

Vitamina D e recepimento della nota AIFA 96. Implicazioni per il laboratorio

Ruggero Dittadi

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

Gli effetti benefici della vitamina D sono sostanzialmente indiscussi, perlomeno quelli sulla salute dell'osso e in particolare per la cura del rachitismo e sulla riduzione di cadute e fratture nelle persone anziane. È peraltro assodato che la ipovitaminosi D ha un'alta prevalenza in tutto il mondo [1], ed è quindi frequente il ricorso alla sua supplementazione.

Recentemente la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emesso un provvedimento [2] per regolamentare la prescrizione nella popolazione adulta di Colecalciferolo, Colecalciferolo/Sali di Calcio, Calcifediolo, con l'intento di razionalizzarne l'uso e contenere la spesa del SSN.

Nella nota 96 vengono identificate delle categorie differenziate in base all'eventuale necessità di determinazione dei livelli circolanti di vitamina D.

Persone anziane istituzionalizzate, donne in gravidanza e persone affette da osteoporosi e malattie ossee sono contraddistinte dal riconoscimento della possibilità di supplementazione diretta con vitamina D, senza necessità della sua preventiva misura.

Per persone con sintomi suggestivi di carenza di vitamina D, in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col suo metabolismo, con condizione di malassorbimento, con patologie ossee accertate o con riscontro di valori di PTH elevato e calcemia bassa o normale viene considerata appropriata la determinazione della vitamina D.

Pazienti affetti da insufficienza renale, urolitiasi, ipercalcemia, sarcoidosi, neoplasie metastatiche, linfomi andranno valutati a parte, a livello specialistico.

Una volta effettuata la misura della vitamina D nella categoria di pazienti appropriata, la prescrizione a carico del SSN sarà assicurata nel caso del riscontro di livelli inferiori a 20 ng/mL (50 nmoli/L), con terapie differenziate a seconda del grado di carenza (fino a 12 ng/mL e tra 12 e 20 ng/mL). Al di sopra di questo limite, con un "intervallo desiderabile" fissato tra 20 e 40 ng/mL, la concentrazione di vitamina D è considerata sufficiente, tanto da non rendere necessaria la somministrazione a carico dal SSN.

Dal punto di vista del laboratorio l'iniziativa dell'AIFA si presta ad alcune considerazioni.

In primo luogo, le indicazioni, orientate come si diceva ad obiettivi di contenimento della spesa, centeranno sicuramente lo scopo dal punto di vista della prescrizione del farmaco, ma forse non altrettanto sul fronte delle determinazioni di laboratorio.

È inoltre opportuno ricordare come le indicazioni univoche delle linee guida cliniche si scontrino con la imprecisione analitica intrinseca e con le differenze sistematiche fra metodi [3]. Negli ultimi rapporti della VEQ DEQAS [4], le differenze dei principali metodi rispetto al valore bersaglio risultano tra il 15% e il 30%.

L'entità delle discrepanze hanno anche suggerito la possibilità di creare degli intervalli di riferimento differenziati per metodo [5], per quanto i problemi pratici di questa

soluzione sembrano assai complessi, se non insormontabili. A questo proposito va ricordata l'iniziativa "Vitamin D standardization program" (VDSP) della IFCC, che ha lo scopo di valutare la comparabilità delle diverse procedure analitiche con un metodo di riferimento [6]. La lista dei metodi che rispettano i criteri del programma VDSP (bias <5% in almeno una parte dei campioni utilizzati per la valutazione) sono pubblicati nel sito della CDC [7]. Va detto che in realtà la proporzione dei campioni misurati con un bias inferiore a quello indicato non è mai del 100%, e varia da metodo a metodo (dal 18% al 78% negli anni 2018-2019), confermando quindi la persistenza di una significativa variabilità anche fra i metodi meglio armonizzati.

A livello della refertazione, restano da dirimere due importanti aspetti. Da una parte l'espressione del risultato, che andrebbe armonizzata su una delle due unità di misura comunemente usate (nmoli/L e ng/mL). Sebbene la prima unità di misura possa essere considerata metrologicamente più corretta, la seconda è quella più familiare ai clinici ed è usata anche nella stessa nota AIFA.

Il secondo aspetto è relativo all'intervallo di riferimento da riportare nel referto. La nota AIFA, come si è detto, parla di un limite di sufficienza al disopra di 20 ng/mL, limite che si rifà sostanzialmente alle indicazioni dell'*Institute of Medicine* del 2011 [8], con particolare riferimento alla ottimizzazione dell'assorbimento intestinale di calcio e alla normalizzazione dei livelli di PTH. Si tratta di criteri razionali, sui quali però non sembra esserci stata una reale concordanza [8-12] sebbene negli ultimi anni qualche ulteriore evidenza a favore sembri emergere [13]. Al momento tuttavia vengono generalmente usate dai laboratori le definizioni di carenza per valori inferiori a 10 ng/mL; insufficienza da 10 a 30 ng/mL e sufficienza da 30 a 100 ng/mL [14]. Possono così crearsi delle situazioni contraddittorie, con casi che risulterebbero classificati nel referto come ancora "insufficienti" ma senza la possibilità di rimborso della supplementazione di vitamina D. Già in un editoriale uscito qualche anno fa su questa rivista [12] era stata proposta una soluzione di compromesso, in considerazione delle oggettive difficoltà di dimostrare inequivocabilmente la correttezza di una delle due posizioni (limite di sufficienza a 20 o a 30 ng/mL). Tale proposta prevedeva di indicare come carenti le concentrazioni inferiori a 20 ng/mL e come livelli già accettabili ma "non ottimali" quelli tra 20 e 30 ng/mL. Basandosi sulle evidenze di allora, che tuttora non sembrano significativamente modificate, questa linea potrebbe rivelarsi come un punto di partenza accettabile per una refertazione scientificamente valida ed in linea con le nuove indicazioni terapeutiche.

Resta quindi auspicabile un'autorevole presa di posizione sull'argomento da parte delle società scientifiche di laboratorio, in stretta collaborazione con le principali società cliniche del settore.

BIBLIOGRAFIA

1. **Hilger J, Friedel A, Herr R, et al.** A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23–45
2. **Istituzione della Nota AIFA 96.** Determinazione n. 1533/2019. *Gazzetta Ufficiale* 252, 26 ottobre 2019
3. **LeGoff C, Cavalier E, Souberbielle J-C, et al.** Measurement of circulating 25-hydroxyvitamin D: A historical review. *Pract Lab Med* 2015; 2: 1-14
4. <http://deqas.kpmd.co.uk> (ultimo accesso 18/11/ 2019)
5. **Herrmann M, Farrell C, Pusceddu I, et al.** Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 3–26
6. **Cavalier E, Souberbielle JC.** Vitamin D and its metabolites: from now and beyond. *EJIFCC* 2018; 29: 105-10
7. https://www.cdc.gov/labstandards/vdscp_participants.html (ultimo accesso 9/12/2019)
8. **Ross CA, Manson JE, Abrams SA et al.** The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 53–8
9. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.** Evaluation, treatment, prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30
10. **El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, et al.** Serum 25 Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015; 30: 1119–1133.
11. **Bates B, Lennox A, Prentice A, et al.** National Diet and Nutrition Survey: headline results from years 1, 2 and 3 (combined) of the rolling programme (2008/2009 – 2010/11). Department of Health and the Food Standards Agency: 2012; London.
12. **Dittadi R.** La definizione di insufficienza nella misura della vitamina D: una missione impossibile? *Ligandassay* 2014; 19: 7-10
13. **Shah S, Chiang C, Sikaris K, et al.** Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2321–2328
14. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JL et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709-15.

Per corrispondenza:

Dott. Ruggero Dittadi
 UOC Medicina di Laboratorio
 Ospedale dell'Angelo, ULSS 3 Serenissima
 Via Paccagnella, 11
 30174 – Mestre (VE)
 Tel.: 041 9657553 – Fax.: 041 9657557
 E-mail: ruggero.dittadi@aulss3.veneto.it