

Contro
 “A tutt’oggi mancano studi in grado di valutare l’efficacia della profilassi orale giornaliera con la dose di 150 µg di vitamina K.”

Antonio Clavenna

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano
 email: antonio.clavenna@marionegri.it

ALLA NASCITA I LIVELLI DI VITAMINA K nel plasma del neonato sono bassi, in quanto tale vitamina ha un passaggio molto scarso attraverso la placenta; inoltre l’intestino del neonato è sterile e la sintesi della vitamina K endogena inizia con la comparsa della flora batterica intestinale. Il latte materno contiene quantità molto basse di vitamina K, non sufficienti a garantire l’apporto necessario¹.

Il deficit di vitamina K può causare sanguinamento nei bambini nei primi 3 mesi di vita. Questa condizione è conosciuta come emorragia da deficit di vitamina K (*vitamin K deficiency bleeding*, VKDB), dizione che ha sostituito quella di malattia emorragica del neonato¹. 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 antiepilettici (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina), antitubercolari (isoniazide, rifampicina), antagonisti della vitamina K (es. warfarin); 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 K¹. La forma tardiva si presenta tra la seconda e la

[OPINIONI]
La profilassi dell'emorragia da deficit di vitamina K nel neonato

A favore
 “È attualmente universalmente riconosciuta la necessità della profilassi con vitamina K per la riduzione del rischio della forma classica e tardiva di VKDB.”

Gloria Cristofori, Giacomo Cavallaro, Fabio Mosca

NICU, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi, Milano
 email: gloria.cristofori@mangiagalli.it

NEL 1943 H. DAM ED E. DOISY ricevettero il Nobel per la Medicina per la scoperta della vitamina K, fattore antiemorragico lipo-solubile disponibile in tre forme differenti: K₁ di origine vegetale; K₂ sintetizzata da batteri nell’intestino umano e animale; K₃ di origine sintetica. La vitamina K è un cofattore enzimatico essenziale per l’attività biologica dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Il deficit di vitamina K determina il rilascio di proteine inattive nella cascata della coagulazione (PIVKA) che possono essere dosate. Il deficit di vitamina K nel periodo neonatale e nel secondo-terzo mese di vita è associato a rischio emorragico responsabile del quadro clinico attualmente definito come “emorragia da deficit di vitamina K” (*vitamin K deficiency bleeding*, VKDB), che può manifestarsi in forma precoce, classica e tardiva. Il maggior fattore di rischio per VKDB è l’allattamento

al seno esclusivo. Il latte materno presenta infatti bassissimo contenuto di vitamina K (1-4 µg/l vs 800-900 µg/100 g del cavolo) per un apporto giornaliero raccomandato di circa 1 µg/kg. Nei neonati e nei lattanti infatti, per mantenere un’adeguata funzione del sistema emostatico, è necessario un apporto di vitamina K di circa 10-15 µg/die. Il latte adattato è fortificato e contiene ≥50 µl di K₁. Dal 1961 la profilassi neonatale con vitamina K è riconosciuta essere un adeguato approccio per la prevenzione di VKDB precoce e classica. Ancora dibattuto e vario rimane l’approccio profilattico di VKDB tardiva, specie negli allattati esclusivamente al seno.



→ 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)¹.



Discussione

LA SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA K ALLA nascita è stata proposta fin dal 1960 come profilassi per prevenire la VKDB. La somministrazione di 1 mg di vitamina K per via intramuscolare alla nascita è stata la prassi adottata pressoché universalmente fino al 1990, quando uno studio epidemiologico ha segnalato una possibile associazione tra somministrazione di vitamina K e comparsa di tumori infantili e leucemie¹. Questo ha portato alcune nazioni ad adottare la profilassi orale, anche se studi successivi hanno escluso un'associazione tra vitamina K e aumento del rischio di tumori¹.

Sulla base degli studi clinici disponibili, non sono emerse differenze nell'efficacia della profilassi con vitamina K somministrata entro 6 ore dalla nascita per via intramuscolare o per via orale (1-2 mg) nella prevenzione della VKDB classica². Al contrario, la somministrazione di una singola dose *per os* alla nascita non è risultata sufficiente per prevenire la forma tardiva di VKDB. Questo ha condotto all'adozione di differenti schemi di somministrazioni ripetute. Quelli maggiormente utilizzati sono:

- profilassi settimanali: somministrazione di 2 mg alla nascita seguita dalla somministrazione settimanale di 1 mg per 12 settimane (schema adottato in Danimarca);
- profilassi giornaliera: somministrazione di 1 mg alla nascita seguita da 25 µg/die per 12 settimane (schema adottato in Olanda);
- profilassi in 3 dosi ripetute: prevede la somministrazione di 3 dosi di 2 mg: la prima alla nascita, la seconda al quarto-settimo giorno e la terza dopo 4-6 settimane (schema adottato in Germania)³.

In Italia nel 2004 il Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale (GIEN) della Società Italiana di Neonatologia ha elaborato alcune raccomandazioni, supportando l'uso della profilassi orale giornaliera con 25 µg/die di vitamina K (secondo il modello olandese) sia dopo profilassi orale alla nascita, che dopo profi- →

→ Discussione

VKDB VIENE DEFINITO COME UN DISORDINE ematologico con sanguinamento che si risolve rapidamente dopo supplementazione di vitamina K. La diagnosi è sospettata con INR ≥ 4 o un tempo di protrombina ≥ 4 rispetto ad un valore di controllo, in presenza di normali valori di fibrinogeno e conta piastrinica. La conferma si ottiene con rapida normalizzazione dei test di coagulazione (entro 2 ore) dopo somministrazione di vitamina K parenterale 1 mg e/o la presenza di PIVKA nel sangue. La presenza di PIVKA nel sangue, senza alterazione dei test di coagulazione o sintomatologia emorragica, è comunque un segno di deficit subclinico di vitamina K.

VKDB si classifica per eziologia in idiopatica, che prevede come unico fattore di rischio l'allattamento esclusivo al seno, e secondaria, associata all'uso di farmaci materni, malattia epatobiliare o malassorbimento ereditario, deficit di fattori di coagulazione vitamina K-dipendenti autosomico-recessivi. Per timing di esordio si identificano tre forme di VKDB. La *forma precoce* (6-12%) si manifesta entro le prime 24 ore di vita, quasi esclusivamente nei neonati figli di madre che assumono farmaci che inibiscono la vitamina K [anticonvulsivanti (carbamazepina, fenitoina, barbiturici), antitubercolinici (isoniazide e rifampicina), antibiotici (cefalosporine), antagonisti della vitamina K (coumarin e warfarin)]. Si manifesta con cefaloematoma ed emorragie intracraniche ed addominali. La *forma classica* si manifesta entro 24 ore-7 giorni di vita ed è associata a ritardata od inadeguata alimentazione. Più lieve, contempla ematomi, maggiore sanguinamento dei punti di prelievo o a livello ombelicale o sanguinamento gastrointestinale. L'incidenza, un tempo descritta tra lo 0,25-1,5% è ora stimata da 0,01% a 0,44%, dopo l'introduzione della profilassi con vitamina K alla nascita. La *forma tardiva* è stata descritta solo negli allattati al seno esclusivo. Si manifesta tra seconda-dodicesima settimana di vita. È in genere gravissima con mortalità del 20% ed emorragia intracranica nel 50% circa dei casi. L'incidenza negli allattati al seno non supplementati è del 4,4-7,2/100.000 nati vivi (1 caso ogni 15.000-20.000 nati). I neonati con colestasi e malassorbimento ne sono particolarmente a rischio.

Per le scarsissime scorte epatiche di vitamina K nel periodo fetale, il neonato è a rischio di deficit di vitamina K e pertanto di VKDB se non viene offerto ad esso un adeguato apporto. Il passaggio transplacentare di vitamina K è infatti scarso e K₁ è presente nel sangue fetale ad un dosaggio di un terzo rispetto a quello nel sangue →

→ lassi intramuscolare, modalità quest'ultima proposta solo in Italia e non adottata altrove⁴.

Dal momento che la forma tardiva di VKDB è un evento raro, non è possibile condurre studi clinici randomizzati per confrontare l'efficacia dei regimi di profilassi.

Sulla base di quanto osservato in alcuni studi osservazionali, la profilassi intramuscolare alla nascita è risultata quella con la minore incidenza di VKDB tardiva (0,1 casi per 100.000)³. Al contrario, la profilassi giornaliera (schema olandese) è risultata associata a una maggiore incidenza di VKDB tardiva (3,2 casi per 100.000; intervallo di confidenza 95% 1,2-6,9), tanto che in Olanda si è deciso di aumentare la dose giornaliera da 25 a 150 µg/die^{5,6}. Tra gli schemi di profilassi orale, quello settimanale utilizzato in Danimarca è risultato quello con la minor incidenza di VKDB tardiva (0 casi osservati in una coorte di 396.000 neonati sottoposti a profilassi), seguito dalla somministrazione di 3 dosi come da prassi adottata in Germania (0,44 casi per 100.000; intervallo di confidenza 95% 0,19-0,87%)³.

Il rischio di VKDB tardiva riguarda soprattutto i bambini con patologie che comportano malassorbimento intestinale (es. ittero colestatico). Da un'analisi dei dati raccolti nei registri dei pazienti con atresia biliare è emerso che il rischio relativo di VKDB →

→ materno. La riserva epatica di vitamina K fetale e neonatale è inoltre un quinto rispetto a quella dell'adulto e K₂ non viene prodotta prima del secondo-terzo mese di vita.

È stato a lungo dibattuto il miglior approccio profilattico di VKDB. Dal 1961 la profilassi neonatale con vitamina K è riconosciuta essere un adeguato approccio per la prevenzione di VKDB precoce e classica. Vitamina K alla dose di 0,5-1 mg intramuscolo alla nascita, impiegata come misura universale nel Nord-America e in gran parte dei paesi europei, seppur in assenza di studi formali per stabilirne la dose più appropriata e la via di somministrazione migliore, pare prevenire anche la VKDB tardiva, fatta eccezione per i pazienti con severe sindromi da malassorbimento. La vitamina K orale 1-2 mg alla nascita previene, in pari misura della parenterale, la forma precoce e classica di VKDB ma contribuisce alla sola riduzione di incidenza della sua forma tardiva (da 4,4-7,2/100.000 a 1,4-6,4/100.000) che colpisce comunque 1,2-1,8 soggetti su 100.000 casi. Anche la somministrazione di dosi orali ripetute di vitamina K sembra essere meno efficace della profilassi parenterale nella riduzione della forma tardiva, mentre la supplementazione giornaliera di vitamina K per via orale 25 µg negli allattati esclusivi al seno mimica l'alimentazione con formula. Questa infatti, fornendo circa 50 µg di vitamina K al giorno, previene pressoché completamente la VKDB tardiva. Tutti i dati presentati derivano tuttavia da studi osservazionali che analizzano i risultati di differenti approcci in larghe popolazioni, in diversi paesi europei ed extraeuropei. Non esistono a tutt'oggi studi clinici randomizzati per determinare l'efficacia della profilassi della vitamina K orale (singola dose o ripetuta) nella prevenzione della VKDB precoce e classica e della singola dose intramuscolo od orale (anche ripetuta) nella prevenzione della forma tardiva. Due studi clinici randomizzati confermano che la profilassi con vitamina K intramuscolo in singola dose è utile nel ridurre l'incidenza di VKDB precoce e classica (vs placebo o nessuna terapia).

Nel 2003 l'American Academy of Pediatrics raccomanda la profilassi intramuscolo con 0,5-1 mg di vitamina K in singola dose e ne conferma la raccomandazione del 2009. Tale raccomandazione viene ribadita dalla Canadian Pediatric Society and the Committee on Child and Adolescent Health College of Family Physicians of Canada.

Una Consensus Conference della Società Italiana di Pediatria nel 2004 indica come profilattico il trattamento con vitamina K intramuscolo 0,5 mg alla na- →

Bibliografia

1. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23:49-59.
2. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD002776.
3. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168:127-34.
4. 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.
5. Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008; 167:165-9.
6. de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM, et al. New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155:A936.
7. van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al; Netherlands Study Group for Biliary Atresia Registry. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008; 121:e857-63.

→ tardiva nei bambini allattati al seno e sottoposti a profilassi giornaliera con 25 µg confrontati con i bambini allattati artificialmente è 77,5 (IC 95% 11,0-548,0). Il rischio relativo di VKDB tardiva non è, invece, aumentato in maniera statisticamente significativa nei bambini sottoposti a profilassi intramuscolare o a profilassi settimanale⁷.



Conclusione

SULLA BASE DEGLI STUDI DISPONIBILI, LA MAGGIORE efficacia appare documentata per la profilassi intramuscolare e la profilassi orale settimanale. A tutt'oggi mancano, invece, studi in grado di valutare l'efficacia della profilassi orale giornaliera con la dose di 150 µg di vitamina K.

Le raccomandazioni del GIEN dovrebbero essere, perciò, rivalutate sulla base delle evidenze disponibili.

Per quanto siano segnalati casi di VKDB tardiva dopo profilassi intramuscolare alla nascita, non ci sono evidenze riguardo alla necessità e all'efficacia di un'ulteriore supplementazione giornaliera. Per quanto riguarda la profilassi orale, i dati indicano che la somministrazione settimanale (schema danese) o la somministrazione in 3 dosi (schema tedesco) hanno un'efficacia maggiore rispetto alla profilassi giornaliera.

Infine, nel valutare lo schema di profilassi da proporre sarebbe opportuno considerare anche i possibili costi. La supplementazione giornaliera è a totale carico delle famiglie, dal momento che gli integratori per la somministrazione giornaliera non sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Al contrario, le formulazioni utilizzabili per la somministrazione settimanale e la somministrazione in 3 dosi sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale ■

→ scita e 25 µg/die per via orale dal quindicesimo giorno alla quattordicesima settimana di vita. L'alternativa è la somministrazione di 2 mg di vitamina K alla nascita per via orale seguita da 25 µg/die dalla settima giornata alla quattordicesima settimana di vita. Gli unici pazienti che non risulterebbero coperti da questi schemi sono i neonati e i lattanti con colestasi e con malassorbimento che necessitano di schemi diversi.



Conclusione

L SISTEMA EMOSTATICO NON È FISIOLGICAMENTE completamente maturo sino al terzo-sesto mese di vita con la ulteriore possibilità di una drammatica riduzione in concentrazione ed attività dei fattori procoagulanti dipendenti dalla vitamina K, di scarsa diffusione materno-fetale attraverso la barriera placentare e di scarso immagazzinamento nel neonato.

Nonostante l'emoasi sia in genere appropriata e la gran parte dei neonati non presenti disturbi emorragici, è pertanto attualmente universalmente riconosciuta la necessità della profilassi con vitamina K per la riduzione del rischio della forma classica e tardiva di VKDB.

In particolare, le strategie di somministrazione di vitamina K intramuscolo ed orale alla nascita preven- gono la comparsa di VKDB nella sua forma classica ma possono essere ritenute non del tutto sufficienti per la prevenzione della forma tardiva in tutte le categorie di lattanti. Tale condizione, pur presentando un'incidenza molto bassa, costituisce un grave rischio di morte o di handicap infantile. Riteniamo pertanto importante il rispetto delle indicazioni degli organi di riferimento nazionali ed internazionali per la profilassi con vitamina K alla nascita, da proseguire sino al termine del terzo mese di vita negli allattati con latte materno esclusivo, anche in considerazione delle campagne di promozione dell'allattamento al seno, sempre più numerose ed efficaci ■

Bibliografia

1. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011; 9:4-9.
2. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23:49-59.
3. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168:127-34.
4. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD002776.
5. 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.
6. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):191-2.
7. American Academy of Pediatrics Vitamin K Ad Hoc Task Force: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:1001-3.
8. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997; 156:126-30.