

RICHTLIJNEN

Nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening aan voldragen pasgeborenen

J.P. (Peter) de Winter, Koen F.M. Joosten, Marloes M. IJland, Henkjan J. Verkade, Martin Offringa, Monique D. Dorrius en Peter M. van Hasselt

- Vitamine K-deficiëntie kan bij pasgeborenen en zuigelingen in de eerste uren tot maanden na de geboorte bloedingen veroorzaken.
- Deze ‘vitamine K-deficiëntiebloedingen’ (VKDB) kunnen in 3 vormen worden ingedeeld: vroeg (ontstaan in de eerste uren na de geboorte), klassiek (1e week na de geboorte) en laat (tussen de 2e en 12e levensweek).
- De huidige Nederlandse vitamine K-richtlijn bestaat uit een profylaxe van 1 mg vitamine K oraal direct na de geboorte en vanaf dag 8 een dagelijkse dosering van 25 µg.
- De huidige profylaxe van vitamine K biedt gezonde, borstgevoede zuigelingen een goede bescherming tegen VKDB.
- Een specifieke groep zuigelingen wordt echter onvoldoende beschermd door de huidige dagelijkse profylaxe, namelijk borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetopname (bij cholestase), waardoor vitamine K minder goed wordt opgenomen in het lichaam.
- Jaarlijks krijgen ongeveer 5 van deze zuigelingen ernstige bloedingen.
- Na evaluatie van de huidige literatuur en advisering vanuit de Gezondheidsraad is de vitamine K-dosering vanaf dag 8 tot en met 3 maanden (12e levensweek) na de geboorte aangepast voor alle borstgevoede zuigelingen: de dagelijkse dosis werd verhoogd van 25 µg naar 150 µg per dag.

Vitamine K-deficiëntie kan bij pasgeborenen en zuigelingen bloedingen veroorzaken in de eerste uren tot maanden na de geboorte. Aanvankelijk stond dit verschijnsel bekend als ‘de hemorragische ziekte van de pasgeborene’. Recent is de terminologie veranderd in ‘vitamine K-deficiëntiebloedingen’ (VKDB), aangezien een neonatale bloeding niet altijd het gevolg is van een vitamine K-tekort en VKDB ook na de neonatale periode kunnen optreden. VKDB kunnen in 3 vormen worden ingedeeld: vroeg (ontstaan in de eerste uren na de geboorte), klassiek (eerste week na de geboorte) en laat (tussen de 2e en 12e levensweek).

Pasgeborenen hebben een geringe levervoorraad vitamine K. Vooral bij borstgevoede zuigelingen kan er een tekort optreden, wat kan leiden tot een bloedingscomplicatie. De aanbevolen dagelijkse inname van 1,5 µg/kg/dag wordt met moedermelk nauwelijks gehaald. Tevens hebben borstgevoede zuigelingen een andere darmflora, zonder *Lactobacillus*-bacterie, in vergelijking tot flesgevoede kinderen. Dit is waarschijnlijk de reden dat de borstgevoede zuigeling geen vitamine K₂ (menaquinon) produceert en dat deze een groter risico loopt op VKDB. De huidige Nederlandse richtlijn voor profylaxe met vitamine K is in 1990 ingevoerd.¹ Aanvankelijk leek deze richtlijn effectief: er werd bij landelijke surveillance kort na introductie een lage incidentie van VKDB gevonden. Recentere data echter – zowel afkomstig van een nieuwe

Spaarne Ziekenhuis,

afd. Kindergeneeskunde, Hoofddorp.

Dr. J.P. de Winter, kinderarts.

Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, afd.

Kindergeneeskunde, subafd. Intensive Care

Kinderen, Rotterdam. Dr. K.F.M. Joosten,

kinderarts-intensivist.

Universitair Medisch Centrum St Radboud,

afd. Kinderintensive Care, Nijmegen.

Drs. M.M. IJland, kinderarts.

Beatrix Kinderziekenhuis UMCg,

afd. Kindergeneeskunde, Groningen.

Prof.dr. H.J. Verkade, kinderarts

maagdarmleverziekten.

Emma Kinderziekenhuis AMC,

afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Prof.dr. M. Offringa, kinderarts-epidemioloog.

landelijke surveillance, als van effectiviteitanalyses in risicopopulaties – suggereerden een veel minder goede bescherming.² Late bloedingen, ondanks profylaxe, werden vrijwel alleen beschreven bij borstgevoede zuigelingen met een nog niet onderkende cholestatische leverziekte.^{3,4} Dit vormde zowel binnen de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde als binnen de Gezondheidsraad aanleiding tot een heroverweging van het huidige profylactische beleid.

INTERNATIONALE VITAMINE K-RICHTLIJNEN

In veel Angelsaksische landen zoals Engeland, VS, Canada en Australië, wordt eenmalig intramusculair 1 mg vitamine K toegediend na de geboorte (tabel 1). In Engeland wordt ouders de keuze geboden tussen intramusculaire of orale toediening. Een orale toediening van 2 mg vitamine K wordt met name in Europese landen zoals Duitsland, Zwitserland en België, voorgeschreven.

De hierop aansluitende onderhoudsdosering varieert: herhalen van orale toediening van 2 mg vitamine K tussen dag 4-7 en 1 maand na de geboorte (Duitsland, Zwitserland, Engeland); wekelijks 2 mg vitamine K oraal toegediend gedurende 6 maanden (Frankrijk). In Denemarken werd aanvankelijk 2 mg vitamine K oraal bij de geboorte gegeven en bestond de onderhoudsdosering uit 1 mg vitamine K oraal 1x per week gedurende de eerste 3 maanden. Inmiddels wordt in dit land aan alle kinderen direct na de geboorte 2 mg vitamine K intramusculair gegeven.

De gerapporteerde incidentie van de late vorm van VKDB ligt in Nederland beduidend hoger dan in andere Europese landen waar de incidentie bekend is, zoals Duitsland, Zwitserland, Engeland en Denemarken (zie tabel 1). Hoewel verschillen in de mate van rapportage en onderrapportage hierin een rol zouden kunnen spelen, wordt de hogere incidentie naar alle waarschijnlijkheid verklaard door de toedieningswijze – in Nederland oraal en niet intramusculair – en de, in vergelijking, lage dosering.

DOSIS EN TOEDIENINGSWIJZE DIRECT NA DE GEBOORTE

Een oraal toegediende dosis van 1 of 2 mg vitamine K is afdoende om de klassieke vorm van VKDB te voorkómen, maar niet om de late vorm van VKDB te voorkómen. Dit geldt ook voor intraveneuze toediening. Intramusculair toegediend biedt deze dosis vitamine K wél bescherming tegen late VKDB. Waarschijnlijk werkt de intramusculaire gift als een depot waardoor er de eerste 2 maanden voldoende vitamine K beschikbaar is om bloedingen te voorkómen.

ONDERHOUDSDOSIS BIJ DE BORSTGEVOEDE PASGEBORENE

Om bescherming te bieden tegen de late vorm van VKDB wordt in landen waar vitamine K oraal wordt toegediend, naast de dosis bij de geboorte ook een onderhoudsdosis afgesproken (zie tabel 1).

De huidige onderhoudsdosering in Nederland van 25 µg/dag bij borstvoeding geeft weliswaar een verhoging van de vitamine K-plasmaspiegels, maar geeft nog steeds significant lagere plasmaspiegels dan die worden bereikt met flesvoeding. In een recent artikel van Van Hasselt et al. bij borstgevoede zuigelingen met galgangatresie werd het huidige Nederlandse profylaxeschema vergeleken met het Deense profylaxeschema, dat bestaat uit postpartum 2 mg oraal en vervolgens 1 mg per week oraal, of uit postpartum 2 mg i.m.⁵ Hieruit kwam naar voren dat het risico op een bloeding voor deze Nederlandse zuigelingen vele malen hoger lag dan bij de Deense zuigelingen. In Nederland kregen 25 van de 30 patiënten een bloeding, in Denemarken 1/13 bij orale profylaxe en 1/13 bij intramusculaire profylaxe (relatief risico (RR): 77,5 voor 25 µg/dag oraal; RR: 7,2 voor 1 mg/week oraal; RR: 9,3 voor 2 mg i.m. postpartum; allen vergeleken met flesgevoede kinderen).

VEILIGHEID

In de literatuur worden als nadelen van intramusculaire toediening genoemd: lokaal trauma, relatief hogere kosten, kans op verwisseling met maternale medicatie, gebrek aan acceptatie door ouders en het optreden van zeldzame complicaties na toediening, zoals abcesvorming, osteomyelitis en intramusculaire bloedingen.

De voordelen van orale toediening boven parenterale toediening zijn vooral het niet-invasieve karakter, de relatief lage kosten, vermoedelijk grotere acceptatie door ouders en het niet afhankelijk zijn van medisch geschoold personeel. Een ander voordeel is ook dat het gevaar van een zogenaamde ‘vergeten’ dag minder ernstige gevolgen heeft en er geringere fluctuaties in de serumconcentraties van vitamine K zijn. Nadelen van orale toediening zijn onder andere problemen met therapietrouw en de onvoorspelbare absorptie bij darm- en leverziekten of bij ongemerkte regurgitatie.

Spaarne Ziekenhuis,

afd. Kindergeneeskunde, Hoofddorp.

Dr. M.D. Dorrius, coassistent

(thans: aios radiologie, Universitair Medisch

Centrum Groningen).

Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC,

afd. Kindergeneeskunde, Utrecht.

Dr. P.M. van Hasselt,

kinderarts metabole ziekten.

Contactpersoon: dr. J.P. de

Winter (pdewinter@spaarneziekenhuis.nl).

Golding et al. suggereerden dat er een verhoogde incidentie van leukemie en andere maligniteiten bij kinderen zou zijn die intramusculair vitamine K hadden ontvangen.⁶ Dit onderzoeksresultaat zorgde er voor dat vanaf 1990 de intramusculaire toediening van vitamine K in Zweden, Duitsland, Groot-Brittannië en Australië afnam en werd gereserveerd voor pasgeborenen met een hoog risico op de late vorm van VKDB. Sindsdien is geen onderbouwing gevonden voor de gesuggereerde relatie tussen parenterale vitamine K toediening en het optreden van kanker bij kinderen, zoals samengevat in een review van Ross en Davies.⁷ Evenmin konden Roman et al. een relatie aantonen tussen het ontstaan van solide tumoren en intramusculaire vitamine K-toediening in een studie bij meer dan 2500 kinderen met een maligniteit.⁸

Wat betreft prematuur geboren kinderen is beschreven dat accumulatie van vitamine K_{2,3}-epoxide mogelijk is indien een te hoge vitamine K-dosering wordt gegeven bij een relatieve onrijpheid van de lever. Daarnaast bleek dat vitamine K₁ een effect heeft op de biosynthese van sfgolipiden, die een belangrijke rol hebben in de aanleg en ontwikkeling van de hersenen. Verder wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid van vitamine K₁ is dan ook noodzakelijk.

FARMACOLOGISCHE ASPECTEN

Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine. In Europa en Noord-Amerika is al meer dan 50 jaar een farmaceutisch

preparaat van vitamine K₁ op de markt gebracht. De absorptie van dit preparaat is matig bij kinderen met een cholestase, dit wil zeggen juist bij kinderen die het meeste risico lopen op de late vorm van VKDB. Van het 'mixed micellar' preparaat dat in de 90-er jaren van de vorige eeuw werd ontwikkeld, werd verwacht dat de absorptie beter zou zijn. Epidemiologisch onderzoek liet echter geen verbeterde effectiviteit zien voor deze groep kinderen. Naast aanpassing van de hoeveelheid dagelijkse profylaxe, zal een andere, hydrofiele samenstelling van het preparaat, zoals voor vitamine A en D al bestaat, mogelijk bijdragen in het voorkómen van de laattijdige bloedingen bij kinderen met cholestase.

NIEUWE NATIONALE RICHTLIJN

Uit onze inventarisatie kan worden geconcludeerd dat handelen volgens de nationale richtlijn uit 1990 onvoldoende bescherming biedt tegen het optreden van late VKDB. Dit heeft aanleiding gegeven tot het ontwikkelen van een nieuwe richtlijn (tabel 2).

De voornaamste reden om ook bij de nieuwe richtlijn voor orale profylaxe te kiezen – en niet voor intramusculaire profylaxe – is dat orale toediening, mits adequaat geseerd, net zo effectief is en niet de potentiële nadelen heeft van een, in andere landen gerapporteerde, verhoogde kans op ouderlijke weigeringen. Daarnaast is er een praktische overweging: gezien het grote aantal thuisbevallingen in

TABEL 1 Overzicht van het vitamine K-beleid bij voldragen zuigelingen in diverse landen en van beschikbare incidentiecijfers van laattijdige vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) per 100.000 levengeborenen

land	vitamine K-dosering		duur profylaxe	incidentie VKDB (per 100.000)
	vlak na geboorte	bij borstvoeding		
Duitsland	2 mg p.o.	2 mg p.o. tussen dag 4-6 2 mg p.o. tussen week 4-6	n.v.t.	0,44 (95%-BI: 0,2-0,9)
Frankrijk	2 mg p.o.	2 mg p.o. wekelijks	6 maanden	geen gegevens
Zwitserland	2 mg p.o.	2 mg p.o. dag 4 2 mg p.o. week 4	n.v.t.	geen gegevens
Nederland	1 mg p.o.	Vanaf 8e dag 25 µg / dag	3 maanden	3,2 (95%-BI: 1,2-6,9)
Denemarken	2 mg p.o. of: 2 mg i.m.	1 mg p.o. wekelijks	3 maanden	0,0 (95%-BI: 0,0-0,9)
Engeland	1 mg i.m. of: 2 mg p.o.*	2 mg p.o. na 1 en 4 weken	n.v.t.	0,1 0,43
Australië	0,5-1 mg i.m. of: 2 mg p.o.*	geen of: 2 mg p.o. dag 3-7 en 2 mg na 6 weken	n.v.t.	0,2 4,1
VS	1 mg i.m.	geen	n.v.t.	geen gegevens
Canada	1 mg i.m.	geen	n.v.t.	0,37

p.o. = per os; i.m. = intramusculair; n.v.t. = niet van toepassing, dat wil zeggen: naast de dosering vlak na de geboorte en de doses bij borstvoeding wordt geen onderhoudsprofylaxe geadviseerd.

* Indien ouders aangeven geen intramusculaire toediening te willen.

TABEL 2 Nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening aan pasgeborenen en zuigelingen*

type kind	vitamine K-dosering		duur profylaxe
	vlak na geboorte	te starten bij borstvoeding op dag 8 (dagelijks)	
gezonde voldragen neonat	1 mg p.o.†	150 µg p.o.‡§	eerste 12 weken
voldragen neonat met risicofactoren	eenmalig 1 mg i.m.	geen verdere profylaxe nodig	n.v.t.

p.o. = per os; i.m. = intramusculair; n.v.t. = niet van toepassing.

* Aan kinderen met een uiteindelijk bewezen malabsorptie dient een adequate, hogere dosis vitamine K te worden gegeven.

† Na uitspugen binnen 1 h dient toediening van dezelfde hoeveelheid herhaald te worden.

‡ Stoppen van profylaxe indien meer dan 500 ml van de dagelijkse voeding uit kunstvoeding bestaat.

§ Ook indien 'breast milk fortifier' (BMF) gegeven wordt, is het advies om dagelijks 150 µg vitamine K te geven.

|| Risicofactoren: alleen indien de orale route niet gebruikt kan worden of bij gebruik van bepaalde medicamenten door moeder tijdens de zwangerschap en lactatie, zoals fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, isoniazide, fenylbutazon en vitamine-K-antagonisten.

Nederland zouden anders alle betrokken verloskundigen intramusculaire injecties aan pasgeborenen moeten geven.

Op wetenschappelijke gronden zou het te prefereren zijn om te kiezen voor een bewezen effectieve orale profylaxe: orale toediening van 2 mg vitamine K bij de geboorte, gevolgd door een wekelijkse orale dosis van 1 mg. De dosis direct na de geboorte blijft echter op advies van de Gezondheidsraad (Publicatie nr. 2010/11) gehandhaafd op 1 mg,

omdat er onder het huidige profylaxeregime geen gevallen van VKDB opgetreden zijn tijdens de eerste 2 levensweken.⁹

Verder biedt het vasthouden aan dagelijkse profylaxe voordelen wat betreft continuïteit en dus de compliance van een nieuwe richtlijn. De Gezondheidsraad adviseert daarom tevens om de dagelijkse dosis vitamine K na de 8e levensdag op te hogen van 25 µg/dag naar 150 µg/dag. Dit komt ongeveer overeen met een cumulatieve dosis van 1 mg/week. Daarnaast stelt de Gezondheidsraad dat suppletie van vitamine D ook dagelijks plaatsvindt en het herhaaldelijk vergeten van profylaxe waarschijnlijk minder grote consequenties heeft.

Voor de dosering voor prematuur geboren kinderen wordt nog geen definitieve aanbeveling geformuleerd, in afwachting van de nieuwe cochrane review die aanstaande is.

De aanpassing van de Nederlandse richtlijn ter preventie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) dient gepaard te gaan met een goede voorlichtingscampagne over de implementatie van deze richtlijn voor professionals en leken met samenwerking tussen de jgz, verloskundigen, huisartsen en de kinderartsen. Een stringente monitoring zal plaats dienen te vinden om de effectiviteit van het nieuwe beleid aan te tonen.

De volgende personen leverden een bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel: prof.dr. W.P.F. Fetter, prof.dr. H.N. Lafeber, prof.dr. P.J. Sauer, prof.dr. L.A.H. Monnens, prof.dr. J.J. Tolboom, dr. R.H.J. Houwen, dr. E.A.M. Cornelissen, dr. J. Uitentuis en dr. J.A. Taminiau.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 februari 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A936

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Monnens LAH, Cornelissen EAM. Vitamin K-profylaxe noodzakelijk bij de jonge zuigeling. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134:1630-2.
- IJland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. Eur J Pediatr. 2008;162:165-9.
- van Hasselt PM, Kok K, Vorselaars AD et al.. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with Alpha-1-Antitrypsin deficiency. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94:F456-60.
- van Hasselt PM, Houwen RH, van Dijk AT, de Koning TJ. De zuigeling met een vitamine-K-deficiëntiebloeding ondanks adequate profylaxe. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:737-40.
- Hasselt PM van, Koning TJ de, Kvist N, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics. 2008;121:857-63.
- Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. Br J Cancer. 1990;62:304-8.
- Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. Med Pediatr Oncol. 2000;34:434-7.
- Roman E, Fear NT, Ansell P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. Br J Cancer. 2002;86:63-9.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vitamine K-suppletie bij zuigelingen. Publicatienr. 2010/11. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010.