



EVIDENCE REPORT: “PROFILASSI CON VITAMINA K NEI NEONATI PER LA PREVENZIONE DELLA MALATTIA EMORRAGICA”

(a cura di Baiesi Pillastrini Francesca, Battistini Silvia, Parma Dila)

banca dati	stringa di ricerca	risultati trovati	risultati utili	referenze
Cochrane	“vitamin K”	21	1	Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates Renee M Puckett, Martin Offringa January 2009
Pub Med	"Vitamin K"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang]) AND "infant"[MeSH Terms] AND "2010/01/14"[PDat] : "2012/01/13"[PDat])	1	0	

Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates Renee M Puckett, Martin Offringa, January 2009

BACKGROUND

Il deficit di vitamina K può causare emorragia nel neonato dalla prima ora di vita fino al primo mese. Questa patologia è conosciuta come la “malattia emorragica del neonato” (HDN) o “emorragia da deficienza di vitamina K” (VKDB). La diagnosi è basata su un'emorragia inaspettata in un neonato associata ad un tempo di protrombina allungato con un normale livello di fibrinogeno e una normale conta piastrinica. Una rapida correzione del tempo di protrombina e/o la cessazione dell'emorragia dopo la somministrazione di vitamina K ne è la conferma.

Sutor (1999) ha suggerito che il termine “malattia emorragica del neonato” dovrebbe essere sostituito da “emorragia da deficienza di vitamina K”, poiché l'emorragia neonatale spesso non è dovuta da deficit di vitamina K e l'HDN può insorgere dopo le 4 settimane del periodo neonatale. Sebbene l'HDN possa insorgere ad ogni età, in questa revisione si usa il termine HDN per intendere emorragie in neonati e infanti fino a 4 mesi dovute ad una inadeguata attività dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (II, VII, IX, X), correggibile con la somministrazione di vitamina K.

L'HDN si divide in tre categorie: precoce, classica e tardiva. L'HDN precoce insorge entro 24 ore dalla nascita, non può essere prevenuta dalla profilassi postnatale di vitamina K e non rientra nello scopo di questa revisione. L'HDN classica insorge dal primo al settimo giorno di vita. I siti di emorragia più comuni sono quello gastrointestinale, cutaneo, nasale e dalla circoncisione (Zipursky,

1999). L'HDN tardiva insorge fra la seconda e la dodicesima settimanali vita. I siti più comuni di emorragia in questa condizione tardiva sono quello intracranico, cutaneo e gastrointestinale (Hathaway 1991, Cornelissen 1997, von Kries 1998). L'incidenza stimata dell'HDN tardiva in Europa è approssimativamente dal 5 a 7 casi su 100.000 nati vivi (von Kries 1998, Cornelissen 1997).

L'HDN è causata da un basso livello plasmatico dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Nei neonati la concentrazione plasmatica di questi fattori è normalmente il 30-60% di quella degli adulti. Essi raggiungono il valore adulto intorno alla sesta settimana di vita. La somministrazione di vitamina K subito dopo la nascita previene un ulteriore calo di questi livelli (Lane 1985, Zipursky 1999). Sebbene ci sia un trasferimento placentare di vitamina K, questo non è sempre adeguato. Il somministrare vitamina K alle madri prima del parto non sembra essere un metodo utile per prevenirne il deficit nei neonati (Shearer 1992).

La vitamina K è necessaria per la sintesi a livello epatico dei fattori della coagulazione II (protrombina), VII, IX e X. In assenza di vitamina K, il fegato sintetizzerà precursori inattivi proteici conosciuti come PIVKA's (proteine indotte dall'assenza di vitamina K). Poiché la vitamina K è liposolubile, può essere assorbita solo a livello intestinale in presenza di sali biliari. La capacità del corpo di immagazzinare la vitamina K è molto bassa e l'emivita dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K è breve (Zipursky 1999). Per questo motivo, il deficit può stabilirsi velocemente se gli introiti non sono sufficienti.

In natura ci sono due tipi di vitamina K: K1 che è contenuta nei cibi tipo piante verdi, oli vegetali e latticini, e K2 che è sintetizzata dalla flora intestinale e assorbita solo in piccole quantità. La vitamina K3 è una vitamina sintetica, idrosolubile, che non è più usata come profilassi nella maggior parte del mondo, poiché può provocare anemia emolitica con itterizia. L'unica fonte di vitamina K nei neonati è l'alimentazione poiché l'intestino è ancora sterile e non c'è sintesi di K2 da parte della flora batterica. La quantità di vitamina K ingerita dipende da come il bambino è nutrito. Il latte materno contiene meno vitamina K rispetto al moderno latte formulato o al latte di mucca e il rischio di sviluppare il deficit di vitamina k è maggiore per i bambini nutriti al seno. (Haroon 1982).

I trials che studiano la profilassi della HDN con vitamina K spesso misurano outcomes biochimici piuttosto che clinici a causa della bassa incidenza di emorragia da deficit di vitamina K nei neonati e nei bambini. L'INR (International Normalised Ratio) compara lo stato coagulativo di un individuo rispetto a quello della popolazione normale; così, un INR >1 indica che la coagulazione è minore rispetto a quella del gruppo di controllo. Il rilevamento delle PIVKA funge comunemente da outcome biochimico, un alto livello di PIVKA indica deficit di vitamina K. Il tempo di protrombina dipende da diversi fattori della coagulazione, alcuni dei quali vitamina K dipendenti; quindi un deficit di quest'ultima comporta un allungamento del tempo di protrombina. L'indice di protrombina compara il tempo di protrombina di un individuo rispetto al tempo di protrombina normale.

Sono praticati vari metodi di profilassi in diverse parti del mondo. I benefici della profilassi orale sono che è facile e non invasiva e può inoltre essere somministrata dalle ostetriche. I maggiori svantaggi sono che l'assorbimento non è certo e può essere negativamente influenzato da vomito o rigurgito. Se sono prescritte dosi multiple, la compliance può essere un problema (Croucher 1994). La profilassi intramuscolo è più invasiva di quella orale e può causare dolore ed ematoma muscolare nel sito di iniezione.

Golding et al. riferirono un rischio aumentato di sviluppare cancro in gioventù dopo la somministrazione parenterale della profilassi di vitamina K (Golding 1990, Golding 1992) e questo

è stato causa di preoccupazione. Dopo gli studi di Golding et al. ci sono state ulteriori ricerche su questa correlazione. Recentemente Ross e Davies (Ross 2000) hanno revisionato le evidenze sull'argomento. Essi non hanno trovato studi randomizzati o quasi randomizzati riguardanti l'associazione tra profilassi parenterale e cancro giovanile. Sono stati identificati dieci studi caso-controllo, dei quali sette non trovano correlazione e tre trovano una debole relazione tra la somministrazione intramuscolare o endovenosa di vitamina K e il rischio di tumori solidi giovanili o leucemia. Presi come un tutto, questi studi non stabiliscono una relazione causale tra queste vie di somministrazione e un aumentato rischio di cancro.

Una revisione sistematica sulla profilassi con vitamina k nei neonati fu pubblicata nel 1996 (Broussin 1996). Gli autori studiarono sia evidenze randomizzate che non randomizzate. Essi conclusero che il somministrare vitamina K per via intramuscolare nei neonati è efficace e sicuro, e che un regime orale di tre dosi da 1 mg a 2 mg, la prima data alla prima alimentazione, la seconda da due a quattro settimane e la terza a otto settimane, potrebbe essere un'alternativa accettabile ma necessita di ulteriori test in studi clinici di larga scala.

OBIETTIVI

Obiettivo primario:

Revisionare le evidenze ricavate da studi randomizzati così da determinare l'efficacia della profilassi con vitamina K nella prevenzione della HDN classica e tardiva.

Le domande principali sono:

- è una dose di vitamina K data dopo la nascita, in grado di diminuire significativamente l'incidenza di HDN classica e tardiva?
- c'è una differenza significativa tra la via orale e intramuscolare nella prevenzione della HDN classica e tardiva?
- dosi multiple di vitamina K orale, date dopo la nascita, sono in grado di ridurre significativamente l'incidenza di HDN classica e tardiva?

Obiettivi secondari:

Effettuare analisi considerando i sottogruppi dei neonati nutriti con latte materno e quelli nutriti con latte formulato così da rispondere alle stesse domande dell'obiettivo primario.

METODI

CRITERI DI INCLUSIONE PER GLI STUDI

Tipo degli studi:

Sono stati inclusi tutti gli studi con metodi di allocazione dei pazienti randomizzati o quasi randomizzati.

Tipo di partecipanti:

Sono stati inclusi studi che avessero arruolato sia neonati a termine che pretermine.

Tipo di interventi:

differenti metodi di profilassi con vitamina K somministrati ai neonati nelle prime ore di vita. Tutte le preparazioni (per es. vitamina K1, K2, K3, in formulazione micellare), vie di somministrazioni, dosi (per es. singola orale, singola intramuscolare, o multipla orale, o nessuna profilassi) sono state incluse.

RISULTATI:

Durante la ricerca sono stati trovati due tipi di studi. Due studi utilizzano outcomes clinici, ma la maggior parte utilizza outcomes surrogati e biochimici, per esempio la concentrazione plasmatica di PIVKA II e vitamina K. Oltretutto, la qualità metodologica era scarsa : le procedure di randomizzazione sono state spesso non descritte o inappropriate, e le perdite al follow-up sono state alte.

Alcuni studi utilizzano differenti tipi di vitamina K (K1, K2, K3, e K1 in formulazione micellare). Non sono state fatte analisi di sottogruppo a seconda del tipo di vitamina K utilizzata. In una ricerca sistematica della letteratura, non sono state trovate evidenze a proposito della correlazione tra i diversi tipi di vitamina K nella prevenzione dell'HDN.

Alcune delle dosi di vitamina K utilizzate negli studi sono decisamente più alte rispetto a quelle comunemente usate nella pratica clinica. Non sono state trovate evidenze che dosi maggiori di 1mg migliorino lo status coagulativo. Inoltre, non sono state reperite evidenze che livelli di vitamina K superiori a quelli fisiologici siano più efficaci.

A causa della rarità dell'HDN, ci sarebbe bisogno di un campione estremamente ampio per creare dei risultati significativi se negli studi fossero stati presi in considerazione outcomes clinici. Il follow-up sarebbe stato un problema, perché per poter identificare tutte le cause sia dell'HDN classica che tardiva, i pazienti dovrebbero essere sotto osservazione per almeno tre mesi. Sebbene una correlazione tra gli outcomes surrogati e HDN possa essere attesa a livello biologico, non sarebbe possibile rilevare evidenze in tal senso nella letteratura.

È stato reperito solo uno studio che compara una dose multipla di vitamina K orale ad una singola dose intramuscolare; gli outcomes studiati sono stati i livelli di vitamina K e l'INRs. Poiché la correlazione tra i livelli di vitamina K e lo status coagulativo dei bambini non è conosciuto, e lo status coagulativo non è necessariamente correlato con gli outcomes clinici, non si può concludere che una singola dose orale sia si efficace tanto quanto una singola dose intramuscolare. Sebbene le evidenze randomizzate elencate in questa revisione non mostrino evidenze di una differenza a questo proposito, non è da escludere che queste differenze in realtà sussistono.

In assenza di evidenze ricavabili dagli studi randomizzati, sugli effetti della vitamina K, intramuscolare o orale, sulla HDN tardiva, possono essere utilizzate evidenze basate su grandi studi osservazionali di coorte. Non è stata fatta una revisione di tali studi, si noti che diversi studi descrittivi sono stati pubblicati a proposito. Per esempio, in Olanda, tutti i neonati sani e allattati al seno, ricevono una dose orale da 1 mg di vitamina K, subito dopo la nascita e 25 mcg orali tutti i giorni dalla prima alla tredicesima settimana di vita. Questo schema è ritenuto sicuro ed efficiente (Cornelissen 1993), ma non ci sono evidenze randomizzate e controllate che supportino questa ipotesi.

Cornelissen nel 1997 raccolse i dati di più di 2.000.000 di neonati che erano stati seguiti in differenti nazioni e dopo differenti metodi di profilassi e trovò che il metodo utilizzato in Olanda otteneva risultati equivalenti a quelli della somministrazione di 1mg di vitamina K intramuscolare alla nascita, ma poiché i risultati ottenuti non erano stati ricavati da studi randomizzati la loro validità è considerata dubbia.

Poiché le decisioni cliniche devono essere prese in base alle migliori evidenze disponibili, le raccomandazioni locali sulla somministrazione routinaria di vitamina K ai neonati si basano su questi studi osservazionali. Non sorprende che queste raccomandazioni differiscano sia per quanto riguarda la via di somministrazione che le dosi.

In assenza di evidenze randomizzate, le recenti revisioni di Brousseau 1996, Cornelissen 1997, Ross 2000, von Kries 1999 e Wariyara 2000 forniscono importanti informazioni su cui basare le decisioni scientifiche. Alcune di queste revisioni concludono che la maggior parte dei casi di HDN tardiva si possono prevenire con una profilassi di vitamina K intramuscolare alla nascita, mentre una singola dose orale può essere meno efficace (Brousseau 1996, von Kries 1999). Dosi ripetute di vitamina K orale somministrate a neonati allattati al seno sia settimanalmente (1mg) o giornalmente

(25mcg) sembrano essere efficaci come la profilassi intramuscolare (Schubiger 1999). Un supplemento giornaliero imita quello che accade ai neonati allattati artificialmente poiché i latte in formula sono arricchiti in tal senso (Wariyara 2000).

Una profilassi materna per aumentare il contenuto di vitamina K nel latte materno fornisce una strategia alternativa, sebbene più complessa. Ad oggi, c'è solo uno studio randomizzato sull'argomento. Questo dimostra che nei neonati esclusivamente allattati al seno che ricevono vitamina K intramuscolare alla nascita, i livelli plasmatici di quest'ultima sono aumentati da una supplementazione materna con 5 mg/d di vitamina K per le prime 12 settimane di vita del neonato (Greer 1999). L'efficacia di tre dosi orali da 2 mg usando la nuova preparazione in formulazione micellare (Konaktion MM) rimane da stabilire.

Il metodo di profilassi scelto dipenderà non solo dall'efficacia ma anche da altri fattori. I costi saranno un fattore importante in certe nazioni. Un altro fattore è la possibilità di follow-up nel caso si somministrino dosi orali ripetute. Un altro problema è l'accettabilità di eseguire una procedura invasiva su un neonato se non ne è stata dimostrata l'assoluta necessità.

CONCLUSIONI

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Una dose singola (1.0 mg) di vitamina K intramuscolare dopo la nascita è efficace nella prevenzione dell'HDN classica. Sia 1 mg intramuscolare che orale di vitamina K migliorano gli indici biochimici dello status coagulativo a 1-7 giorni. Non è stata testata in studi randomizzati né la vitamina K intramuscolare, né quella orale, rispetto alla HDN tardiva. La vitamina K orale, sia a dose singola che multipla non è stata testata in studi randomizzati sia rispetto alla HDN classica che tardiva.

Differenti metodi di profilassi sono stati testati in studi randomizzati per i loro effetti sullo status coagulativo e i livelli di vitamina K, ma questi outcomes sono di incerta importanza clinica. Quando sono state comparate dosi singole di vitamina K orale e intramuscolare, l'unica differenza rilevata è un livello plasmatico di vitamina K più basso nel primo gruppo a due settimane di vita. Quando sono state comparate tre dosi orali ad una singola intramuscolare di vitamina K, i livelli plasmatici sono stati rilevati più alti nel primo gruppo, a due settimane e a due mesi, ma, ancora, non ci sono differenze nello status coagulativo.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Sono stati fatti diversi studi sull'argomento. Praticamente tutti loro utilizzano outcomes surrogati. Non sembra necessario attuare ulteriori studi su questi outcomes comparando somministrazione orale e intramuscolare poiché gli outcomes clinici forniscono evidenze più forti. Sarebbe necessario uno studio randomizzato che comparasse dosi multiple orali ad una singola dose intramuscolare utilizzando outcomes clinici, ciò fornirebbe evidenze importanti sull'efficacia di questo metodo, visto che potrebbe essere un'alternativa meno invasiva della profilassi intramuscolare. Gli outcomes di un tale studio dovrebbero essere l'HDN classica e tardiva, e poiché il modo con cui sono nutriti i bambini può influenzare il risultato, questo dovrebbe essere un fattore preso in considerazione. L'HDN è rara e per acquisire risultati significativi, il campione dovrebbe essere molto ampio, almeno 500.000 partecipanti, il che rende la fattibilità di questo ipotetico studio molto remota. È necessaria una revisione sistematica di tutti gli studi osservazionali di qualità accettabile che esaminano gli effetti dei differenti metodi di profilassi con vitamina K sull'HDN classica e tardiva.