

La complessa interpretazione della NOTA AIFA 96

The complex interpretation of AIFA NOTE 96

Alberto Congia

SIMG delegato provinciale Medio Campidano e Oristano



Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

La complessa interpretazione della NOTA AIFA 96
Rivista SIMG 2024;31 (05):50-51.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT L'interesse crescente nei confronti della vitamina D ha comportato un contestuale aumento della spesa riguardante i farmaci utili nel trattamento e nella prevenzione dell'ipovitaminosi. Dal 2019 AIFA ha regolamentato la rimborsabilità attraverso la nota 96, di cui è stato pubblicato l'ultimo aggiornamento nel febbraio 2023. Attualmente la prescrivibilità a carico del SSN può essere o meno vincolata alla concentrazione ematica di [25(OH)D₃] a seconda della situazione del paziente. Il valore soglia che indica la rimborsabilità è passato da <20 ng/mL (o <50 nmol/L) per tutti previsto nella prima versione della nota, ai tre cutoff attuali <12 ng/mL (o <30 nmol/L), <20 ng/mL (o <50 nmol/L), <30 ng/mL (o <75 nmol/L), che si applicano a seconda dell'anamnesi del paziente. L'ultimo report diffuso da AIFA sui consumi della vitamina D evidenzia un notevole calo delle prescrizioni dalla pubblicazione della nota 96, ma la complessità dei criteri prescrittivi della nota associato alle diverse indicazioni delle linee guida recenti possono creare confusione nei medici prescrittori.

The growing interest in vitamin D has led to a simultaneous increase in drug spending for the treatment and prevention of hypovitaminosis. Since 2019, AIFA has regulated reimbursement through the note 96, the latest update of which was published in February 2023. Currently, prescription by the NHS may or may not be linked to the blood concentration of [25(OH)D₃] depending on of the patient's condition. The threshold value indicating reimbursement has gone from <20 ng/mL (or <50 nmol/L) for all foreseen in the first version of the note, to the three current cutoffs <12 ng/mL (or <30 nmol/L), <20 ng/mL (or <50 nmol/L), <30 ng/mL (or <75 nmol/L) according to the patient's medical history.

The latest report released by AIFA on vitamin D consumption highlights a notable drop in prescriptions since the publication of note 96, but the complexity of the note's prescriptive criteria associated with the different indications suggested by the recent guidelines can create confusion among prescribers.

Parole chiave/Key words: costs, hypovitaminosis D, vitamin D

INTRODUZIONE

La vitamina D è un importante attore in diverse vie metaboliche nel nostro organismo. La sua produzione deriva per la maggior parte dall'esposizione cutanea alla luce solare a partire dal pro-ormone 7-deidrocolesterolo. In quota minore si ha un introito attraverso l'alimentazione. La vitamina D è fortemente liposolubile e le sue concentrazioni ematiche sono esigue. Durante il passaggio epatico viene convertita in 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D₃] o calcifediolo, che risulta essere il metabolita maggiormente presente in circolo. Per que-

ste caratteristiche è universalmente riconosciuto come il parametro biochimico più attendibile per la valutazione della eventuale carenza di vitamina D. Il metabolita attivo è l'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)₂D₃] o calcitriolo, a cui si arriva dopo un ulteriore idrossilazione a livello renale (**Figura 1**). Attraverso l'interazione con specifici recettori a livello nucleare o della superficie cellulare, l'1,25(OH)₂D₃ esercita una cruciale influenza sul metabolismo calcio-fosforo, aumentando l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio, incrementando il riassorbimento tubulare di calcio e fosforo e

interferendo positivamente sulla attività osteoblastica ed osteoclastica. Promuove inoltre la proliferazione di proteine nel tessuto muscolare e il trasporto del calcio nel reticolo sarcoplasmatico per favorirne la contrazione, e contribuisce al controllo della proliferazione cellulare con effetti che si riflettono sul sistema immunitario, sulla cute e su diverse neoplasie.

L'interesse crescente nei confronti della vitamina D e delle possibili implicazioni relative a una sua carenza ha comportato un contemporaneo aumento della spesa riguardante i farmaci utili nel trattamento e nella prevenzione dell'ipovitaminosi. Questa situazione ha portato nel 2019 ad una regolamentazione della prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con l'introduzione della nota 96. Dopo il rilascio, sulla scia del crescente interesse della letteratura scientifica, questa nota ha subito una riformulazione sostanziale che è stata pubblicata poi nel febbraio 2023.

LA ATTUALE NOTA 96

Quest'ultimo aggiornamento della nota AIFA 96 è caratterizzato da un articolato schema di condizioni richieste per valutare l'appropriatezza della prescrizione relativamente a due principi attivi, il colecalciferolo (da solo o in associazione ai sali di calcio) e il calcifediolo, e si riferisce esclusivamente al paziente adulto.

Facendo riferimento alla nuova nota possiamo dire che la prescrizione a carico del SSN può essere o meno vincolata al valore

ematico di $[25(\text{OH})\text{D}_3]$. Più precisamente, la supplementazione a carico del SSN è appropriata a prescindere dalla determinazione del valore di vitamina D in un gruppo limitato di pazienti, che possono essere suddivisi in 4 categorie:

- pazienti istituzionalizzati;
- pazienti a domicilio allettati o con gravi deficit deambulatori;
- donne in gravidanza e allattamento;
- pazienti affetti da osteoporosi che non possono fare terapia remineralizzante.

I primi due gruppi sono frutto delle evidenze che indicano i benefici della supplementazione in quei pazienti con deficit motori che sono a forte rischio di sviluppare una carenza grave. Per questi individui la carenza può essere dovuta alla mancata esposizione alla luce solare e all'atrofia muscolare, considerata universalmente un fattore accelerante il riassorbimento osseo.

Nel caso delle donne in stato di gravidanza o allattamento, è ritenuto che siano a rischio di ipovitaminosi, ed è ormai accettato che la carenza di vitamina D sia deleteria sia sulla madre che sul nascituro; sono invece considerate ampiamente superate le teorie che ponevano il sospetto di aumentato rischio di tossicità. Per tali motivi è generalmente indicata la supplementazione in queste pazienti.

Per quanto riguarda l'ultima categoria, la supplementazione è indicata essendo l'unica terapia di supporto dell'osteoporosi quando la terapia remineralizzante è controindicata (nota 79 AIFA).

In tutti gli altri casi la prescrizione rimborsabile è subordinata al dosaggio ematico della vitamina D.

La prima sostanziale differenza rispetto alla precedente versione della nota che individuava il valore limite per iniziare la supplementazione a concentrazioni ematiche $<20 \text{ ng/mL}$ (o $<50 \text{ nmol/L}$), è che nell'aggiornamento 2023, AIFA indica che l'appropriatezza della prescrizione si basa su tre valori soglia, dove la rimborsabilità viene riconosciuta a seconda dell'anamnesi patologica e farmacologica del paziente.

Il primo sottogruppo riguarda i pazienti con valori sierici $<12 \text{ ng/mL}$ (o $<30 \text{ nmol/L}$) che presentino o meno sintomi riferibili alla carenza di vitamina D.

A tal proposito la nota 96, in accordo con la maggior parte dei lavori in letteratura, precisa chiaramente che il dosaggio ematico di $[25(\text{OH})\text{D}_3]$ non debba essere un esame consigliato come screening routinario nella popolazione generale, ma riservato a chi riferisce sintomi attribuibili ad una carenza di vitamina D, o che possano essere a rischio di ipovitaminosi. I sintomi a cui fa riferimento la nota sono quelli che possono essere indicativi di osteomalacia e sono indicati in **Tabella 1**. Nonostante queste premesse, la nota 96 comunque prevede la prescrizione in classe A anche per i pazienti asintomatici con riscontro occasionale di carenza vitaminica. Le evidenze più recenti ci dicono, che sotto questo valore soglia non ci sia una condizione di malattia, ma si parla in

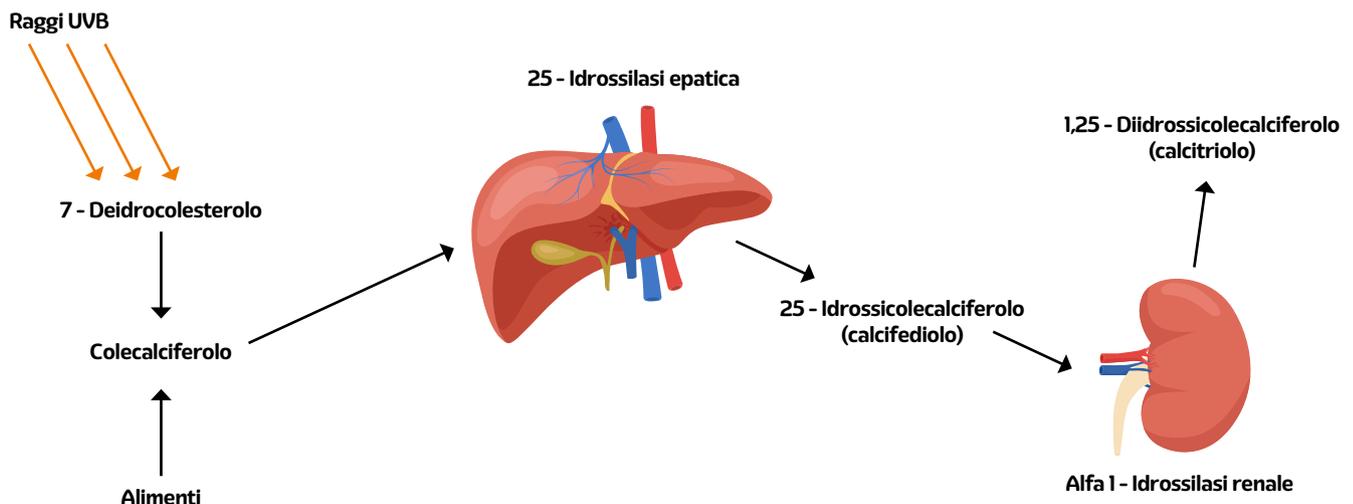


Figura 1 - Sintesi e metabolismo della vitamina D

Tabella 1 - Sintomi suggestivi di ipovitaminosi D

Dolenza 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
Propensione alle cadute immotivate

questo caso di una diminuita salute muscoloscheletrica. L'integrazione in questi pazienti non ha dimostrato un'effettiva diminuzione del rischio fratturativo. Il dosaggio ematico dovrebbe essere rivalutato a 3 mesi e la terapia in questi casi andrebbe sospesa alla scomparsa dei sin-

tomi. Solo in caso di ricomparsa dei sintomi iniziali è da valutare l'opportunità di una terapia di mantenimento.

Il secondo gruppo riguarda i pazienti con valori <20 ng/mL (o <50 nmol/L), vincollando la prescrizione alla contemporanea presenza di una condizione patologica

che influenzi l'assorbimento della vitamina D ovvero dalla concomitante assunzione di terapia di lunga durata, che possa influenzarne il metabolismo. Per queste categorie di pazienti quindi i criteri di rimborsabilità sono invariati rispetto alla precedente versione della nota.

Ci sono diverse patologie che possono comportare una riduzione dell'assorbimento di vitamina D. Analizzando la letteratura sono considerati a rischio i pazienti con malattia croniche intestinali (MICI, celiachia, pregressi interventi di by-pass gastrico), per un possibile ridotto assorbimento intestinale.

Anche l'obesità è considerata un fattore di rischio per ipovitaminosi per la possibilità di un sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo con conseguente riduzione della sua biodisponibilità, essendo tale vitamina altamente liposolubile. Anche i pazienti oncologici vengono considerati a rischio di ipovitaminosi, soprattutto nei casi di tumore al polmone, al seno e al colon.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica e insufficienza epatica si assiste ad una diminuita sintesi della vitamina D e per questo motivo anche queste patologie devono essere prese in considerazione come fattori di rischio per ipovitaminosi. Riguardo le terapie croniche che possono interferire con il metabolismo della vitamina D, tra le principali ci sono antiepilettici, glucocorticoidi, antivirali per la terapia dell'AIDS, farmaci antirigetto, antifungini e la colestiramina. I meccanismi farmacologici alla base dell'interferenza riguardano principalmente un possibile ridotto assorbimento intestinale o un aumento del suo catabolismo. Una panoramica riassuntiva delle condizioni che comportano un'alterazione del metabolismo della vitamina D è indicata in **Tabella 2**. In tutti questi pazienti la terapia è da proseguire con dose di mantenimento fino a che persistono le condizioni di malassorbimento o le terapie interferenti con il metabolismo della vitamina D.

Infine, nell'aggiornamento 2023, AIFA ha stabilito anche che possa essere prescritta a carico del SSN l'integrazione di vitamina D in alcuni pazienti con un valore sierico <30 ng/mL (o <75 nmol/L), aumentando quindi il cutoff rispetto alla prima versione della nota 96. Si tratta dei pazienti con osteoporosi o altre osteopatie accertate, candidati ad una terapia remineralizzante. In questi pazienti la correzione dei livelli sierici di vitamina D dovrebbe essere preliminare all'inizio della terapia stessa. Sempre in questo gruppo sono inseriti i

Tabella 2 - Condizioni e terapie interferenti con il metabolismo della vitamina D

Popolazioni a rischio di ipovitaminosi D	Farmaci interferenti con metabolismo e assorbimento della vitamina D
Età ≥ 75 anni	Antiepilettici
Soggetti istituzionalizzati o condizioni associate ad un'esposizione solare inadeguata	Glucocorticoidi
Obesità	Antiretrovirali per AIDS
Gravidanza e allattamento	Antimicotici
Dieta vegana	Colestiramina
Anoressia	Orlistat
Insufficienza renale cronica	
Cancro (in particolare mammella, prostata, colon)	
Diabete mellito di tipo 2	
Malattie infiammatorie croniche intestinali	
Chirurgia bariatrica	
Fibrosi cistica	

pazienti in cui è stato riscontrato un iperparatiroidismo, primario o secondario. La prescrizione terapia con vitamina D per questi soggetti è da considerare rimborsabile per tutta la durata della terapia della malattia di base.

CONCLUSIONI

Alla luce di tutto questo è evidente che per valutare correttamente la prescrivibilità della supplementazione della vitamina D attualmente è richiesta una valutazione su più livelli del paziente.

La complessità dell'interpretazione della nota è aumentata anche per alcune differenze che ci sono con le indicazioni presenti nelle recenti linee guida per la terapia con vitamina D. Nelle ultime linee guida SIOMMMS 2022 infatti la terapia sostitutiva è indicata a prescindere dalla concentrazione ematica di $[25(OH)D_3]$ sia nei pazienti con rischio ipovitaminosi (Tabella 2) che nei pazienti in terapia per osteopatia. Il motivo alla base di questa indicazione è che tutti i trials per le terapie di questo tipo sono stati condotti con l'associazione della terapia remineralizzante e la vitamina D.

Il valore sierico di 30 ng/mL (o 75 nmol/L) è considerato quindi il target terapeutico, ma non un vincolo alla supplementazione. Inoltre, riguardo alla determinazione dei valori ematici di $[25(OH)D_3]$, è necessario tenere conto della variabilità che attualmente esiste tra le metodiche e i

range di normalità che vengono usati nei laboratori. Questo limite rende difficile il monitoraggio dell'ipovitaminosi e dell'eventuale supplementazione, complicando la corretta applicazione della nota.

L'ultimo report che AIFA ha diffuso sui consumi della vitamina D evidenzia un notevole calo delle prescrizioni dalla pubblicazione della nota 96.

A questo risultato potrebbe corrispondere però un paradossale peggioramento dell'appropriatezza prescrittiva, in quanto l'aspecificità dei sintomi attribuiti alla carenza vitaminica potrebbe comportare un incremento dei dosaggi e prescrizioni improprie di vitamina D, mentre molti pazienti che dovrebbero ricevere la prescrizione secondo le linee guida più recenti, potrebbero incorrere in una mancata supplementazione o in una precoce interruzione della stessa.

Bibliografia

1. Nota 96 AIFA <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf>
2. Allegato 1 nota 96 AIFA <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96-all-1.pdf>
3. Nota 96 - Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla Vitamina D https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847405/NOTA_96_47messi_21.12.2023.pdf
4. Adami S, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011;63:129-47
5. Bertoldo F, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients* 2022;14:4148
6. LeBoff MS, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309
7. Bertoldo F, et al. Proposta per la refertazione della determinazione della vitamina D. Documento di consenso intersocietario SIBIOC, ELAS, SIOMMMS, GIBIS, AME, SIR, SIMI, ORTOMED. <https://www.siomms.it/wp-content/uploads/2024/04/Doc-consenso-vitamina-D.pdf>
8. Degli Esposti L, et al. The potential impact of inducing a restriction in reimbursement criteria on vitamin D supplementation in osteoporotic patients with or without fractures. *Nutrients* 2022;14:1877
9. Cesareo R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018;10:546