



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Uw kenmerk : VGP/VC 2989978
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Bijlagen : 2
Datum : 29 juni 2010

Geachte minister,

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft u in november 2009 benaderd over haar voorstel voor een nieuwe richtlijn vitamine K-toediening aan voldragen zuigelingen om bloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort, de zogenaamde vitamine K-deficiëntiebloedingen, te voorkomen (bijlage A). Onder het huidige profylaxeregime krijgen jaarlijks ongeveer vijf zuigelingen een dergelijke bloeding.^{1,2} Om dit aantal te verminderen, moet volgens de nieuw voorgestelde richtlijn de dosering voor vitamine K-profylaxe beduidend hoger worden dan de huidige profylaxe.

Op uw verzoek (bijlage A) adviseer ik u over de gezondheidseffecten van de nieuw voorgestelde richtlijn.

Werkwijze en opbouw brief

Dit briefadvies is tot stand gekomen op basis van literatuuronderzoek en raadpleging van Nederlandse deskundigen (bijlage B). In aanvulling hierop heeft dr. M.J. Shearer van het St Thomas' Hospital in Londen – een internationaal erkend expert op het gebied van vitamine K – het advies becommentarieerd. Het advies is getoetst door de beraadsgroepen Geneeskunde en Voeding van de Gezondheidsraad.

Het briefadvies is als volgt opgebouwd: eerst wordt de rol van vitamine K in het lichaam en bij vitamine K-deficiëntiebloedingen toegelicht. Tevens worden factoren die het risico op deze bloedingen verhogen, besproken. Daarna spitst het advies zich toe op het huidige Nederlandse profylaxebeleid. Vervolgens wordt het nieuwe voorstel van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde becommentarieerd. Het advies sluit af met de beantwoording van uw vragen en enkele overwegingen hierbij.



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 2
Datum : 29 juni 2010

Vitamine K: bronnen, fysiologische betekenis en gevolgen van te lage en te hoge inname

Vitamine K is een in vet oplosbaar vitamine. Er zijn twee hoofdvormen van vitamine K: Vitamine K₁ en vitamine K₂. Vitamine K₁ (phylloquinon) wordt door planten geproduceerd. Goede bronnen van vitamine K₁ zijn groene bladgroenten en bepaalde plantaardige oliën; ook supplementen bevatten vitamine K₁. Vitamine K₂ is de verzamelnaam voor een aantal verschillende menaquinonen die door bepaalde bacteriën worden gesynthetiseerd. Deze synthese vindt onder meer plaats in de dikke darm. Vitamine K₂ komt voor in gefermenteerde producten.³

Borstvoeding bevat 1 tot 2 microgram vitamine K per liter en flesvoeding ongeveer 60 microgram per liter. Het hogere gehalte in flesvoeding is gebaseerd op het gehalte vitamine K dat in koemelk van nature voorkomt.^{4,5}

In welke mate vitamine K uit borstvoeding en flesvoeding wordt geabsorbeerd en beschikbaar is in het lichaam om te worden gebruikt of opgeslagen ofwel biobeschikbaar is, is niet onderzocht. Wel zijn er schattingen dat circa 80 procent van het ongebonden vitamine K in een supplement, wordt geabsorbeerd.^{6,7}

Vitamine K is van belang bij de bloedstolling, maar speelt ook een rol bij processen in de botten, vaatwanden en hersenen. Hierbij moet men denken aan de botopbouw, celdifferentiatie en celdood, ontstekingsreacties, oxidatieve processen en de synthese van zogeheten sfgolipiden, een soort vetten in de hersenen.^{4,8-10} Er is echter te weinig bekend over deze processen om op basis hiervan een dagelijkse behoefte aan vitamine K vast te stellen. In plaats daarvan is de dagelijkse behoefte afgeleid van de mediane inname van vitamine K. Voor zuigelingen is de dagelijkse behoefte vastgesteld op 2 microgram per dag.^{11,12}

Vitamine K-deficiëntie^a bij pasgeborenen kan leiden tot bloedingen.^{2,4,13} Er zijn drie typen vitamine K-deficiëntiebloedingen: vroege, klassieke, en late. Vroege bloedingen treden op tot 24 uur na de geboorte en worden vooral veroorzaakt door specifiek medicijngebruik van de moeder. Het gaat hierbij om medicijnen die het vitamine K-metabolisme beïnvloeden, onder andere antistollingsmedicatie, medicatie tegen stuipen, en medicatie tegen tuberculose. Klassieke bloedingen treden op tussen 24 uur en 7 dagen na de geboorte. Late vitamine K-

^a Een vitamine K-deficiëntie is gedefinieerd als een prothrombine-ratio groter dan 1,5 in combinatie met een normaal aantal thrombocyten.^{2,13}



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 3
Datum : 29 juni 2010

deficiëntiebloedingen ontstaan tussen 1 en 12 weken na de geboorte; bij 50 procent van de late vitamine K-deficiëntiebloedingen gaat het om hersenbloedingen.^{4,14}

Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar eventuele nadelige gezondheidseffecten van een (te) hoge vitamine K-inname. Onderzoek bij zuigelingen heeft zich gericht op de beschermende invloed van een hoge vitamine K-inname op het risico op hersenbloedingen, eventuele andere effecten zijn niet onderzocht. Ook bij volwassenen is er zeer weinig onderzoek uitgevoerd naar een hoge inname van vitamine K. Er zijn uit deze schaarse onderzoeken geen aanwijzingen voor schadelijke effecten bij een inname tot 10 milligram vitamine K per dag gedurende maximaal een maand.¹⁵ Of de bevindingen bij volwassenen kunnen worden vertaald naar kinderen is niet met zekerheid te zeggen. Wel worden deze bevindingen ondersteund door gegevens uit een dierexperimenteel onderzoek bij ratten waarin geen schadelijke effecten zijn waargenomen na dagelijkse toediening van 2 000 milligram vitamine K per kilogram lichaamsgewicht gedurende 30 dagen.¹⁵

De beperkte aanwezigheid van onderzoek naar eventuele schadelijke effecten van vitamine K op korte en lange termijn is geen hard bewijs dat deze effecten er niet zijn. Echter: vitamine K-profylaxe is al geruime tijd ingevoerd in verschillende toedieningvormen en doseringen in verschillende landen zonder aanwijzingen van schadelijke effecten.

Het zou kunnen zijn dat intramusculaire toediening van vitamine K bij zuigelingen het risico op acute lymfoblastische leukemie verhoogt. De aanwijzingen hiervoor zijn echter erg zwak.^{4,16,17}

Factoren die het risico op een late vitamine K-deficiëntiebloeding onder het huidige profylaxebeleid verhogen

Sinds 1990 krijgen alle voldragen zuigelingen in Nederland na de geboorte 1 milligram vitamine K oraal toegediend om vroege en klassieke vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen. Daarnaast wordt ouders en verzorgers aangeraden borstgevoede zuigelingen vanaf dag 8 dagelijks 25 microgram vitamine K te geven tot ze drie maanden oud zijn om late vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen.^{18,19} Dit advies geldt niet voor flesgevoede zuigelingen, omdat flesvoeding al voldoende vitamine K bevat.

Deze profylaxe biedt gezonde, borstgevoede zuigelingen een goede bescherming tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen. Borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie zijn echter minder goed beschermd.^{1,2} Door de gestoorde vetabsorptie wordt de vitamine K minder goed geabsorbeerd. De gestoorde vetabsorptie wordt veelal veroorzaakt door cholestase, een aandoening waarbij gal niet van de lever naar de darmen wordt getransporteerd. Cholestase komt voor bij



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 4
Datum : 29 juni 2010

ongeveer 1 op 20 000 zuigelingen.^{b 20,21} De cholestase kan mild en tijdelijk zijn, maar ook ernstig als gevolg van bijvoorbeeld een complete galgangatresie, waarbij de galgang geblokkeerd of afwezig is.^{4,9}

Slechts een deel van de zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie is vroeg op te sporen aan de hand van: geelheid van de huid; waarschuwingsbloedingen rondom de navel; een neusbloeding of bloed bij de ontlasting; en/of een blankere ontlasting en (donker)gele urine.^{22,23} Er zijn tot op heden geen mogelijkheden voor andere vormen van vroege diagnostiek.

Flesvoeding en vitamine K-deficiëntiebloedingen

In vergelijking met het huidige profylaxebeleid van borstgevoede zuigelingen biedt flesvoeding een goede bescherming tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie.^{4,24,25} In de periode 1991-2003 kregen 25 van de 30 borstgevoede zuigelingen met galgangatresie een vitamine K-deficiëntiebloeding en maar 1 van de 93 flesgevoede zuigelingen met galgangatresie.² Dit heeft mogelijk te maken met:

- de hogere dosis van 50 microgram vitamine K die zij gespreid over de dag krijgen;⁴
- een betere biobeschikbaarheid^c van vitamine K uit de flesvoeding dan uit een supplement (druppels). Mogelijk door de langere darmpassagetijd van flesvoeding²⁶ of doordat het supplement niet tegelijk met de voeding wordt ingenomen;
- en/of een grotere aanmaak van vitamine K₂ door bacteriën in de dikke darm bij flesgevoede zuigelingen vergeleken met borstgevoede zuigelingen.^{4,27}

Omdat niet precies bekend is waardoor flesvoeding een goede bescherming levert, wordt het gehalte aan vitamine K in flesvoeding niet als uitgangspunt genomen bij het vaststellen van het gewenste suppletieniveau.

^b In 2008 zijn 184 634 kinderen levend geboren.²⁰

^c Biobeschikbaarheid is de mate waarin een stof wordt geabsorbeerd en beschikbaar is in het lichaam om te worden gebruikt of opgeslagen.



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 5
Datum : 29 juni 2010

Effectiviteit van het huidige vitamine K-profylaxebeleid

Een evaluatie van het huidige Nederlandse profylaxebeleid tussen 1992 en 1994 liet een incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen van 0,5 per 100 000 zuigelingen zien (95 procent betrouwbaarheidsinterval loopt van 0,1 tot 1,6).¹⁴

Omdat er tussentijds late bloedingen werden gerapporteerd, is het beleid tussen 1 januari en 31 december 2005 opnieuw geëvalueerd. Deze evaluatie kwam uit op een hogere incidentie van 3,2 zuigelingen per 100 000 (95 procent betrouwbaarheidsinterval loopt van 1,2 tot 6,9).¹ Vroege en klassieke vitamine K-deficiëntiebloedingen komen in beide onderzoeken niet voor.^{1,14} Een mogelijke verklaring voor de hogere incidentie in 2005 is dat tot het begin van de jaren negentig borstgevoede zuigelingen die geel waren op flesvoeding werden gezet en zoals hierboven al is aangegeven biedt flesvoeding een goede bescherming tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen.²⁸ Een andere mogelijke reden voor het verschil in incidentie is dat een studie over één jaar waarschijnlijk te kort is om een goede indruk te krijgen van de incidentie van vitamine K-deficiëntiebloedingen. Het kan ook zijn dat in 2005 toevallig meer zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie zijn geboren. Ten slotte kan de registratie in 2005 ook completer zijn dan die tussen 1992 en 1994.¹

Een onderzoek bij Nederlandse zuigelingen met galgangatresie bevestigt dat het huidige suppletiebeleid hen onvoldoende beschermt. In de periode 1991 tot en met 2003 kregen 25 van de 30 borstgevoede zuigelingen met galgangatresie een vitamine K-deficiëntiebloeding (in 13 gevallen in de hersenen), ondanks dat alle 30 zuigelingen 25 microgram vitamine K per dag toegediend kregen.²

Effectiviteit van het vitamine K-profylaxevoorstel van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Volgens de nieuwe voorgestelde richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde dienen alle zuigelingen na de geboorte 2 milligram vitamine K oraal toegediend te krijgen; en vanaf dag 8 stelt de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde voor 1 milligram vitamine K per week oraal toe te dienen aan borstgevoede zuigelingen tot ze drie maanden oud zijn of 500 milliliter van hun dagelijkse voeding uit flesvoeding bestaat (bijlage A). Bij deze aanbevelingen zijn door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde opmerkingen gemaakt over wanneer er geen of op een andere manier extra vitamine K moet worden gegeven: bijvoorbeeld wat te doen bij



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 6
Datum : 29 juni 2010

zuigelingen van wie bekend is dat ze een gestoorde vetabsorptie hebben; en wat te doen in situaties als het uitspugen van het supplement of het gebruik van *breast milk fortifier* (een supplement dat wordt toegevoegd aan afgekolfde borstvoeding).

Het voorstel van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is gebaseerd op een onderzoek bij zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie door galgangatresie. Hieruit bleek dat het risico op late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij deze zuigelingen in Nederland beduidend hoger was dan in Denemarken.² Zoals eerder vermeld kregen in Nederland 25 van de 30 borstgevoede zuigelingen met een galgangatresie onder het huidige profylaxebeleid een vitamine K-deficiëntiebloeding. In Denemarken was dit 1 van 13 zuigelingen na orale toediening van 2 milligram vitamine K na de geboorte, gevolgd door een wekelijkse dosering van 1 milligram vitamine K. De bloeding was bij deze zuigeling minder ernstig dan bij de Nederlandse zuigelingen. Door het kleine aantal zuigelingen in het onderzoek dient deze bevinding met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Daarnaast biedt ook het Deense beleid geen volledige bescherming. Ongeveer 40 procent van de Deense borstgevoede zuigelingen met galgangatresie in het onderzoek was vitamine K-deficiënt en had daarmee een verhoogd risico op vitamine K-deficiëntiebloedingen. Dit percentage was voor de Nederlandse borstgevoede zuigelingen met galgangatresie overigens 100 procent.²

Onderzoek op basis van informatie van pediatrie afdelingen in Deense ziekenhuizen en een nationaal patiëntenregister in Denemarken bevestigt bovenstaande bevinding. Zo zijn er geen gevallen van late vitamine K-deficiëntiebloedingen gevonden bij 396 000 zuigelingen die zijn geboren ten tijde van het Deense orale profylaxebeleid tussen 1992 en 2000 (95 procent betrouwbaarheidsinterval loopt van 0 tot 0,9).²⁹ Zoals eerder beschreven, lag in Nederland de incidentie in 2005 op 3,2 zuigelingen per 100 000 (95 procent betrouwbaarheidsinterval loopt van 1,2 tot 6,9).¹

In het Deense onderzoek bleek verder dat ongeveer 90 procent van de zuigelingen alle wekelijkse vitamine K-doses hadden ontvangen.²⁹ In Nederland is de therapietrouw in de voorafgaande week nagevraagd: 85 procent van de ouders/verzorgers rapporteerde dat zij hun zuigeling alle dagelijkse vitamine K-doses hadden gegeven; 10 procent had vijf tot zes; en 3 procent had drie of vier van de dagelijkse doses gegeven.²⁸

Het Deense profylaxebeleid lijkt dus een betere bescherming te bieden tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen bij borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie dan het huidige Nederlandse profylaxebeleid. De mate van bescherming is vergelijkbaar met die van intramusculaire vitamine K-profylaxe.²



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 7
Datum : 29 juni 2010

Andere vormen van vitamine K-profylaxe

Naast het huidige Nederlandse profylaxebeleid en het nieuwe voorstel van de Nederlandse Vereniging voor Kinderartsen bestaan er andere vormen van vitamine K-profylaxe, waarbij vitamine K oraal of intramusculair wordt toegediend (bijlage A, tabel 1). Andere orale profylaxeschema's bieden geen goede bescherming tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen.^{4,25,30} Intramusculaire profylaxe biedt wel een goede bescherming, maar brengt het risico met zich mee dat medicijnen voor de moeder worden verwisseld met de vitamine K voor de zuigeling; het gaat hierbij vooral om endometrine, dat dodelijk kan zijn voor de zuigeling.^{31,32} Toen in de jaren tachtig van de vorige eeuw in Nederland een supplement beschikbaar kwam voor orale toediening, was dit risico de belangrijkste reden om over te gaan op orale profylaxe. Daarnaast kan intramusculaire toediening leiden tot lokale verwonding en zeldzame complicaties als een abces en ontstekingen van beenmerg en botweefsel en ernstige intramusculaire bloedingen (dit laatste alleen bij kinderen met een gestoorde bloedstolling).³¹

Een van de redenen waarom er verschillende vormen van vitamine K-profylaxe bestaan, is gebrek aan systematisch onderzoek naar de beste manier om vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen.^{4,25,30} Tevens wordt het beleid beïnvloed door de beschikbaarheid van vitamine K-preparaten.²⁴

Antwoord op uw vragen

Het huidige profylaxebeleid biedt onvoldoende bescherming tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie. Een hogere dosering vitamine K kan deze situatie verbeteren, maar stelt gezonde zuigelingen bloot aan hogere vitamine K-concentraties in plasma. De vraag hoeveel hoger de dosering vitamine K precies moet zijn, is niet met zekerheid te beantwoorden. Er is geen systematisch onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van verschillende niveaus van orale vitamine K-profylaxe. Ook is er niets bekend over eventuele gunstige of ongunstige effecten van hogere doseringen vitamine K op de botkwaliteit, vaatwandfunctie of hersenfunctie bij gezonde zuigelingen.



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 8
Datum : 29 juni 2010

Hier volgen de antwoorden:

Wat zijn de gezondheidseffecten van een verhoging van de inname van 1 milligram naar 2 milligram vitamine K gelijk na de geboorte?

De gezondheidseffecten van een verhoging van de inname van 1 milligram naar 2 milligram vitamine K direct na de geboorte zijn niet specifiek onderzocht. Bekend is dat een eenmalige dosis van 1 milligram orale toediening net zo goed beschermt tegen klassieke bloedingen als 1 milligram intramusculaire toediening.²² Of een dosis van 2 milligram vitamine K vlak na de geboorte een betere bescherming biedt tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen is niet bekend. Wel bekend is dat er in Nederland onder het huidige profylaxeregime geen gevallen van vitamine K-deficiëntiebloedingen zijn opgetreden tijdens de eerste twee levensweken.^{1,2,13,14} Daarnaast is bekend dat vitamine K snel uit het bloed verdwijnt.⁸

Een verhoging van de inname van 1 milligram naar 2 milligram vitamine K gelijk na de geboorte leidt dus naar alle waarschijnlijkheid niet tot extra gezondheidswinst tijdens de eerste twee weken na de geboorte.

Wat zijn de gezondheidseffecten wanneer de huidige vitamine K-profylaxe wordt verhoogd van 25 microgram per dag naar 150 microgram per dag?

De effecten van 150 microgram vitamine K per dag zijn niet onderzocht, maar die van 1 milligram per week wel. Wanneer wordt verondersteld dat beide doseringen even effectief zijn, lijkt een verhoging van de huidige vitamine K profylaxe van 25 microgram per dag naar 150 microgram per dag borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie een betere bescherming te bieden tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen.²

Wat zijn de gezondheidseffecten wanneer vitamine K wekelijks wordt gegeven in plaats van dagelijks, dus 1 milligram/week versus 150 microgram/dag?

Wat de gezondheidseffecten zijn wanneer vitamine K wekelijks wordt gegeven in plaats van dagelijks is niet onderzocht. Het waarborgen van therapietrouw is van grote invloed op de effectiviteit van de orale profylaxe. Een dagelijkse orale toediening sluit het beste aan bij het huidige profylaxebeleid voor vitamine K en D. Daarnaast zal de plasmaconcentratie vitamine K bij



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 9
Datum : 29 juni 2010

een dagelijkse toediening minder sterk pieken dan bij een wekelijkse, al is de betekenis hiervan voor de gezondheid niet bekend.

Wanneer vitamine K wekelijks wordt gegeven in plaats van dagelijks leidt dit dus mogelijk tot een lagere therapietrouw. Daarnaast zijn de gevolgen van het (herhaaldelijk) vergeten van een dosis waarschijnlijk groter.

Concluderend: ik beveel aan de huidige dosis van 1 milligram vitamine K die direct na de geboorte wordt toegediend te handhaven en de dosering vanaf week 1 (dag 8) tot 3 maanden voor borstgevoede zuigelingen te verhogen van 25 naar 150 microgram per dag. Omdat voor de absorptie van vitamine K in de darm gal nodig is⁴, dat wordt afgescheiden als vet voedsel de darm bereikt, luidt de aanbeveling de vitamine K-druppels tijdens de borstvoeding te geven. Verder zijn bij deze aanbeveling de opmerkingen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde van kracht over uitzonderingen (zie pagina's 5 en 6 van dit briefadvies).

Tot slot

Er zijn te weinig wetenschappelijke gegevens om een goed gefundeerde uitspraak te doen over het beste niveau van vitamine K-profylaxe. Omdat de antwoorden en aanbeveling in dit advies berusten op opinies van experts, is monitoring van de effecten van de vitamine K-profylaxe essentieel. De monitoring dient zich vooral te richten op de effectiviteit van de preventie van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie en op mogelijke bijwerkingen.

Daarnaast staat er nog een aantal onderzoeksvragen open ten aanzien van: vitamine K-deficiëntie; vitamine K-supplementen; en flesvoeding. Een ervan is onderzoek naar de optimale dosis vitamine K voor de preventie van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie. Hierbij dient met name de biobeschikbaarheid van vitamine K uit supplementen en flesvoeding te worden betrokken. Dit onderzoek kan mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van een optimaal gedoseerd of anders samengesteld vitamine K-supplement dat beter biobeschikbaar is voor zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie en/of de synthese van vitamine K in de darm verhoogt. Verder is het wenselijk onderzoek te doen naar indicatoren van een gestoorde vetabsorptie, zodat zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie vroeg kunnen worden opgespoord.

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 10
Datum : 29 juni 2010

Ten slotte verdient de beschikbaarheid van de benodigde vitamine K-druppels de aandacht. Op dit moment is 25 microgram per dag oraal beschikbaar in de vorm van druppels. Het lijkt technisch haalbaar de huidige druppels te concentreren.

Met dit advies heeft de Gezondheidsraad uw vragen over de gezondheidseffecten van een nieuwe richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde voor de vitamine K-toediening bij voldragen zuigelingen in Nederland beantwoord. Bij deze beantwoording heeft de Gezondheidsraad voortgebouwd op de voorgestelde richtlijn. Ik vertrouw erop dat u hiermee een zorgvuldige afweging kunt maken van de maatregelen om zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie in een vroege en zeer kwetsbare levensfase zo goed mogelijk te beschermen, zonder dat andere zuigelingen onnodig aan zeer hoge doseringen worden blootgesteld.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. ir. D. Kromhout
waarnemend voorzitter



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 11
Datum : 29 juni 2010

Literatuur

- 1 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(2): 165-169.
- 2 Hasselt PM van, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R e.a. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008; 121(4): e857-e863.
- 3 Greer FR. Vitamin K the basics-What's new? *Early Hum Dev* 2010; Jan 28 in pers.
- 4 Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009; 23(2): 49-59.
- 5 Greer FR, Marshall S, Cherry J, Suttie JW. Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants. *Pediatrics* 1991; 88(4): 751-756.
- 6 Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl): 1181S-1186S.
- 7 Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K1) in man. *Vitam Horm* 1974; 32: 513-542.
- 8 Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100(4): 530-547.
- 9 von Kries R, Shearer MJ, Gobel U. Vitamin K in infancy. *Eur J Pediatr* 1988; 147(2): 106-112.
- 10 Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr* 2004; 134(1): 167-172.
- 11 Australian Government and Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Canberra: The National Health and Medical Research Council; 2005.
- 12 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc: a report of the Panel on Micronutrients. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002.



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 12
Datum : 29 juni 2010

- 13 Hasselt PM van, Kok K, Vorselaars AD, van Vlerken L, Nieuwenhuys E, de Koning TJ, e.a. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(6): F456-F460.
- 14 Cornelissen EA, Hirasing RA, Monnens LA. Prevalence of hemorrhages due to vitamin K deficiency in The Netherlands, 1992-1994. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(17): 935-937.
- 15 Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.
- 16 Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs* 2001; 3(1): 1-8.
- 17 Roman E, Fear NT, Ansell P, Bull D, Draper G, McKinney P e.a. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *Br J Cancer* 2002; 86(1): 63-69.
- 18 Brief Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid over vitamine K-toediening. GHI/BAGZ/26911. 24 augustus 1999.
- 19 Uitentuis J. Administration of vitamin K to neonates and infants. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134(34): 1642-1646.
- 20 Centraal Bureau voor de Statistiek. Geboorte naar diverse kenmerken. <http://statline.cbs.nl> geraadpleegd: 3-5-2010.
- 21 Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, Bouquet J, Madern G, Vos A e.a. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989; 64(2): 214-218.
- 22 Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. *International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost* 1999; 81(3): 456-461.
- 23 McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ* 1991; 303(6810): 1105-1109.
- 24 Hey E. Vitamin K - what, why, and when. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(2): F80-F83.
- 25 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(2): 127-134.
- 26 Tunc VT, Camurdan AD, Ilhan MN, Sahin F, Beyazova U. Factors associated with defecation patterns in 0-24-month-old children. *Eur J Pediatr* 2008; 167(12): 1357-1362.



Onderwerp : Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen
Ons kenmerk : I 429/09/RW/db/862-B Publicatie nr. 2010/11
Pagina : 13
Datum : 29 juni 2010

- 27 Cornelissen EAM. Prevention of vitamin K deficiency in infancy [Proefschrift]. Katholieke Universiteit Nijmegen; 1992.
- 28 Hasselt PM van. Vitamin K prophylaxis revisited. Focus on risk factors. [Proefschrift]. UMC Utrecht; 2009.
- 29 Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003; 92(7): 802-805.
- 30 Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4): CD002776.
- 31 Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(4): 373-376.
- 32 Seidelin J, Pedersen BL, Mogensen TS. Risk management by reporting critical incidents. Vitamin K and ephedrine mix-up at a birthing unit. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(39): 5365-5367.

Adviesaanvraag

Op 8 maart 2010 ontving de voorzitter van de Raad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies uit te brengen over vitamine K. De minister schreef (brief nr. VGP/VC 2989978):

In november vorig jaar ben ik benaderd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) met betrekking tot hun 'nieuwe richtlijn voor vitamine K toediening aan voldragen pasgeborenen in Nederland' (zie bijlage). Deze richtlijn is in zijn advisering betreffende de vitamine K profylaxe bij pasgeborenen duidelijk afwijkend van de huidige normering die gebaseerd is op een advies van de studiegroep Zuigelingenvoeding van de Nationale Kruisverenigingen, het Voorlichtingsbureau voor de Voeding en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde dat in 1991 is onderschreven door de Voedingsraad.

De NVK heeft haar nieuwe richtlijn op dit moment onder voorbehoud gepubliceerd, de richtlijn is nog niet van kracht. Het veld en de diverse betrokken beroepsgroepen zijn dus wel al bekend met de mogelijke grote verandering in de vitamine K profylaxe maar kunnen deze verandering nog niet meenemen in de voorlichting van hun patiënten.

Bovenstaande heeft geleid tot een onduidelijke en onwenselijke situatie die gecombineerd wordt met het feit dat het hier gaat om een wel erg kwetsbare groep van de Nederlandse bevolking. Dit alles maakt dat ik vind dat ervoor deze situatie zo spoedig mogelijk een oplossing moet komen. Gezien het gevolg van de eventuele aanpassing van de huidige normering van vitamine K wil ik mijn besluit graag versterken met

een wetenschappelijke onderbouwing. Daarom vraag ik de Gezondheidsraad haar expertise hiervoor in te zetten. Via de kennisvragen bij het RIVM heb ik o.a. hiervoor capaciteit vrijgemaakt.

Adviesaanvraag

- Wat zijn de gezondheidseffecten van een verhoging van de inname van 1 mg naar 2 mg vitamine K gelijk na de geboorte?
- Wat zijn de gezondheidseffecten wanneer de huidige vitamine K profylaxe wordt verhoogd van 25 µg per dag naar 150 µg per dag?
- Wat zijn de gezondheidseffecten wanneer vitamine K wekelijks wordt gegeven in plaats van dagelijks, dus 1 mg/week versus 150 microgram/dag?

Bijlage bij adviesaanvraag

Een nieuwe richtlijn voor vitamine K toediening aan voldragen pasgeborenen in Nederland, september 2009

Deze richtlijn is nog niet van kracht. Dit zal gebeuren na goedkeuring door het ministerie van VWS en de Gezondheidsraad. Het van kracht worden van de nieuwe richtlijn zal landelijk bekend worden gemaakt, o.a. via een persbericht van de NVK.

Definities en doel van de richtlijn

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 deficiëntie bloedingen' (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 drie vormen worden ingedeeld: vroeg (eerste uren na de geboorte), klassiek (eerste week na de geboorte) en laat (tussen de 2^e en 12^e levensweek). Pasgeborenen hebben een geringe levervoorraad vitamine K. Vooral bij borstgevoede zuigelingen kan er een tekort optreden, hetgeen kan leiden tot een bloedingcomplicatie. De aanbevolen dagelijkse inname van 1.5 µg/kg/dag wordt met moedermelk nauwelijks gehaald. Tevens hebben borstgevoede zuigelingen een andere darmflora in vergelijking tot flesgevoede kinderen. Als gevolg hiervan produceert de borstgevoede zuigeling geen vitamine K₂ (menaquinone) en lopen deze zuigelingen een groter risico op VKDB.

De huidige Nederlandse richtlijn voor profylaxe met vitamine K is in 1990 ingevoerd. Dit heeft ertoe geleid dat de incidentie van vroege en klassieke bloedingen door vitamine K deficiëntie aanzienlijk is gedaald, maar late bloedingen nog steeds aanwezig zijn in Nederland. Deze late bloedingen werden vrijwel alleen beschreven bij borstgevoede zuigelingen met een nog niet onderkende cholestatische leverziekte.

Internationale vitamine K richtlijnen (tabel 1)

In veel Angelsaksische landen (Engeland, USA, Canada, Australië) wordt een eenmalige intramusculaire toediening van 1 mg vitamine K toegediend na de geboorte. 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 voorgeschreven (Duitsland, Zwitserland, België). De hierop aansluitende onderhoudsdosering varieert; herhalen van 2 mg vitamine K oraal op 4-7 dagen en 1 maand na de geboorte (Duitsland, Zwitserland, Engeland); wekelijks 2 mg vitamine K oraal gedurende 6 maanden (Frankrijk). In Denemarken werd aanvankelijk 2 mg vitamine K oraal bij de geboorte eerste 3 maanden. Inmiddels wordt aan alle kinderen 2 mg vitamine K intramusculair gegeven.

Voor wat betreft de late vorm van VKDB bij kinderen met een malabsorptie beeld scoort Nederland qua incidentie anders bij complete profylaxe dan Duitsland, Zwitserland, Australië en Nieuw Zeeland (gegevens t/m 2000). De verhoogde prevalentie van de late vorm van VKDB in Nederland kan een gevolg zijn van de gepubliceerde standpunten ten aanzien van de toedieningswijze – in Nederland oraal en niet intramusculair – en/of van de dosering – in Nederland lager dan in de ons omringende landen.

De dosis en toedieningswijze van vitamine K direct na de geboorte

Een orale dosis van 1 mg is afdoende om de klassieke vorm van VKDB te voorkomen, maar niet in het voorkomen van de late vorm van VKDB bij de zuigeling met malabsorptie. Vergelijking met twee profylactische regimes in Denemarken laat zien dat de bescherming van deze subcategorie zuigelingen aanzienlijk beter kan. Terwijl in Nederland ~80% van exclusief borstgevoede zuigelingen met biliëre atresie zich presenteerde met een VKDB bedroeg de incidentie van een VKDB bij deze zuigelingen in Denemarken respectievelijk 1/13 en 1/10, bij orale toediening van 2 mg bij de geboorte gevolgd door een wekelijkse dosering van 1 mg vitamine K oraal of een eenmalige toediening van 2 mg intramusculair bij de geboorte. Ook de ernst van deze bloedingen onder de Deense regimes was mild. De hogere gemiddelde leeftijd bij presentatie in Denemarken biedt verdere ondersteuning voor de robuustheid van de geboden bescherming.

De farmacokinetiek van de orale toediening maakt dat de plasmaconcentratie na 2 weken lager wordt in vergelijking tot de intramusculaire toediening. Een enkele intramusculaire toediening van vitamine K direct postpartum fungeert als depot en kan late bloedingen bij zuigelingen zo goed als volledig voorkomen kunnen worden. Orale toediening van 1 mg zal de pasgeborene minder beschermen tegen laattijdige bloedingen dan 1 mg intramusculair. Om dezelfde bescherming te krijgen dient de orale dosis vitamine K direct postpartum opgehoogd te worden. Dit beleid is overgenomen in de nieuwe richtlijn.

Tabel 1 Overzicht Vitamine K beleid bij de voldragen zuigeling en beschikbare incidentiecijfers per 100 000 levengeborenen van laattijdige bloedingen in diverse landen.

Land	Dosering vlak na geboorte	Dosering bij borstvoeding	Duur profylaxe	Incidentie (per 100 000)
Duitsland	2 mg po	2 mg po tussen dag 4-6 2 mg po tussen week 4-6	Nvt	0.44 (95%CI 0.2-0.9)
Frankrijk	2 mg po	2 mg po wekelijks	6 maanden	Geen gegevens
Zwitserland	2 mg po	2 mg po dag 4 2 mg po week 4	Nvt	Geen gegevens
Nederland	1 mg po	Vanaf 8 ^e dag 25 microgram/dag	3 maanden	3.2 (95%CI 1.2-6.9)
Denemarken	2 mg po of 2 mg Im	1 mg po wekelijks	3 maanden	0.0 (95%CI 0-0.9)
Engeland	1 mg im of 2 mg po ^a	2 mg po na 1 en 4 weken	Nvt	0.1 ²⁶ 0.43 ²⁶
Australië	0.5-1 mg im of 2 mg po ^a	Geen of 2 mg po dag 3-7 en 2 mg na 6 weken	Nvt	0.2 ²⁸ 4.1 ²⁸
USA1	1 mg im	geen	Nvt	Geen gegevens
Canada	1 mg im	geen	Nvt	0.37 ³¹

^a Indien ouders aangeven geen intramusculaire toediening te willen; im: intramusculair; po: per os; Nvt: naast de dosering vlak na de geboorte en de doses bij borstvoeding wordt geen onderhoudsprofylaxe geadviseerd.

De onderhoudsdosis vitamine K bij de borstgevoede pasgeborene

In de landen waar de vitamine K intramusculair wordt gegeven na de geboorte wordt geen onderhoudsdosis afgesproken in tegenstelling tot de landen waarbij vitamine K per os na de geboorte wordt gegeven (tabel 1). De huidige onderhoudsdosering in Nederland van 25 microgram/dag geeft weliswaar een verhoging van de plasma vitamine K spiegels maar geeft wel significant lagere plasmaspiegels dan die worden bereikt met flesvoeding. In een recent artikel van Van Hasselt *et al.* werd het huidige Nederlandse profylaxeschema vergeleken met het Deense profylaxeschema (postpartum 2 mg oraal, vervolgens 1 mg per week oraal, of postpartum 2 mg i.m.) bij borstgevoede zuigelingen met galgangatresie. Hieruit kwam naar voren dat het relatieve risico op een bloeding voor deze Nederlandse zuigelingen vele malen hoger lag dan bij de Deense zuigelingen (RR 77.5 voor 25 µgr per dag oraal, RR 7.2 voor 1 mg per week oraal, en RR 9.3 voor 2 mg i.m. postpartum; allen vergeleken met flesgevoede kinderen). Een dagelijkse onderhoudsdosering van 25 µgr per dag oraal beschermt de zuigeling met cholestatische leverziekte kennelijk onvoldoende. Dit verschil kan niet worden verklaard door verschillen in therapietrouw.

Het vasthouden aan dagelijkse profylaxe biedt voordelen wat betreft continuïteit en dus de compliance van een nieuwe richtlijn. Op dit moment bestaat er echter geen bewezen effectief regime gebaseerd op een dagelijkse profylaxe. Het verhogen van de dagelijkse dosering zou “slechts” een “categorie D aanbeveling” zijn (expert opinion), een lager evidentie niveau dan een van beide Deense profylactische regimes. In theorie zijn de gevolgen van het herhaaldelijk overslaan, ‘vergeten’ en/of uitspugen van één gift vitamine K bij wekelijkse toediening mogelijk groter, maar in de (Deense) praktijk heeft dit niet geresulteerd in een hogere incidentie van VKDB. Intraveneuze toediening van vitamine K wordt niet geadviseerd als een profylaxe tegen late bloedingen.

Veiligheid

In de literatuur worden als nadelen van intramusculaire toediening genoemd lokaal trauma, relatief hogere kosten, kans op verwisseling met maternale medicatie (met name ergometrine), gebrek aan acceptatie door ouders en zeldzame complicaties na toediening (abces, 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' gift minder ernstige gevolgen heeft en er geringere fluctuaties in serum concentraties vitamine K zijn. Nadelen van orale toediening zijn onder andere problemen met therapietrouw en de onvoorspelbare absorptie bij darm en leverziekten of ongemerkte regurgitatie. Golding *et al.* suggereerden dat er een verhoogde incidentie van leukemie en andere maligniteiten bij kinderen zou zijn die intramusculair vitamine K hadden ontvangen. Dit onderzoeksresultaat zorgde ervoor 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 echter geen onderbouwing gevonden voor de gesuggereerde relatie tussen parenterale vitamine K toediening en kanker bij kinderen (samengevat in een review van Ross en Davies). 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 2.500 kinderen met een maligniteit. Wat betreft de prematuur geboren kinderen is beschreven dat vitamine K 2,3-epoxide accumulatie mogelijk is indien een te hoge vitamine K dosering wordt gegeven bij een relatieve onrijpheid van de lever. Verder bleek dat vitamine K1 een effect heeft op de biosynthese van sfingolipiden die een belangrijke rol hebben in de hersenen. Verder wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid van vitamine K1 is dan ook noodzakelijk.

Farmacologische aspecten

Vitamine K is een vetoplosbare vitamine waardoor de absorptie vanuit het maagdarmkanaal sterk afhangt van de aanwezigheid van geconjugeerde galzouten. 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 in de 90-er jaren ontwikkelde mixed micellar preparaat werd verwacht dat de absorptie beter zou zijn. Epidemiologisch onderzoek liet echter geen verbeterende effectiviteit zien voor deze groep kinderen. Naast aanpassing van de hoeveelheid dagelijkse profylaxe, zal een andere (hydrofiele) samenstelling van het preparaat, zoals voor vitamine AD al bestaat, wellicht bijdragen in het voorkomen van de laattijdige bloedingen bij kinderen met cholestase.

De aanbeveling

Uit deze inventarisatie kan worden geconcludeerd dat de nationale richtlijn uit 1990 volgens nieuwe inzichten en de geëncquêteerde praktijkervaring niet meer voldoet. Dit heeft aanleiding gegeven tot het ontwikkelen van een nieuwe richtlijn (tabel 2).

Wij adviseren om te kiezen voor een bewezen effectieve orale profylaxe: 2 mg oraal bij de geboorte gevolgd door een wekelijkse orale dosis van 1 mg. De doorslaggevende reden om voor orale profylaxe te kiezen is dat orale toediening enerzijds net zo effectief is als intramusculaire giften en anderzijds noch de potentiële nadelen heeft van dubbele bescherming van flesgevoede kinderen en noch een (geanticipeerd) verhoogde kans heeft op ouderlijke weigeringen. Daarnaast is er een praktische overweging. Gezien het grote aantal thuisbevallingen in Nederland zouden anders alle betrokken verloskundigen intramusculaire injecties aan pasgeborenen moeten geven. 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 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.

Tabel 2 Nieuwe richtlijn vitamine K toediening bij pasgeborenen en zuigelingen.

Kind	Dosering vlak na geboorte	Dosering te starten bij borstvoeding op dag 8 (wekelijks)	Duur profylaxe
Gezonde voldragen neonat	2 mg po	1 mg po	3 maanden
Voldragen neonat met risicofactoren	Eenmalig 1 mg im	Geen profylaxe	Nvt

Opmerkingen

- Risicofactoren: alleen indien de orale route niet gebruikt kan worden of bij gebruik van bepaalde medicijnen door moeder tijdens de zwangerschap en lactatie, zoals fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, isoniazide, fenylobutazon en vitamine K-antagonisten.
- Stoppen van profylaxe indien meer dan 500 ml van de dagelijkse voeding uit flesvoeding bestaat.
- Na uitspugen binnen 1 uur dient dezelfde hoeveelheid herhaald te worden.
- Kinderen met een uiteindelijk bewezen malabsorptie dienen een adequate hogere dosis vitamine K te worden gegeven.
- Indien breast milk fortifier (BMF) gegeven wordt, is extra vitamine K profylaxe niet noodzakelijk.

Deze richtlijn werd opgesteld door de auteurs op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De adviezen zijn goedgekeurd door het Bestuur en door commissie Voeding van de NVK.

Samenstelling van de werkgroep:

- de heer dr. J.P. de Winter, kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
- de heer dr. K.F.M. Joosten, kinderarts-intensivist, Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, namens de sectie Voeding van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- de heer dr. P.M. van Hasselt, kinderarts metabole ziekten, afdeling Kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC, Utrecht
- mevrouw drs. W.M. IJland, kinderarts, afdeling Kinderintensive Care, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- de heer prof. dr. H.J. Verkade, kinderarts-MDL, Afdeling Kindergeneeskunde, Beatrix Kinderziekenhuis UMCG, Groningen
- de heer prof. dr. M. Offringa, kinderarts-epidemioloog, Afdeling Kindergeneeskunde, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Dankwoord

Dank aan de volgende personen die een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit artikel en de richtlijn:

- prof. dr. W.P.F Fetter
- prof. dr. H.N. Lafeber
- prof. dr. P.J.J. Sauer
- dr. J.J. Tolboom
- dr. R.HJ. Houwen
- dr. E.A.M. Cornelissen
- dr. J. Uitentuis
- dr. JA Taminiou.

Literatuurlijst

- Sutor AH, Kries R von, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost.* 1999;81:456-61
 - IJland MM, Cornelissen EAM, Steiner K. Een zuigeling met een fatale cerebrale bloeding door vitamine K deficiëntie: dient de huidige richtlijn aangepast te worden? *Tijdschr voor Kindergeneeskd.* 2004;72:138-42.
 - Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 4: CD0022776
 - Waseem M. Vitamin K and hemorrhagic disease of newborns. *South Med J.* 2006;99:1216-20.
 - Van Winckel M, Bruyne R De, Velde S van de, Biervliet S van. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:127-34.
 - Shearer MJ. Vitamin K and vitamin K-dependent proteins. *Br J Haematol* 1990;75:156-62.
 - Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol.* 1999; 104:430-37.
 - Cornelissen EAM. Prevention of vitamin K deficiency in infancy [proefschrift] 1992
 - Canfield LM, Hopkinson JM, Lima AF, Silva B, Garca C. Vitamin K in colostrum and mature human milk over the lactation period: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:730-5
 - Monnens LAH, Cornelissen EAM. Vitamin K-profylaxe noodzakelijk bij de jonge zuigeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134:1630-2.
 - Cornelissen EAM, Monnens LAH. Evaluatie van verschillende vormen van vitamine K-profylaxe bij de met borstgevoede zuigeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1993; 137:2205-8.
 - Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Vitamin K compounds and the watersoluble analogues: Use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961;28:501-7.
 - Kries R von, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. *Tromb Haemost.* 1993;69:293-5.
 - Cornelissen M, Kries R von, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral doses schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr.* 1997;156:126-30.
 - Kries R von, Shearer MJ, Göbel U. Vitamin K in infancy. *Eur J Pediatr.* 1988;147:106-12.
 - Cornelissen EAM, Kollee LAA, Abreu RA De, Baal BM van, Motohara K, Verbruggen B, Monnens LA. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants. *Arch Dis Child.* 1992;67:1250-4.
 - Uitentuis J. Toediening van vitamine K aan pasgeborenen en zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134:1642-6.
 - Cornelissen EAM, Hirasings RA, Monnens LAH. Prevalentie van bloedingen door vitamine K-tekort in Nederland 1992-1994. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;17:935-7.
 - 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
 - Hasselt PM van, Kok K, Vorselaars AD, van Vlerken L, Nieuwenhuys E, de Koning TJ, de Vries RA, Houwen RH Md Phd. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with Alpha-1- Antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 May 3. [Epub ahead of print]
PubMedPMID: 19414430.
 - Hasselt PM van, Houwen RH, Dijk AT van, Koning TJ de. [Vitamin K deficiency bleeding in an infant despite adequate prophylaxis]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003 Apr 19;147(16):737-40. Dutch. PubMed PMID: 12731461.
 - Hasselt PM van, Koning TJ de, Kvist N, Vries E de, Lundin CR, Berger R, 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.
 - Kries R von, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:F109-112
-

- Zix-Kieffer I. Vitamin K supplementation in the exclusively breast-fed infant: How much, how long? *Arch Pediatr.* 2008;15:1503-6.
- Schubiger G, Berger TM, Weber R, Banziger O, Laubscher B. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2003;162:885-8.
- Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 802-5. (<http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm>)
- Busfield A, McNinch A, Tripp J Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland; the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch Dis Child* 2007;92:754-758.(<http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm>)
- Loughnan P, et al. The frequency of late onset haemorrhagic disease (HD) in Australia with different methods of prophylaxis, 1993-1997. An update. *J Paediatr Child Health* 1999;38:A8. (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/vtk.htm#1>)
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics.* 2003;112:191-2.
- Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. The use of vitamin K in the perinatal period. *CMAJ.* 1988; 139:127-130
- Douglas D, McMillan DD, Grenier D, Medaglia A Canadian Paediatric Surveillance Program CPSP Confirms Low Incidence of Haemorrhagic Disease of the Newborn in Canada: in (<http://www.cps.ca/English/surveillance/CPSP/Abstract/Hemorrhagic.htm>)
- Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Pediatr Drugs.* 2001;3:1-8.
- Busfield A, McNinch A, Tripp J. Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland; the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 754-8.
- Hathaway WE, Isarangkura PB, Mahasandana C, Jacobson L, Pintadit P, Pung-Amritt P, et al Comparison of oral and parenteral vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr.* 1991;119:461-4.
- McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02. *Arch Dis Child.* 2007;92:759-66
- Croucher C, Azzopardi D. Compliance with recommendations for giving vitamin K to newborn infants. *BMJ* 1994;308:894-5.
- Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society and Committee on Child and Adolescent Health, College of Family Physicians of Canada. Routine administration of vitamin K to newborns. *Paediatrics & Child Health.* 1997;2:429-31
- Cornelissen EAM, Kollee LAA, Lith TGPJ van, Motohara K, Monnens LA. Evaluation of a daily dose of 25 µg vitamin K to prevent vitamin K deficiency in breast fed-infants. *J Pediatr.* 1997;156:126-30
- Loughnan PM, McDougall PN, Balvin H, Doyle LW, Smith AL. Late onset haemorrhagic disease in premature infants who received intravenous vitamin K1. *J Paediatric Child Health.* 1996;32:268-9.
- Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol.* 2003;20:485-90.
- Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006;118:e1657-e1666.
- 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, Buil D, Draper G, McKinney 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
- Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J. Nutr.* 2004;134:167-172.

- Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost.* 2007;98:120-5.

Deelnemers werkconferentie

Onderstaande deskundigen zijn in eerste instantie individueel geraadpleegd over het voorstel voor een nieuwe richtlijn vitamine K-suppletie bij borstgevoede zuigelingen. De werkconferentie over het conceptadvies van de Gezondheidsraad vond plaats op 19 mei 2010 onder voorzitterschap van prof. dr. D. Kromhout, vicevoorzitter van de Gezondheidsraad, met secretariële ondersteuning van drs. F.L. Büchner en dr. ir. R.M. Weggemans, secretarissen bij de Gezondheidsraad.

- dr. H. van den Berg
voedingskundige, Voedingscentrum, Den Haag
- dr. K. Fischer
pediatrisch hematoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. J.M. Geleijnse
universitair hoofddocent, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr. P. van Hasselt
kinderarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. H.S.A. Heijmans
hoogleraar kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam (niet aanwezig bij werkconferentie; schriftelijk commentaar)
- prof. dr. L.A.H. Monnens
emeritus hoogleraar kinder nefrologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

- dr. F.J.M. van der Meer
hematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- prof. dr. P.J.J. Sauer
hoogleraar kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof.dr. R.P.M. Steegers-Theunissen
hoogleraar gynaecologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum,
Rotterdam

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.