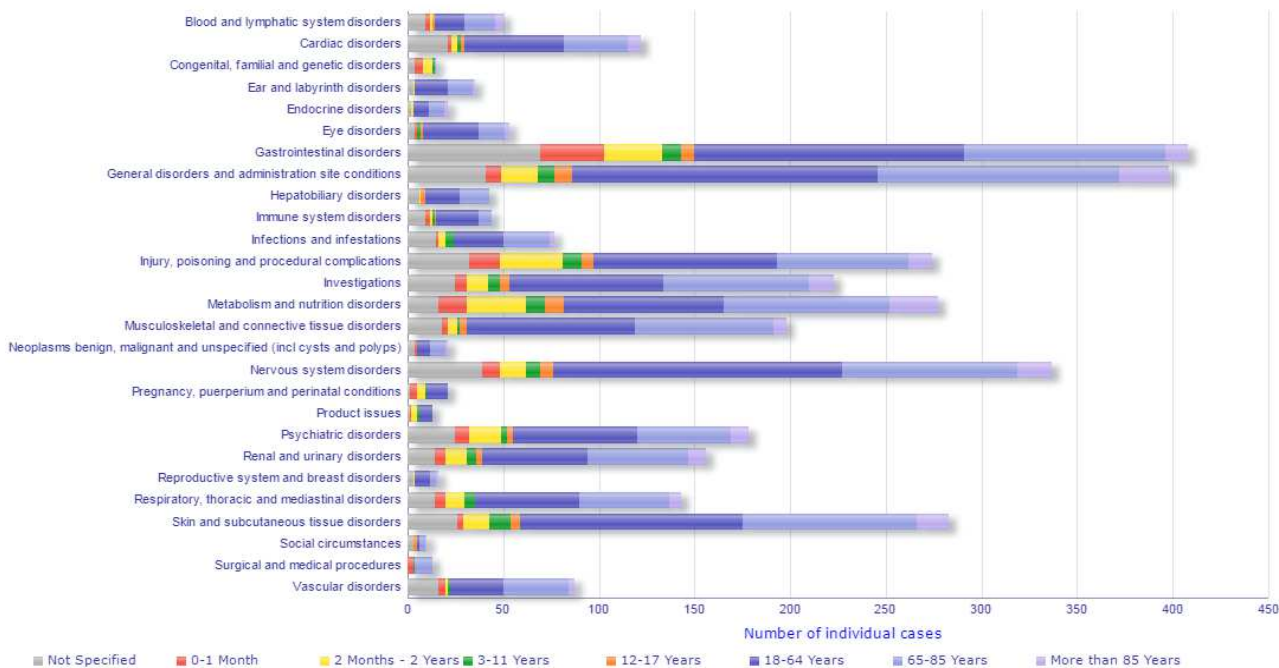
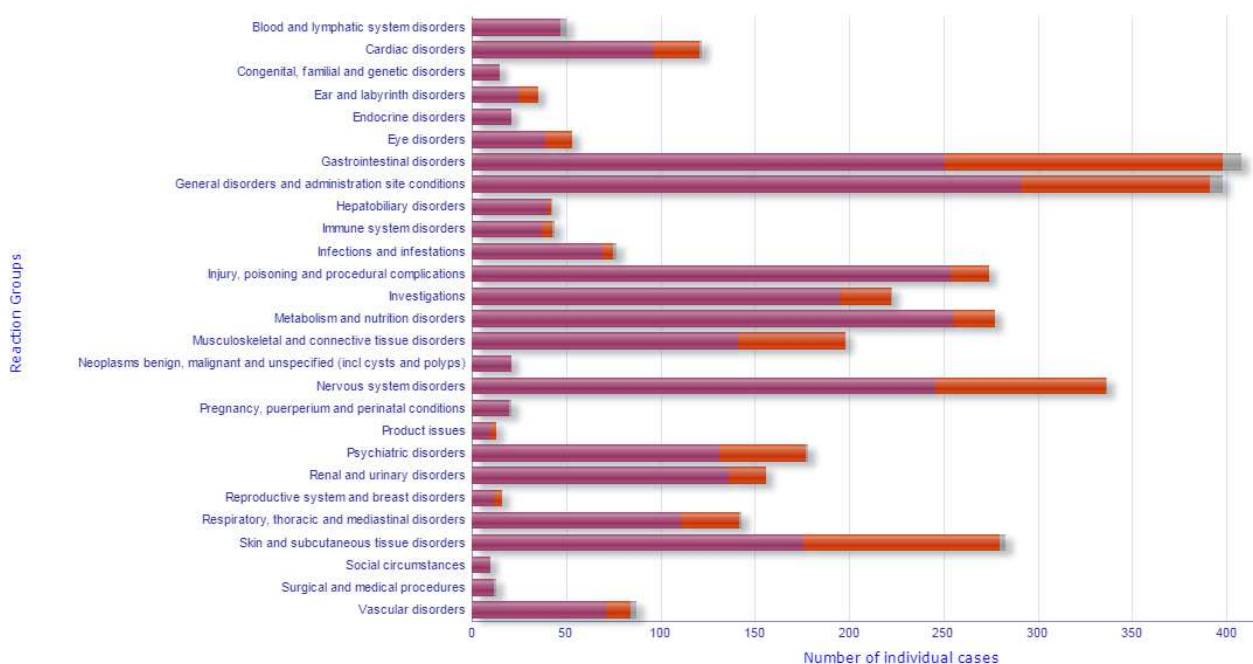


Tabella 2 Banca dati europea delle sospette reazioni avverse

**Tabella 3 Numero di casi individuali per gruppi di reazioni (stratificazione per età)**



**Tabella 4 Numero di casi individuali per gruppi di reazioni (stratificazione per serietà della reazione avversa)**



**BIBLIOGRAFIA**

- Solomon, A.J. & Whitham, R.H. Curr Neurol Neurosci Rep (2010) 10: 389. <https://doi-org.bvs.clas.cineca.it/10.1007/s11910-010-0131-5>
- Haines ST, et al. Vitamin D Supplementation: What’s Known, What to Do, and What’s Needed. Pharmacotherapy 2012; 32(4): 354-382
- Holick MF, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911—1930
- Autier P, et al. Vitamine D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 76-89
- <http://www.aifa.gov.it/content/vitamina-d-secondo-dati-aifa-consumi-ascisa-e-prescrizioni-poco-appropriate>
- Riassunto caratteristiche del prodotto colecalciferolo, tratto da Banca Dati Compendio Farmaceutico Telematico, ultimo accesso del 30.11.2017
- Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2017.
- [http://www.adreports.eu/it/search\\_subst.html#](http://www.adreports.eu/it/search_subst.html#)
- S. Adami et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell’ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo 2011.; 63: 129—147.
- Vitamina D nella pratica clinica. Pacchetti informativi sui farmaci n.1, marzo 2016, Regione Emilia Romagna

## Novità dall'ambito normativo ...



- **NUOVI LEA: PRIME INDICAZIONI OPERATIVE.** Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502

Il DPCM 12.1.2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale - Supplemento n.15, definisce i nuovi LEA e sostituisce integralmente il DPCM 29 novembre 2001. Di seguito si riportano le novità più rilevanti, riguardo alle malattie rare e croniche:

- patologie croniche trasferite nell'elenco delle patologie rare: **miastenia grave (RFG101), sclerosi sistemica (RMO120);**
- patologie rare trasferite nell'elenco delle patologie croniche: **celiachia sprue celiaca (059), celiachia dermatite erpetiforme (059), sindrome di Down (065), sindrome di Klinefelter (066), connettiviti indifferenziate (067);**
- patologie rare presenti nell'elenco nazionale del DM 279/2001, ma escluse dall'elenco delle malattie rare: **sindrome di Kawasaki, favismo;**
- patologie rare presenti nell'elenco regionale (DGR n. 38-15326), escluse dal DPCM 12.1.2017, che vengono ricondotte a nuove codifiche di patologia cronica o rara: **sindrome da carcinoide, malattie neurologiche paraneoplastiche, epidermodisplasia verruciforme** rientrano tutte e tre nell'esenzione 048; **sindrome di Albright** diventa patologia rara (RNG060); **inibitori acquisiti antifattore**, diventa patologia rara (RDG020); **sindrome di SICRET**, già riconosciuta come rara in regione Piemonte, cambia codice (RFO270); **gravi anomalie congenite senza ritardo mentale (RNG111);**
- patologie rare presenti nell'elenco regionale (DGR n. 38-15326) ed escluse dal DPCM 12.1.2017: **patologie infettive e prioniche, insufficienza intestinale cronica benigna;**
- variazioni di codifiche: **ipertensione arteriosa senza danno d'organo (0A31), ipertensione arteriosa con danno d'organo (0031);** malattie cardiache e del circolo polmonare, malattie cerebrovascolari, malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ricomprese in "affezioni del sistema circolatorio", sono codificate con i codici rispettivamente 0A02, 0B02, 0C02;
- nuove patologie cronico-invalidanti: **broncopneumopatia cronica ostruttiva (057), donatori d'organo (058), osteomielite cronica (060), patologie renali croniche (061), rene policistico autosomico dominante (062), endometriosi moderata e grave (063), sindrome da talidomide (064);**
- abrogazione del DM 10.9.1998 relativo all'accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e sostituzione del medesimo con gli allegati 10A, 10B e 10C.

Per ogni altra delucidazione si rimanda al portale web dedicato del Ministero della Salute, di cui al link:

<http://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto>

• **LEGGE 4 AGOSTO 2017, N. 124**

Publicata in G.U. n. 189 del 14.08.2017 la L. 4.8.2017, n. 124 “**Legge annuale per il mercato e la concorrenza**”, di cui si riportano di seguito i punti salienti in ambito farmaceutico:



- **Comma 152:** si obbligano i professionisti iscritti a ordini e collegi a indicare e **comunicare i titoli posseduti e le eventuali specializzazioni**, al fine di assicurare la trasparenza delle informazioni nei confronti dell'utenza.

- **Comma 157:** all'articolo 7 della legge n. 362 dell'8 novembre 1991 sono apportate le seguenti modificazioni:

1) è sostituito il comma 1 con la dizione “Sono titolari dell'esercizio della farmacia privata le persone fisiche, in conformità alle disposizioni vigenti, le società di persone, le società di capitali e le società cooperative a responsabilità limitata”;  
2) si conferma il principio già vigente di incompatibilità della partecipazione alle società con qualsiasi altra attività svolta nel settore della produzione e informazione scientifica del farmaco, si introduce il vincolo di incompatibilità con l'esercizio della professione medica e non viene più citato il riferimento alle attività di intermediazione del farmaco;  
3) al comma 3, ove riportato “*La direzione della farmacia gestita dalla società è affidata ad uno dei soci...omissis*” e al comma 4 ove riportato “*Il direttore, ...omissis.. è sostituito temporaneamente da un altro socio*”, le parole «ad uno dei soci» e «da un altro socio» sono sostituite rispettivamente con le seguenti «a un farmacista in possesso del requisito di idoneità» e «da un farmacista in possesso del requisito di idoneità», come previsto dall'art. 12, L. n. 475/1968;

- **Comma 158:** viene fissato il **tetto per l'ingresso delle società di capitali** indicato in non più del 20% delle farmacie esistenti nel territorio di una regione.

- **Comma 161:** per le farmacie che, nei comuni con popolazione inferiore a 6.600 abitanti, risultino essere soprannumerarie per decremento della popolazione, viene consentito il **trasferimento territoriale** in alcuni comuni della medesima regione.

- **Comma 164:** nuove regole sulla disciplina sulla vendita delle scorte di medicinali per i quali siano intervenute modificazioni del **foglietto illustrativo**. Attualmente AIFA può autorizzare la vendita al pubblico delle scorte, subordinandola alla consegna al cliente, a cura del farmacista, di un foglietto sostitutivo conforme a quello nuovo. Con la nuova previsione invece, nel caso dell'autorizzazione da parte di AIFA, il cittadino ha diritto di scegliere tra il ritiro del nuovo foglietto in formato analogico (cioè, cartaceo) e la ricezione con metodi digitali, senza che da ciò derivino nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

- **comma 165:** le **farmacie potranno essere aperte anche oltre gli orari e i turni stabiliti**, che rappresentano, secondo la nuova norma, il livello minimo di servizio da assicurare. La facoltà di apertura al di fuori di questo ambito è subordinata alla preventiva comunicazione all'autorità sanitaria competente all'ordine provinciale dei farmacisti e all'informazione alla clientela, attraverso cartelli affissi all'esterno dell'esercizio.

Per ogni altra delucidazione si rimanda alla pubblicazione per intero della legge, di cui al link:

<http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2017;124>



S.C. Farmaceutica Territoriale  
Direttore Dott.ssa Alessia Pisterna  
Largo Giusti, 13  
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938  
Fax: 0161-593922  
E-mail:

Hanno collaborato a questo numero:

Dott.ssa Rossana Monciino

Dott.ssa Arealuna Ucciero

Dicembre 2017

Revisione normativa:

Dott.ssa Maddalena Galante

Dott.ssa Roberta Giacometti

