

## SCHEDA VITAMINA D – OPERATORE SANITARIO

### 1. Quali sono le indicazioni dei farmaci contenenti vitamina D?

Di seguito è riportata la lista dei principi attivi afferenti alla classe farmacologica “Vitamina D ed analoghi” con relative indicazioni terapeutiche, classe di rimborsabilità/modalità prescrittiva ed alcune annotazioni esplicative di carattere clinico/pratico.

Principio attivo, ATC	Indicazione terapeutica	Classe di rimborsabilità/ Regime di prescrizione	ANNOTAZIONI
ERGOCALCIFEROLO ATC A11CC01	Sindromi da carenza di vitamina D2 (rachitismo, disordini del metabolismo calcio-fosforo, osteomalacia, spasmofilia).	A/RR (fuori commercio)	L'utilizzo, in ambito clinico, è estremamente limitato a causa della disponibilità della sola forma farmaceutica in fiale, e dalla scarsa affidabilità delle metodiche di dosaggio
DIIDROTACHISTEROLO ATC A11CC02	Ipoparatiroidismo (idiopatico e postoperatorio). Pseudoipoparatiroidismo.	C/RR	Non presenta l'indicazione per ipovitaminosi D
ALFACALCIDOLO ATC A11CC03	Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno. Ipoparatiroidismo. Rachitismo ed osteomalacia D-resistente o D-dipendente (pseudo-deficitaria). Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D. Osteoporosi post-menopausale.	A/RR	Limitato utilizzo clinico per l'impossibilità di dosarlo e per le limitate evidenze disponibili.
CALCITRIOLO ATC 11CC04	Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudo-dipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro similari, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali per le quali il trattamento non è indicato.  NOTA: Il calcitriolo iniettabile (uso limitato all'ambito ospedaliero) è indicato per il trattamento della ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale	A/RR	Rappresenta il prodotto finale attivo sul recettore della Vitamina D. E' utilizzato principalmente in caso di insufficienza renale severa e di ipoparatiroidismo. L'utilizzo nella prevenzione delle fratture è limitato dalla maggiore frequenza di effetti avversi (ipercalemia).

COLECALCIFEROLO ATC A11CC05	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.	A/RR/Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	È l'indicazione in assoluto più ampia. Presenta il maggior numero di forme farmaceutiche disponibili. E', inoltre, la molecola più studiata.
CALCIFEDILOLO ATC A11CC06	<p>Gocce</p> <p>BAMBINI: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da corticoterapia; da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti.</p> <p>ADULTI: osteomalacia nutrizionale da carenza o malassorbimento, osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o postoperatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.</p> <p>Capsule</p> <p>Trattamento della carenza di vitamina D nei casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate o in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi; nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento; osteodistrofia renale; patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.</p>	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto limitatamente alla formulazione in capsule	<p>Il derivato idrossilato in posizione 25 è' la molecola attualmente dosata dai test di laboratorio, ritenuta espressione più attendibile dello status vitaminico.</p> <p>In base a studi di farmacocinetica normalizza più rapidamente i livelli di Vitamina D e risulta efficace anche in condizioni di malassorbimento.</p> <p>La prima formulazione commercializzata è quella in gocce (1981), mentre la formulazione in capsule molli è disponibile a partire dal 2018. Questa consente dosi più elevate per somministrazione ad intervalli più ampi, inoltre possiede indicazione terapeutica per il trattamento della carenza di vitamina D, che invece la formulazione in gocce non possiede.</p> <p>La letteratura sull'efficacia antifratturativa è carente.</p>
COLECALCIFEROLO/SALI DI CALCIO ATC A12AX	Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani. Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie specifiche per il trattamento dell'osteoporosi in soggetti a rischio di carenza concomitante di vitamina D e calcio.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	La prescrizione dovrebbe avvenire previa valutazione da parte del clinico del reale <i>intake</i> di calcio con la dieta

## 2. Quali sono le molecole più impiegate?

Tra le molecole ad oggi disponibili in Italia per il trattamento del deficit di vitamina D il colecalciferolo, sia come monocomponente (ATC A11CC05) che in associazione fissa con calcio (ATC A12AX), è la molecola maggiormente prescritta. In particolare l'ATC A11CC05, rappresenta oltre l'80% delle confezioni vendute secondo le rilevazioni degli ultimi anni.

### 3. Quando eseguire la misurazione dei livelli di vitamina D?

- Il dosaggio della 25(OH)D (anche nota come calcifediolo) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico;
- Il dosaggio dovrebbe essere eseguito quando:
  - a) Esiste almeno un sintomo persistente suggestivo per carenza di vitamina D:
    - Sintomi di osteomalacia come dolenzia 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;
    - Dolore diffuso di lunga durata;
    - Propensione alle cadute immotivate.
  - b) È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat) oppure esiste una condizione di malassorbimento.
  - c) Esiste un problema osseo accertato (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D o che necessita di terapia remineralizzante.
  - d) Esiste un riscontro di PTH elevato con livelli di calcio ematico normali o bassi.

**IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D [DOSAGGIO DELLA 25(OH)D] ESTESO ALLA POPOLAZIONE GENERALE È INAPPROPRIATO.**

### 4. Quali sono i valori di normalità?

L'intervallo di valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come il "range desiderabile", infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici e per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi.

Valori indicativi di "carenza" di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL. Pertanto, per valori di 25(OH)D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D.

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento, il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico (Chel V et al. 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010).

Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva. Il controllo sistematico dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.

## 5. Sintesi delle evidenze scientifiche dei più recenti studi

<u>Indicazioni muscolo-scheletriche: funzione muscolare, cadute, densità minerale ossea e fratture</u>	Le persone con livelli compresi tra 20 e 30 ng/mL non dovrebbero essere trattate a meno di condizioni particolari: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ iperparatiroidismo;</li> <li>✓ in associazione a terapie remineralizzanti.</li> </ul>
<u>Area cardiovascolare</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata inappropriata.
<u>Area oncologica</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione dei tumori va considerata inappropriata
<u>Area respiratoria</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25OHD molto bassi (&lt; 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL.</li> <li>✓ Inefficacia della somministrazione in bolo.</li> </ul>

## 6. Dati di letteratura sulla sicurezza della supplementazione di vitamina D

- Riconosciuto aumento del rischio di litiasi urinaria (+17%) quando la vitamina D viene somministrata in associazione a supplementi di calcio orale (Avenell A et al.2014).
- Aumento del rischio di frattura nei tre mesi successivi alla somministrazione di boli di vitamina D (Sanders KM et al 2010).
- Rischio aumentato di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011).

## 7. Quali novità per il prescrittore?

È stata istituita la Nota AIFA 96 che regola la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nella popolazione adulta (età > 18 anni), dei medicinali utilizzati per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D (colecalfiferolo, colecalfiferolo/sali di calcio, calcifediolo nella formulazione in capsule).



## **SCHEDA VITAMINA D – CITTADINO**

### **1. Cos'è la vitamina D?**

La vitamina D è un pro-ormone liposolubile prodotto a livello della cute per azione dei raggi UVB. L'esposizione solare rappresenta la principale sorgente naturale di vitamina D, tuttavia, essa può essere assunta anche con la dieta.

### **2. Che ruolo svolge nel corpo umano?**

Il principale ruolo della vitamina D è quello di regolare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, favorendo la normale formazione e mineralizzazione dell'osso. Inoltre, la vitamina D è coinvolta nel processo che garantisce una normale contrattilità muscolare nonché interagisce con il sistema immunitario esercitando un effetto immunomodulante.

### **3. Cosa comporta una carenza di vitamina D?**

In molte persone la carenza di vitamina D è del tutto asintomatica. Una grave carenza determina il rachitismo nei bambini e l'osteomalacia negli adulti. Inoltre, condizioni di ipovitaminosi D possono portare anche a riduzione della forza muscolare e dolori diffusi.

### **4. Come si può valutare la disponibilità di vitamina D nel corpo umano?**

Il dosaggio della vitamina D nella forma 25(OH)D sierica rappresenta il metodo più accurato per stimare lo stato di riserva di vitamina D nell'organismo (Binkley N et al. 2010).

### **5. Quando è necessario eseguire il dosaggio di vitamina D?**

Il dosaggio dovrebbe essere eseguito solo in presenza di specifiche condizioni di rischio, su indicazione del medico. Il dosaggio della vitamina D [dosaggio della 25(OH)D] esteso alla popolazione generale è inappropriato.

## 6. Quali sono i valori “normali” di vitamina D?

I valori desiderabili di 25(OH)D sono compresi tra 20 e 40 ng/mL. Infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici, mentre per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendo documentati rischi aggiuntivi.

Valori indicativi di “carenza” di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL. Pertanto, per valori di 25(OH)D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D. Il controllo sistematico dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato.

## 7. Quali sono le fonti naturali di vitamina D?

L'efficace esposizione alla luce solare e l'apporto dietetico di vitamina D rappresentano i principali fattori che determinano i livelli sierici di 25(OH)D.

### ESPOSIZIONE SOLARE

L'esposizione solare rappresenta il meccanismo principale di produzione di vitamina D nell'essere umano. Un'esposizione solare regolare rappresenta il modo più naturale ed efficace per un'adeguata produzione endogena di vitamina D. Fattori che possono influenzare la capacità di produrre vitamina D a seguito dell'esposizione alla luce solare (raggi UVB) includono l'ora del giorno, la stagione, il colore della pelle, la quantità di pelle esposta alla luce solare, il tempo di esposizione, nonché l'utilizzo di protezione solare. In generale le persone con pelle più scura potrebbero aver bisogno di un tempo di esposizione più prolungato rispetto a persone con carnagione chiara. Infine, il tempo di esposizione dovrebbe dipendere dalla sensibilità della pelle alla luce solare, assicurandosi di evitare scottature.

### APPORTO DIETETICO

La maggior parte degli alimenti contiene scarse quantità di vitamina D, pertanto la sola dieta non può esserne considerata una fonte adeguata. La vitamina D è relativamente stabile e viene alterata poco da conservazione e cottura. Nella tabella a seguire è riportata una lista di alimenti con corrispondente contenuto di vitamina D espresso o in UI<sup>§</sup>/100 g o in UI/L.

**Tabella 2. Contenuto di vitamina D (UI/100 g o UI/l) in alcuni alimenti\*.**

<b>Latte e latticini</b>	<b>Contenuto medio di vitamina D</b>
Latte vaccino	5-40 UI/L
Latte di capra	5-40 UI/L
Burro	30 UI/100 g
Yogurt	2,4 UI/100 g
Panna	30 UI/100 g
Formaggi	12-40/100 g

<b>Altri alimenti</b>	<b>Contenuto medio di vitamina D</b>
Maiale	40-50 UI/100 g
Fegato di manzo	40-70 UI/L
Dentice, merluzzo, orata, palombo, sogliola, trota, salmone, aringhe	300-1500/100 g
Olio di fegato di merluzzo	400 UI/5ml (1 cucchiaino da the)
Tuorlo d'uovo	20 UI/100 g

§UI: Unità Internazionali \*Adattata da Saggese et al. 2018

### **8. In quali casi è previsto l'utilizzo di vitamina D per prevenirne o trattarne la carenza?**

L'utilizzo di vitamina D, indipendentemente dalla misurazione della 25(OH)D, è previsto:

- negli anziani ospiti delle residenze sanitario-assistenziali
- nelle donne in gravidanza o in allattamento
- nelle persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate per cui non è indicata una terapia remineralizzante

mentre l'utilizzo previa misurazione della 25(OH)D è previsto:

- nelle persone con livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- nelle persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D
- nelle persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia remineralizzante.
- in caso di una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, ecc.).
- in caso di malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto (fibrosi cistica, celiachia, morbo di Crohn, chirurgia bariatrica ecc.).

### **9. Perché è importante attenersi alla corretta posologia? Quali effetti sfavorevoli sulla salute può provocare un eccesso di vitamina D? Perché è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D?**

La vitamina D è liposolubile e pertanto tende ad accumularsi nell'organismo umano. L'assunzione per lunghi periodi ad alte dosi, può provocare effetti gravi per la salute, ad esempio ipercalcemia e nefrolitiasi (calcolosi renale), nonché aumentare il rischio di fratture nei mesi successivi alla somministrazione di boli di

vitamina D (Sanders KM et al. 2010) e il rischio di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011). Per tali motivi è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D e attenersi alla corretta posologia prescritta. Inoltre, è necessario ricordare che il sovradosaggio di vitamina D durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto e pertanto anche in questo caso l'assunzione in gravidanza di tali medicinali non può prescindere dalla prescrizione medica.

#### **10. In quali casi l'assunzione di vitamina D si è rivelata inefficace?**

Le evidenze scientifiche disponibili indicano come la somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare e per la prevenzione dei tumori sia inefficace e, pertanto, inappropriata.

#### **11. I medicinali a base di vitamina D possono essere acquistati senza prescrizione del medico?**

No, tali medicinali necessitano di prescrizione medica in quanto il medico curante deve essere a conoscenza dell'assunzione di tali farmaci in considerazione dei possibili eventi avversi.