



**COMMISSIONE REGIONALE
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA - CRAT**

VERBALE RIUNIONE

RIUNIONE DEL 03 LUGLIO 2018

INIZIO: ORE 14,00

TERMINE: ORE 17,00

I. Ordine del giorno

Riunione convocata dal Dirigente PF Assistenza farmaceutica il giorno 03 luglio alle ore 14, presso l'Aula Biblioteca, VI° piano del Palazzo Rossini – Regione Marche – Ancona, con il seguente ordine del giorno:

1. Approvazione verbale del 08-05-2018;
2. Valutazione farmaci (vedi elenco allegato);
3. Monitoraggio spesa farmaceutica;
4. Uso appropriato della vitamina D;
5. position paper dell'AIFA 2018 biosimilari;
6. Varie ed eventuali.

II. Presenti

Tabella con le presenze e assenze

	Componenti	Funzioni	
1	Dott.ssa Lucia Di Furia	Direttore ARS Marche	ASSENTE
2	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord	PRESENTE
3	Dott. Marco Candela	Internista AV2	PRESENTE
4	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	ASSENTE
5	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	PRESENTE
6	Dott. Marco Dolci	PLS	PRESENTE
7	Dott. Marco Fabretti	MMG	PRESENTE
8	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2	PRESENTE
9	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	ASSENTE
10	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	PRESENTE
11	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AOUAN	PRESENTE
12	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	PRESENTE
13	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	ASSENTE
14	Dott. Luigi Patregnani	PF/AF ARS Marche	PRESENTE
15	Dott.ssa Maria Giulia Marino	Farmacista AV3	PRESENTE
16	Dott.ssa Tiziana Principi	Anestesista AV5	PRESENTE
17	Dott. Giuseppe Pelliccioni	Neurologo INRCA	PRESENTE
18	Dott.ssa Simona Magi	Farmacologa UNIVPM	PRESENTE
19	Dott. Stefano Sagratella	Farmacista ASUR	PRESENTE
20	Dott. Lorenzo Tartagni	Pediatra AO Marche Nord	PRESENTE

III. Attività previste all'OdG

1. Si approva il verbale del 08-05-2018.

2. Valutazione farmaci

In allegato le decisioni assunte dalla CRAT.

3. Riguardo il monitoraggio della spesa farmaceutica regionale, il Dott. Patregnani ha illustrato le criticità presenti, sottolineando lo sforamento presente soprattutto per quella ospedaliera.

- 4. Dopo discussione si condivide il documento “Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori: Supplementi di vit. D) Per ora solo in casi selezionati” n. 129-130/2017 che si allega.**
- 5. Per la position paper sui biosimilari la CRAT recepisce la nuova posizione dell’AIFA e propone di divulgarla a tutti gli operatori sanitari.**
- 6. La CRAT prende atto dell’introduzione in commercio di BUSETTE - specialità medicinale commercializzato da Sandoz e a base del principio attivo buprenorfina, principio attivo già inserito nel PTOR.**

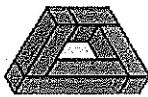


CRAT



03-lug-18

QUALIFICA	NOME E COGNOME	AZIENDA	TELEFONO	CELLULARE	MAIL	FIRMA
Presidente	Dott. ssa Lucia Di Furia	Direttore ARS Marche			lucia.difuria@regione.amrche.it	
Componente	Dott. Marco Candela	Internista AV2	0732707235	3398322859	marco.candela@sanita.marche.it	Marco Candela
Componente	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	0733823267	3459058591	ricentu@tin.it	
Componente	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	0718003284	3479545439	a.cherubini@inrca.it	
Componente	Dott. Marco Dolci	PLS	0733771734	335 6683192	marc.dolci@tiscali.it	
Componente	Dott. Marco Fabretti	MMG	0712070636	327 5766150	fabretti.marco@gmail.com	
Componente	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2		3386197067	eleonora.guerrini@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	0721882800	338 4853949	giovanni.guidi@sanita.marche.it	
Componente	Dott.ssa Simona Magi	Farmacologa UNIVOP-AOUAN			s.magi@univpm.it	Simona Magi
Componente	Dott.ssa Giulia Maria Marino	Farmacista AV3			giuliamaria.marino@sanita.marche.it	Giulia Marino
Componente	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	0736358358	339 6229445	isidoro.mazzoni@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AOUAN	0715964583	33959373557	vincenzo.moretti@ospedalirunivpm.it	
Componente	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	07179092292	3398224573	paolo.pedrolli@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Giuseppe Pelliccioni	Neurologo INRCA	0718203515	3470410612	g.pelliccioni@inrca.it	
Componente	Dott.ssa Tiziana Principi	Anestesia Ranimazione AV5			tiziana.principi@sanita.marche.it	
Componente	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	0721882756	338 6897824	anna.resta@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Luigi Patregnani	PF / Af ARS Marche	0718064082	3476296006	luigi.patregnani@regione.marche.it	
Componente	Dott. Stefano Sagratella	Farmacista ASUR			stefano.sagratella@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Lorenzo Tartagni	Pediatra AO Marche Nord			lorenzo.tartagni@ospedalimarchenord.it	
Componente	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord		3391326435	stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it	



AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Il Direttore

Regione Marche



0006254|11/07/2018
|R_MARCHE|ARS|ARS|P

Al D.G. ASUR Marche - Dott. Alessandro Marini

Al D.G. AOU Ospedali riuniti Ancona - Dott. Michele Caporossi

Al D.G. Ospedali riuniti Marche Nord - Dott.ssa Maria Capalbo

Al D.G. I.N.R.C.A - Dott. Gianni Genga.

e, p.c. Al Dir. del Dipartimento del Farmaco ASUR - Dott. Stefano Sagratella

Ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici Territoriali e Ospedalieri

LORO SEDI

OGGETTO: POSITION PAPER AIFA SUI BIOSIMILARI

Si comunica che la CRAT, durante la seduta del 03/07/2018, ha recepito e condiviso la position paper dell'AIFA sull'utilizzo dei biosimilari, pubblicato 27/03/2018.

Nel documento "l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura".

"Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale".

Nella Regione Marche il maggior utilizzo dei biosimilari potrebbe determinare una significativa riduzione dei costi, pertanto, si invitano le SS.LL. ad informare tutti gli operatori sanitari del documento AIFA, nonché a dare seguito all'applicazione della DGR 963/2017.

Si coglie l'occasione per inviare cordiali saluti.

Il Dirigente della Posizione di funzione
Assistenza Farmaceutica
(Dott. Luigi Patregnani)

Il Direttore
(Dr.ssa Lucia Di Furia)

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs n. 82/2005 s.m.i. e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa

VALUTAZIONE FARMACI

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOTE	DECISIONE DELLA COMMISSIONE
LINOCITI T ALLOGENICI	ZALMOXIS	FARMACO SOTTOPOSTO A REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	ZAVICEFTA	PER LA PRESCRIZIONE DEL FARMACO SI NECESSITA DI UNA RICHIESTA MOTIVATA OBBLIGATORIA E SI INVITA AD ACCOMPAGNARLA CON ANTIBIOGRAMMA	INSERIMENTO IN PTOR
CEFTAROLINA FOSAMIL	ZINFORO	FARMACO ACCOMPAGNATO DA SCHEDA DI PRESCRIZIONE CARTACEA PRESENTE IN G.U.	INSERIMENTO IN PTOR
LEUPRORELINA ACETATP	ELIGARD	GIA' PRESENTE IN PTOR, SI APPROVA NUOVA INDICAZIONE	INSERIMENTO IN PTOR
CRIZOTINIB	XALKORI	GIA' PRESENTE IN PTOR, SI APPROVA NUOVA INDICAZIONE. FARMACO CON REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
LENALIDOMIDE	REVLIMID	GIA' PRESENTE IN PTOR, SI APPROVA NUOVA INDICAZIONE. FARMACO CON REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
ADALIMUMAB	HUMIRA	GIA' PRESENTE IN PTOR, SI APPROVA NUOVA INDICAZIONE ACCOMPAGNATO DA PT REGIONALE	INSERIMENTO IN PTOR
1g di unguento contiene 100 mg di estratto (come estratto secco, raffinato) di Camellia sinensis (L.) O. Kuntze, folium (tè verde foglie) (24-56:1), corrispondente a: 55-72 mg di (-)-epigallocatechina gallato. Primo solvente di estrazione: acqua	VEREGEN 10% UNGUENTO	FARMACO ACCOMPAGNATO DA PT AIFA. IL FARMACO E' IN DISTRIBUZIONE DIRETTA FINO A QUANDO NON SARA'DISPONIBILE IN DPC	INSERIMENTO IN PTOR
LENALIDOMIDE	REVLIMID	GIA' PRESENTE IN PTOR, SI APPROVA NUOVA INDICAZIONE. FARMACO CON REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Supplementi di vit. D? Per ora solo in casi selezionati

Domanda Un basso stato vitaminico D si associa a note patologie ossee, ma anche a una quantità di altre patologie e a maggior mortalità. Ciò ha fatto raccomandare supplementi di vit. D per raggiungere livelli *ottimali*, e fiorire un ricco mercato di farmaci, integratori, misurazioni. C'è conferma dalle prove?

n. 129-130/2017

La vit. D ha ruolo chiave nella struttura ossea. Da anni suscita crescente interesse, perché ricerche (non randomizzate) mostrano associazioni tra suoi bassi livelli nel sangue^a e rischi aumentati di cancro, malattie cardiovascolari/CV, del sistema nervoso, diabete, infezioni e morte. Le **ricerche randomizzate**, però, possono fornire risultati più credibili, controllando tutti gli effetti confondenti, poiché il rapporto tra vit. D nel sangue e salute è influenzato da molti fattori: stagionalità, latitudine, età, sesso, adiposità, fumo, attività fisica, dieta, farmaci e altri fattori non noti.

La lista di patologie associate a bassa vit. D ha continuato a crescere e Società specialistiche come l'International Osteoporosis Foundation/IOF, nonché otto Società italiane¹, propongono **valori ottimali tra 30 e 50 ng/ml^b** di vit. D, che farebbero classificare l'**80%** della popolazione in stato di "insufficienza" (sotto 30 ng/ml, di cui definiscono già **deficienza** la quota sotto 20)². Prima di accettare questa conclusione, i risultati delle ricerche osservative vanno confermati da ricerche di disegno più valido, randomizzate controllate (d'ora in poi: RCT), che eliminano l'influenza di fattori confondenti mal misurati, mal corretti o non noti.

Vit. D? Per ora solo in casi selezionati



Dott. G. Sampaolo, MMG Referente Rete Formazione AV2 per la MG - Osimo AN

Vit. D e patologie: revisione sistematica di RCT³ Questa revisione tiene conto di tutti gli RCT già pubblicati. In totale comprende ~100.000 partecipanti, trattati con supplementi di vit. D a varie dosi, più alte nei RCT più recenti. Escludendo il grande RCT WHI, nei 3/4 degli altri i livelli raggiunti con supplementi erano 30 ng/ml o più.

La Tabella 1 mostra che nella prevenzione di malattie o morti CV i risultati dei RCT sono nulli.

Inoltre in quasi tutti i RCT i supplementi non hanno influenzato i livelli nel sangue di grassi aterogeni, né indicatori d'infiammazione come proteina C-reattiva

Tab. 1 - Metanalisi dei RCT su supplementi di vit. D ed esiti non scheletrici^{1,1}, modif.

RCT n.	n. partecip. (arrotond.)	Durata anni	Esiti supplem. (rosso= in tendenza vit. D peggio del gruppo controllo)	RCT signif. a favore di suppl. vit. D	
Malattie CV	4	41.000	1-5	-1%	0
Infarto miocardico	6	40.000	1-7	+2%	0
Ictus	6	40.000	1-7	+5%	0
Mortalità CV	7	42.000	1-7	+2%	0
Ca. mammario	1	36.000	7	-	0
Tumori benigni seno	1	36.000	7	-	0
Ca. colonretto	2	39.000	5-7	-	0
Ca. cute non melan.	1	36.000	7	-	0
Incid. tutti i tumori	3	40.000	4-22	-	0
Mortalità cancro	3	39.000	1-7	-11	0
Mortalità totale	30	62.000	1-7	-4% (signific.)	0
Mortalità totale	50	94.000	1-7	-5% (signific.)	0
Mortalità totale	8	70.500	3	-7% (signific.)	0
Equilibrio	3	413	<1-2	ES* -0,20	0
Test alzati e vai	3	550	<1-2	ES -0,19	0
Forza gamba	11	1.250	fino a 5	ES +0,11	0
Forza stretta mano	7	3.650	fino a 5	ES -0,02	0

* ES=effect size, entità dell'effetto. Per convenzione: è piccolo un ES di 0,2, medio 0,5, grande 0,8. Nella funzione fisica l'ES di supplementi vit. D è modesto e tende a sfavore.

Risposta No. Le ricerche più valide (randomizzate controllate) non confermano. Sarebbero malattie e processi infiammatori connessi che provocano carenze di vit. D, non viceversa. Lievi riduzioni di mortalità da supplementi di vit. D sembrano limitate ad anziane ricoverate o fragili, con deficienze dovute a età e stile di vita.

Si ringrazia



Regione Lombardia

o citochine infiammatorie.

Solo il 4% degli esiti sul **metabolismo degli zuccheri** valutati nei RCT ha riscontrato un effetto benefico dei supplementi. I 4 RCT lunghi, con più di 100 partecipanti e livelli di 30 ng/ml hanno avuto **risultati nulli**. Non vi è stata riduzione dell'emoglobina glicata, in pazienti con o senza diabete.

Alti livelli di vit. D **non hanno ridotto il rischio di cancro**, neppure del **colonretto**, mentre potrebbero dare **aumento di tumori a pancreas e prostata**.

La maggior parte dei RCT con vit. D per prevenire o accelerare la guarigione di **infezioni** e **tbc** ha avuto **risultati nulli**; come pure per l'**umore** e la **funzione fisica**.

Come interpretare i **lievi benefici sulla mortalità totale** (-4 o -7%) rilevati nelle analisi combinate? Una possibile spiegazione è che molti RCT riguardavano anziane ricoverate in istituzioni, tra cui sono frequenti deficienze gravi (12 ng/ml o meno), che possono in effetti aver beneficio da supplementi per ridurre cadute e fratture. Per altro la mortalità non mostra effetti e sembra che basse dosi standard (meno di 800 UI al dì) abbiano avuto effetti maggiori di dosi più alte: es. nel grande RCT WHI una dose di 400 UI al dì si è associata al 9% di mortalità in meno².

Per spiegare i risultati nulli alcuni ipotizzano durate insufficienti dei RCT o supplementi a dosi troppo basse. Ma parecchi dei RCT più recenti con risultati nulli avevano scelto donne con bassi livelli di vit. D trattate con alte dosi (2000 UI al dì o più), raggiungendo almeno 30 ng/ml in $\frac{3}{4}$ delle ricerche, senza ottenere risultati più convincenti.

L'associazione di bassa vit. D con tante patologie insieme all'assenza di effetto dei supplementi su incidenza, gravità e decorso delle malattie suggerisce un'altra plausibile spiegazione:

un livello ridotto di vit. D **non sarebbe causa, ma conseguenza della malattia**

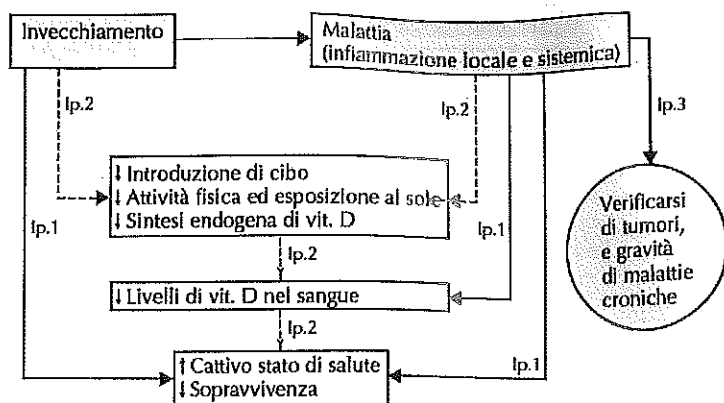
Sarebbe dunque un **indicatore biologico di peggioramento** della salute, caratterizzato da accumulo e gravità di disordini. La Fig. 1 mostra possibili processi.

Cattiva salute, infiammazione e vit. D

Un meccanismo comune con cui stile di vita e malattie agiscono sui livelli di vit. D può essere l'**infiammazione generale**, frequente in fumatori, sedentari, fragili, con obesità, diabete, malattie CV, infezioni acute o croniche... Vi sono cadute dei livelli di vit. D in gravi condizioni, come nelle unità di terapia intensiva o in sostituzioni di anca/ginocchio, pancreatite acuta, scompenso cardiaco. Quando l'infiammazione è alta, la vit. D è bassa². Ma dare vit. D non influisce sull'infiammazione o sulle condizioni che la generano. Ricerche future verificheranno queste ipotesi.



Fig. 1³, modif.



Linee continue = effetti di invecchiamento, malattie, infiammazione. Tratteggiate = loro effetti indiretti.

Ipotesi (Ip) 1: l'invecchiamento è associato a malattie, spesso associate con infiammazione locale, generale e mortalità. Età e infiammazione peggiorano malattie, sopravvivenza e livelli di vit. D. Ip. 2: invecchiamento e malattia riducono sintesi di vit. D e peggiorano nutrizione e stile vita → deficit di vit. D e peggioramento malattie e sopravvivenza.

Ip. 3: l'infiammazione aumenta le malattie croniche; insieme riducono livelli di vit. D = associazione statistica.

Cosa concludono altre recenti revisioni?

Per i **tumori** la revisione di un gran numero di ricerche² conclude che ci sono troppe lacune per raccomandare supplementi di vit. D per prevenire incidenza e mortalità da cancro, anche perché alti livelli di vit. D si associano con minor rischio di cancri di colonretto e vescica, ma con maggior rischio di cancri prostatici e forse pancreatici.

Per il **rischio CV** una recente revisione² ritiene prematuro raccomandare supplementi. Infatti, a differenza delle ricerche non randomizzate, le analisi combinate di RCT non hanno dimostrato miglioramenti in pressione arteriosa, emoglobina glicata, parametri lipidici,... "suggerendo che il legame tra deficienza di vit. D e malattie CV possa essere un **epifenomeno**"². Persino su **esiti ossei** i vantaggi della vit. D senza calcio sembrano discutibili, in particolare per la frattura più importante, quella d'anca².

A che livelli di vit. D c'è rischio per l'osso?⁴

Le Società specialistiche parlano d'**insufficienza** a livelli sotto i 30 ng/ml, e di **deficienza** sotto i 12 (o già sotto i 20 per le Società italiane). Poiché così in Australia il 75% della popolazione avrebbe insufficienza e un altro 4% deficienza, ricercatori australiani hanno verificato⁴ se questi valori segnalino livelli insufficienti nel sangue di calcio (ipocalcemia), di fosfato, iperparatiroidismo secondario, o altre anomalie ossee.

Risultati. Calcio e fosfato nel sangue avevano associazioni positive con i livelli di vit. D. Una **discontinuità** compariva per il calcio sotto 12 ng/ml di vit. D, dove il 6% dei soggetti aveva ipocalcemia, il 3,4% ipofosfatemia. Il paratormone/PTH aveva associazione negativa con vit. D, anch'esso con punto di discontinuità sotto 12,4 ng/ml. Ma anche a quei livelli il PTH restava negli intervalli **normali** di riferimento, e $\frac{2}{3}$ di

tali soggetti non avevano PTH alto. Anche altri parametri non differivano per vit. D sopra o sotto i 30 ng/ml, e la densità minerale o la microstruttura ossea non risultavano associati in modo chiaro ai livelli di vit. D. Dunque un declino di vit. D si accompagna ad aumento di PTH, ma non c'è un *valore soglia* tra 12 e 30 ng/ml che identifichi persone con livelli anormali, per cui si possa parlare di *insufficienza* come segnale di malattia ossea. C'era iperparatiroidismo secondario in 1/3 dei soggetti con vit. D sotto 12 ng/ml, ma solo il 6% aveva ipocalcemia, e la maggior parte non aveva alcuna anormalità. Quindi **non pare giustificabile porre una soglia d'insufficienza a 30 ng/ml di vit. D.**

Ma, almeno, i supplementi sono innocui?

Purtroppo anche l'eccesso di vit. D può essere dannoso, a livelli inferiori a quanto si usa pensare. Già nel 2007 l'Agenzia Internazionale OMS per la Ricerca sul Cancro² e nel 2011 l'Institute of Medicine USA² (oggi Accademia Nazionale delle Scienze) avevano raccomandato cautela, perché prolungati livelli di vit. D sopra 40 e rispettivamente 50 ng/ml si associavano a rischi, in modo indipendente dal calcio nel sangue. In un ampio campione rappresentativo degli adulti USA² il minimo della mortalità totale era poco sopra a 30 ng/ml, e già a 40 ng/ml iniziava una tendenza all'aumento di mortalità (Fig. 2).

Il RCT EVITA². Poiché lo scompenso cardiaco/SC si associa spesso a bassi livelli di vit. D, questo RCT tedesco ha valutato se supplementi di vit. D riducono la mortalità nell'SC avanzato. 400 pazienti con SC in media 16 ng/ml di vit. D hanno ricevuto ogni giorno per 3 anni 4.000 UI di vit. D o placebo. Il 30% ha interrotto le assunzioni prima della fine del RCT. Con placebo i livelli di vit. D sono rimasti stabili a ~16 ng/ml, con i supplementi si sono stabilizzati a ~40. La mortalità non si è ridotta con i supplementi, anzi ha teso ad aumentare (19,6% rispetto a 17,9% con placebo), come i tassi di ricovero (67,4% vs 60%), e così i trapianti di cuore e l'ipercalcemia. L'impianto di supporti meccanici circolatori è raddoppiato. Gli effetti avversi forse si spiegano con il più alto calcio nel sangue, che in un'analisi combinata di ricerche osservazionali² si associa a danni CV: morte +13%, malattie CV +8%, SC +48%, nonché aumento di placche arteriose calcifiche e forse di ictus.

Rischi con supplementi ad alte dosi

Vari RCT hanno dimostrato che livelli di vit. D alti, pur senza eccesso di calcio nel sangue, danno rischi elevati (in tendenza o significativi) di cadute o fratture se ottenuti con boli di 300-500.000 UI/anno², 100.000 UI/mese², 150.000 UI/trimestre², 60.000 UI/mese², o 4.000-4.800 UI al dì². Inoltre valori di vit. D sopra 40 ng/ml sono

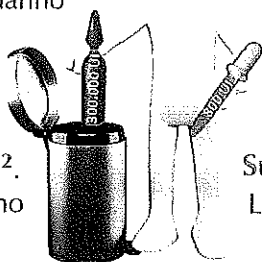
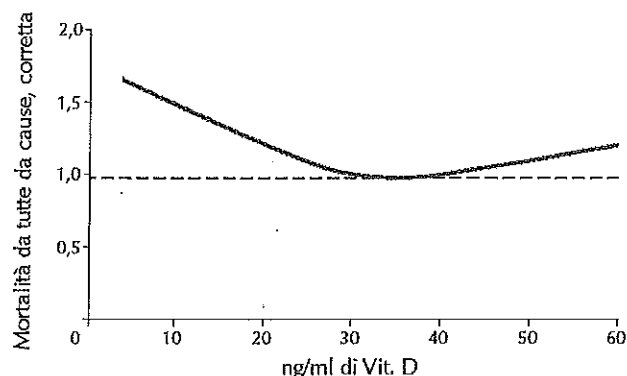


Fig. 2 – Vit. D e mortalità nei 13.300 partecipanti alla ricerca NHANES III, rappresentativi degli adulti USA³, modif.



stati associati a maggior rischio di cadute². I supplementi tendono persino a dare **più fratture d'anca²**. Invece, con valori bassi di vit. D, problemi per la funzione muscolare² sono evidenti solo sotto 16 ng/ml; per correggerli, supplementi di 800-1000 UI al dì (non dosi minori) sono in genere risultati efficaci. Alte dosi mensili, inoltre, **non prevengono affatto le malattie CV²**.

Supplementi ed eccesso di calcio nel sangue

La **tossicità da vit. D** non si ha solo per ipercalcemia, a livelli oltre 100 ng/ml di vit. D. Altri effetti dannosi possono comparire già a 50 ng/ml (come riconosciuto anche da Società specialistiche¹) e persino a 40. Di rado l'ipercalcemia può verificarsi anche sotto a 100 ng/ml sia in adulti (già a valori da 65²) che in bambini, o in neonati per valori materni da 53 ng/ml. Chi ha una mutazione genetica² è molto sensibile alla vit. D, con rischi di ipercalcemia e calcoli ai reni. Ancora, in popolazioni nere, c'è apparente deficienza di vit. D, ma normale livello di vit. D attiva².

Grandi istituzioni scientifiche internazionali

Si è già detto dell'IARC²; e dell'IOM² USA, che ha considerato **fabbisogno medio di vit. D 16 ng/ml** e valore **raccomandato 20 o più ng/ml** (20 ng soddisfano le esigenze del 97,5% della popolazione).

L'European Food Safety Authority/EFSA è giunta 4 anni dopo a conclusioni simili²: **target desiderabile per tutti i gruppi di popolazione: 20 ng/ml**.

L'Agenzia Italiana del Farmaco/AIFA² aveva già messo in dubbio l'uso di supplementi di vit. D in adulti senza rischi specifici di deficienza e condiviso le posizioni di³.

Una bozza diffusa dall'USPSTF² (Agenzia USA leader in prevenzione e cure primarie) esprime una **Raccomandazione contro** (Grado D) **supplementi di vit. D per prevenire cadute in anziani** (dai 65 anni) che vivano in comunità.

Supplementi: se appropriati, quali e a che dosi?
Le ricerche con dimostrata riduzione di fratture

hanno usato **dosi giornaliere** fisiologiche: dunque preferire **gocce** (~800 UI al dì), in **confezioni da 10 ml**.

Purtroppo alcune Aziende Sanitarie segnalano tra le formulazioni più economiche le **fiale intramuscolo e per bocca da 100 e 300mila UI**. È giusta un'attenzione al recupero di risorse a parità di efficacia e sicurezza. Ma le suddette formulazioni **non garantiscono efficacia e sicurezza dei boli**, anche da 100.000 UI, come documentato al punto "Rischi ad alte dosi", per possibili aumenti di cadute e fratture. Persino le Società specialistiche britanniche e la IOF², che ha pesanti conflitti d'interesse, **sconsigliano dosi intermittenti di 100mila UI o più**.

Restano purtroppo le Società specialistiche italiane¹ a raccomandare boli "fino a 100.000 UI", e, in carenze gravi, boli di 50.000 UI/settimana per 2-3 mesi, equivalenti a 430-640mila UI, senza supporto di prove coerenti e **contro il principio di precauzione**.

Quali livelli di vit. D raccomandare?

Alcune istituzioni sanitarie danno riferimenti come: sotto 20 ng/ml **insufficienza**; 20-100 **sufficienza**; sopra 100 **possibile tossicità**.

Non concordiamo. Un valore "oltre 100" considera **tossicità** solo l'ipercalcemia, ma ciò è riduttivo (le stesse Società specialistiche segnalano **altri** possibili problemi già sopra 50); anche l'ipercalcemia si rischia già a livelli inferiori.

Inoltre **sufficienza** a 20-100 può far ritenere appropriati valori **centrali** tra questi estremi, e avvala la spinta di produttori e specialisti ai supplementi, per arrivare almeno sopra 30.

Meglio indicare **intervalli ragionevoli (20-40 ng/ml)² entro cui ottenere i benefici senza rischi non necessari né sprechi di risorse^c senza valide prove**.

Ciò finché grandi RCT in corso non chiariranno da quando convenga assumere supplementi e in che dosi.

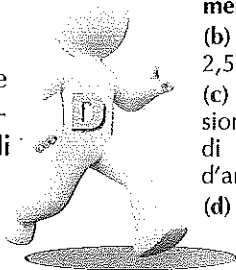
Migliorare stili di vita: sempre raccomandabile!

Se, allo stato delle conoscenze, non si raccomandano supplementi sistematici in chi non è in deficienza ed è intorno ai 20 ng/ml di vit. D, non significa scegliere la passività.

Le azioni da assumere, però, **ri-guardano gli stili di vita**, più che i supplementi.

Le **Pillole** di ES 68/2011 e 110-111/2015 hanno tratta-

to le **molte** misure, note e meno note, per assicurare **buoni apporti di vit. D, calcio e protezione dalle fratture con**



Tab. 2 – Incidenza di fratture d'anca associate con ciascun quintile di aumento nel consumo di gruppi di alimenti in EPIC⁵

Tendenza a riduzione del rischio	Tendenza ad aumento del rischio
Carboidrati totali -9%	Calcio +2%
Grassi polinsaturi -8%	Latticini +2%
Verdure -7%	Grassi monoinsaturi +2%
Pesce e molluschi -7%	Proteine +3%
Legumi -5%	Uova +5%
Patate -4%	Zucchero e dolci +6%
Alcol -3%	Grassi totali +13%
Frutta fresca e secca oleosa -2%	Acidi grassi saturi +13%

cibi salutari, soprattutto vegetali, o con **farmaci da sostituire/evitare** o da preferire.

Qui ci si limita a citare in Tab. 2 la grande ricerca europea EPIC: in coorti di cinque paesi europei, Italia inclusa, il consumo di latticini e calcio non protegge gli anziani dalle fratture d'anca, anzi nel complesso si associa con lieve aumento di rischio.

Un'altra informazione sull'**attività fisica**: per quanto possibile andrebbe svolta alla **luce del sole**, per consentire anche di produrre vit. D dalla cute. Ma la produzione si arresta quando i raggi solari sono troppo inclinati. Per sapere se la cute scoperta sta producendo vit. D, stimare la lunghezza della propria ombra: solo se è più corta della statura la cute fabbrica vit. D (nelle ore centrali del giorno, alle nostre latitudini; basta poco tempo).

Infine, le ricerche dimostrano che la probabilità di svolgere attività fisica, e all'aperto, aumenta molto se è **prescritta** dal medico. Gli assistiti siano grati al curante che dedica tempo a **prescrivere** un'attività fisica salutare e gradita, come si fa con farmaci di valore!

E che, poi, chiede all'assistito se aderisce e persiste in un'attività così importante per una longevità sana.

A. Donzelli, *Appropriatezza Cure Primarie – ATS Milano*

A. Rubinacci, *U. Osteoporosi e Metab. Miner. – S. Raffaele, Mi*

- Commissione Intersoc. SIGG, SIOT, SIMI, SIR, SIOMMMS, SIMFER, SIE, SIMMG. Linee Guida Osteoporosi e Fratture da fragilità. 2017.
- Riferimenti bibliografici in *Pillola di BPC* per medici 148-149/2017.
- Autier P et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76.
- Shah S et al. Serum 25-hydroxyvitamin D insufficiency in search of a bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2321.
- Benetou V et al. Diet and hip fractures among elderly Europeans in the EPIC cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:132.

(a) Nel sangue si misura la 25OHD. D'ora in avanti diremo solo **vit. D** riferendoci a quella del sangue/nel corpo, o **supplementi** intendendo la vit. D introdotta con farmaci o integratori.

(b) I livelli nel sangue si esprimono anche in nmol/l. 1 ng/ml = 2,5 nmol/l, dunque ad es. 30 ng/ml equivalgono a 75 nmol/l.

(c) Sull'osteoporosi un intreccio tra industria, gruppi di pressione e università² **favorisce un gigantesco mercato mondiale di supplementi, misurazioni** (laboratori, produttori di kit d'analisi), e latticini/cibi fortificati.

(d) Le popolazioni sono divise in 5 parti di simile numerosità, ordinate in modo progressivo (quintili) in base al consumo dei vari cibi. Il quintile 1 ha il consumo medio minore; il quintile 5 il consumo maggiore.

