



Pasquale Causa

La prevenzione della malattia emorragica del neonato da deficit della vitamina K

Il deficit di vitamina K (la vecchia malattia emorragica del neonato) è oggi definita “emorragia da deficit di vitamina K” (VKDB, Vitamin K Deficiency Bleeding) perché si può manifestare oltre il periodo neonatale, potendo provocare emorragie nei bambini nei primi 90 giorni di vita, talvolta oltre.

La forma precoce si verifica entro 24 ore dal parto più frequentemente nei nati da madre in terapia con fenobarbital o fenitoina ed è prevenibile mediante supplementazione alla madre prima del parto. La forma classica si manifesta tra il 1° ed il 7° giorno ed ha una incidenza tra 250 e 1700/ 100.000 (0,25-1,7%) senza trattamento.

La forma tardiva si presenta tra la 2° e la 12° settimana, è rara con una incidenza tra 4,4 e 7,2/100.000; nel 50-70% si presenta con emorragie del SNC, essenzialmente in bambini allattati al seno. Questi bambini frequentemente presentano colestasi che però molto spesso viene riconosciuta solo dopo che è avvenuto il sanguinamento.

Negli anni 60' la AAP propone l'utilizzo della vitamina K per la prevenzione della malattia. Questa pratica si è diffusa pressoché universalmente anche se esiste una notevole eterogeneità nelle strategie di profilassi.

Le problematiche della prevenzione della VKBD riguardano:

- la più efficace modalità di prevenzione
- la più sicura modalità di prevenzione

La VKDB ad esordio precoce è prevenuta in eguale maniera dalla somministrazione di vitamina K per via orale o IM, quindi ha solo problematiche inerenti la più sicura modalità di prevenzione.

La VKDB ad esordio tardivo invece ha incidenza diversa a seconda della scelta terapeutica e quindi presenta doppia problematica.

La via parenterale (IM) è quella più comunemente usata ma è ampiamente diffusa la somministrazione enterale (OS) in molte nazioni europee. In Italia si stima che almeno un terzo dei punti nascita utilizza la via orale.

La somministrazione della vitamina K per OS ha origine da due distinti motivi:

- a) la iniezione IM di vitamina K viene considerato da alcuni un atto che contrasta con la fisiologicità del parto naturale;
- b) la possibile associazione tra somministrazione intramuscolare di vitamina K e cancro evidenziata dallo studio epidemiologico di Golding comparso nel 1992; ()

Numerosi studi comparsi successivamente hanno disconfermato la ipotesi di una associazione tra somministrazione di vitamina K e cancro, soprattutto leucemia acuta linfoblastica (LLA). Il gruppo di studio del ministero della sanità inglese che nel 1997 esaminò solo gli studi in cui i bambini erano accoppiati per data e luogo di nascita trovava che nessuno degli studi mostrava una differenza significativa di incidenza di leucemia pur se tutti indicavano un aumento non significativo. () Una review del 2000 di Ross e Davies identifica dieci studi caso-controllo dei quali 7 non trovano una relazione e 3 una debole relazione con la LLA. ()

Per valutare la più efficace modalità di prevenzione possiamo contare solo sugli studi osservazionali. Non esistono RCT clinici e l'incidenza della forma tardiva rende impossibile pianificare e condurre studi clinici randomizzati.

La revisione Cochrane di Puckett ed Offringa () esamina un discreto numero di studi ha cercato di utilizzare succedanei biologici per valutare la validità delle differenti vie di somministrazione della profilassi. Questi studi utilizzano generalmente la presenza dei PIVKA II (proteina indotta dalla assenza di vitamina K), livelli plasmatici di vitamina K. La valutazione è effettuata rispetto a due quesiti: una dose orale verso una dose IM e dosi multiple orali verso una dose IM.

Gli autori concludono che essi sono di scarso aiuto perché:

- a) la qualità metodologica è complessivamente bassa: le procedure di randomizzazione spesso non sono descritte e c'è una perdita alta di soggetti al follow-up;
- b) non c'è evidenza che provi che esista una correlazione tra la valutazione degli end point laboratoristici e l'esito clinico come mostrano gli studi osservazionali. Ad esempio i trials che valutano una dose IM con una singola dose OS trovano che non ci sono differenze significative per i PIVKA II mentre i livelli plasmatici di vitamina K sono significativamente più alti per la via IM solo a 1 mese.

Abbiamo numerosi studi osservazionali perché dopo la nascita nel 1986 di una unità pediatrica di sorveglianza inglese delle malattie rare (BPSU), tra le quali è compresa la VKDB ad esordio tardivo, nel 1992 nascono simili unità in Australia, Olanda, Germania seguite nel 1994 da Svizzera, Canada e Nuova Zelanda. Nel 1996 nasce una rete internazionale di unità pediatriche di sorveglianza (INoPSU).

Le unità di sorveglianza di Germania, Olanda, Regno Unito, Svizzera, Australia hanno stabilito in un consenso del 1994 una uniforme definizione di caso, caso accertato e/o probabile. Questo consente una valutazione comparativa dei diversi schemi posologici utilizzati.

Il caso è definito come ogni bambino tra 8 e 90 giorni con un sanguinamento spontaneo o emorragia intracranica associato con valori di protrombina prolungati non dovuti ad una coagulopatia congenita o a CID.

I casi confermati devono avere valori nettamente alterati (Quick < 15%, INR > 4, tempo protrombina 4 volte maggiore) con conta piastrine normale o alta, fibrinogeno normale, assenza di prodotti degradazione della fibrina; il tempo di protrombina deve ritornare normale dopo la somministrazione di vitamina K.

I casi probabili sono quelli in cui i risultati sono alterati ma non come per i casi confermati.

Le definizioni di caso differenzia:

- casi idiopatici:, in cui nessun fattore predisponente la deficienza di vitamina K sia identificato
- casi secondari:, in cui una causa predisponente sia scoperta dopo la presentazione del sanguinamento
- bambini con causa predisponente conosciuta prima dell'evento, perché in questo caso la malattia è dovuta ad un errore di gestione e non al fallimento della profilassi.

Nei casi idiopatici e in quelli secondari bisogna valutare se c'è stata omissione o inadeguatezza della profilassi perché solo i casi con profilassi effettuata correttamente possono essere considerati fallimento terapeutico.

Il primo studio osservazionale che ha seguito questi criteri è quello di Cornelissen.

Cornelissen ha fornito dati su circa 2.000.000 di bambini di Germania, Olanda, Australia, Svizzera. I dati riguardano bambini sani che ricevono

- ✓ In Olanda dosi multiple (1 mg alla nascita + 0,25 mcg/die dalla 1° alla 13° settimana) da ottobre 1992 a dicembre 1994, 430.000 bambini .
- ✓ In Svizzera 83.000 bambini 2 dosi da 2 mg di formulazione micellare (1° dose alla nascita, 2° tra la 4° e la 6° settimana) da gennaio a dicembre 1995.
- ✓ In Germania 1.200.000 3 dosi di 1 mg (1° dose a 1-3 gg, 2° dose a 3-5 gg, 3° dose a 21-28 gg) da aprile 1993 a settembre 1994.
- ✓ In Australia 325.000 bambini le stesse dosi tedesche da gennaio 1993 a marzo 1994.
- ✓ In Australia 325.000 bambini 1 mg IM da aprile 1994 a maggio 1995, perché dopo aver riscontrato un ritorno di casi di VKBG tardiva si era ritornati a raccomandare una dose unica 1 mg intramuscolare.

Table 2 Late VKDB in countries with different recommendations for vitamin K prophylaxis

	Netherlands	Germany	Australia	Switzerland
Birth population	439,000	1,200,000	325,000 (vitamin K p.o.)	83,000 (vitamin K i.m.)
Number of cases	5	32	8	4
a. idiopathic cases	2	13	3	3
b. secondary cases	0	18	5	1
c. predisposing illness	3	1	0	0
Total incidence	1.1	2.7	2.5	4.7
a+b+c ¹ (95% CI) ²	(0.4-2.7)	(1.8-3.8)	(1.1-4.8)	(1.3-11.9)
True incidence	0.5	2.6	2.5	4.7
a+b ¹ (95% CI) ²	(0.1-1.6)	(1.8-3.7)	(1.1-4.8)	(1.3-11.9)
Prophylaxis				
I. omitted	1	2	0	1
II. incomplete	1	6	3	2 ³
III. complete	0	22	5	1
IV. not documented	0	1	0	0
Prophylaxis failures ¹ (95% CI) ²				
- complete prophylaxis	0 (0-0.7)	1.8 (1.1-2.8)	1.5 (0.5-3.6)	0 (0-0.9)
- complete or incomplete prophylaxis	0.2 (0-1.3)	2.3 (1.6-3.4)	2.5 (1.1-4.8)	0 (0-0.9)
				1.2 (0-6.5)
				3.6 (0.7-10.6)

¹per 100,000 live births

²assuming a Poisson distribution

³An older preparation, Konaktion oral drops was given instead of "mixed-micellar"

In precedenza era stato pubblicato un lavoro di McNinch che riporta i dati del Regno Unito e Irlanda da dicembre 1987 a marzo 1990 con nessun caso in 945.000 bambini che avevano ricevuto 1 mg IM e 7 casi in 493.000 bambini che avevano ricevuto 1 o 2 mg per OS . Una successiva survey è stata effettuata negli anni 93- 94.

Sono stati pubblicati altri lavori che utilizzano gli stessi criteri e forniscono quindi dati confrontabili.

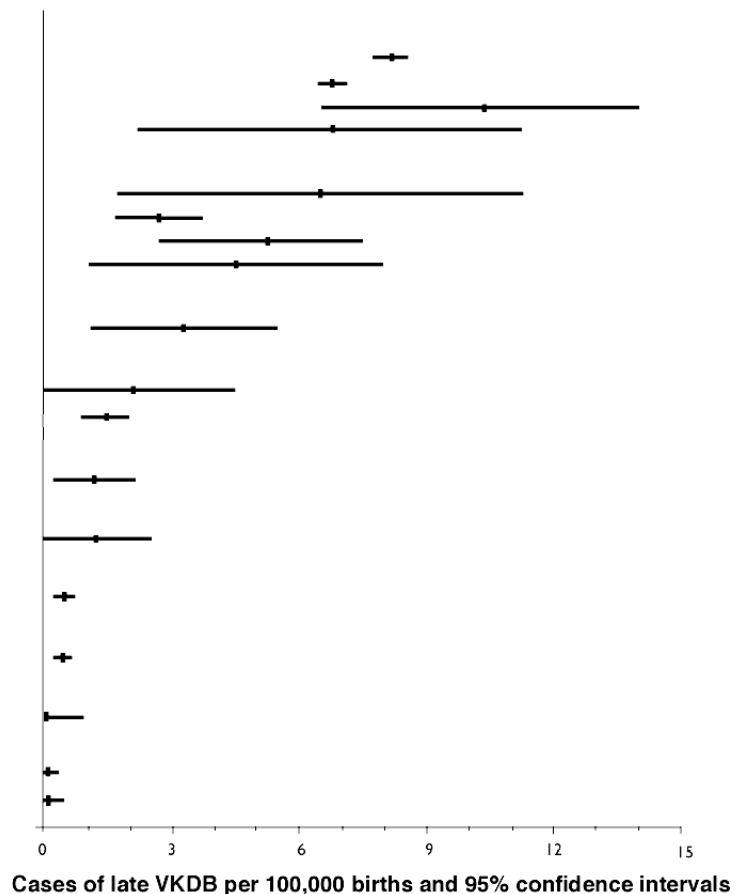
- Hansen. fornisce dati sull' utilizzo in Danimarca di 2 mg OS alla nascita e 1 mg OS su 396.000 bambini una volta a settimana dalla 1 alla 13 settimana tra novembre 1992 e giugno 2000 con assenza di casi.
- Von Kries fornisce dati sull'uso in Germania dal 1995 al 1998 di 3 dosi da 2 mg OS in 3.200.000 bambini con una incidenza di 0,72/100.000

- Von Kries fornisce dati sulla somministrazione in Germania dal 1997 al 2000 di 3 dosi di 2 mg MM in 1.831.000 bambini e di 3 dosi di 2 mg altre forme orali di vitamina K in 1.320.000 bambini con una incidenza di 0,44/100.000 per la forma MM contro 0,72 per le altre formulazioni.
- Shubiger fornisce dati sull'uso in Svizzera di due dosi orali di 2 mg OS forma micellare al primo e quarto giorno di vita su 475.000 bambini da giugno 1995 a giugno 2001 con una incidenza di 2.31/100.000

La tabella 1 del Neonatal formulary del BMJ consente un quadro di insieme dei dati disponibili. La tabella riporta i casi avvenuti nel periodo esaminato, la incidenza è calcolata relativamente ai casi che avevano eseguito la profilassi come raccomandato. Manca l'aggiornamento della casistica svizzeri di Shubiger sopra menzionati.

NO PROPHYLAXIS			
Japan	1978-80	424 / 4,930,000	
Japan	1981-85	484 / 6,740,000	
U.K.	1988-90 & 93-4	30 / 290,000	
Germany	1988	10 / 138,750	
1 or 2mg BY MOUTH at birth			
Switzerland	1986-87	7 / 109,000	
U.K.	1988-90 & 93-4	23 / 850,000	
Sweden	1987-89	17 / 332,686	
Denmark	1990-92	6 / 134,500	
2mg OF THE MICELLAR PRODUCT BY MOUTH* at 1 & 4 days			
Switzerland	1995-98	8 / 247,000	
1mg BY MOUTH at birth and at 1 and 4-6 weeks			
Australia	1993-98	2 / 101,700	
Germany	1993-94	18 / 1,400,000	
1mg at birth & 25µg BY MOUTH daily for 3 months			
Netherlands	1993-94	5 / 439,000	
1mg BY MOUTH at birth and at 2, 4 and 6 weeks			
North of England	1993-00	3 / 254,000	
2mg BY MOUTH at birth and at 1, and 4-6 weeks			
Germany	1995-98	14 / 3,200,000	
2mg OF THE MICELLAR PRODUCT three times as above			
Germany	1997-00	8 / 1,817,000	
1mg BY MOUTH weekly for 3 months			
Denmark	1993-00	0 / 396,000	
1mg INTRAMUSCULARLY at birth			
UK	1988-90 & 93-4	1 / 1,570,000	
Australia	1993-98	1 / 779,477	

*when treatment was given as intended
Data from Wariyar (2000) updated



I dati a disposizione ci forniscono le seguenti informazioni per prendere decisioni sulla prevenzione della VKDB ad esordio tardivo:

- ✓ la profilassi con vitamina K intramuscolare alla nascita registra la più bassa incidenza di malattia
- ✓ I dati epidemiologici sul rapporto tra vitamina K e rischio di LLA non forniscono evidenza di un rapporto significativo.
- ✓ I bambini che ricevono una dose di vitamina K per OS e sono allattati al seno necessitano di dosi successive.
- ✓ La compliance al trattamento con dosi orali successive a quella data alla nascita crea un numero non esiguo di casi da profilassi non completata.

- ✓ Lo schema posologico di 3 dosi orali con la formulazione micellare prodotta dalla Roche non riduce significativamente la incidenza della malattia
- ✓ la efficacia della profilassi per via orale se seguita da ulteriori somministrazioni con schema danese od olandese sembra poter raggiungere quella di una dose di 1 mg intramuscolare.
- ✓ per i bambini allattati al seno che hanno ricevuto alla nascita una profilassi orale lo schema danese sembrerebbe da preferirsi a quello olandese se si valuta non solo la efficacia dello schema (successi per terapia effettuata) ma anche la sua effectiveness (efficacia in tutti i casi sottoposti ad uno schema profilattico).
- ✓ i numeri dello studio danese purtroppo non permettono di valutare appieno la efficacia di questo schema perché riguardano circa 400.000 bambini e la decisione della Roche di ritirare dal commercio il Konakion gocce in Danimarca ha impedito il prosieguo della valutazione.

Abbiamo linee guida nazionali che consigliano preferenzialmente la somministrazione IM (Regno Unito, Australia, Nuova Zelanda, Canada) e nello stesso senso vanno le raccomandazioni della Accademia Americana di Pediatria.

PROBLEMI APERTI

- ✓ Sebbene l'insieme degli studi epidemiologici non mostrano un rapporto significativo tra somministrazione intramuscolare di vitamina K e LLA non è possibile escludere un rapporto e servono ulteriori studi che abbiano .
- ✓ La profilassi orale in alcuni paesi mostra in alcuni paesi problemi rilevanti di aderenza al trattamento.
- ✓ La identificazione dei bambini con colestasi che sono predisposti alla VKDB ad esordio tardivo potrebbe ridurre il numero di casi secondari.