

## De zuigeling met een vitamine-K-deficiëntiebloeding ondanks adequate profylaxe

P.M.VAN HASSELT, R.H.J.HOUWEN, A.T.H.VAN DIJK EN T.J.DE KONING

### Dames en Heren,

Een verhoogde bloedingsneiging kort na de geboorte staat bekend als 'hemorragische ziekte van de pasgeborene' en kenmerkt zich door lang nabloeden uit bijvoorbeeld de navelstomp of door spontane bloedingen. Omdat de stollingsstoornis het gevolg is van een vitamine-K-tekort, spreekt men tegenwoordig liever van een vitamine-K-deficiëntiebloeding. Met de borst gevoede zuigelingen lopen een aanzienlijk hoger risico op een dergelijke bloeding, doordat moedermelk weinig vitamine K bevat. Door het geven van vitamine K direct na de geboorte is een vitamine-K-deficiëntiebloeding in de 1e levensweek, voorheen beschreven bij 0,25-1,7% van de pasgeborenen, zeer zeldzaam geworden.<sup>1,2</sup> Echter, orale toediening van vitamine K beschermt onvoldoende tegen het ontstaan van deze deficiëntiebloeding na de 1e levensweek (zogenaamde late vitamine-K-deficiëntiebloeding), dit in tegenstelling tot intramusculaire toediening. Daarom wordt in Nederland sinds 1990 naast een orale gift van vitamine K 1 mg direct na de geboorte, aan zuigelingen die borstvoeding krijgen gedurende de eerste 3 levensmaanden dagelijks vitamine K 25 µg voorgeschreven.<sup>3</sup> Deze maatregel heeft geleid tot minder late bloedingen, maar werkt alleen indien vitamine K ook adequaat door het lichaam kan worden opgenomen.<sup>2,4</sup>

In deze les beschrijven wij een aantal patiënten die zich in een tijdsbestek van twee jaar in onze kliniek presenteerden. Wij laten u zien dat ondanks de huidige profylaxe toch een ernstig vitamine-K-tekort kan ontstaan met levensbedreigende bloedingen bij patiënten met een gestoorde resorptie.

Patiënt A, een meisje van 4 weken oud, wordt bij de huisarts gebracht met de klacht van bloed bij de ontlasting. Zij krijgt borstvoeding en de gebruikelijke vitamine-K-profylaxe. De huisarts denkt aan fissura ani, maar stuurt patiënte door als zij anderhalve week later terugkomt met bloederig braken en melaena. De kinderarts ziet een bleke, licht icterische, prikkelbare zuigeling. Laboratoriumonderzoek toont een anemie en een cholestatische icterus (referentiewaarden tussen haakjes): Hb: 4,0 mmol/l (7,4-8,7); trombocyten:  $489 \times 10^9$  (150-

Zie ook de artikelen op bl. 748 en 752.

400); leukocyten:  $22 \times 10^9$  (4,3-10); bilirubine totaal: 97 µmol/l (< 17); geconjugeerd bilirubine: 50 µmol/l (< 5); γ-glutamyltransferase (γGT): 144 U/l (< 25); aspartaat-aminotransferase (ASAT): 63 U/l (< 75); alanineaminotransferase (ALAT): 46 U/l (< 30). Ondanks het ingestelde beleid – een bloedtransfusie – wordt enige uren later een bleek, apathisch kind gezien met een irregulaire ademhaling. Het hemoglobineniveau is verder gedaald en de stolling blijkt ernstig gestoord (Hb: 2,8 mmol/l; protrombinetijd: > 120 s (10-14); cefalinetijd (geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)): > 120 s (28-38); fibrinogeen: 2,5 g/l (2-4); factor V: > 75% van normaal; factor VII: 4,9% van normaal; factor X: < 1% van normaal). Onmiddellijk worden vitamine K en versbevoren plasma toegediend, gevolgd door een tweede bloedtransfusie en overplaatsing naar onze kliniek.

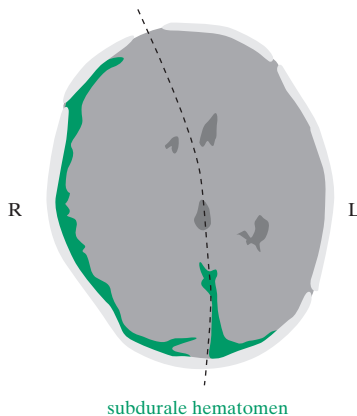
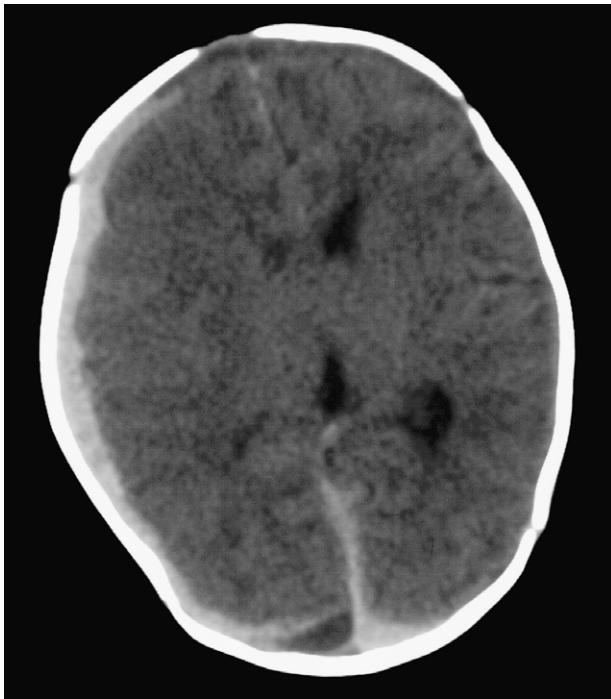
Tijdens onderzoek bij opname zien wij een dwangstand van hoofd en ogen naar rechts en symmetrische trekkingen. CT laat subdurale hematomen zien met verplaatsing van de middenlijn (figuur). De stollingsuitlagen zijn inmiddels normaal. In overleg met de neurochirurg wordt afgezien van drainage van het subdurale hematoom. De cholestatische icterus blijkt te berusten op een extrahepatische galgangatresie, waarvoor een hepatoporto-enterostomie volgens Kasai wordt verricht, resulterend in een goede galafvoer. Patiënte ontwikkelt zich verder zonder neurologische restverschijnselen.

Patiënt B, een meisje van 5 maanden, wordt bij de huisarts gebracht met sufheid en braken. Direct na de geboorte heeft zij een intramusculaire gift van vitamine K 1 mg gekregen. Zij krijgt borstvoeding en heeft tot en met de 3e levensmaand vitamine-K-profylaxe gehad. De huisarts constateert een wijde lichtstijve pupil rechts en verwijst patiënt door. De kinderarts ziet een zuigeling met een bomberende fontanel, de wijde lichtstijve pupil rechts en enkele hematomen van de huid. Op een pijn prikkel opent zij de ogen niet. CT van de hersenen toont een grote intracerebrale bloeding, met ernstige verschuiving van de middenlijn en een ouder subduraal hematoom rechts occipitaal en pariëtaal. De oogarts stelt een grote retinabloeding rechts vast. Laboratoriumonderzoek laat een anemie zien, een sterk gestoorde

Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht.

P.M.van Hasselt, assistent-geneeskundige; dr.R.H.J.Houwen, mw. A.T.H.van Dijk en dr.T.J.de Koning, kinderartsen.

Correspondentieadres: P.M.van Hasselt (p.vanhasselt@wkz.azu.nl).



CT-scan van de hersenen van patiënt A met een subduraal hematoom rechts en verplaatsing van de middenlijn naar links met compressie van de rechter zijventrikel. Daarnaast een subduraal hematoom links grenzend aan de falx cerebri.

stolling en een geringe cholestatische icterus. De uitslagen zijn: Hb: 5,5 mmol/l; trombocyten:  $364 \times 10^9/l$ ; protrombinetijd: 89 s; APTT:  $> 120$  s; factor II: 4%; factor V: 134%; factor VII: 15%; factor IX: 2%; factor X: 7%; bilirubine totaal:  $48 \mu\text{mol/l}$ ; geconjugeerde bilirubine:  $13 \mu\text{mol/l}$ ;  $\gamma\text{GT}$ : 109 U/l; ASAT: 52 U/l; ALAT: 31 U/l. Patiënte wordt overgeplaatst naar onze intensivere-afdeling.

De stollingsstoornissen normaliseren na toediening van versbevoren plasma en vitamine K. Ondanks drainage van de bloedingen overlijdt patiënt minder dan een dag na opname ten gevolge van hersenoedeem. Er wordt geen onderliggende oorzaak gevonden voor de cholestatische icterus.

Patiënt C, een meisje, wordt op de leeftijd van 3 maanden verwezen, omdat zij na de eerste vaccinatie tegen difterie-kinkhoest-tetanus-poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b 3 dagen had nagebloed. Direct post partum kreeg zij vitamine K 1 mg toegediend. De anamnese vermeldt dat patiëntje vanaf 2 weken na de geboorte spontaan bloedneuzen heeft. Vanwege olieachtige ontlasting en een matige groei is haar moeder overgestapt op een andere flesvoeding. Lichamelijk onderzoek levert geen bijzonderheden op. Aanvullend onderzoek toont een geringe anemie en een ernstig gestoorde stolling, maar met normale leverfunctiewaarden. De uitslagen zijn: Hb: 5,5 mmol/l; trombocyten:  $340 \times 10^9$ ; protrombinetijd:  $> 120$  s; APTT:  $> 120$  s; factor II: 1%; factor VII: 4%; factor IX: 1%; factor X: 4%; factor V: 125%; bilirubine totaal:  $11 \mu\text{mol/l}$ ; geconjugeerde bilirubine:  $6 \mu\text{mol/l}$ ;  $\gamma\text{GT}$ : 16 U/l; ASAT: 31 U/l; ALAT: 46 U/l. De stollingsafwijkingen normaliseren na intraveneuze toediening van vitamine K 3 mg. De steatorroe blijkt te berusten op cystische fibrose en verdwijnt na introductie van pancreasenzym-suppletie.

De besproken ziektegeschiedenissen laten zien dat een bloeding in de eerste levensmaanden, ook bij een anamnestic adequate vitamine-K-profylaxe, het gevolg kan zijn van een gestoorde stolling door een vitaminetekort. Dit kan leiden tot ernstige complicaties; meer dan de helft van de patiënten met een late vitamine-K-deficiëntiebloeding presenteert zich met een intracranieële bloeding.<sup>4</sup>

**Alarmsignalen.** Een aanzienlijk deel van de intracranieële bloedingen wordt voorafgegaan door zogenaamde waarschuwingsbloedingen van met name het maag-darmkanaal, het neusslijmvlies en de huid.<sup>4 5</sup> Ook het lang nabloeden na een (hiel)prik vormt een belangrijk alarmsignaal. De ernst van een huid- of slijmvliesbloeding bij een verder gezonde zuigeling wordt helaas onderschat, waardoor vertraging optreedt voordat diagnostiek en eventuele behandeling worden ingezet.<sup>4</sup> Bij het merendeel van de patiënten die ondanks profylaxe een late vitamine-K-deficiëntiebloeding krijgen, wordt een onderliggende oorzaak gevonden.<sup>4 5</sup> Klachten die een aanwijzing vormen voor een gestoorde resorptie van vitamine K zijn vaak afwezig.

**Vitamine K.** Vitamine K is een cofactor voor de  $\gamma$ -glutamylcarboxylatie van stollingsfactoren II, VII, IX en X alsmede van proteïne C en S. Bij afwezigheid van vitamine K vindt deze posttranslationale eiwitmodificatie niet plaats en verloopt de stolling inefficiënt, doordat de ontstane stollingseiwitten, ook wel PIVKA's genaamd ('proteins induced by vitamin K absence'), zich tijdens het stollingsproces slecht aan fosfolipideoppervlakken kunnen binden. De dagelijkse behoefte aan vitamine K wordt voorzien vanuit twee bronnen: het via de voeding aangeboden vitamine K<sub>1</sub> wordt in het ileum gesorbeerd via een actief transportmechanisme. Voor dit transport zijn galzouten noodzakelijk. Daarnaast wordt in het colon door de bacteriële flora vitamine K<sub>2</sub> geproduceerd, die passief wordt opgenomen. Bij borstgevoede pasgeborenen komt deze productie vertraagd op

gang.<sup>6</sup> Omdat vitamine K nauwelijks in het lichaam wordt opgeslagen en een halfwaardetijd heeft van slechts 24 h, kan binnen enkele dagen een tekort ontstaan.<sup>1</sup> De voornaamste oorzaak voor een tekort aan vitamine K bij de zuigeling is cholestase (tabel 1).<sup>4-7</sup> Dit leidt tot een gebrek aan galzouten in de dunne darm, waardoor vitamine K onvoldoende kan worden opgenomen. De icterus hierbij is lang niet altijd uitgesproken. Een ernstige steatorroe kan ook een tekort aan vitamine K veroorzaken. Meestal gaat dit gepaard met een achterblijvende groei.

Verminderde enterale productie van vitamine K ontstaat door het gebruik van breed spectrum antibiotica, hetgeen echter bij adequate profylaxe zelden leidt tot een vitamine-K-tekort. Andere medicamenten die een vitamine-K-tekort bewerkstelligen, zoals warfarine en colestyramine, worden op de zuigelingenleeftijd slechts sporadisch toegepast.

Tenslotte kan er onvoldoende inname van het vitamine-K-preparaat zijn door gebrek aan therapietrouw. Echter, ook indien vitamine-K-profylaxe niet is toegepast, dient men naar een onderliggende oorzaak van het vitamine-K-tekort te zoeken.

*Differentiële diagnostiek.* Vrijwel alle aangeboren stollingsdefecten, waaronder hemofilie A en B, en ook verworven stollingsstoornissen kunnen zich met het klinisch beeld van een vitamine-K-deficiëntiebloeding presenteren. Bij een onverklaarde bloeding moet men daarnaast altijd aan kindermishandeling denken. Aanwijzingen hiervoor zijn diverse bloedingen ontstaan op verschillende tijdstippen en op meerdere locaties, met name subduraal, subarachnoïdaal en in de retina. Men dient zich echter bewust te zijn dat deze 'klassieke' kenmerken goed verklaard kunnen worden door een ernstige stollingsstoornis,<sup>8-9</sup> zoals de casus van patiënt B illustreert.

Bij een vermoeden van een stollingsstoornis zullen allereerst protrombinetijd, APTT, fibrinogeen en trombocytengetal moeten worden bepaald. Er dient voldoende bloed te worden afgenomen voor aanvullend stollingsonderzoek voordat gestart wordt met behandeling. Bij een vitamine-K-deficiëntie ontstaat, door de korte halfwaardetijd van factor VII, in eerste instantie een verlengde protrombinetijd. Langer durende vitamine-K-deficiëntie leidt ook tot verlaagde concentraties van factor II, IX en X en een verlenging van de APTT. Bij een ernstige bloedingsneiging geven, zoals bij de beschreven patiënten, meestal beide stollingstijden afwijkende waarden. Factor V is in normale concentraties aanwezig, in tegenstelling tot de verlaagde concentraties bij een diffuse intravasale stolling of een stoornis in de synthese-functie van de lever. Ook zijn er, in tegenstelling tot de situatie bij diffuse intravasale stolling, een normaal trombocytengetal en normale factor-VIII- en fibrinogeenuit-slagen.

De diagnose 'vitamine-K-deficiëntie' wordt bevestigd indien de stolling zich herstelt na het geven van vitamine K. Dit effect treedt binnen 2-6 h op. Het bepalen van de vitamine-K-spiegel heeft als praktisch bezwaar dat de uitslag ervan lang op zich laat wachten en bovendien is

TABEL 1. Oorzaken van late vitamine-K-deficiëntie

<i>verminderde resorptie van vitamine K</i>
cholestase
anatomische galgangobstructie
extrahepatische galgangatresie
intrahepatische galgangatresie/galgangschaarste ('bile duct paucity')
choledochuscyste
infectieziekte
cytomegalovirusinfectie
herpes simplex
toxoplasmose
lues
metabole stoornis
$\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie
cystische fibrose
defect in galzoutensynthese (zelden)
steatorroe
cystische fibrose
$\alpha$ - $\beta$ -lipoproteïnemie
<i>verminderde enterale productie van vitamine K</i>
breedspectrumantibiotica

deze weinig sensitief. Aanwezigheid van PIVKA II is specifiek voor een vitamine-K-deficiëntie en bepaling daarvan kan, door de langere halfwaardetijd van deze factor, worden gebruikt om een vitamine-K-tekort aan-nemelijk te maken nadat al vitamine K is gegeven.

*Behandeling.* Bij zuigelingen met aanwijzingen voor een bloedingsneiging moet men na afname van bloed voor stollingsonderzoek en zonder de uitslagen hiervan af te wachten, parenteraal vitamine K 1 mg geven. Intramusculaire toediening is gecontraïndiceerd in verband met de kans op intramusculaire hematomen. Bij levensbedreigende of intracranieële bloedingen dient men daarnaast de afwezige stollingsfactoren te suppleren door het geven van protrombinecomplexconcentraat (50 E/kg). Een alternatief is toediening van versbevroren plasma in een dosering van 10-20 ml/kg, hetgeen echter geen volledige correctie van de stolling bewerkstelligt. Een voorstel voor het beleid bij een vermoeden van een vitamine-K-deficiëntie staat in tabel 2.

TABEL 2. Beleid bij vermoeden van vitamine-K-deficiëntie

1. bepaal protrombinetijd, APTT, fibrinogeen, trombocytengetal en neem bloed af voor aanvullend stollingsonderzoek
2. geef vitamine K 1 mg parenteraal (niet i.m.)
3. dien bij levensbedreigende of intracranieële bloedingen ook protrombinecomplexconcentraat (50 E/kg) of versbevroren plasma (10-20 ml/kg) toe
4. bepaal, bij een verlengde protrombinetijd (en eventueel een verlengde APTT) tenminste 2 van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, daarnaast factor V en factor VIII
5. onderzoek of er cholestase is, steatorroe, antibioticagebruik of een verminderde inname van vitamine K
6. doe bij cholestase of steatorroe gerichte aanvullende diagnostiek

APTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Dames en Heren, een bloedingsneiging bij een zuigeling kan ook bij een adequate profylaxe het gevolg zijn van een vitamine-K-tekort. Een gestoorde resorptie is hier meestal debet aan, maar kan met weinig klachten gepaard gaan. Een aanzienlijk deel van de levensbedreigende bloedingen wordt voorafgegaan door een 'waarschuwingbloeding'. Het belang van deze waarschuwing wordt, zeker bij een gezonde zuigeling, onvoldoende onderkend.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Vitamin K deficiency bleeding in an infant despite adequate prophylaxis.* – Vitamin K deficiency in infants can cause life-threatening haemorrhages. To prevent this, neonates in the Netherlands receive an oral dose of 1 mg vitamin K directly after birth. In addition, because breast milk contains little vitamin K, breast-fed infants receive a daily dose of 25 µg the first three months. Of three female infants aged 4 weeks, 5 months and 3 months, respectively, two developed an intracranial haemorrhage, which caused death in one. In two cases there were signs of a bleeding tendency, but no tests were done because the patients appeared healthy otherwise. The underlying resorptive disorders, cholestasis and fat malabsorption, caused few symptoms and were discovered only after a vitamin K de-

ficiency bleeding had occurred. In an infant with a bleeding tendency, one should consider the possibility of vitamin K deficiency, even if adequate prophylaxis has been given.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 1999;104:430-7.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Uitentuis J. Toediening van vitamine K aan pasgeborenen en zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1642-6.
- <sup>4</sup> McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ* 1991;303:1105-9.
- <sup>5</sup> Schubiger G, Stocker C, Banziger O, Laubscher B, Zimmermann H. Oral vitamin K1 prophylaxis for newborns with a new mixed-micellar preparation of phyloquinone: 3 years experience in Switzerland. *Eur J Pediatr* 1999;158:599-602.
- <sup>6</sup> Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr* 1999;88 Suppl:95-103.
- <sup>7</sup> Von Kries R, Shearer MJ, Gobel U. Vitamin K in infancy. *Eur J Pediatr* 1988;147:106-12.
- <sup>8</sup> Kemp AM. Investigating subdural haemorrhage in infants. *Arch Dis Child* 2002;86:98-102.
- <sup>9</sup> Duhaime AC, Christian CW, Rorke LB, Zimmerman RA. Non-accidental head injury in infants – the 'shaken-baby syndrome'. *N Engl J Med* 1998;338:1822-9.

Aanvaard op 4 februari 2003

#### Commentaren

## 'No cure no pay' in de Nederlandse gezondheidszorg: vrees voor claimcultuur ongegrond

J. LEGEMAATE

In Nederland is de discussie over de afspraak van resultaatafhankelijke beloning ('no cure no pay') tussen de advocaten en hun cliënten weer opgelaaid en wellicht komt er nu bij ons een einde aan het verbod daarop. Dit zou in de geneeskunde negatieve consequenties kunnen krijgen. Is de vrees voor Amerikaanse toestanden reëel of zal het allemaal wel meevallen?

Begin 2002 oordeelde de Nederlandse Mededingingsautoriteit (NMa) dat de gedragsregel die advocaten verbiedt alleen te declareren als een zaak gewonnen wordt, concurrentiebeperkend is en in strijd komt met de Mededingingswet. De Nederlandse Orde van Advocaten reageerde daarop in juni 2002 door het verbod op no-cure-no-pay over te hevelen naar een zogenaamde

verordening. Dat is een in de Advocatenwet opgenomen reguleringsvorm, op grond waarvan een verbod van no-cure-no-pay gehandhaafd kon blijven. De orde bleef dus de resultaatafhankelijke beloning verbieden, ter bescherming van de onafhankelijkheid, de integriteit en de partijdigheid van de advocaat en ter voorkoming van excessief declareren. Het ziet er nu echter toch naar uit dat aan het verbod deels een einde komt. Binnen de orde is, mede vanwege de aanhoudende maatschappelijke roep om no-cure-no-pay (onder meer door de Consumentenbond), een voorstel ontwikkeld om het verbod daarvan gedeeltelijk op te heffen. Dit voorstel van maart 2003 houdt in dat in letselschadezaken no-cure-no-pay mogelijk wordt en dat na drie jaar een evaluatie plaatsvindt. Daarna zou besloten kunnen worden ook in andere zaken resultaatafhankelijke beloning toe te staan. Het argument voor dit voorstel is het bevorderen van een onbelemmerde toegang tot het rechtsstelsel. Onder meer in de gezondheidszorg wordt gevreesd dat de introductie van no-cure-no-pay negatieve gevolgen zal hebben.

Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), Postbus 20.051, 3502 LB Utrecht.  
Mr.dr.J.Legemaate, juridisch adviseur en beleidscoördinator gezondheidsrecht (j.legemaate@fed.knmg.nl).