

Prevenzione dell'emorragia tardiva del neonato con vitamina K

Silvia Malguzzi*, Marina Col*, Cesare Ghitti*, Antonio Clavenna**

*Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRFMN, Milano

**Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Monza

Abbastanza recentemente si è effettuata una riclassificazione della vecchia malattia emorragica del neonato da deficit di vitamina K. In molte parti del Paese si è suggerito di modificare lo schema farmacologico per la prevenzione di questa malattia. Si sono trovate di fronte a questo problema le UO di Neonatologia degli ospedali mentre i pediatri di famiglia si sono trovati di fronte a modifiche di routine terapeutiche decise da queste ultime. In questa pagina e nell'articolo a pag 26 presentiamo le esperienze di una UO e di due pediatri di famiglia, che al di là dei suggerimenti, hanno cercato autonomamente evidenze sul problema. (ndr)

Abstract

Vitamin K prophylaxis in the neonatal period: evidence and controversies

Vitamin K deficiency can account for serious bleeding in the neonatal period. Oral and intramuscular prophylaxis at birth can prevent classical vitamin K bleeding (VKDB); however the efficacy on late VKDB is controversial. Oral phytomenadione prophylaxis given as single dose at birth is less effective than intramuscular administration. Multiple oral doses could be effective, but there are no uniform recommendations regarding the need of further supplementation. At this regard, a bibliographic search in MEDLINE was performed (using Clinical Queries mask) and an observational study concerning weekly oral vitamin K prophylaxis was found and evaluated. No cases of VKDB were revealed in 396,000 physiologic newborns receiving oral phytomenadione 2 mg at birth, followed by 1 mg weekly until 3 months of age. These results suggest that a weekly oral prophylaxis could be a cost effective strategy in preventing late VKDB.

Quaderni acp 2005; 12(1): 26-28

Key words Hemorrhagic disease of newborn. Vitamin K deficiency. Prevention and control. Vitamin K administration and dosage

Il deficit di vitamina K nel neonato è associato a emorragia. Se è documentata l'efficacia della somministrazione alla nascita di una dose di fitomenadione (per os o im) nel prevenire la comparsa di emorragie nella prima settimana di vita (forma classica della malattia), la profilassi della forma tardiva è oggetto di controversie. Per questa forma la somministrazione di una singola dose im è più efficace della via orale; rimane da stabilire se sia necessario supplementare il neonato anche dopo la nascita, e con quale schema di dosaggio. A questo proposito mediante una ricerca nella banca dati MEDLINE (utilizzando la maschera Clinical Queries), è stato selezionato uno studio osservazionale che ha valutato l'incidenza di emorragie tardive in neonati trattati con vitamina K per via orale: 2 mg alla nascita e 1 mg alla settimana per i primi 3 mesi di vita. Non è stato osservato nessun caso in 396.000 neonati fisiologici sottoposti a profilassi. I risultati dello studio indicano che la supplementazione settimanale è una strategia efficace per prevenire la comparsa tardiva delle emorragie.

Parole chiave Malattia emorragica del neonato. Deficit di Vitamina K nel neonato. Prevenzione e controllo. Vitamina K somministrazione e dosaggio

Scenario clinico

Nasce, con parto eutocico, un bambino alla 39^a settimana di età gestazionale da gravidanza normale: peso 3,6 kg, lunghezza 50 cm, Apgar 9 al primo minuto e 10 al quinto. Attaccato al seno in sala parto e sottoposto alla profilassi della malattia emorragica del neonato con vita-

mina K 1 mg intramuscolare (im) entro un'ora dal parto. In terza giornata viene dimesso con indicazione a proseguire l'allattamento al seno a richiesta. Si pone il quesito se (e come) proseguire a domicilio la profilassi durante i primi tre mesi di vita alla luce di recenti indicazioni della Società Italiana di Neonatologia (1).

Background

Il deficit di vitamina K può causare sanguinamento nei bambini nei primi tre mesi di vita. Questa condizione è conosciuta da tempo come malattia emorragica del neonato o, secondo una dizione più recente, emorragia da deficit di vitamina K. Viene comunemente suddivisa in tre forme: precoce, classica, e tardiva. Le sedi di sanguinamento sono cutanea e gastrointestinale; nella forma tardiva può tuttavia esserci frequentemente un interessamento intracranico (50-80% dei casi). La forma precoce si verifica entro 24 ore dal parto, più frequentemente nei nati da madre in terapia con fenobarbital o fenitoina; tale forma non è prevenibile con la profilassi con vitamina K somministrata alla nascita, ma mediante supplementazione alla madre prima del parto. La forma classica si manifesta tra il primo e il settimo giorno di vita con un'incidenza di 2,5-17/1000 nati a termine nei bambini non sottoposti a profilassi con vitamina K (2). Numerosi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato un'uguale efficacia della profilassi con vitamina K somministrata entro 6 ore dalla nascita per via intramuscolare (1 mg) o per via orale (1-2 mg) nella prevenzione di tale forma (3). La forma tardiva si presenta tra la seconda e la dodicesima settimana con un'incidenza di 5-7 per 100.000 nati nei bambini non sottoposti a profilassi e allattati al seno e nei bambini che hanno patologie associate a malassorbimento (es. ittero colestatico, fibrosi cistica) (2). Gli studi osservazionali hanno documentato una maggiore efficacia della singola somministrazione im rispetto a quella orale nel prevenire la forma tardiva

Per corrispondenza:

Marina Col

e-mail: marina.col@tiscalinet.it

leggere e fare

TABELLA 1: CASI DI MALATTIA EMORRAGICA TARDIVA DEL NEONATO DOPO PROFILASSI ALLA NASCITA CON FITOMENADIONE IM O OS

Nazione	Anno	Profilassi alla nascita	N. casi	Incidenza/10 neonati ⁽⁵⁾	I.C. 95%
Regno Unito	1991	Nessuna	9	4,4	2,0 - 8,4
		Fitomenadione os 1-2 mg	7	1,5	0,6 - 3,2
		Fitomenadione im 1 mg	0	0	0,0 - 0,4
Svezia	1991	Fitomenadione os 1-2 mg	16	6	3,7 - 9,8
		Fitomenadione im 1 mg	0	0	0,0 - 5,6
Svizzera	1986	Fitomenadione os 1-3 mg	7	6,4	2,5 - 13,1
		Fitomenadione im 1 mg	0	0	0,0 - 5,3
Germania	1992	Nessuna	10	7,2	3,5 - 13,3
		Fitomenadione os 1-2 mg	2	1,4	0,2 - 5,2
		Fitomenadione im/sc 1 mg	1	0,3	0,01 - 1,32

im = intramuscolo; sc = sottocutanea; os = orale. Adattata da von Kries et al. (4)

TABELLA 2: CASI DI MALATTIA EMORRAGICA TARDIVA DEL NEONATO IN DIFFERENTI PAESI IN PROFILASSI ORALE DI FITOMENADIONE (VITAMINA K). L'I.C. 95% È INDICATO TRA PARENTESI

Nazione	Dose	Periodo osservazione	N. neonati	Incidenza/10 neonati ⁽⁵⁾	Incidenza/10 neonati ⁽⁵⁾ con profilassi raccomandata
Olanda	1 mg alla nascita + 25 µg/die (settimane 1-13)	10/92-12/94	439 000	0,5 (0,1 - 1,6)	0 (0 - 0,07)
Germania	3 x 1 mg, gg 1, 4-10 e 28-42	04/93 -09/94	1 200 000	2,6 (1,8 - 3,7)	1,8 (1,1 - 2,8)
	3 x 2 mg, gg 1, 4-10 e 28-42	01/95-12/95	800 000	0,9 (0,35 - 1,8)	0,5 (0,14 - 1,28)
Australia	3 x 1 mg, gg 1,3-5 e 21-28	01/93 -03/94	325 000	2,5 (1,1 - 4,8)	1,5 (0,5 - 3,6)
Svizzera	2 x 2 mg, gg 1 e 4	01/95-12/95	83 000	4,7 (1,3 - 11,9)	1,2 (0 - 6,5)

Adattata da von Kries et al. (4)

(tabella 1) (4); in alcune nazioni sono state valutate somministrazioni orali multiple (tabella 2). Solo la supplementazione giornaliera di 25 µg ha, però, mostrato un'efficacia paragonabile alla somministrazione im. È invece oggetto di controversie se la singola somministrazione im alla nascita sia sufficiente, come indicato dall'American Academy of Pediatrics (5), o se sia necessario proseguire con la supplementazione di vitamina K anche nelle settimane successive. I livelli plasmatici di vitamina K nei lattanti sottoposti a un'unica somministrazione im alla nascita diminuiscono dopo il primo mese di vita (6) e sono stati inoltre segnalati casi di malattia emorragica tardiva in lattanti sottoposti alla sola profilassi im alla nascita, tra cui uno anche in Italia (7). L'incidenza molto bassa della forma tardiva rende, inoltre, impossibile pianificare e condurre studi clinici randomizzati (3).

In assenza di evidenze si registra una eterogeneità nelle strategie profilattiche, non solo tra nazioni: in una survey riguardante 221 punti nascita italiani è risultato che il 58% consiglia la somministrazione di una singola dose im alla nascita, il 38% raccomanda ulteriori supplementazioni per os nelle settimane successive, mentre il restante 4% esegue la sola profilassi orale alla nascita (non efficace nel prevenire la forma tardiva) (1). Rimane anche da stabilire l'efficacia della formulazione micellare: l'assorbimento della vitamina K richiede emulsione e presenza di sali biliari, e la formulazione micellare o coniugata garantirebbe una maggiore biodisponibilità. Tuttavia studi recenti hanno dimostrato che la formulazione micellare rispetto alla formulazione tradizionale non è più efficace della tradizionale nel ridurre l'incidenza di malattia emorragica tardiva (8). Va detto comunque che la micel-

lare attualmente non è in commercio in Italia. Il problema che abbiamo è dunque se e come proseguire la profilassi con vitamina K nel nostro neonato.

La domanda in tre parti

In un neonato fisiologico allattato al seno [POPOLAZIONE] se e come proseguire la profilassi con vitamina K [INTERVENTO] per prevenire la malattia emorragica tardiva del neonato? [OUTCOME].

Strategia di ricerca

Si verifica nel MeSH di PubMed l'esistenza dei seguenti termini: **Vitamin K – Hemorrhagic disease – Newborn**.

Si traduce la domanda su PubMed nella maschera "Clinical Queries Using Research Methodology Filters" selezionando *Therapy e Sensitivity*: "**Hemorrhagic disease of Newborn**" AND "**Vitamin K**". La ricerca seleziona 267 articoli.

TABELLA 3: CONFRONTO DEI COSTI DELLA SUPPLEMENTAZIONE GIORNALIERA VS QUELLA SETTIMANALE. STIMA SU UN TRATTAMENTO DI 13 SETTIMANE. PREZZI DA "L'INFORMATORE FARMACEUTICO 2004"

Specialità medicinale	Dose	Costo/confezione	Costo/trattamento	Rimborsabile SSN
Konaktion® gocce 20 mg/ml, flacone 2,5 ml	1 mg (1 gtt)/settimana	1,24 Euro	1,24 Euro	Sì
Vita K® 25 µg/ml, flacone 10 ml	25 µg (25 gtt)/die	7,50 Euro	82,50 Euro	No

Articolo selezionato

Tra gli articoli selezionati si sceglie: Hansen KN et al. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003; 92: 802-805.

L'articolo soddisfa infatti i seguenti requisiti:

- a. analizza l'efficacia della prevenzione della forma tardiva mediante somministrazione per os a dosi multiple di vitamina K;
- b. ha una buona numerosità del campione;
- c. è pubblicazione recente.

Caratteristiche dello studio

Nazione: Danimarca

Tipo di studio: retrospettivo, di coorte

Setting: 21 dipartimenti pediatrici

Intervento: popolazione di 507.850 nati vivi nel periodo novembre 1992/giugno 2000, sottoposti a profilassi con vitamina K

- ▶ Neonati fisiologici: 2 mg di vitamina K per os alla nascita + 1 mg ogni settimana fino a 3 mesi di vita per il periodo in cui il bambino viene allattato per più del 50% al seno.
- ▶ Neonati "a rischio" (età gestazionale < 33 settimane; parto difficoltoso o asfissia neonatale con necessità di rianimazione; nati da madri in terapia con anticonvulsivanti): 1 mg di vitamina K im alla nascita + 1 mg per os ogni settimana fino a 3 mesi di vita per il periodo in cui il bambino viene allattato per più del 50% al seno.

Outcome: incidenza della malattia emorragica del neonato.

Criteri diagnostici: età: 0-6 mesi; sanguinamento in qualunque sede arrestato mediante somministrazione di vitamina K; parametri della coagulazione "vitamina K dipendenti" bassi e successiva normalizzazione dopo somministrazione di vitamina K.

Risultati riportati

Nel periodo in studio 507.850 neonati sono nati vivi; di questi 396.000 sono stati sottoposti a profilassi orale alla nascita come indicato sopra.

Nessun caso di malattia emorragica tardiva si è verificata nel periodo in esame. Su un campione ristretto è stata inoltre valutata l'aderenza dei genitori alla profilassi raccomandata; pur trattandosi di un campione scarsamente rappresentativo, la compliance è risultata essere elevata (profilassi con vitamina K eseguita correttamente da 257/274 bambini, pari al 93,8%).

Conclusioni

I risultati dello studio danese, se confrontati con l'incidenza della malattia emorragica tardiva pari a 4,5/100.000 nel periodo antecedente in cui veniva utilizzata un'unica somministrazione orale di vitamina K alla nascita, dimostrano che la profilassi orale settimanale è efficace nella prevenzione della malattia emorragica tardiva. Esiste una grande variabilità tra le nazioni ma anche all'interno di una singola nazione: esempio ne è l'Italia dove vengono usati schemi posologici differenti (7). Nell'impossibilità di condurre studi clinici randomizzati, essendo l'incidenza della forma tardiva della malattia emorragica paragonabile a quella di una malattia rara, si può considerare che gli studi osservazionali hanno documentato l'efficacia della supplementazione orale 25 µg/die e di quella 1 mg/settimana. Non sono, invece, disponibili studi che abbiano valutato l'incidenza della forma tardiva dopo profilassi im alla nascita seguita da supplementazione orale.

In pratica

A tutt'oggi in Italia sono disponibili due formulazioni orali di vitamina K: Konaktion® gocce e Vita K®, confrontando gli schemi posologici delle due formulazio-

ni risulta che la supplementazione settimanale con Konaktion® comporta un costo nettamente inferiore e che non grava sulla famiglia, trattandosi di un farmaco rimborsabile dal SSN (tabella 3). Sebbene la Società Italiana di Neonatologia (1) proponga di proseguire la profilassi nei primi 3 mesi di vita secondo lo schema olandese (25 µg/die), riteniamo che lo schema danese (1mg/settimana) sia da preferirsi per il minor costo e la miglior compliance, e che potrebbe essere adottato in Italia come supplementazione successiva alla somministrazione im alla nascita; il monitoraggio formale (studio osservazionale) dei neonati sottoposti a profilassi standard o differente potrebbe consentire la valutazione dell'efficacia di questo intervento. ♦

Bibliografia

- (1) Società Italiana di Neonatologia, Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale. Profilassi con la vitamina K nell'emorragia da deficit di vitamina K. Consensus Conference, Siena 2 aprile 2004.
- (2) Sutor AH et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999; 81:456-461.
- (3) Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776.
- (4) Von Kries. Oral versus intramuscular phytonadione. Safety and efficacy compared. *Drug Saf*, 1999;21:1-6.
- (5) AAP. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics*, 2003; 112:191-192.
- (6) Greer FR et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1998; 79:300-305.
- (7) Latini G et al. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K deficiency in a breastfed infant after intramuscular vitamin K prophylaxis at birth. Follow-up at 18 months *Acta Paediatr* 2000; 89:878-80.
- (8) Von Kries R et al. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88: F109-F112.