

Quanto è utile la misura della vitamina D?

Ruggero Dittadi

già UOC Medicina di laboratorio, Ospedale dell'Angelo, ULSS3 Serenissima, Mestre (VE)

È esperienza comune il riscontro dell'incremento costante delle prescrizioni per la misura della vitamina D avvenuto negli ultimi anni. In mancanza di dati ufficiali in ambito italiano, in letteratura esistono diversi studi che riportano incrementi significativi nel primo quindicennio degli anni 2000 [1]. La maggior parte degli studi riportano anche un elevato numero di inutili ripetizioni nello stesso paziente. Sembra inoltre che la maggioranza dei test prescritti e il maggiore incremento siano legati alle richieste dei medici di medicina generale.

Le analisi di mercato prevedono una ulteriore crescita, con un tasso che dal 6,9% per anno fino al 2023, dovrebbe salire ad oltre l'8% annuo negli anni dal 2024 al 2031 [2].

Dato che teoricamente le determinazioni vengono eseguite per stabilire il raggiungimento di livelli adeguati in circolo, dovremmo innanzitutto chiederci quali siano questi valori e quanto sia realmente indispensabile la supplementazione di vitamina D.

Sono stati effettuati una miriade di studi osservazionali, ma relativamente poche valutazioni randomizzate. Fra queste le più note, i cui risultati sono usciti negli ultimi anni, sono lo studio statunitense VITAL [3,4], lo studio neozelandese ViDA [5] e quello europeo DO-HEALTH [6]. In particolare, nel primo 26000 soggetti sono stati seguiti per una mediana di 5,3 anni e randomizzati per assunzione vitamina D e placebo. Dalle analisi non sono emersi benefici della supplementazione, nemmeno relativamente ad aspetti specifici, come cadute e fratture. Un recente *Consensus Statement* fa emergere effetti positivi sulla riduzione delle fratture nella popolazione anziana, ma solo combinando supplementazione di vitamina D con calcio, ed evidenzia inoltre come sia sufficiente raggiungere il livello di 50 nmol/L [7].

È pur vero, d'altra parte, che successive revisioni hanno mostrato anche per questi studi alcune limitazioni [8]. Nello studio VITAL, per esempio, i partecipanti non sono stati arruolati sulla base della carenza di vitamina D o della presenza di bassa massa ossea o osteoporosi, e quindi probabilmente per molti soggetti non ci si sarebbe comunque dovuto aspettare un beneficio da parte della supplementazione.

E infatti una recente rassegna suggerisce come sia importante l'attivazione di studi effettuati utilizzando le metodologie di determinazione meglio standardizzate e soprattutto con il reclutamento di soli pazienti con carenza di vitamina D [9].

È tuttavia evidente che un uso indiscriminato della supplementazione non sia appropriato.

Per contro invece l'utilizzo di vitamina D come integratore è esploso negli ultimi anni, con un significativo aggravio al SSN. Per questo AIFA è intervenuta nell'ottobre 2019 con una determina, la Nota 96 [10], poi modificata con un aggiornamento all'inizio del 2023 [11], che ha stabilito dei paletti nella prescrizione di Colecalciferolo, Colecalciferolo/Sali di Calcio, Calcifediolo a carico del SSN. Dopo l'emissione della nota 96, la spesa dei farmaci in nota è diminuita, e nei primi 39 mesi di applicazione si registra complessivamente una diminuzione dei consumi e della spesa dei farmaci in nota di circa il 12% (113 milioni di risparmio in termini assoluti) rispetto ai periodi precedenti. Negli ultimi sette mesi seguenti l'uscita dell'aggiornamento della nota il risparmio è risultato di 4,1 milioni di euro per mese.

Invece, parallelamente all'incremento degli esami, anche la spesa per la determinazione della vitamina D, misurata generalmente sulla base del costo dei rimborsi o dei tariffari nazionali, sta ovviamente crescendo [1] e sembra fuori controllo, raggiungendo la quota annuale di 64 milioni di euro in Australia e di 130 milioni di euro nel Regno Unito [12]. Da considerare che la spesa rilevata in Australia già oltre una decina di anni fa era quantificata in una percentuale dello 0,07% del totale della spesa sanitaria di quello stato [13,14]. Ma quanto appropriate sono le richieste di determinazione della vitamina D?

Da un'analisi del numero di test non necessari di Vitamina D richiesti in ambito di assistenza primaria risultano percentuali che vanno da quasi il 40% fino al 90% [15].

In alcuni di questi studi si è operato anche un qualche tipo di strategia di riduzione, che ha portato a diminuzioni altrettanto variabili.

Uno studio australiano ha valutato la riduzione del numero di test dopo l'introduzione di nuovi e più restrittivi criteri di prescrizione del *Medicare Benefits Schedule* [servizi sovvenzionati dal governo]. I nuovi criteri hanno dimezzato la frequenza dei test, ma la appropriatezza di queste richieste non sembrava modificarsi. Infatti, le percentuali di pazienti con carenze di vitamina non sono aumentate al ridursi delle prescrizioni complessive [14].

In un altro lavoro [16] si rileva che il costo delle determinazioni vede una drastica riduzione con l'introduzione di nuovi criteri di rimborso, ma riprende rapidamente a salire. Facendo concludere agli autori che linee guida, attività educazionali e di *audit* hanno mancato il loro obiettivo.

In un grande centro di cure primarie statunitense oltre 2 milioni di persone sono state seguite per 3 anni, prima e dopo interventi educazionali e inserimento di *alert* elettronici nel software ambulatoriale. In particolare, dopo l'intervento sui supporti software si è riscontrata una diminuzione significativa delle richieste, soprattutto di quelle non appropriate [17].

Complessivamente, sembra che il semplice intervento normativo, mediante diffusione di linee guida e altre indicazioni, non sia sufficiente per ridurre le prescrizioni. Più efficace l'intervento con *alert* informatici, in particolare grazie a rigidi blocchi della prescrizione in mancanza di motivazioni adeguate.

Esistono inoltre proposte di tipologie di questionari, anche auto-somministrati, come strumento per individuare uno status di carenza vitaminica [18,19]. Le correlazioni con le concentrazioni della Vitamina D sono modeste o da determinare su una più ampia popolazione, ma si tratterebbe comunque di strumenti semplici e a basso costo, potenzialmente utili per un primo screening e per ridurre quindi la richiesta della determinazione in laboratorio.

Si deve concludere che è difficile confrontare i diversi studi, dato che vengono applicati diversi criteri e le stesse linee guida differiscono significativamente. Sono inoltre diverse le modalità di intervento rivolte alla riduzione delle richieste, e le modalità di valutazione dei risultati. Quindi, sebbene sia indiscutibile l'utilità della misura della vitamina D, è evidente che moltissime determinazioni potrebbero essere evitate, ma allo stato attuale è molto difficile stabilire con precisione la reale percentuale di inappropriatezza della richiesta. Sembra tuttavia che la maggior parte delle richieste incongrue sia dovuto all'utilizzo come screening e al numero eccessivo di ripetizioni per controllo.

Nell'ultima linea guida proposta dalla SIOMMMS [20] si afferma fra l'altro:

- di non effettuare lo screening estensivo dei livelli di vitamina D
- che non c'è prova che sia raccomandabile misurarla nei soggetti a rischio di ipovitaminosi, né per stabilire la posologia o predire la tossicità durante l'integrazione
- che, in particolare, i pazienti candidati al trattamento farmacologico per fragilità scheletrica vanno trattati a prescindere dalle concentrazioni di vitamina D.

Va anche ricordato che la tuttora carente armonizzazione dei metodi di determinazione e la non omogeneità della refertazione contribuiscono ad ostacolare l'utilità clinica, riflettendosi sull'adeguatezza dei limiti decisionali suggeriti [21].

Si ricorda che è stato recentemente pubblicato su alcune riviste del settore un nuovo Documento di indirizzo [22,23], frutto della collaborazione di diverse Società Scientifiche, sia cliniche che di laboratorio, che va ad aggiornare quello uscito nel 2020 [24]. Questo documento riassume le più recenti indicazioni per una più corretta prescrizione della misura della vitamina D e propone una diversa modalità di refertazione. I valori decisionali più aderenti alle evidenze cliniche potrebbero, sia pure indirettamente, favorire anche una riduzione delle richieste non necessarie, avviando auspicabilmente un circolo virtuoso.

BIBLIOGRAFIA

1. **Rockwell M, Kraak V, Hulver M, et al.** Clinical Management of Low Vitamin D: A Scoping Review of Physicians' Practices. *Nutrients* 2018;10:493
2. <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/vitamin-d-testing-market.asp> (ultimo accesso: 6 luglio 2024)
3. **LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al.** Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309
4. **Cummings SR, Rosen C.** VITAL Findings - A decisive verdict on vitamin D supplementation. *New Engl J Med* 2022; 387:368-70
5. **Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, et al.** Effect of monthly high dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:438-47
6. **Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al.** DOHEALTH Research Group. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1855-68
7. **Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al.** Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine.* 2023;79:31-44
8. **Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al.** Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev* 2024;45:625-54
9. **Cavalier E, Makris K, Heijboer AC, et al.** Vitamin D: analytical advances, clinical impact, and ongoing debates on health perspectives. *Clin Chem.* 2024;70:1104-21
10. Istituzione della Nota AIFA 96. Determinazione n. 1533/ 2019. *Gazzetta Ufficiale* 252, 26 ottobre 2019
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). NOTA 96 per la prescrizione di farmaci a base di vitamina D. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf> (ultimo accesso: 11 aprile 2024)
12. **Singer AG, McChesney C.** Reduce unnecessary routine vitamin D testing. *Can Fam Physician* 2023;69:620-2
13. **Bilinski, K.; Boyages, S.** Evidence of overtesting for vitamin D in Australia: An analysis of 4.5 years of Medicare benefits schedule (MBS) data. *Br Med J* 2013;3:e002955
14. **Gonzalez-Chica D, Stocks N.** Changes to the frequency and appropriateness of vitamin D testing after the introduction of new Medicare criteria for rebates in Australian general practice: evidence from 1.5 million patients in the NPS Medicine Insight database. *BMJ Open* 2019;9:e024797
15. **Breth-Petersen M, Bell K, Pickles K, et al.** Health, financial and environmental impacts of unnecessary vitamin D testing: a triple bottom line assessment adapted for healthcare. *BMJ Open* 2022;12:e056997
16. **Gordon L, Waterhouse M, Reid IR, et al.** The vitamin D testing rate is again rising, despite new MBS testing criteria. *Med J Aust* 2020; 213:155-155
17. **Petrilli CM, Henderson J, Keedy JM, et al.** Reducing Unnecessary Vitamin D Screening in an Academic Health System: What Works and When. *Am J Med* 2018;131:1444-48
18. **Annweiler C, Kabeshova A, Callens A, et al.** Self-administered Vitamin D Status Predictor: Older adults are able to use a self-questionnaire for evaluating their vitamin D status. *PLoS ONE* 2017;12:e0186578
19. **De Giuseppe R, Tomasinelli CE, Cena H, et al.** Development of a Short Questionnaire for the Screening for Vitamin D Deficiency in Italian Adults: The EVIDENCE-Q Project. *Nutrients* 2022;14:1772
20. **Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, 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
21. **Briggs LE, Whitewood JK, Williams EL.** Analytical variation concerning total 25-hydroxyvitamin D measurement, where are we now? A DEQAS review of current assay performance *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023;231:106328
22. **Bertoldo F, Cianferotti L, Colao A, et al.** Proposal for the reporting of vitamin D determination. Intersociety Consensus Document from SIBioC, ELAS, SIOMMMS, SIE, GIBIS, AME, SIR, SIMI, ORTOMED. *Biochim Clin* 2024;48
23. **Bertoldo F, Cianferotti L, Colao A, et al.** Proposta per la refertazione della determinazione della vitamina D. Documento di consenso intersocietario SIBioC, ELAS Italia, SIOMMMS, SIE, GIBIS, AME, SIR, SIMI, ORTOMED. *Ligandassay* 2024;29:13-21
24. **Dittadi R, Corbetta S, Banfi G, et al.** Documento congiunto di SIBIOc, della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), della Sezione Italiana della European Ligand Assay Society (ELAS), e della Associazione Medici Endocrinologi (AME) relativo alla nota AIFA 96 sulla prescrivibilità dei farmaci per la carenza di Vitamina D, e raccomandazioni per la refertazione. *Biochim Clin* 2020;44:400-6

Per corrispondenza:

Dott. Ruggero Dittadi

già UOC Medicina di laboratorio

Ospedale dell'Angelo – ULSS3 Serenissima

Via Paccagnella 11

30174 – Mestre (VE)

Tel.: 340 3212194

e-mail: rogegru@gmail.com