

Prevenzione dell'emorragia tardiva del neonato con vitamina K

Una esperienza di rapporti ospedale-territorio

Pasquale Causa*, Stefania Manetti**

*Pediatra di famiglia Pozzuoli; **Pediatra di famiglia Piano di Sorrento

Abstract

Prevention of late hemorrhagic disease of newborn with vitamin K

Following a modified procedure in the prevention of late hemorrhagic disease of newborn a review of specific literature is performed. The conclusions are: a single intramuscular administration of 1 mg vit. K in breastfed infants is sufficient and further doses are not required; a single oral administration of 1 mg vit. K in breastfed infants requires further oral doses. In the last case the Danish schedule (weekly dosage of 1 mg of Konaktion®) seems the best for compliance and cost compared to the Dutch schedule (daily doses of 25 mcg of Vita K®). The authors try to share the acquired evidences in order to adopt a common strategy for the prevention of late hemorrhagic disease of newborn.

Quaderni acp 2005; 12(1): 29-30 and 46

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

Nell'area dove gli Autori, pediatri di famiglia, operano si verifica una modifica delle procedure ospedaliere per la profilassi della malattia emorragica tardiva del neonato. Gli Autori conducono una revisione delle ricerche che si occupano del problema. La ricerca conclude che bambini allattati al seno che ricevono 1 mg di vitamina K intramuscolare non devono effettuare alcuna dose aggiuntiva di vitamina K. I bambini che ricevono alla nascita una dose orale devono ricevere dosi aggiuntive per le quali si può usare lo schema danese (1 mg a settimana utilizzando un prodotto economico e sicuro, il Konaktion®) anziché lo schema olandese (25 mcg al giorno) che necessita dell'utilizzo di un prodotto costoso (Vita K®) con compliance inferiore a quella dello schema danese. Ottenute le evidenze gli Autori promuovono una intesa con i medici ospedalieri per giungere ad una comune strategia per la prevenzione della malattia emorragica tardiva del neonato.

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

Introduzione

A fine settembre vengono in ambulatorio alcuni bambini allattati al seno cui è stata prescritta una supplementazione di vitamina K (Vita K® 10 gtt 2 volte al dì) prescritta nei punti nascita di due ospedali della ASL NA2 e NA5. La finalità di questa nuova procedura è di prevenire le rare forme tardive di "emorragia da deficit di vitamina K" (VKDB, *Vitamin K Deficiency Bleeding*) nei neonati allattati al seno. La modifica della procedura segue le indicazioni del consensus del Gruppo di Ematologia della Società Italiana di Neonatologia dell'aprile 2004 (1). Il Vita K® è una formulazione di vitamina K1. La confezione da 10 ml non è dispensata dal SSN. Costa 7,50 Euro. Preoccupati per la compliance e per il

costo cerchiamo di capire di più sul problema.

Background

Il deficit di vitamina K può provocare emorragie nei bambini nei primi 90 giorni di vita, talvolta oltre. Questa condizione, la vecchia malattia emorragica del neonato (HDN), è oggi definita "emorragia da deficit di vitamina K" (VKDB, *Vitamin K Deficiency Bleeding*) perché si può manifestare oltre il periodo neonatale. La Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi ha stabilito i criteri diagnostici per la definizione di caso (2). La forma classica si manifesta tra il 1° e il 7° giorno ed è prevenuta dalla somministrazione di vitamina K intramuscolare o orale. La forma tardiva si presenta tra la 2ª e la 13ª settimana. È rara: l'in-

cidenza è stimata tra 5 e 7/100.000 neonati (3). La variabilità nella popolazione è connessa alla effettuazione o meno della profilassi e alle modalità con le quali è effettuata. Nel 50-70% si presenta con emorragie del SNC. Ci sono controversie su come prevenire la VKDB che si presenta essenzialmente in bambini allattati al seno e più frequentemente in quelli che presentano colestasi, che spesso viene riconosciuta dopo che è avvenuto il sanguinamento (4).

La ricerca

Cerchiamo informazioni su PubMed con il quesito "**Hemorrhagic Disease of Newborn AND vitamin K**" nella maschera "Clinical Queries Using Research Methodology Filters" selezionando **Therapy** e **Sensitivity**. Reperiamo 268 articoli. I tre che citiamo sono utili per le informazioni che cerchiamo.

1. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane database of systematic reviews, aggiornata al novembre 2000.

2. Cornelissen M et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Ped 1997; 156:126-30.

3. Hansen K et al. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Acta Paediatr 2003;92: 802-5.

Vediamo le osservazioni che ci servono.

1. La revisione **Cochrane** cerca evidenze derivanti da RCT per definire l'efficacia della profilassi con vitamina K nel prevenire la forma classica e quella tardiva (5). Vediamo i tre quesiti affrontati.

1.1 Una dose di vitamina K alla nascita riduce significativamente l'incidenza delle due forme?

- ▶ Una dose intramuscolare di vitamina K vs nulla
- ▶ Nessun trial clinico affronta il problema della Malattia Emorragica del Neonato (HDN) tardiva. Due trial cli-

Per corrispondenza:
 Pasquale Causa
 e-mail: pasquale.causa@fastwebnet.it

esperienze

nici dimostrano che la vitamina K riduce la frequenza della forma classica.

- ▶ I trials con end point laboratoristici mostrano una significativa riduzione dei PIVKA II (Proteina Indotta dalla Assenza di Vitamina K) e un migliore indice di protrombina.
- ▶ Una dose orale (1 o 2 mg) di vitamina K vs nulla.
- ▶ Nessun trial clinico ha affrontato il quesito.
- ▶ I trials con end point laboratoristici riscontrano una significativa riduzione dei PIVKA II e un miglior indice di protrombina.

1.2 C'è una differenza significativa tra profilassi intramuscolare e profilassi con singola dose orale?

- ▶ Viene comparata una dose di 1mg intramuscolare vs una dose orale di 1 o 2 mg.
- ▶ Nessun trial clinico valuta la frequenza della comparsa della HDN.
- ▶ Non c'è differenza significativa per i PIVKA II mentre i livelli plasmatici di vitamina K sono significativamente superiori a 1 mese.

1.3 Dosi multiple orali sono efficaci quanto una dose intramuscolare per ridurre le forme tardive di HDN?

- ▶ Un solo trial affronta il quesito solo con end point laboratoristici: i livelli plasmatici di vitamina K sono significativamente più alti a 14 gg e a 3 mesi ma non a 1 mese.

Gli autori della revisione scrivono che in assenza di evidenze dagli RCT devono essere prese in considerazione le evidenze derivanti dagli studi osservazionali di grandi coorti e riportano i dati di Cornelissen che vedremo in seguito.

PER LA NOSTRA RICERCA DALLA COCHRANE DESUMIAMO I SEGUENTI DATI UTILI

- ▶ La efficacia della vitamina K sia intramuscolare sia orale sulla forma tardiva non è stata testata in RCT clinici.
- ▶ I lavori, anche RCT, che utilizzano indicatori biologici non sono utilizzabili per dare risposta al nostro quesito clinico perché la clinica non conferma quanto provato dal laboratorio.

2. Cornelissen et al. (6) analizzano i risultati di differenti approcci per via orale per le forme tardive della VKDB in

oltre 2 milioni di bambini in varie nazioni. La via orale era stata decisa dopo la pubblicazione del lavoro di Golding che suggeriva una possibile associazione tra somministrazione intramuscolare di vitamina K e cancro (7). Fu concordata una sorveglianza attiva che prevedeva una uniforme definizione di caso, caso accertato e/o probabile per consentire la migliore comparazione dei dati (8); questo ha prodotto dati utili anche alla comprensione del nostro problema.

I dati riguardano bambini sani che ricevono.

- ▶ In Olanda dosi multiple (1 mg alla nascita + 25 mcg/die dalla 1^a alla 13^a settimana) da ottobre 1992 a dicembre 1994.
- ▶ In Svizzera 2 dosi da 2 mg di formulazione micellare (1^a dose alla nascita, 2^a tra la 4^a e la 6^a settimana) da gennaio a dicembre 1995. La forma micellare non è in commercio in Italia.
- ▶ In Germania 3 dosi di 1 mg (1^a dose a 1-3 gg, 2^a dose a 3-5 gg, 3^a dose a 21-28 gg) da aprile 1993 a settembre 1994.
- ▶ In Australia le stesse dosi da gennaio 1993 a marzo 1994.

I dati australiani però sono analizzati anche da marzo 1994 a maggio 1995, perché dopo aver riscontrato un ritorno di casi di VKBG tardiva si era ritornati a usare una dose unica (1 mg intramuscolare) senza riscontro di altri casi.

PER LA NOSTRA RICERCA DA CORNELISSEN DESUMIAMO I SEGUENTI DATI UTILI

- ▶ Tre dosi orali da 1 mg (schema Germania e primo schema Australia) sono meno efficaci che la profilassi con 1 mg intramuscolare (secondo schema Australia) senza ulteriori somministrazioni
- ▶ Una dose orale di 25 mcg/die successiva a 1 mg per os alla nascita può essere efficace quanto la profilassi intramuscolare.
- ▶ La profilassi orale con altri schemi è meno efficace.
- ▶ I bambini che ricevono profilassi orale alla nascita necessitano di ulteriori somministrazioni.

3. Hansen et al (9) riportano i dati su circa 396.000 bambini che avevano ricevuto in Danimarca, tra novembre 1992 e giugno 2000, 2 mg/os di vit. K alla na-

scita e 1 mg/os (1 goccia di Konakion®) una volta alla settimana dalla 1^a alla 13^a settimana. Questi bambini rappresentano il 78% della popolazione infantile nata in Danimarca nel periodo.

Il restante 22%, considerato a rischio (EG <33 settimane, asfissia o altra patologia richiedente rianimazione, figli di madri in trattamento antiepilettico), riceveva alla nascita una dose IM di vitamina K e successivamente 1 mg/os dalla 1^a alla 13^a settimana.

Nessun caso di malattia fu registrato e gli autori affermano che lo schema orale è efficace con incidenza di malattia emorragica stimata 0-0,9/100.000 (95% CI). La compliance a questo schema posologico, valutata su un campione di 274 genitori, è alta: il 94% dei genitori somministrava almeno 9 dosi.

PER LA NOSTRA RICERCA DA HANSEN DESUMIAMO I SEGUENTI DATI UTILI

Esiste uno schema orale efficace con migliore compliance e minor costo, almeno fino a quando la Roche mantiene in commercio il prodotto Konakion® e non lo ritira, come avvenuto nel giugno 2000 in Danimarca e nel 1999 in Gran Bretagna.

Le conclusioni

Alla fine della nostra ricerca ci è sembrato di potere trarre le seguenti conclusioni:

- ▶ La profilassi con vitamina K intramuscolare alla nascita non necessita di ulteriori supplementazioni per via orale.
- ▶ L'efficacia della profilassi per via orale, se seguita da ulteriori somministrazioni con schema danese (2 mg alla nascita + 1 mg/settimana dalla 1^a alla 13^a settimana) od olandese (1 mg alla nascita + 25 mcg al giorno dalla 1^a alla 13^a settimana) può raggiungere l'efficacia di una dose di 1 mg intramuscolare.
- ▶ Valutando non solo l'efficacia di uno schema (successi per terapia effettuata) ma anche la *effectiveness* (efficacia in tutti i casi sottoposti ad uno schema profilattico) lo schema danese è da preferirsi per i bambini che hanno ricevuto alla nascita una profilassi orale.
- ▶ Lo schema olandese prevede una dose giornaliera di 25 mcg in dose unica, non di 20 mcg ovvero 25 gocce di Vita K®.

continua a pag. 46

Prevenzione dell'emorragia tardiva del neonato con vitamina K

segue da pag. 30

- La profilassi orale con altri schemi è meno efficace della profilassi con una singola dose IM.

Condividere le evidenze

Ci confrontiamo con i punti nascita che effettuano ambedue alla nascita la profilassi per via intramuscolare e facciamo con loro una breve riunione mostrando le evidenze reperite. Uno degli ospedali pratica 1 mg intramuscolare di vitamina e sospende la prescrizione del Vita K® in attesa di un confronto più ampio da organizzare. Ai nati di questo ospedale non consigliamo nulla perché 1 mg intramuscolare risulta sufficiente per la profilassi. L'altro ospedale pratica 0,5 mg intramuscolare di vitamina e mantiene la prescrizione perché considera il consensus della SIN come una linea guida, riservandosi di cambiare pratica se la SIN modificherà posizione. Ai nati di questo ospedale, poiché non ci sono lavori che valutano l'efficacia della dose da 0,5 mg usata, consigliamo la supplementazione di vitamina K usando Konaktion gtt 1 goccia a settimana. ◆

Bibliografia

- (1) Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale, Società Italiana di Neonatologia. Profilassi con vitamina K dell'emorragia da deficit di vitamina K, Consensus Conference Siena, aprile 2004.
- (2) Sutor A, von Kries R, Cornelissen E et al. VKDB in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal subcommittee International Society on Thrombosis and Haemostasis, Tromb Haemost 1999; 81:456-61.
- (3) Wariyar U, Hilton S, Pagan J et al. 6 years experience of prophylactic oral vitamin K., ADC Fetal Neonatal, Ed. 2000; 82:F64-68.
- (4) von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Repeated oral vitamin K in West Germany acceptance and efficacy, BMJ 1995; 313:1097-8.
- (5) Puckett R, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates, Cochrane database of systematic reviews, vol 3, 2004.
- (6) Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K, Eur J Ped 1997; 156:126-30.
- (7) Golding J, Greenwood R, Birmingham K et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour, BMJ 1992; 305:341-46.
- (8) Tripp J, Cornelissen M, Loughnan P et al. Suggested protocol for the reporting of prospective studies of VKDB, in Sutor, Hataway (eds) Vitamin K in infancy, Schattauer Verlag Stuttgart 1994 pp 395-401.
- (9) Hansen K, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark, Acta Paediatr 2003; 92:802-05.

Lucia e Marco non crescono

segue da pag. 34

Altra capacità che oggi i pediatri dovrebbero meglio possedere è il saper interpretare il significato dei test ormonali e di poter interagire con gli specialisti con un rapporto non di delega ma di confronto.

La conclusione

La nostra conclusione è che Lucia e Mario potevano non essere trattati, soprattutto il secondo che rappresenta forse la più comune condizione di bassa statura. Naturalmente è difficile essere categorici di fronte a un farmaco come il GH. Questo, essendo un fattore di crescita, induce spesso un certo guadagno.



Non possiamo comunque non condividere con i genitori i costi economici e i potenziali rischi biologici. Se è vero che il GH è un farmaco assai ben tollerato, non possiamo sapere molto su conseguenze a distanza legate agli effetti sul metabolismo glicidico e sulla riproduzione cellulare.

I due casi possono costituire uno spunto per la discussione sul ruolo del pediatra di famiglia in quella terra di confine tra fisiologia (bassa statura familiare e costituzionale) e patologia (difetto dell'azione biologica dell'ormone della crescita) talora difficile da percorrere.

Il discrimine tra fisiologia e patologia dovrebbe essere costituito dalla velocità di crescita. Pertanto è auspicabile che questa misura venga impiegata e inter-

pretata correttamente dal pediatra di famiglia. Quando la velocità di crescita si pone al di sotto degli standard di normalità, deve intervenire lo specialista, ma la gestione del paziente va comunque sempre condivisa con il medico generalista. In questi casi, dove il confine tra patologico e fisiologico è labile e nei quali intervengono forti condizionamenti Psicologici e sociali, solo il lavoro di équipe con la consapevole partecipazione della famiglia consente una gestione corretta della situazione che può richiedere anni di osservazione e trattamenti.

Lucia e Marco alla luce della nuova nota 39 AIFA (si veda a pag. 20)

Lucia. I parametri clinico-auxologici rientrano nella nota nel punto [A] di pag. 21): statura < 2 DS e velocità di crescita < 1 DS. I test farmacologici dimostrano una normale secrezione di GH dopo stimolo e spontanea. La nota AIFA non prevede il test di generazione somatomedinica e pertanto il caso di Lucia andrebbe sottoposto al giudizio della Commissione Regionale per decidere l'eventuale trattamento (vedi punto 1.1.1 della proposta ACP).

Marco. I parametri clinico-auxologici sono: assenza di bassa statura con velocità di crescita < 2 DS per 2 anni consecutivi. I test farmacologici dimostrano una normale secrezione di GH dopo stimolo e spontanea (punto [B] di pag. 21). La nota AIFA non prevede il test di generazione somatomedinica e pertanto il caso di Marco andrebbe sottoposto al giudizio della Commissione Regionale per decidere l'eventuale trattamento. ◆

Bibliografia

- (1) Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995; 127: 857-67.
- (2) Hoffman DM et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 344:482-3.
- (3) Lissett CA et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. Clin Endocrinol 1999; 51:551-57.