

K-Vitamin profylax till nyfödda

Magnus Domellöf, Thomas Abrahamsson, Dirk Wackernagel, Ingrid Pupp, Anders Elfvin, Fredrik Ahlsson, Barbro Diderholm, Lennart Stigson och Giovanna Marchini

Alla nyfödda barn ska få K-vitamin profylax för att minska risken för allvarliga blödningar.

1. **Fullgångna barn** samt prematurfödda med födelsevikt ≥ 1500 g

Ge injektionsvätska vitamin K1 (Konakion Novum) 10 mg/ml; **1 mg = 0,1 ml intramuskulärt direkt efter förlossningen**. Detta ger ett säkert skydd mot tidig och sent debuterande **VKDB**, (Vitamin K Dependent Bleeding) (1-4). Intramuskulär administration är förstahands-rekommendationen. Undantag endast om intramuskulär injektion inte kan ges (se punkt 3 nedan)

2. **Prematurfödda barn** barn med födelsevikt < 1500 g.

Ge injektionsvätska vitamin K1 (Konakion Novum) 10 mg/ml; **0,5 mg (0,05 ml) i.m el i.v** snarast efter förlossningen efter individuell bedömning utifrån klinisk situation.

3. **Peroralt alternativ till fullgångna barn:** flerdosprofylax per os (1, 5).

Detta alternativ är bara aktuellt om i.m. injektion av någon anledning är olämplig, t ex hemofili, eller om föräldrarna bestämt sig för att avstå från att låta barnet få i.m. injektion. I det senare fallet bör föräldrarna först ha fått noggrann information om vikten av K-vitaminprofylax (se bifogad föräldrainsformation) och föräldrarnas val bör dokumenteras i journalen. Följsamheten är god med p.o flerdosschema i flera studier (7)

Av inj.vätska vitamin K1 (Konakion Novum) 10 mg/ml ges **en första dos 2 mg = 0,2 ml per os**. så snart som möjligt under första levnadsdygnet

Sedan används Neokay (licenspreparat) kapslar 1mg, förpackning 12 st kapslar: **en kapsel en gång i veckan tills barnet är 3 månader gammalt** (1,6). Detta är kapslar med flytande innehåll som är lätta för barnet att svälja.

Ge föräldrarna föräldrainsformation och doseringsschema (separata dokument). Påpeka att det är mycket viktigt att ge alla doser enligt schemat.

OBS: Det finns klar evidens att peroral profylax kan vara otillräcklig hos patienter med underliggande leversjukdom som cholestas, malabsorption, prematurfödda barn, maternell behandling med läkemedel som kan påverka vitamin K-omsättningen, t.ex. antikoagulantia, antiepileptika, eller läkemedel mot tuberkulos. Dessa barn bör istället få parenteralt K-vitamin profylax eller ytterligare behandling baserad på koagulationsstatus.

Produktinformation: NeoKay (12 st 1 mg kapslar) (procedo) kan beställas från ApoEx. Varunumret är A11129 och det är ett licenspreparat.

Bakgrund

Den blödningssjukdom som beror på vitamin K (VK)-brist hos nyfödda (**VKDB**, tidigare kallad Morbus Hemorrhagicus Neonatorum, MHN) förekommer i 3 former:

1. Tidig debut (<24 timmars ålder), oftast barn till mödrar som under tiden före partus intagit läkemedel som påverkar syntes av VK-beroende koagulationsfaktorer. Det gäller:
 - A. Antikoagulantia; Warfarin,
 - B. Antiepileptika; fenobarbital, fenytoin, carbamazepin
 - C. Tuberkulostatika; rifampicin, isoniazid
 - D. Antibiotika; cefalosporin
2. Klassisk VKDB, där blödningar uppträder under 1:a levnadsveckan.
3. Sent debuterande VKDB med debut vid 4-12 veckors ålder och hög incidens intrakraniella blödningar. Dessa barn är uteslutande bröstmjölkkuppfödda och flera visar sig senare ha störd leverfunktion.

Historik

Fram till 1961 var VK-bristorsakad blödningssjukdom hos nyfödda ett fruktat tillstånd som drabbade 4-10/100 000 födda, inte sällan med fatal utgång. Med införandet av rutinmässig intramuskulär injektion, engångsdos av VK efter förlossning försvann tillståndet praktiskt taget helt. Då man 1986 övergick till att ge profylaxen som peroral engångsdos ökade frekvensen till 5/100 000, oftast sent debuterande VKDB med livshotande intrakraniella blödningar, merparten som uttryck för bakomliggande störd leverfunktion. Med anledning av detta återgick man 1991 till intramuskulär profylaxadministration, vilket rekommenderas även av NICE, AAP och Department of Health of UK (2-4).

Fysiologi

VK är nödvändig för leverns syntes av koagulationsfaktorerna II, VII, IX, X. Då passage över placenta samt utsöndring till bröstmjolk av VK är mycket begränsad blir det nyfödda barnet beroende av sin egenproduktion av VK för vidare syntes av dessa faktorer. Produktion av VK sker i tarmen via normalfloran, men eftersom tarmkoloniseringen etableras successivt, uppstår en övergående VK-brist och därmed även en relativ brist av koagulationsfaktorer hos spädbarnet. Vid parenteral VK-tillförsel och normal leverfunktion stiger syntes av koagulationsfaktorer inom några få timmar från injektion; diagnostiskt är biokemisk respons med normaliserad PK-INR inom 2 timmar.

VK-nivån hos fostret är låg och regleras via fetomaternell gradient (medianvärde 16 respektive 470 pg/mL), den största kända gradienten för samtliga fettlösliga vitaminer och ej påverkbar med maternell supplementering. Leverförrådet av VK hos vuxna är relativt litet; median 8µg. Bröstmjolk innehåller 0,1- 2,5µg/L. Dagsbehov VK för spädbarn=2,5-10µg (9, 10 review). Rekommenderat intag VK för prematurer: 4,4-28µg/kg/d, ESPGH 2011, (11). NAN 1

innehåller 7 μ g/100ml, BS 1=5,1 μ g/100ml. Vid matvolym minst 160ml/kg/d blir VK intaget 10 μ g/kg/d.

In vitro- och djurstudier har visat att VK-beroende faktorer/enzymsystem uttrycks i flera kroppsvävnader, inklusive hjärna och påverkar bl.a. proliferation, apoptos och migration av celler (12, review). En epidemiologisk studie som visat samband mellan intramuskulär VK administrering vid födelsen och senare barncancer-leukemi (13) har senare ej kunnat bekräftas (14).

Intramuskulärt administrerat VK antas verka som ett depåpreparat: den vattenlösliga injektionsvätskan precipiterar/aggregerar i muskelvävnaden vid kroppstemperatur efter kontakt med interstitiell vätska. Två studier på nyfödda barn har visat A) signifikant högre plasma koncentration av VK vid 1 månad och 3 månader efter intramuskulär injektion av 1 mg jämfört med 1mg givet peroralt, B) signifikant högre koncentration VK 24 dagar efter 1,5 mg VK intramuskulärt, jämfört med 3 mg p.o (15, review).

Riskgrupper för VKDB, vid:

- A. nedsatt leverfunktion då det föreligger bristande syntes av koagulationsfaktorer, som till del kan kompenseras med ökat intag av K-vitamin
- B. perinatal antibiotikabehandling stör tarmkoloniseringen varför K-vitaminbristen kan bli förlängd eller mer uttalad
- C. prematuritet eller tillväxthämning som kan påverka leverfunktion och därmed koagulation generellt. Plasma VK1 nivån hos prematura barn födda i gestationsvecka 22-32 och som fått 1 mg alternativt 0,5 mg intramuskulärt var 10-12 gånger högre på dag 10 jfr med nivån dag 5 hos fullgångna barn och 1000 gånger högre jfr med vuxna. Mätningar på enstaka prematurer har visat mkt höga nivåer VK (16, 17) och "metabolic overload" (18). Nuvarande koncentration av beredningslösningen (Konaktion Novum 10mg/ml) gör doseringar < 0,4 mg osäkra, varför en minimal schablonmängd föreslagits (0,5 mg=0,05 ml).

Övriga aspekter:

- A. föräldrar som avböjer VK-profylax bör få skriftlig föräldrainformation och erbjudas information av barnspecialist.
- B. Dokumentera alltid orsaker till utebliven profylax.
- C. Fortsatt skärpt observation av predisponerande faktorer till VKDB, som t.ex. leverproblem, förblir viktig.

Referenser

1. ESPGHAN, Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016, 63(1): 123-9
2. AAP. Pediatrics 2003;112:191-2
3. Department of Health. Vitamin K for newborn babies. London, UK: HMSO, 1998, **at:www.dk.gov.uk/assetRoot/04/0133/98/04013398.pdf. Access June 17, 2006**
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Routine postnatal care of women and their babies. NICE Clinical guideline 37 2006;1.4.<http://www.nice.org.uk/CG037>.
5. Hanssen KN, Ebbessen F. Acta Paediatr 1996, 85:1137-9
6. Busfield A et al, Arch Dis Child 2013;98:41-7.
7. Hanssen KN et al, Acta Paediatr 92:802-5, 2003
8. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Phytomenadione_2013_04_45PdAR.pdf
9. AAP, Committee on Nutrition. Pediatrics 1961;28:501-7
10. Shearer MJ et al. Adv Nutr 2012, 3:182-95 (review).
11. Agostoni C et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010;50:85-91
12. Saxena SP et al. Apoptosis 2001;6:57-68
13. Golding J et al. BMJ 1992;305:241-6.
14. Ross JA et al. Med Pediatric Oncol 2000;34:434-7,
15. Loughnan PM et al. J Pediatr Health 1996, 32:251-4, review
16. Clarke P et al. Pediatrics 2006;118:e1657-66
17. Clarke P, Early Hum Dev 2010; 86; suppl 1:17-20
18. Harrington DJ et al. Pediatr Res 2010;68;508-12