

## Vitamine K suppletie (12 jan 04 – aangepaste versie 13 oktober 08)

Dr. Nadine De Ronne

Aanpassing : Dr. Philippe Alliet – Dr Myriam Van Winckel namens voedingscel VVK

### *Inleiding*

De stollingsfactoren ontwikkelen traag in de loop van de zwangerschap.

Zeker de vitamine K dependente stollingsfactoren II VII IX en X zijn bij de pasgeborenen in lage titers aanwezig, wegens moeilijke passage van vitamine K doorheen de placenta, en de steriele darminhoud waardoor de darmflora niet instaat voor vit K synthese.

De pasgeborene is steeds vitamine K deficiënt.

Biochemisch vindt men verlaagde PTT (protrombinetijd) en aanwezigheid van PIVKA II (Protein Induced Vitamin K Absence), welke snel normaliseren na vitamine K toediening.

De opname van vitamine K1 uit de voeding en productie van vitamine K2 door de darmflora zorgen ervoor dat deze deficiëntie verdwijnt.

Het oorzakelijk verband tussen de vit K titer en het voorkomen van bloedingen is niet altijd duidelijk. Symptomatisch verhoogde bloedingsneiging tengevolge van vitamine K deficiëntie is eerder uitzonderlijk. Het causaal lineair verband tussen biochemische tekorten en klinische manifestatie is niet altijd duidelijk

Het nu en dan voorkomen van symptomen tengevolge van vitamine K deficiëntie leidde tot een consensus dat systematische profylaxe bij de pasgeborenen aangewezen is.

Over de beste toedieningswijze, de dosering en de frequentie van toedienen is men het minder eens.

### *Symptomatologie van vit K tekorten*

Op basis van de leeftijd van het kind kan men 3 groepen vitamine K deficiënte bloedingen (VKDB) onderscheiden:

1. **vroegtijdige vorm van VKDB:** binnen de 24 u na de geboorte
  - acute hersenbloeding
2. **klassieke HDN** = hemorragische ziekte van de pasgeborene, welke voorkomt als milde bloeding tijdens de eerste 7 dagen na de geboorte:
  - gastrointestinale bloedingen
  - intracraniële bloedingen
  - navelbloedingen
  - huidbloedingen
  - neusbloedingen
  - bloeding na circumcisie (in USA)
3. **late HDN**, tussen 2<sup>de</sup> en 12<sup>de</sup> levensweek: deze zeldzame maar ernstige vorm gaat gepaard met hoge mortaliteit en hoog risico op ernstige neurologische sekwellen:
  - intracraniële bloedingen
  - huidbloedingen

- gastrointestinale bloedingen

### ***Prevalentie***

De vroege HDN komt voor bij 0,25 – 1,7% van de levend risicogeborenen.

Door systematisch vitamine K oraal of intramusculair toe te dienen neonataal ziet men geen vroege en/of klassieke bloedingen meer.

Late HDN komt voor bij 4,4 – 7,2/100 000 levendgeborenen.

Parenterale toediening (IM of SC) geeft geen late bloedingen meer, behalve bij ernstige malabsorptie.

Toediening van 1 dosis orale vit K doet de incidentie dalen naar 1,4 – 6,4‰;

Toedienen van 3 x 1 mg oraal geeft nog 1,8 ‰ late bloedingen, 3 x 2 mg geeft prevalentie van 0,76‰ met oude orale vorm (niet meer in handel) en 0,44‰ met nieuwe orale vorm.

Toedienen van 1 mg oraal of intramusculair na de geboorte en daarna 25 microgram/dag tot leeftijd van 3 maand geeft waarschijnlijk volledige profylaxe.

Toedienen van 2 mg oraal na de geboorte en 1 mg oraal wekelijks tot 3 maand geeft incidentie van 0 – 0,9‰.

### ***Risicopopulatie***

Op basis van epidemiologische gegevens komen deze bloedingen voor bij:

1. **exclusief borstgevoede kinderen met geen of onvoldoende profylaxe:** klassieke en late HDN
2. **kinderen met malabsorptiesyndromen** (mucoviscidose, cholestase): vooral late HDN

Daarnaast zijn er nog risicosituaties.

3. pasgeborenen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap **antivitamine K preparaten** innam: geeft voornamelijk vroege HDN
  - tuberculostatica (INH, Rifampicine)
  - anti-epileptica (Luminal, Diphantoine)
  - sommige cephalosporines (Cefamandol)
  - hoge dosis salicylaten
4. ernstig zieke kinderen met marginale vit K intake via enterale voeding: prematuur geboren, moeilijk partus, asfyxie bij geboorte, moeilijke voeding, gekend leverlijden

### ***Dosering en toedieningswijze***

Vitamine K passeert moeilijk de placenta zodat profylaxe door suppletie bij de moeder onvoldoende is. Het antenataal toedienen van vit K in geval van dreigende preterm partus geeft een niet significante daling van het aantal periventriculaire bloedingen bij de preterm geboren.

Vitamine K gaat nauwelijks over in de moedermelk; bij hogere intake door de moeder stijgt het gehalte aan vit K in de moedermelk, maar dit blijft onvoldoende als profylaxe bij het kind.

De biochemische wijzigingen tengevolge van vitamine K deficiëntie normaliseren snel na toediening van vitamine K: de titer van vit K stijgt, de PTT normaliseert, de PIVKA II verdwijnen.

Vitamine K kan onder orale en onder parenterale vorm worden toegediend.

We moeten rekening houden met de veiligheid, de biodisponibiliteit en de efficaciteit, van de verschillende toedieningsvormen.

Veiligheid:

- De titer van vit K na 1 intramusculaire dosis bedraagt een acute stijging tot het 1000-voudige van de normale volwassen dosis. Bij overdosis vit K bestaat het gevaar op hemolyse; bij de gebruikelijke dosis werd dit echter nooit beschreven.
- Intramusculair toedienen houdt een klein maar reëel risico in op lokale infectie, hematoom of zenuwbeschadiging in.
- In 1992 werd een associatie vermoed tussen neonatale intramusculaire vit K profylaxe en het voorkomen van leukemie en andere vormen van kanker bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Dit leidde tot wijziging in de richtlijnen waarbij afgeraden werd nog parenterale profylaxe verder te zetten en over te schakelen op orale doses, zeker bij gezonde pasgeborenen. Parenterale toediening werd enkel nog toegepast voor zieke pasgeborenen als orale therapie niet efficiënt is.

Nadien werd echter gezien dat er geen gerandomiseerde evidentie bestaat voor enige associatie en werd de parenterale toediening opnieuw aanvaard.

Toch wordt om die reden bijvoorbeeld in Nederland nog steeds geen intramusculaire toediening uitgevoerd en verkiest men de orale neonatale toediening aangevuld door kleine dagelijkse dosis orale vit K tot de leeftijd van 3 maand.

Biodisponibiliteit:

- Orale toediening geeft problemen igv cholestase; de orale vorm welke nu in de handel is (mixed micellaire vorm) zou beter geabsorbeerd worden in geval van cholestase, maar blijft in die gevallen toch onbetrouwbaar als profylaxe.
- Bij kinderen met risico op gestoorde absorptie geeft men daarom bij voorkeur parenteraal vit K.
- De neonatale dosis kan bij kinderen met risico op vroege bloedingen ook traag intraveneus worden toegediend.
- Bij neonatale toediening van 1 dosis IM of PO verandert de vit K-titer in het serum onmiddellijk en verschijnen zeer snel de vitamine K dependente stollingsfactoren. Er is geen verschil in stollingsfactoren tussen de verschillende toedieningswijzen.
- Bij uitsluitend borstvoeding is enkele weken na de neonatale dosis een daling van de vit K titer waar te nemen, maar worden geen (vroege en) late bloedingen meer gezien. Het oorzakelijk verband tussen de vit K titer en het voorkomen van bloedingen is niet duidelijk.
- Bij uitsluitend borstvoeding ziet men 1 week na de neonatale toediening en zeker op de leeftijd van 6 weken de titer aan vit K dalen.  
Bij een kunstgevoed kind blijft de titer hoog, binnen volwassen waarden (kunstvoeding bevat 50 microgram/l vit K).

Daaruit zou men kunnen besluiten dat bij borstgevoede kinderen herhaalde doses nodig zijn om de volwassen titers vit K te behouden.

- De titer van vit K 2 weken en 1 maand na toediening van 1 orale dosis is merkkelijk lager dan na 1 parenterale toediening.
- Na 2 orale doses is de titer op de leeftijd van 2 weken wat hoger dan na 1 dosis, en op de leeftijd van 2 maand is de titer zelfs hoger dan na 1 parenterale dosis neonataal.

Efficaciteit:

- Bij orale toediening moet steeds rekening gehouden worden met therapietrouw, maar vooral met het feit dat geen gerandomiseerd onderzoek gebeurd is naar de efficiëntie van multi-pele orale doses.
- Neonatale orale toediening van 1 mg vermijdt vroege bloedingen, en vermindert het voorkomen van late bloedingen.
- Neonatale parenterale toediening van 1 mg vermijdt vroege bloedingen volledig, en vermijdt late bloedingen behalve igv malabsorptiesyndromen.
- Wanneer de neonatale orale dosis gevolgd wordt door wekelijkse orale doses (1 of 2 mg) komt men aan de prevalentie zoals bij parenterale toediening. Een recente vergelijkende studie tussen Nederland (25 microgram po/dag) en Denemarken (1 mg po/week) toont aan dat enkel een wekelijkse toediening van 1 mg een gelijkaardig preventief effect heeft op laatijdige VKDB als neonatale IM toediening.

Verskillende schemata worden gehanteerd:

- USA: neonataal 1 mg vit K parenteraal (sinds 1961!)
- Canada: orale of intramusculaire dosis vit K binnen de 6 u na de geboorte; bij laag geboortegewicht of bij zieke kinderen 1 dosis intramusculair; bij hoog risico op late HDN (malabsorptie) dagelijks orale dosis of maandelijks intramusculaire dosis
- Duitsland en Australië: 3 x 1 mg vit K oraal (1<sup>ste</sup> dosis enkele uren na de geboorte = na 1 of 2 voedingen, 2<sup>de</sup> dosis bij ontslag uit de materniteit en 3<sup>e</sup> dosis na 1 maand)
- Zwitserland: 2 x 2 mg vit K oraal
- Denemarken: 2 mg oraal na de geboorte, gevolgd door 1 mg oraal/week tot 3 maand igv borstvoeding (intramusculair enkel igv gastrointestinale pathologie, antiepileptica bij de moeder, preterm geboren)
- Nederland: 1 mg oraal (of intramusculair bij zieke pasgeborenen) bij geboorte, igv borstvoeding gevolgd door dagelijks 25 microgram tot de leeftijd van 3 maand
- België: 1 mg vit K oraal of intramusculair bij geboorte, bij borstvoeding gevolgd door 25 microgram/dag of 1 mg/week tot 3 maand

### ***Consensus toediening vitamine K (oktober 2008)***

#### **Optie 1**

**Neonataal IM toediening van 1 mg vitamine K. Hiermee vermijdt men alle vormen van vroege en late VKDB, behalve in geval van malabsorptie.**

**In geval van malabsorptie moet verdere profylaxe gegeven worden, geleid door bepaling van de stollingsfactoren. Parenterale toediening is hierbij effectiever dan orale toediening. Wanneer orale profylaxe gegeven wordt geeft men de voorkeur aan de mixed micellaire vorm.**

- **Optie 2**

**Neonataal PO toediening van 2 mg vitamine K (*konakion paediatric<sup>R</sup>*). Hiermee vermijdt men de vormen van vroege VKDB. IM toediening blijft aanbevolen in geval van preterm geboren, in geval van gebruik van bepaalde medicaties (antiepileptica, tuberculostatica) door de moeder tijdens de zwangerschap, en in geval van gastrointestinale pathologie waarbij de baby geen orale voeding kan krijgen.**

**In geval van kunstvoeding en indien geen malabsorptie/cholestase dient geen verdere profylaxe gegeven worden.**

**In geval van borstvoeding en indien geen malabsorptie/cholestase dient één week na de geboorte gestart te worden met vitamine K profylaxe. Op basis van de recente literatuurgegevens verdient het de voorkeur om wekelijks 1-2 mg vitamine K (*konakion paediatric<sup>R</sup>*) oraal te geven tot en met de leeftijd van 3 maanden. Hierbij dient de nadruk gelegd te worden op therapietrouw. Deze vorm van vitamine K is bovendien voorschriftplichtig (*konakion paediatric<sup>R</sup>* 2 mg – 5 amp; 2 dozen)**

**In geval van malabsorptie/cholestase cfr optie 1.**

### ***Referenties***

1. Controversies Concerning Vitamin K in the Newborn. Pediatrics Vol. 112 No. 1 July 2003, pp. 191-192
2. Vitamin K-Deficiency Bleeding in Neonates. Deirdre Kelly The Liver Unit, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, England Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1999;29:532
3. Administration of Vitamin K to newborns: implications and recommendations. McMillan DD. CMAJ 1996 Feb 1;154(3):347-9
4. Prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né, La Revue Prescrire Avril 1998/Tome 18 N°183
5. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants. Cornelissen EA, Kollee LA, van Lith TG, Motohara K, Monnens LA. Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993 Apr;16(3):301-5.
6. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K-dependent clotting factors in newborns. Hogenbirk K, Peters M, Bouman P, Sturk A, Buller HA. Eur J Pediatr. 1993 Jan;152(1):72-4.
7. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates (Cochrane Review) Puckett RM, Offringa M. ABSTRACT From *The Cochrane Library, Issue 3, 2003*. Oxford

8. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000229.
9. Vitamin K deficiency during the perinatal and infantile period. Suzuki S, Iwata G, Sutor AH. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(2):93-8.
10. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. *Acta Paediatr.* 2003 Jul;92(7):802-5.
11. Neonatal hemorrhagic syndromes. Salem N, Monastiri K, Bacha K, Guirat N, Sboui H, Jaidane S, Skouri H, Snoussi N. *Arch Pediatr.* 2001 Apr;8(4):374-80.
12. Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Mar;88(2):F113-8.
13. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. *Eur J Pediatr.* 1997 Feb;156(2):126-30.
14. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. *Eur J Pediatr.* 1999 Dec;158 Suppl 3:S183-6.
15. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):1117-22.
16. Prevalence of hemorrhages due to vitamin K deficiency in The Netherlands, 1992-1994. Cornelissen EA, Hirasing RA, Monnens LA. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996 Apr 27;140(17):935-7.
17. Prevention of vitamin K deficiency in infancy by weekly administration of vitamin K. Cornelissen EA, Kollee LA, De Abreu RA, Motohara K, Monnens LA. *Acta Paediatr.* 1993 Aug;82(8):656-9.
18. Vitamin K deficiency bleeding in an infant despite adequate prophylaxis. van Hasselt PM, Houwen RH, van Dijk AT, de Koning TJ. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Apr 19;147(16):737-40.
19. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. *Paediatr Drugs.* 2001;3(1):1-8.
20. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. Greer FR. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Aug;88(430):95-103.

21. Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW. *Pediatrics*. 1997 Jan;99(1):88-92.
22. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. Wariyar U, Hilton S, Pagan J, Tin W, Hey E. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Jan;82(1):F64-8.
23. Oral versus intramuscular phytomenadione: safety and efficacy compared. von Kries R. *Drug Saf*. 1999 Jul;21(1):1-6.
24. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Mar;88(2):F109-12.
25. McNinch A, Bushfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-1994 and 2001-2002. *Arch Dis Child* 2007; 92: 741-743.
26. Van Hasselt PM, De Koning TJ, Kvist N, De Vries E, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008; 121: e857-e863.
27. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatrics* 2008; accepted for publication.