



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen

Beleidvormingsanalyse

RIVM-rapport 2020-0054

J. Verkaik-Kloosterman | M.H. de Jong



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen

Beleidvormingsanalyse

RIVM-rapport 2020-0054

Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2020-0054

J. Verkaik-Kloosterman (auteur), RIVM
M.H. de Jong (auteur), RIVM

Contact:

Janneke Verkaik-Kloosterman
Centrum Voeding Preventie en Zorgonderzoek
afdeling Voeding en Gezondheid
Janneke.Verkaik@RIVM.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van kennisvraag 5.4.3 (2019-2020) Onderzoek Voeding en Gezondheid

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen

Beleidvormingsanalyse

Vitamine K zorgt voor een goede bloedstolling. Een tekort kan bij pasgeboren baby's bloedingen veroorzaken. Deze bloedingen kunnen ernstig zijn, vooral als ze in de hersenen ontstaan. Om een tekort te voorkomen, krijgen baby's direct na de geboorte vitamine K-druppels toegediend. Kinderen die flesvoeding krijgen, zijn hiermee genoeg beschermd. Voor borstgevoede zuigelingen is deze dosering genoeg voor een week. Hun ouders wordt daarom geadviseerd om hen daarna drie maanden lang elke dag vitamine K-druppels te geven.

Een deel van de zuigelingen blijkt de vitamine K-druppels niet goed in het lichaam op te nemen. Ze zijn daardoor niet genoeg beschermd tegen bloedingen door een vitamine K-tekort. Bij welke zuigelingen dit zo is, is bij de geboorte niet te bepalen. Daarom heeft de Gezondheidsraad in 2017 geadviseerd om vitamine K voor zuigelingen die borstvoeding of hypoallergene flesvoeding krijgen in een andere vorm te geven. En wel via een eenmalige injectie in de spier vlak na de geboorte. Op deze manier wordt vitamine K beter in het lichaam opgenomen. In buitenlandse studies zijn hier goede resultaten mee gehaald.

Het ministerie van VWS heeft om aanvullende informatie gevraagd om een afgewogen besluit te kunnen nemen. Het RIVM heeft deze informatie over bijvoorbeeld kosten, de uitvoerbaarheid en draagvlak onder professionals bij elkaar gezet. Het is aan het ministerie om te beslissen of het vitamine K-beleid voor zuigelingen wordt herzien en op welke manier.

Kernwoorden: vitamine K, profylaxe, pasgeborene, beleid

Synopsis

Vitamin K prophylaxis in newborns

Policy preparation analysis

Vitamin K ensures adequate blood clotting. A shortage can cause bleeding in newborns. This bleeding can be serious, especially if it occurs in the brain. Vitamin K drops are administered to babies immediately after birth in order to prevent any shortage. Infants who are bottle-fed are sufficiently protected in this regard. For infants who are breastfed, the initial administration of vitamin K is sufficient for one week. After that, their parents are therefore advised to give them vitamin K drops each day for three months.

However, some infants are not able to effectively absorb the vitamin K drops. As a result, they are not sufficiently protected against bleeding resulting from a vitamin K shortage. It is not possible to identify these infants at birth. In 2017, The Health Council of the Netherlands therefore recommended administering vitamin K via a different method to infants who are breastfed or fed with hypoallergenic baby formula: namely via a one-time intramuscular injection soon after birth. This method results in a better absorption of the vitamin K by the body. Studies carried out outside the Netherlands have demonstrated good results using this method.

Keywords: vitamin K, prophylaxis, newborn, policy

Inhoudsopgave

Samenvatting — 11

1 Inleiding — 23

- 1.1 Aanpak — 23
- 1.2 Leeswijzer — 24

2 Vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen — 25

3 Vitamine K-profylaxe bij zuigelingen — 27

- 3.1 Geschiedenis van vitamine K-profylaxe in Nederland — 27
- 3.1.1 Vitamine K-profylaxe in Caribisch Nederland — 29
- 3.2 Vitamine K-profylaxebeleid in andere landen — 30
- 3.2.1 Preparaat — 31
- 3.2.2 Aanvullende bepalingen — 36

4 Huidige zorg in Nederland rondom vitamine K-profylaxe bij zuigelingen — 41

- 4.1 Huidig regiem vitamine K-profylaxe van verschillende beroepsgroepen — 42
- 4.2 Geboortezorg in Nederland in 2018 — 44
- 4.3 Regelgeving toediening vitamine K-profylaxe — 45
- 4.4 Dekking kosten vitamine K-profylaxe door de zorgverzekering — 45

5 Reactie van beroepsorganisaties op advies Gezondheidsraad 2017 — 47

- 5.1 Reactie op Gezondheidsraadadvies 2017 — 47
- 5.1.1 Reacties op advies Gezondheidsraad vitamine K bij zuigelingen (2017) — 48
- 5.1.2 Onduidelijkheden in het advies vitamine K bij zuigelingen door Gezondheidsraad (2017) — 49
- 5.1.3 Voor- en nadelen van IM-toediening vitamine K-profylaxe — 49
- 5.1.4 Belangrijke aspecten voor het slagen van een eventuele verandering in het vitamine K-profylaxebeleid — 49
- 5.1.5 Rol binnen het nieuwe mogelijke beleid — 50

6 Nieuwe bevindingen effectiviteit vitamine K-profylaxe bij zuigelingen sinds Gezondheidsraadrapport 2017 — 53

- 6.1 Effectiviteit vitamine K-profylaxe — 53
- 6.1.1 Löwensteyn et al. 2019: incidentie VKDB in Nederland — 53
- 6.1.2 Zurynski et al. 2019: Surveillance VKDB in Australië — 54
- 6.1.3 Systematische reviews naar de effectiviteit van vitamine K-profylaxe — 56
- 6.2 Vitamine K-profylaxe voor prematuur geboren kinderen — 57
- 6.3 Case-reports — 57

7 Weigering van vitamine K-profylaxe — 61

- 7.1 Weigering van vitamine K-profylaxe — 61
- 7.2 Redenen voor weigering vitamine K-profylaxe — 63
- 7.3 Kenmerken geassocieerd met weigering van vitamine K-profylaxe — 64
- 7.4 Voorlichting voor ouders — 66

8 Vitamine K-preparaten voor zuigelingen — 69

- 8.1 Konakion MM voor kinderen — 69
- 8.1.1 Ingrediënten — 69
- 8.1.2 Toedieningsweg — 70
- 8.1.3 Bijsluiterinformatie gebruik — 70
- 8.2 Vitamine K-concentraat en fytomenadiondrank (FNA) — 72
- 8.2.1 Ingrediënten — 72
- 8.2.2 Toedieningsweg — 72
- 8.2.3 Bijsluiterinformatie gebruik — 72
- 8.3 Bijwerkingen, overdosering en vergiftiging — 73

9 Vitamine K: zuigelingenvoeding en borstvoeding — 75

- 9.1 Vitamine K-gehalte in zuigelingenvoeding — 75
- 9.1.1 Regelgeving vitamine K-gehalte in zuigelingenvoeding — 75
- 9.2 Vitamine K-gehalte in borstvoeding — 76
- 9.3 Borstvoedingsbeleid in Nederland — 80
- 9.4 Prevalentie van het geven van borstvoeding — 80
- 9.4.1 Redenen om te starten of te stoppen met het geven van borstvoeding — 81
- 9.5 Waarom beschermt zuigelingenvoeding beter tegen VKDB dan borstvoeding? — 81

10 Kosteneffectiviteit vitamine K-profylaxe — 85

- 10.1 Internationale literatuur — 85
- 10.2 Nederland — 86
- 10.2.1 Geboorten in Nederland — 87
- 10.2.2 Schatting incidentie — 87
- 10.2.3 Kosten van vitamine K-profylaxe in het huidige en geadviseerde beleid in Nederland — 87
- 10.3 Conclusie — 94

11 Mogelijkheden voor aanpassing vitamine K-profylaxeregim in Nederland met hun voor- en nadelen — 97

- 11.1 Overzicht van de mogelijkheden voor vitamine K-profylaxeregim in Nederland — 97
- 11.1.1 Varianten van de hoofdcategorieën van mogelijkheden — 97
- 11.2 Overzicht van verschillen tussen mogelijke regimens op het gebied van uitvoering — 98
- 11.2.1 Onderscheid tussen kinderen die gevoed worden met voornamelijk borstvoeding of zuigelingenvoeding — 98
- 11.2.2 Invasief versus niet-invasief — 99
- 11.2.3 Enkele dosis versus meerdere doses — 100
- 11.2.4 Conform beleid in het buitenland — 101
- 11.2.5 Conform wat is beschreven in bijsluiter Konakion MM Paediatrics — 101

12 Monitoring en evaluatie — 103

- 12.1 Naleven van beleid — 103
- 12.2 Effectiviteit van het beleid — 103
- 12.2.1 Monitoring in andere landen — 104
- 12.2.2 Toekomstige monitoring in Nederland — 105

13 Enkele overwegingen bij eventuele verandering van het vitamine K-profylaxeregim bij zuigelingen in Nederland — 107

- 13.1 Profylaxe — 107

13.2	Effectiviteit — 107
13.3	Kosten — 108
13.4	Draagvlak — 109
13.5	Implementatie — 110
13.6	Gangbaarheid — 111
13.7	Monitoring — 111
13.8	Overige — 111

14 Dankwoord — 113

15 Referenties — 115

**Bijlage 1. Informatiefolder vitamine K voor pasgeborenen
Bonaire — 125**

Bijlage 2. Informatiefolder vitamine K-profylaxe Ierland — 126

Bijlage 3. 'Opt-out'-formulier vitamine K-profylaxe Ierland — 128

**Bijlage 4. Toestemmingsformulier vitamine K-profylaxe
Slovenië — 129**

**Bijlage 5. Voorbeeldformulier voor de weigering van vitamine K-
profylaxe in de Verenigde Staten — 132**

Bijlage 7. Benaderde organisaties reactie vitamine K — 136

Bijlage 8. Literatuuronderzoek zoektermen Pubmed — 138

Samenvatting

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wil naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad uit 2017 een beslissing nemen over een mogelijk nieuw vitamine K-profylaxebeleid voor pasgeborenen in Nederland. Om het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport te voorzien van aanvullende informatie over vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen is het RIVM gevraagd een besluitvormingsanalyse op te stellen. Hierin worden overwegingen genoemd die belangrijk kunnen zijn bij het nemen van een besluit over het vitamine K-profylaxebeleid door het ministerie van VWS. Naast de wetenschappelijke informatie over de effectiviteit, zoals vermeld in het advies van de Gezondheidsraad uit 2017, gaat het om overwegingen ten aanzien van bijvoorbeeld draagvlak onder professionals, uitvoerbaarheid en kosten. In het rapport wordt uitgegaan van voldragen zuigelingen.

Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine dat een belangrijke rol speelt bij de bloedstolling. Pasgeborenen hebben een heel kleine vitamine K-voorraad. Daarnaast hebben zij een nog grotendeels steriele darm waarin geen vitamine K-producerende bacteriën leven. Voor hun vitamine K-voorziening zijn zij geheel afhankelijk van de vitamine K-inname via voedsel en de opname hiervan door het lichaam. De vitamine K-concentratie in moedermelk is laag, waardoor een vitamine K-tekort kan optreden. Ook zijn er kinderen met een verminderde opname van vitamine K door een aandoening. Hierdoor hebben zij een verhoogd risico op een vitamine K-tekort. Een vitamine K-tekort bij zuigelingen kan leiden tot bloedingen in de eerste uren tot maanden van het leven; dit worden vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) genoemd.

Om kinderen te beschermen tegen een vitamine K-tekort en de mogelijke gevolgen hiervan, wordt er in verschillende landen, waaronder Nederland, vitamine K-profylaxe gegeven aan pasgeborenen. Studies in Nederland en het buitenland laten zien dat vitamine K-profylaxe effectief is om de incidentie van VKDB te verlagen. Op dit moment krijgen alle voldragen zuigelingen in Nederland een orale dosering van 1 mg vitamine K vlak na de geboorte toegediend door een zorgprofessional. Voor borstgevoede kinderen geldt daarnaast het advies aan ouders om vanaf dag acht tot en met drie maanden na de geboorte iedere dag een orale dosis van 150 µg vitamine K toe te dienen. Uit een studie naar de effectiviteit van het huidige vitamine K-profylaxebeleid in Nederland is gebleken dat dit beleid onvoldoende bescherming biedt voor borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetabsorptie (risicogroep). De Gezondheidsraad heeft mede daardoor in 2017 een nieuw vitamine K-profylaxebeleid geadviseerd. In dit door de Gezondheidsraad voorgestelde beleid verandert er niets voor flesgevoede kinderen. Voor borstgevoede kinderen is het advies om in plaats van de huidige orale profylaxe over te stappen naar een eenmalige intramusculaire (IM) toediening vlak na de geboorte van 1 mg vitamine K. Daarbij wordt een alternatief geboden als de intramusculaire toediening door de ouders wordt geweigerd, namelijk een orale dosis van 2 mg vitamine K in micellaire vorm op drie momenten na de geboorte: vlak na de geboorte, na vier tot zes dagen en na vier tot zes weken. In de meeste andere

landen wordt een IM-profylaxebeleid gehanteerd van 1 mg vitamine K voor alle pasgeboren baby's, ongeacht de voeding die ze krijgen, met daarnaast, in sommige landen, een oraal alternatief. Ook zijn er enkele landen met een volledig oraal profylaxebeleid, waarbij alle kinderen drie keer 2 mg vitamine K krijgen. In een aantal landen krijgen flesgevoede kinderen geen derde orale dosis, omdat dat niet nodig lijkt. In de bijsluiter van een vitamine K-preparaat staat deze derde dosis ook vermeld als optioneel voor flesgevoede zuigelingen.

De verschillende beroepsgroepen betrokken bij de vitamine K-profylaxe zijn gevraagd een reactie te geven op het door de Gezondheidsraad geadviseerde beleid. De reacties lopen uiteen. Er zijn organisaties die geheel achter het advies staan, maar er zijn ook organisaties die kritiek en zorgen uiten. Dit gaat vooral over de mogelijke reactie van ouders op de IM-toediening, het verschil dat wordt gemaakt tussen borst- en flesgevoede kinderen, de mogelijkheid dat het beleid de keuze voor type voeding beïnvloedt en de pijn en negatieve ervaring van een IM-toediening voor het kind. Wat de mogelijke reactie van ouders op de (IM-injectie) vitamine K-profylaxe zal zijn, is moeilijk te voorspellen. Draagvlak onder (toekomstige) ouders en onderzoek naar wat nodig is voor ouders om het eventuele nieuwe vitamine K-profylaxebeleid te laten slagen is nu niet onderzocht, omdat er nog verschillende beleidsopties mogelijk zijn. Deze aspecten zouden voor de uitvoering van een eventueel nieuw beleid onderzocht kunnen worden, zodat die kennis in de uitvoering ingezet kan worden. In de internationale wetenschappelijke literatuur zijn studies beschreven over weigering van IM-vitamine K-profylaxe, waarbij weigering van 0,1-7,1% wordt gerapporteerd.

In Nederland geldt van oudsher al een onderscheid in het vitamine K-profylaxebeleid tussen fles- en borstgevoede kinderen, in tegenstelling tot andere landen waar dit onderscheid niet wordt gemaakt, of alleen eventueel bij de derde orale dosering. Het onderscheid tussen fles- en borstgevoede kinderen wordt gemaakt, omdat er verschil lijkt te zijn in mate van bescherming bij verschillende vitamine K-profylaxeregimes. In Nederland wordt het geven van borstvoeding gestimuleerd. In 2015 startte 80 procent van de pasgeboren baby's met borstvoeding. Het is niet duidelijk waarom andere landen het onderscheid tussen borst- en flesgevoede kinderen niet maken. Dit zou bijvoorbeeld te maken kunnen hebben met de uitvoerbaarheid, voedingsgewoonten of met gebrek aan kennis over dit onderscheid. Ook is het nog niet duidelijk waardoor flesgevoede kinderen beter worden beschermd dan borstgevoede kinderen. Mogelijke verklaringen die in de wetenschappelijke literatuur worden genoemd, zijn onder andere een verschil in vitamine K-concentratie in fles- en borstvoeding en een verschillende darmflora, waardoor flesgevoede kinderen meer vitamine K-producerende bacteriën zouden hebben.

Uit internationale studies blijkt dat vitamine K-profylaxe zeer kosteneffectief is in het voorkomen van VKDB. Binnen het huidige vitamine K-profylaxebeleid worden de kosten gedeeld tussen de zorgverzekering en de ouders. De toediening vlak na de geboorte die wordt gedaan door de zorgprofessional valt onder de verloskundige zorg die geheel wordt vergoed. De aanvullende profylaxe voor borstgevoede kinderen wordt door de ouders zelf aangeschaft en toegediend.

Afhankelijk van een eventueel nieuw beleid kunnen de kosten hoger of lager worden in vergelijking met het huidige beleid en zou de verdeling van de kosten over zorgverzekering, ouders en eventuele andere partijen kunnen veranderen.

Naast de keuze om het huidige beleid onveranderd voort te zetten (optie A), lijken er, op basis van de beleidvormingsanalyse, drie mogelijkheden voor een nieuw vitamine K-profylaxebeleid. Binnen deze drie mogelijkheden zijn er nog subopties, met kleine aanpassingen. Deze subopties zijn in het verdere rapport niet meegenomen in de kostenberekening en de effectiviteit.

B. Conform advies Gezondheidsraad 2017

- 1 mg IM voor alle borstgevoede kinderen vlak na de geboorte en 1 mg oraal voor flesgevoede kinderen. 3x 2 mg oraal als alternatief voor de IM-injectie en voor kinderen die overstappen naar gehydrolyseerde flesvoeding (hypoallergene voeding).
- Variant B1: flesgevoede kinderen 1x 2 mg oraal (conform alternatief voor IM) vlak na de geboorte.

C. Volledig IM-regiem

1 mg IM voor alle kinderen vlak na de geboorte. Drie keer orale dosis van 2 mg als alternatief voor de IM-injectie.

- Variant C1: flesgevoede kinderen 2x 2 mg oraal als alternatief voor IM-toediening (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding).
- Variant C2: flesgevoede kinderen 1x 1 mg oraal vlak na de geboorte als alternatief voor IM-toediening (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding).

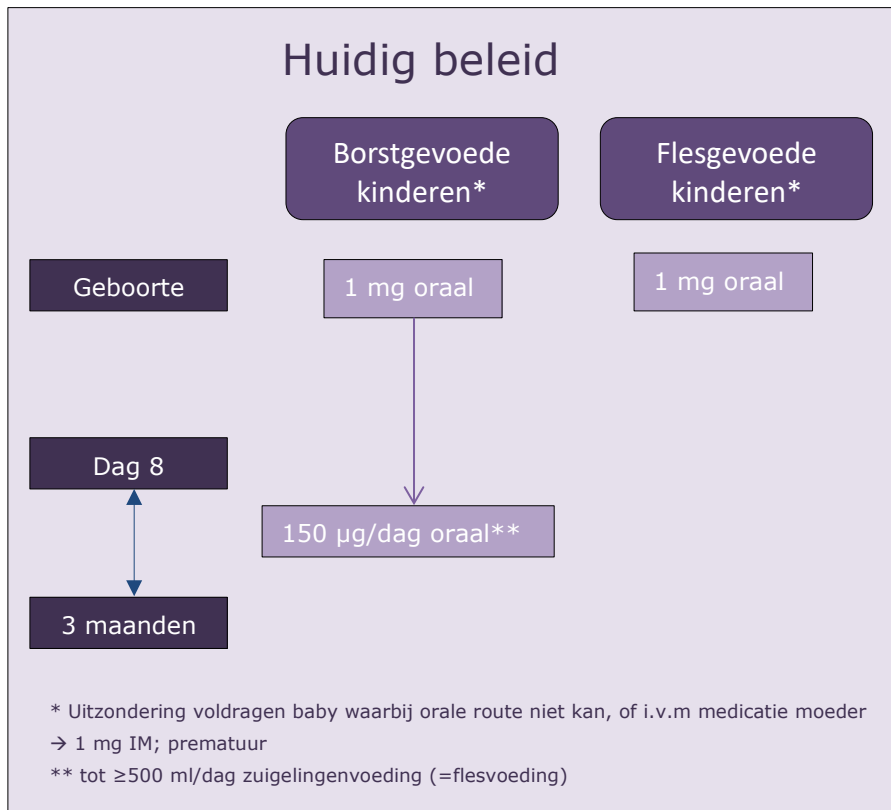
D. Volledig oraal regiem

Drie keer orale dosis van 2 mg voor alle kinderen.

- Variant D1: flesgevoede kinderen 2x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding).
- Variant D2: flesgevoede kinderen 1x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding).
- Variant D3: flesgevoede kinderen 1x 1 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding).

De verschillen in de genoemde mogelijkheden zitten vooral in het wel/niet onderscheid maken tussen fles- en borstgevoede kinderen, mate van invasieve toediening, effectiviteit, enkele versus herhaalde doseringen, kosten en gangbaarheid. In de Figuren S1-S4 is een schematisch overzicht van de vitamine K-toediening bij de verschillende mogelijkheden te vinden. In Tabel S1 staat een overzicht van de belangrijkste kenmerken per mogelijkheid.

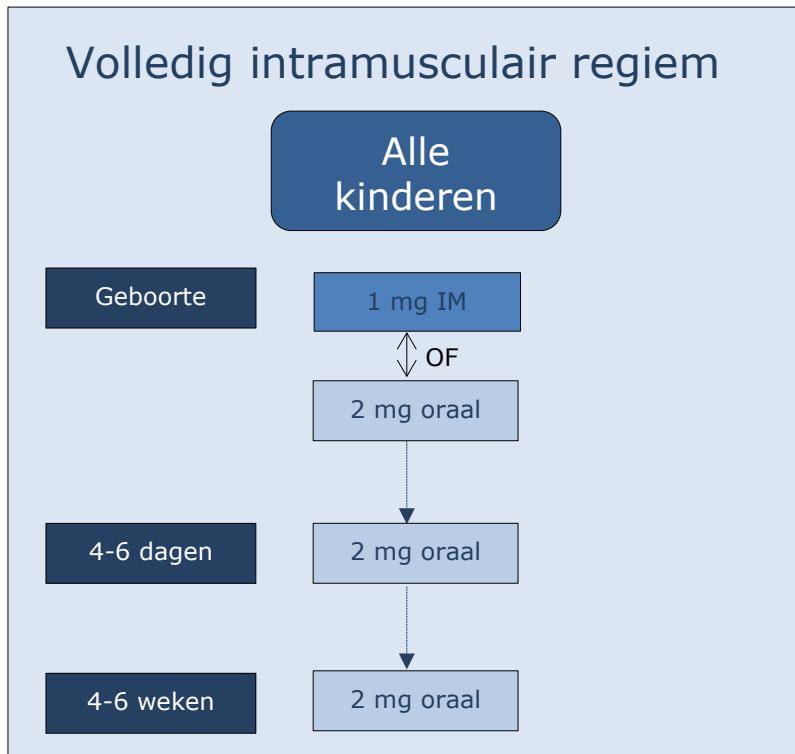
Het is aan het ministerie van VWS om hier een afweging in te maken en een beleid voor Nederland te kiezen. Vervolgens is het belangrijk om voor dit eventuele nieuwe beleid draagvlak te vinden/houden bij zowel zorgprofessionals als ouders. Daarnaast is het van belang om een goed monitoringssysteem in te richten, waarbij zowel het type toediening en de weigering van de profylaxe als de effectiviteit op het voorkomen van VKDB belangrijk zijn. Op dit moment is er geen structurele monitoring van het vitamine K-profylaxebeleid in Nederland.



Figuur S.1. Schematisch overzicht van het huidige vitamine K-profylaxebeleid in Nederland (optie A).



Figuur S.2. Schematisch overzicht van het geadviseerde vitamine K-profylaxebeleid door de GR uit 2017 (optie B).



Figuur S.3. Schematisch overzicht van een mogelijk volledig IM-regiem voor vitamine K-profylaxe in Nederland (optie C).



Figuur S.4. Schematisch overzicht van een mogelijk volledig oraal regiem voor vitamine K-profylaxe in Nederland (optie D).

Tabel S.1. Overzicht belangrijkste kenmerken verschillende mogelijkheden voor vitamine K-profylaxe voor zuigelingen in Nederland.

Onderwerp		Huidige regiem Optie A (2011-heden)	Geadviseerd regiem Gezondheidsraad 2017 Optie B	Volledig IM-regiemi Optie C	Volledig oraal regiemi Optie D
Profylaxe (hst 3, 11)					
Type	FV:	Oraal	Oraal	IM; <i>alternatief: oraal</i>	Oraal
	BV:	Oraal	IM; <i>alternatief: oraal</i> ¹	IM; <i>alternatief: oraal</i>	Oraal
Invasief	FV:	Nee	Nee	Ja; <i>alternatief: nee</i>	Nee
	BV:	Nee	Ja; <i>alternatief: nee</i>	Ja; <i>alternatief: nee</i>	Nee
Dosering	Na geboorte:	1 mg	1 mg; <i>alternatief: 2 mg</i>	1 mg; <i>alternatief: 2 mg</i>	2 mg
	Vervolg BV:	150 µg	<i>Alternatief: 2 mg</i>	<i>Alternatief: 2 mg</i>	2 mg
	Vervolg FV:	Geen	Geen	<i>Alternatief: 2 mg</i>	2 mg
#Doseringsen	Na geboorte:	1	1	1	1
	Vervolg BV:	± 83x	<i>Alternatief: 2x</i>	<i>Alternatief: 2x</i>	2x
	Vervolg FV:	-	-	<i>Alternatief: 2x</i>	2x
Tijdstip vervolg	BV: Dagelijks 1x	Dg 8 - wk 12	-	-	-
	FV: Dagelijks 1x	-	-	-	-
	BV: 1 ^e herhaling	-	<i>Alternatief: 1x op dag 4,5 of 6</i>	<i>Alternatief: 1x op dag 4,5 of 6</i>	1x op dag 4, 5 of 6
	BV: 2 ^e herhaling	-	<i>Alternatief: 1x in week 4,5 of 6</i>	<i>Alternatief: 1x in week 4,5 of 6</i>	1x in week 4, 5 of 6
	FV: 1 ^e herhaling	-	-	<i>Alternatief: 1x op dag 4,5 of 6</i>	1x op dag 4, 5 of 6
	FV: 2 ^e herhaling	-	-	<i>Alternatief: 1x in week 4,5 of 6</i>	1x in week 4, 5 of 6
Verschil FV vs. BV	Na geboorte:	Nee	Ja	Nee	Nee
	Vervolg:	Ja	Ja	Nee	Nee
Variant mogelijk voor regiemi		Nee	Ja ²	<i>Alternatief: ja</i> ³	Ja ⁴

Onderwerp		Huidige regiem Optie A (2011-heden)	Geadviseerd regiem Gezondheidsraad 2017 Optie B	Volledig IM-regiem Optie C	Volledig oraal regiem Optie D
Effectiviteit (hst 6, 10)					
Populatie #VKDB/jaar	# late:	3,06 (HB: 1,53)	0,89 (HB: 0,60); inschatting GR ^{5a}	0,89 (HB: 0,60)	1,57 (HB: 0,99)
	# vroege:	0	0	0	0
	# klassieke:	0	0	0	0
Risicogroep (verstoorde vetabsorptie) #VKDB/jaar	# late:	5,8 (HB: 1,8)	BV: 0,3 (HB: ≈0) FV: 0,02 (HB: ?) o.b.v. studies met kleine aantallen	BV: 0,30 (HB: ≈0) inschatting RIVM ^{5b} FV: niet bekend o.b.v. studie met kleine aantallen	Niet bekend
	# vroege:	0	0	0	0
	# klassieke:	0	0	0	0
Kosten (hst 10)					
Preparaat	Na geboorte:	€ 95.500	€ 281.000	€ 327.600	€ 286.500
	BV na geboorte per kind:	€ 0,56	€ 1,93; <i>alternatief € 1,68</i>	€ 1,93; <i>alternatief € 1,68</i>	€ 1,68
	FV na geboorte per kind:	€ 0,56	€ 0,56	€ 1,93; <i>alternatief € 1,68</i>	€ 1,68
	Vervolg totaal:	€ 421.500 – € 2.179.800 ⁶	€ 32.800	€ 19.500	€ 573.000
	BV vervolg per kind	€ 3,09 - € 15,98 ⁶	-; <i>alternatief € 3,36</i>	-; <i>alternatief € 3,36</i>	€ 3,36
	FV vervolg per kind (regulier):	-	-	-; <i>alternatief € 3,36</i>	€ 3,36
	FV vervolg per kind overstap gehydrolyseerde FV binnen 4-6 dg	-	€ 3,36	-	-
	FV vervolg per kind overstap	-	€ 1,68	-	-

Onderwerp		Huidige regiem Optie A (2011-heden)	Geadviseerd regiem Gezondheidsraad 2017 Optie B	Volledig IM-regiem Optie C	Volledig oraal regiem Optie D
	gehydrolyseerde FV tussen 4-6 dg & 4- 6 wk				
	Totaal:	€ 517.000 – € 2.275.300 ⁶	€ 314.000	€ 347.000	€ 859.500
	BV totaal per kind	€ 3,65	€ 1,93; <i>alternatief € 5,04</i>	€ 1,93; <i>alternatief € 5,04</i>	€ 5,04
	FV totaal per kind	€ 0,56	€ 0,56 (hoger bij overstap naar gehydrolyseerde FV)	€ 1,93; <i>alternatief € 5,04</i>	€ 5,04
Kosteneffectiviteit o.b.v. preparaat- kosten t.o.v. huidige regiem		-	Lagere kosten, meer kinderen beschermd	Lager kosten, meer kinderen beschermd	Hogere kosten, iets meer kinderen beschermd - lagere kosten, iets meer kinderen beschermd ⁶
Mogelijk extra zorgtijd t.o.v. huidige regiem ⁷	Na geboorte:	-	€ 646.000 ⁷	€ 807.000 ⁷	-
	Na geboorte per kind:	-	€ 4,90	€ 4,90	-
	Vervolg:	-	Niet berekend	Niet berekend	Niet berekend
35% tussentijdse overstap van gewone naar gehydrolyseerde flesvoeding ⁸	Totaal:	-	€ 40.100	-	-
	Per kind dat overstapt:	-	€ 3,36	-	-
Betaald door	Na geboorte:	Verloskundige zorg	Verloskundige zorg?	Verloskundige zorg?	Verloskundige zorg?
	Vervolg:	Ouders (niet vergoed)	Ouders (niet vergoed) / zorgverzekering?	Ouders (niet vergoed) / zorgverzekering?	Ouders (niet vergoed) / zorgverzekering?

Onderwerp		Huidige regiem Optie A (2011-heden)	Geadviseerd regiem Gezondheidsraad 2017 Optie B	Volledig IM-regiem Optie C	Volledig oraal regiem Optie D
Draagvlak (hst 5)					
Zorgprofessionals ⁹		Wisselend ⁹	Gering, te veel uitzonderingen ⁹	Voor- en tegenstanders ⁹	Voor- en tegenstanders ⁹
Ouders		Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Verwacht effect op borstvoedingsbeleid		Geen	Mogelijk	Geen	Geen
Implementatie (hst 7, 11)					
Registratie	Weigering:	Nee	Gewenst	Gewenst	Gewenst
	Toediening:	Nee	Nodig i.v.m. vervolgdoseringen & uitzonderingen	<i>Alternatief: nodig i.v.m. vervolgdoses</i>	Nodig i.v.m. vervolgdoseringen
	VKDB:	In het verleden	Nodig (effectiviteit regiem niet onderzocht)	Gewenst	Nodig effectiviteit risicogroep onbekend
Zorgprofessionals		-	Overtuigen & samenwerken ⁹	Overtuigen & samenwerken ⁹	Overtuigen & Samenwerken ⁹
Ouders		-	Voorlichting	Voorlichting	Voorlichting
Keuzevrijheid	Na geboorte	-	Bij wie ligt 'keuze' IM/oraal? ⁹	Bij wie ligt 'keuze' IM/oraal? ¹⁰	-
Verantwoordelijkheid toediening	IM:	-	Zorgprofessional	Zorgprofessional	-
	Oraal na geboorte:	Zorgprofessional	Zorgprofessional	<i>Alternatief: zorgprofessional</i>	Zorgprofessional
	Oraal vervolg:	Ouders	<i>Alternatief: ouders/zorg-professional?¹¹</i>	<i>Alternatief: ouders/zorg-professional?¹¹</i>	Ouders/zorg-professional? ¹¹
Gangbaarheid (hst 3)					
Landen met hetzelfde beleid		Nee	Nee	Ja	Ja
Monitoring/Onderzoek ¹² (hst 7, 12)					
Toediening	Weigering:	Niet beschikbaar	Nodig	Nodig	Gewenst i.v.m. verandering
	Therapietrouw:	Niet beschikbaar	<i>Alternatief: nodig</i>	<i>Alternatief: nodig</i>	Nodig

Onderwerp		Huidige regiem Optie A (2011-heden)	Geadviseerd regiem Gezondheidsraad 2017 Optie B	Volledig IM-regiem Optie C	Volledig oraal regiem Optie D
Effectiviteit	Populatie:	Enigszins bekend	Nodig (=onbekend; regiem nog niet onderzocht)	Gewenst (enigszins bekend, niet NL)	Gewenst (enigszins bekend, niet NL)
	Risicogroep:	Enigszins bekend	Nodig (=onbekend; regiem nog niet onderzocht)	Gewenst (enigszins bekend, niet NL)	Nodig (=onbekend)

FV = flesvoeding (niet-moedermelk uit fles); BV = borstvoeding (inclusief moedermelk uit fles); # = aantal; wk= week; dg=dag; VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen; HB = hersenbloeding; IM=intramusculair; NL = Nederland; berekeningen op basis van 170.510 geboorten per jaar (2015) [1]

¹ Geldt ook voor gehydrolyseerde flesvoeding

² Variant B1: FV 1x 2 mg oraal

³ Variant C1: FV 2x 2 mg oraal als alternatief voor IM (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant C2: FV 1x 1 mg oraal als alternatief voor IM (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding)

⁴ Variant D1: FV 2x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant D2: FV 1x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant D3: FV 1x 1 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding)

^{5a} Inschatting gemaakt door Gezondheidsraad [2] op basis van regiem waarbij elk kind vitamine K IM toegediend krijgt

^{5b} Inschatting gemaakt door RIVM op basis van gegevens van borstgevoede kinderen in de risicogroep. Dit zijn dezelfde gegevens als gebruikt door de Gezondheidsraad (zie referentie bij voetnoot 5a).

⁶ De kosten voor een vitamine K-preparaat verschillen en zijn daarnaast afhankelijk van het preparaat en of er één of twee flesjes nodig zijn om de gehele aanbevolen periode vitamine K te geven; daarom is een range in kosten weergegeven. Laagste kosten: € 3,09 voor één flesje huismerk per kind voor hele periode, hoogste kosten: € 15,98 voor twee flesjes van een gangbaar A-merk. De werkelijke kosten zullen waarschijnlijk ergens in het midden liggen.

⁷ Niet zeker of IM-toediening daadwerkelijk extra tijd voor zorgprofessional zal kosten ten opzichte van orale toediening; inschatting door RIVM maximaal 5 minuten extra tijd

⁸ `Worst-case'-schatting door RIVM van maximale aantal kinderen dat de overstap van gewone flesvoeding naar gehydrolyseerde flesvoeding maakt binnen vier tot zes weken. Gegevens over percentage kinderen dat overstapt zijn onbekend.

⁹ Er is verschil in draagvlak tussen zorgprofessionals die vitamine K-voorlichting geven, vitamine K toedienen en kinderen met VKDB behandelen.

¹⁰ Er zijn verschillende opties hoe hiermee om te gaan: bijvoorbeeld A) standaard IM, bij weigering alternatief aanbieden, B) zorgprofessional keuze geven voor IM of oraal, C) ouders in overleg met zorgprofessional laten beslissen.

¹¹ Er zijn verschillende opties hoe hiermee om te gaan: bijvoorbeeld A) toediening herhaalde orale dosering door zorgprofessional laten uitvoeren die ook preparaat beschikbaar heeft, B) ouders toediening zelf laten doen, inclusief preparaat aanschaffen/halen, eventueel herinnering vanuit zorgprofessionals, C) verstrekking via zorgprofessional, toediening door ouders.

¹² Monitoring/Onderzoek heeft tot doel om enerzijds inzicht te krijgen in welke profylaxe zuigelingen krijgen en te evalueren in hoeverre dit aan de verwachtingen voldoet. Zorgprofessionals geven aan bang te zijn voor weigering van vitamine K-profylaxe. Daarnaast is het belangrijk om te onderzoeken of het regiem effectief blijkt te zijn in Nederland. Voor een aantal regiems is er beperkt informatie beschikbaar over de effectiviteit in Nederland of het buitenland, maar deels is deze informatie ook onbekend. Vooral het onderscheid in effectiviteit tussen borstgevoede en flesgevoede kinderen is weinig onderzocht.

1 Inleiding

In Nederland krijgen voldragen zuigelingen na de geboorte vitamine K toegediend om vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen. Uit een studie naar de effectiviteit van het huidige toedieningsbeleid in Nederland blijkt dat deze onvoldoende bescherming biedt voor borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetabsorptie [3]. Daarom heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de actuele stand van kennis over vitamine K-toediening bij zuigelingen en eventuele aanpassing van de richtlijn uit 2010 [4]. Dit advies 'vitamine K bij zuigelingen' is op 11 april 2017 verschenen [5].

Het huidige toedieningsbeleid bestaat uit een startdosering van 1 mg vitamine K oraal vlak na de geboorte voor alle zuigelingen, ongeacht het type voeding dat ze krijgen. Dit wordt gevolgd door het advies aan ouders om borstgevoede zuigelingen vanaf dag acht tot en met drie maanden dagelijks 150 µg vitamine K oraal te geven [4].

In haar rapport uit 2017 adviseert de Gezondheidsraad om het toedieningsbeleid te herzien [5] en alle borstgevoede zuigelingen vlak na de geboorte eenmalig 1 mg vitamine K intramusculair toe te dienen. Voor kinderen die direct na de geboorte uitsluitend zuigelingenvoeding¹ krijgen, is het advies om het huidige toedieningsbeleid (1 mg oraal vlak na de geboorte) te handhaven. Voor ouders die hun kind niet willen laten injecteren, adviseert de Gezondheidsraad een alternatief van driemaal 2 mg vitamine K in micellaire vorm: vlak na de geboorte, na vier tot zes dagen en na vier tot zes weken. Zuigelingen die binnen vier tot zes weken overstappen op flesvoeding (minimaal 500 ml/dag) hoeven vanaf dat moment geen vervolgdoseringen meer. Voor zuigelingen die gehydrolyseerde flesvoeding (hypoallergene voeding) krijgen of daarop overstappen, geldt hetzelfde advies als voor borstgevoede kinderen.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft aangegeven aanvullende informatie nodig te hebben, om tot een afgewogen besluit te kunnen komen over het advies van de Gezondheidsraad uit 2017. Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd een besluitvormingsanalyse op te stellen. Hierin worden overwegingen genoemd die belangrijk kunnen zijn bij het nemen van een besluit over het vitamine K-profylaxebeleid door het ministerie van VWS. Naast de wetenschappelijke informatie over de effectiviteit, zoals vermeld in het advies van de Gezondheidsraad uit 2017, gaat het om overwegingen ten aanzien van bijvoorbeeld draagvlak onder professionals, uitvoerbaarheid en kosten.

1.1 Aanpak

Het RIVM heeft in overleg met het ministerie van VWS over een aantal onderwerpen extra informatie bij elkaar gezocht. Hiervoor is

¹ De termen zuigelingenvoeding en flesvoeding worden in dit rapport als synoniemen gebruikt. Het gaat hierbij om melkvoeding voor zuigelingen anders dan moedermelk. Afgerkolde moedermelk gegeven met een fles valt hier dus niet onder.

gebruikgemaakt van de wetenschappelijke literatuur, maar ook van antwoorden uit een vragenlijst die door het RIVM is verstuurd aan beroepsgroepen (indirect) betrokken bij het Nederlandse vitamine K-profylaxebeleid en een vragenlijst verstuurd aan contactpersonen van lidstaten van de Europese Unie. In dit rapport wordt uitgegaan van *voldragen* zuigelingen, tenzij anders vermeld.

1.2 Leeswijzer

Dit RIVM-rapport begint met een korte achtergrond over het belang van vitamine K voor zuigelingen en vitamine K-deficiëntiebloedingen. Hierbij wordt ook de geschiedenis van het vitamine K-profylaxebeleid in Nederland besproken, gevolgd door het vitamine K-profylaxebeleid in het Caribisch gebied en andere landen. Hierna wordt de huidige zorg rondom het vitamine K-profylaxebeleid in Nederland beschreven. In hoofdstuk 5 staan verschillende reacties van beroepsgroepen op het geadviseerde beleid uit 2017 van de Gezondheidsraad. Dit wordt gevolgd door de nieuwe inzichten over de effectiviteit van vitamine K-profylaxe (hoofdstuk 6). Hierna staat meer informatie over eventuele weigering van ouders op de vitamine K-profylaxe beschreven (hoofdstuk 7). Dit wordt gevolgd, in hoofdstuk 8, door de mogelijke vitaminepreparaten die beschikbaar zijn voor het toedienen van de profylaxe. In hoofdstuk 9 staan de vitamine K-gehalten van zuigelingenvoeding en moedermelk weergegeven, gevolgd door een hoofdstuk waarin de kosteneffectiviteit van de vitamine K-profylaxe beschreven en geschat wordt (hoofdstuk 10). Ten slotte is er een aantal mogelijke scenario's opgesteld voor een nieuw vitamine K-profylaxebeleid in Nederland. Deze worden gevolgd door meer informatie over monitoring van een nieuw beleid en een aantal belangrijke punten voortkomend uit dit rapport.

2 Vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen

Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine dat een belangrijke rol speelt bij de bloedstolling. Vitamine K₁ (fyllochinon) wordt door planten geproduceerd en wordt ook in voedingssupplementen gebruikt. Vitamine K₂ is een verzamelnaam voor menaquinonen die door bacteriën worden gemaakt, onder andere in de dikke darm, en komt bijvoorbeeld voor in gefermenteerde producten [6, 7]. Vitamine K is belangrijk bij de productie van verschillende vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren in de lever. Zonder vitamine K maakt de lever inactieve precursor-eiwitten aan (PIVKA's). Omdat vitamine K een vetoplosbaar vitamine is, kan het alleen door de darm worden opgenomen als er ook galzouten aanwezig zijn. Er is in het lichaam beperkte vitamine K-opslag en de halfwaardetijd van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren is kort. Als gevolg daarvan kan deficiëntie snel optreden als de inname of opname onvoldoende is [7].

In 1894 wordt '*hemorrhagic disease of the newborn*' beschreven in de VS. De oorzaak van deze bloedingen bij zuigelingen blijft onduidelijk, totdat in de jaren dertig van de twintigste eeuw vitamine K wordt ontdekt [8]. Vitamine K-deficiëntie kan leiden tot bloedingen bij een zuigeling in de eerste uren tot maanden van het leven. Vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) bij zuigelingen worden ingedeeld in drie categorieën aan de hand van het moment waarop de bloeding ontstaat:

Vroege bloeding - binnen 24 uur na de geboorte
Klassieke bloeding - op dag één tot zeven dagen na de geboorte
Late bloeding - tussen week één en twaalf na de geboorte

De vroege VKDB ontstaat als het kind in de baarmoeder al vitamine K-deficiëntie heeft. Dit kan ontstaan door bijvoorbeeld het gebruik van medicijnen door de moeder tijdens de zwangerschap die interfereren met het vitamine K-metabolisme [8]. Andere voorbeelden voor het ontstaan van een tekort zijn dat zwangere vrouwen veelvuldig overgeven of door malabsorptie een vitamine K-deficiëntie ontwikkelen waarbij in de behandeling geen extra vitamine K werd toegediend [9, 10]. Deze vroege VKDB kunnen niet worden voorkomen met vitamine K-profylaxe na de geboorte [7] en worden daarom in dit rapport verder buiten beschouwing gelaten.

De klassieke VKDB is voor het eerst beschreven eind negentiende eeuw, vandaar de naam klassiek. De bloedingen ontwikkelen zich vanaf de eerste dag, binnen de eerste week van het leven. Deze bloedingen komen vaak voor in het maag-darmkanaal, huid, neus en navel [7, 8]. Bloedingen kunnen ook op andere plekken voorkomen, bijvoorbeeld in de hersenen, maar dit komt minder vaak voor. Pasgeborenen hebben een heel kleine vitamine K-voorraad (er is nauwelijks doorgifte via de placenta), daarnaast hebben zij nog een steriele darm waarin geen vitamine K-producerende bacteriën leven. Voor hun vitamine K-voorziening zijn zij geheel afhankelijk van de vitamine K-inname via voedsel en de opname hiervan door het lichaam. De vitamine K-concentratie in moedermelk is gering en in combinatie met een nog lage

melkconsumptie gedurende de eerste dagen van het lichaam, kan dit leiden tot een fysiologische dip in protrombine (een stollingsfactor, factor II) en lage plasmaniveaus van andere vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (factor VII, IX en X). Dit normaliseert na ongeveer één week. Er is wel variatie, bijvoorbeeld in hoe de borstvoeding op gang komt, of en hoe lang die fysiologische dip in protrombine duurt. Bij een deel van de zuigelingen kan dit leiden tot VKDB [7, 8].

Late VKDB werden voor het eerst beschreven eind jaren dertig van de twintigste eeuw. Deze bloedingen ontstaan tussen week één en twaalf na de geboorte en komen vaak voor in de hersenen, huid en maag-darmkanaal. Hoewel deze bloedingen zeldzaam zijn, zijn ze over het algemeen wel ernstig. Een groter deel van deze late VKDB, in vergelijking met vroege en klassieke bloedingen, zijn hersenbloedingen. Een deel van de kinderen lijkt voorafgaand aan de VKDB 'waarschuwingsbloedingen' te hebben. In principe kunnen late VKDB ontstaan om dezelfde redenen als klassieke VKDB, maar vaak ligt er een aandoening aan ten grondslag waardoor de opname van vitamine K in de darm beperkt is [7, 8]. Een veelvoorkomende oorzaak is cholestase. Dit is een aandoening waarbij gal niet van de lever naar de darm wordt getransporteerd. Dit komt voor bij circa 1 op de 20.000 zuigelingen. Tot op heden is er geen manier om met behulp van vroegdiagnostiek deze zuigelingen vroegtijdig op te sporen. Een deel van deze zuigelingen wordt nu wel vroeg opgespoord aan de hand van (een van) de volgende kenmerken: geelheid van de huid en ogen, waarschuwingsbloedingen rondom de navel, neusbloeding, bloed bij de ontlasting, wittere ontlasting en donkere urine [4].

3 Vitamine K-profylaxe bij zuigelingen

In grote delen van de wereld, waaronder Nederland, wordt vitamine K-profylaxe aan zuigelingen gegeven om VKDB te voorkomen. Hieronder volgt eerst een beschrijving van de geschiedenis van het vitamine K-profylaxebeleid in Nederland. Dit wordt gevolgd door een overzicht van het huidige vitamine K-profylaxebeleid in een aantal Europese en andere westerse landen op basis van gegevens uit wetenschappelijke literatuur en online beschikbaar. Verder zijn deze gegevens deels afkomstig uit een vragenlijst verstuurd aan contactpersonen van lidstaten van de Europese Unie en Caribisch Nederland.

3.1 Geschiedenis van vitamine K-profylaxe in Nederland

Om klassieke en late VKDB zoveel mogelijk te voorkomen wordt in verschillende landen, waaronder Nederland, vitamine K-profylaxe gegeven aan pasgeborenen. In Nederland krijgen sinds 1990 alle voldragen pasgeborenen vitamine K-profylaxe [4, 11]. Voor die tijd werd vitamine K-profylaxe in eerste instantie op grote schaal toegepast, tot in de loop van de jaren zestig van de twintigste eeuw er werd overgegaan op het beleid om vitamine K-profylaxe alleen nog te geven aan zuigelingen met een vergrote kans op bloedingen [11].

Vanaf 1990 krijgen alle voldragen zuigelingen in Nederland direct na de geboorte 1 mg vitamine K oraal toegediend. Er werd verwacht dat dit de meeste gevallen van VKDB zou kunnen voorkomen. Omdat dit niet afdoende was om late VKDB te voorkomen, werd een orale onderhoudsdosering geadviseerd voor zuigelingen die geheel of grotendeels borstgevoed werden, namelijk 25 µg vitamine K per dag vanaf dag acht tot en met drie maanden, tenzij de borstvoeding eerder wordt vervangen door flesvoeding [4, 11]. Het idee achter deze onderhoudsdosering was om de vitamine K-inname via flesvoeding na te bootsen [8].

Dit vitamine K-profylaxebeleid biedt een goede bescherming tegen VKDB bij gezonde, borstgevoede zuigelingen. Maar twee studies uit 2008 laten zien dat borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie minder goed beschermd zijn [4, 12, 13]. Naar aanleiding van deze studies heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) de minister van VWS benaderd met een door hen opgestelde nieuwe richtlijn voor vitamine K-profylaxe voor voldragen pasgeborenen in Nederland. Zij stellen het volgende profylaxebeleid voor: 2 mg vitamine K oraal vlak na de geboorte voor alle voldragen zuigelingen, gevolgd door 1 mg oraal per week vanaf dag acht tot en met drie maanden voor borstgevoede zuigelingen. Voor zuigelingen met risicofactoren adviseren zij 1 mg intramusculair vlak na de geboorte [4]. De minister van VWS heeft vervolgens de Gezondheidsraad om advies gevraagd.

In 2010 heeft de Gezondheidsraad de minister van VWS geadviseerd over vitamine K-profylaxe voor zuigelingen [4]. Dit advies is in 2011 door de minister van VWS overgenomen [5, 14]. De Gezondheidsraad adviseert om de destijds gangbare dosering van 1 mg oraal vlak na de

geboorte te handhaven en de onderhoudsdosering voor borstgevoede zuigelingen te verhogen van 25 µg/d tot 150 µg/d vanaf dag acht tot en met drie maanden. Hierbij wordt geadviseerd om de vitamine K-druppels tijdens de borstvoeding te geven, aangezien gal, dat nodig is voor de vitamine K-opname, wordt afgescheiden in de darm bij consumptie van vet voedsel (zoals borstvoeding). Voor uitzonderingen verwijst zij naar de voorgestelde richtlijn van de NVK (zie boven). Mogelijk hogere therapietrouw en hogere plasmaconcentratiepieken waren redenen om een dagelijkse toediening te blijven adviseren boven een wekelijkse toediening. De Gezondheidsraad gaf bovendien aan dat er te weinig wetenschappelijke gegevens zijn om een goed gefundeerde uitspraak te doen over het beste niveau van vitamine K-profylaxe en dat monitoring daarom erg belangrijk is. Ook wordt een aantal onderzoeksvragen benoemd [4]:

- Optimale dosis vitamine K voor de preventie van VKDB bij zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie, waarbij biobeschikbaarheid van vitamine K uit supplementen en flesvoeding moet worden meegenomen. Wellicht kan dit bijdragen aan de ontwikkeling van een optimaal gedoseerd of anderszamenesteld vitamine K-supplement dat beter biobeschikbaar is voor zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie, of dat de synthese van vitamine K in de darm kan verhogen.
- Onderzoek naar indicatoren van een gestoorde vetabsorptie, zodat zuigelingen die dit hebben vroeg kunnen worden opgespoord.

In haar advies uit 2010 wordt vermeld dat intramusculaire vitamine K-profylaxe een goede bescherming biedt, maar dat in de jaren tachtig van de twintigste eeuw het risico op verwisseling van de profylaxe met medicijnen voor de moeder (bijvoorbeeld endometrine, wat dodelijk kan zijn voor de zuigeling) reden was om, met het beschikbaar komen van een vitamine K-supplement voor orale toediening, over te stappen op orale profylaxe van vitamine K. In die tijd werd vitamine K-profylaxe alleen aan zuigelingen met een verhoogd risico op bloedingen gegeven. Ook wordt genoemd dat IM-toediening van vitamine K kan leiden tot lokale verwonding en zeldzame complicaties (bijvoorbeeld abces, ontsteking beenmerg en botweefsel, ernstige IM-bloeding bij kinderen met gestoorde bloedstolling) [4].

Zoals door de Gezondheidsraad aanbevolen, is de effectiviteit van het vitamine K-profylaxebeleid dat sinds 2011 wordt uitgevoerd gemonitord [3]. Hieruit werd geconcludeerd dat het nieuw ingevoerde vitamine K-profylaxebeleid zuigelingen met niet gediagnosticeerde verstoorde vetopname onvoldoende beschermt tegen VKDB. Naar aanleiding hiervan heeft de NVK gevraagd om een nieuwe beoordeling van het vitamine K-profylaxebeleid. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad om advies gevraagd, dat in 2017 aan de minister van VWS is aangeboden [5].

Hoewel in het Gezondheidsraadadvies van 2010 nog bezwaren werden aangevoerd tegen de intramusculaire (IM) vitamine K-profylaxe die destijds wel goed beschermend werd genoemd [4], luidt het advies in 2017 om alle borstgevoede zuigelingen bij voorkeur 1 mg vitamine K IM te geven vlak na de geboorte. Voor flesgevoede zuigelingen wordt hetzelfde profylaxebeleid als in 2010 geadviseerd, namelijk 1 mg oraal

vlak na de geboorte. Voor ouders die hun kind niet willen laten injecteren, wordt een alternatief oraal profylaxebeleid geschetst, namelijk 2 mg vitamine K in micellaire vorm op drie verschillende momenten: vlak na de geboorte, dag vier tot zes en week vier tot zes. Hierbij wordt geadviseerd om gezondheidsprofessionals die standaard al betrokken zijn bij de zorg voor de zuigeling in te zetten om deze doseringen te geven. Zodra kinderen minimaal 500 ml flesvoeding krijgen, kunnen vervolgdoseringen vervallen. Voor zuigelingen die gehydrolyseerde flesvoeding krijgen, geldt hetzelfde advies als voor borstgevoede zuigelingen, omdat zij een hoger risico lopen op vitamine K-tekort in vergelijking met standaard flesvoeding. Dit betekent dat zuigelingen die binnen vier tot zes weken overstappen op gehydrolyseerde flesvoeding ook alle vervolgdoseringen krijgen. De Gezondheidsraad geeft aan dat zij zich bij dit advies primair heeft gebaseerd op inzichten uit onderzoek bij de risicogroep, aangevuld met inzichten uit surveillance-onderzoek op bevolkingsniveau en praktische overwegingen. Omdat het niet mogelijk is te voorspellen welke borstgevoede zuigelingen tot de risicogroep behoren en bloedingen wel ernstige gevolgen kunnen hebben, met name als ze in de hersenen plaatsvinden, wordt een eenmalige IM-toediening van vitamine K geadviseerd. Deze manier van toediening is bewezen effectief bij de risicogroep, wat wordt bevestigd in surveillance-onderzoek. Een praktisch voordeel is dat met IM-toediening de onzekerheid rondom het optimale preparaat en de eventuele opnameproblemen bij borstgevoede zuigelingen met een gestoorde vetabsorptie wordt vermeden. Ook volstaat één enkele dosis en speelt therapietrouw geen rol [5]. Omdat de geadviseerde dosering voor flesgevoede zuigelingen afwijkt van het orale alternatief voor borstgevoede zuigelingen, geeft de Gezondheidsraad aan dat de minister kan overwegen om voor flesgevoede zuigelingen over te gaan naar een eenmalige orale dosis van 2 mg vlak na de geboorte. Verder wordt ook nu weer geadviseerd om het profylaxebeleid te monitoren.

3.1.1 *Vitamine K-profylaxe in Caribisch Nederland*

Het vitamine K-profylaxebeleid geldt in principe ook voor Caribisch Nederland. Op dit moment wordt op Saba nog hetzelfde beleid toegepast als in Nederland, namelijk 1 mg oraal vlak na de geboorte en voor borstgevoede kinderen vanaf dag acht tot drie maanden dagelijks 150 µg vitamine K. Zowel Bonaire als St. Eustatius zijn al overgestapt van orale vitamine K-profylaxe naar een IM-injectie vlak na de geboorte.

Alleen vanuit Bonaire is een reactie ontvangen op de verstuurde vragenlijst [15]. Bonaire is per 1 januari 2019 gestart met de IM-vitamine K-profylaxe. Het bleek dat de orale profylaxe die daarvoor werd geadviseerd, slecht werd opgevolgd. De ouders worden bij 34 weken zwangerschap geïnformeerd over vitamine K-profylaxe door middel van een folder (Bijlage 1 – alleen Nederlandse tekst). In deze folder staat waarom vitamine K belangrijk is voor de baby en hoe en door wie de vitamine K na de geboorte wordt toegediend en door wie de vitamine K wordt verstrekt. De informatie in deze folder is beschikbaar in vier talen. Daarnaast wordt vlak voor toediening van de injectie nog een '*informed consent*' gegeven. Sinds de invoering is de IM-injectie één keer geweigerd en is er gekozen voor orale toediening (vanaf dag acht tot drie maanden 150 µg/dag). De orale profylaxe vlak na de geboorte wordt door de verloskundige of verpleegkundige toegediend. In het dossier van de

moeder wordt genoteerd indien vitamine K-profylaxe is geweigerd of oraal is toegediend. Deze informatie staat ook in het overdrachtsformulier van het kind naar Centrum Jeugd en Gezin/SHIF. Er wordt op Bonaire geen onderscheid gemaakt tussen kinderen die uitsluitend borstgevoed worden en kinderen die flesvoeding krijgen, aangezien veel kinderen een combinatie van borst- en flesvoeding krijgen.

Bij de verandering naar dit IM-vitamine K-profylaxebeleid waren de zorgprofessionals in eerste instantie niet allemaal positief. Vooral het invasieve karakter van de IM-injectie stond hen tegen. Maar de risico's van geen vitamine K-profylaxe als ouders het advies niet opvolgen, hebben ertoe geleid dat alle zorgprofessionals op Bonaire akkoord zijn gegaan.

3.2 Vitamine K-profylaxebeleid in andere landen

Er zijn wereldwijd verschillende richtlijnen voor vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen. De richtlijnen van verschillende landen en van een aantal organisaties zijn opgenomen in Tabel 3.1. Een van de redenen waarom er internationaal geen geharmoniseerd vitamine K-profylaxebeleid is, is dat systematisch onderzoek naar de beste manier om VKDB te voorkomen, ontbreekt. Een andere reden is het verschil in beschikbaarheid van vitamine K-preparaten [4, 7].

De meeste landen die zijn opgenomen in het overzicht van Tabel 3.1 hebben een intramusculaire (IM) toediening van 1 mg vitamine K als voorkeursmethode met daarnaast een oraal alternatief. Een aantal landen beschrijft specifiek dat dit alternatief geldt voor kinderen van wie de ouders de IM-toediening weigeren. Er zijn ook landen waar orale toediening van vitamine K de voorkeursmethode is en landen waarbij het niet duidelijk is of er een voorkeursmethode is. Bij alle landen vermeld in Tabel 3.1 is er geen onderscheid in voorkeursmethode tussen kinderen die borstvoeding krijgen en kinderen die flesvoeding krijgen.

De orale (alternatieve) methode varieert iets in dosering en moment van toediening tussen landen. Een veel voorkomend regiem is 3x 2 mg vitamine K met één dosering vlak na de geboorte, één dosering rond een half tot twee weken en één dosering rond week drie tot acht. Daarnaast zijn er regiems waarbij wekelijks of dagelijks vitamine K wordt geadviseerd en regiems met twee doseringen. De meeste richtlijnen maken geen onderscheid in regiem voor borst- en flesgevoede kinderen, maar een aantal landen geeft aan dat de derde orale dosering kan vervallen bij uitsluitend flesgevoede kinderen. Dit komt overeen met de informatie in de bijsluiter van Konakion MM (zie hoofdstuk 8).

In de meeste landen zijn gezondheidsprofessionals verantwoordelijk voor toediening van de vitamine K-profylaxe. Soms is het een gedeelde verantwoordelijkheid met ouders, zoals in Ierland, waar de arts vitamine K voorschrijft, de 'aanstaande moeder' het ophaalt bij de apotheek en thuis bewaart, zodat het na de geboorte door de verloskundige kan worden toegediend. Bij oraal beleid in Ierland is de ouder verantwoordelijk voor de tweede vervolgdosis als het kind 1 maand oud is en dient hij/zij het ook zelf toe (soms doet de 'public health nurse' dit).

De Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) classificeert hun aanbeveling voor de vitamine K-profylaxe (dat wil zeggen 1 mg IM na eerste uur huid-

op-huid-contact met moeder en starten borstvoeding) als sterk met een matige kwaliteit van het bewijs. Daarnaast geeft de WHO aan veel waarde te hechten aan de verwachte voordelen van IM-vitamine K-profylaxe, die zwaarder wegen dan de eventuele nadelen. Ook wordt opgemerkt dat de IM-toediening over het algemeen uitvoerbaar en betaalbaar is [16].

3.2.1 *Preparaat*

In een aantal richtlijnen wordt een specifiek preparaat genoemd voor vitamine K-profylaxe. Naast Konakion MM, dat ook door de Gezondheidsraad wordt geadviseerd [5], worden ook Konakion Paediatric en Kanavit genoemd. Het lijkt erop dat Konakion MM en Konakion Paediatric verwijzen naar hetzelfde preparaat: Konakion MM Paediatric. MM verwijst naar *'mixed micells'* en Paediatric naar de aangepaste dosering voor jonge kinderen (zie ook hoofdstuk 8). Het lijkt dat dit preparaat onder verschillende namen bekendstaat in verschillende landen. Konakion MM Paediatric is geschikt voor zowel IM als orale profylaxe. Kanavit staat niet in de geneesmiddeleninformatiebank van het college ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en lijkt op dit moment niet in Nederland te verkrijgen. In de bijsluiter van Kanavit staan zowel IM als orale profylaxeroute vermeldt; de IM-route is hierin echter veel uitgebreider beschreven.

Tabel 3.1. Overzicht van vitamine K-profylaxebeleid in een aantal Europese en andere westerse landen (exclusief Nederland) en organisaties.

Land	Voorkeursmethode	Preparaat	Dosering	Wanneer	Vervolgdosering 1	Vervolgdosering 2
België	Geen nationaal beleid ^a					
	Vlaamse kinderartsen	IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal		2 mg	Vlak na geboorte	1-2 mg/ wk week 1 - maand 3 (alleen borstgevoede kinderen zonder mal-absorptie/cholestase) ^b
	Franstalige kinderartsen	Onbekend				
Duitsland	3 gelijkwaardige opties: IM, oraal, ouders geïnformeerde keuze laten maken	IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg week 1	2 mg week 4
Oostenrijk	Oraal	IM				
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg dag 4-6	2 mg week 4-6
Verenigd Koninkrijk	IM	IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte, herhalen bij overgeven binnen 3 uur	2 mg week 1	2 mg maand 1 (alleen borstgevoede kinderen)
Ierland	IM	IM	0,8-1 mg (afhankelijk van geboortegewicht)	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg dag 4-7	2 mg week 4 (alleen borstgevoede kinderen)
Denemarken	IM	IM	2mg	Vlak na geboorte		

Land	Voorkeursmethode	Preparaat	Dosering	Wanneer	Vervolgdosering 1	Vervolgdosering 2
		Oraal	Onbekend of er een oraal alternatief is			
Zweden	Geen nationaal beleid ^a	IM	Onbekend			
		Oraal	Onbekend			
Noorwegen	IM	IM	0,5-1 mg	Binnen 2 uur na geboorte		
		Oraal	Onbekend			
Finland	IM	IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg week 1	2 mg week 4
Frankrijk	Oraal	IM				
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg (na ontslag kraamafdeling)	2 mg maand 1
Griekenland	IM	IM	1 mg	Vlak na geboorte (na huid-op-huid-contact met moeder)		
		Oraal				
Italië	Geen nationaal beleid ^a	IM	0,5 mg	Vlak na geboorte	25 µg/d week 2-14	
	Italian Society of Neonatology	IM	2 mg	Vlak na geboorte	25 µg/d dag 7 - week 14	
Letland	Onduidelijk	IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg week 1	2 mg week 3-4
Litouwen	IM	IM	1 mg (> 1500 g geboortegewicht)	Binnen 2 uur na geboorte		
		Oraal	2 mg	Binnen 2 uur na geboorte	2 mg dag 3-7	2 mg week 6
Tsjechië	Onduidelijk	IM	1 mg	2-6 uur na geboorte (IM voor hoog risico bloeding/malabsorptie)		
		Oraal	2 mg	2-6 uur na geboorte	2 mg/week week 1-10/12	

Land	Voorkeursmethode	Preparaat	Dosering	Wanneer	Vervolgdosering 1	Vervolgdosering 2
Slovenië	IM	IM	1 mg	Binnen 3 uur na geboorte		
		Oraal				
Roemenië	Geen nationaal beleid ^a					
Zwitserland	Oraal	IM				
		Oraal	2 mg	4 uur	2 mg dag 4	2 mg week 4
Verenigde Staten	IM	IM	0,5-1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal (geen landelijk beleid als alternatief)	2-4 mg	Na eerste voeding	2 mg 2-4 weken 2 mg 1e week 2 mg 1e week	2 mg 6-8 weken 2 mg wekelijks gedurende borstvoedingsperiode 25 µg/d voor 13 weken
Canada	IM	IM	0,5 (\leq 1500 g geboortegewicht)	Binnen 6 uur na geboorte		
		IM	1 mg (> 1500 g geboortegewicht)	Binnen 6 uur na geboorte		
Nieuw-Zeeland	IM	Oraal	2 mg	Bij eerste voeding	2 mg 2-4 weken	2 mg 6-8 weken
		IM	1 mg	Vlak na geboorte		
Australië	IM	Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg dag 3-5	2 mg week 4-6
		IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg dag 3-5	2 mg 4e week

Land	Voorkeursmethode	Preparaat	Dosering	Wanneer	Vervolgdosering 1	Vervolgdosering 2
WHO	IM	IM	1 mg	Na eerste uur huid-op-huid contact met moeder en starten borstvoeding		
European society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)	IM	Oraal				
		IM	1 mg	Vlak na geboorte		
		Oraal	2 mg	Vlak na geboorte	2 mg 4-6 dagen 1 mg/week voor 3 maanden	2 mg 4-6 weken -

^a Geen nationaal beleid wil niet zeggen dat er geen vitamine K-profylaxe wordt gegeven; dit is echter niet op nationaal niveau vastgelegd en kan dus binnen het land verschillen.

^b Volgens consensusdocument, maar ook andere vervolgregiems zijn gangbaar.

3.2.2 *Aanvullende bepalingen*

Naast informatie over de dosering en toedieningsvorm, is er van sommige landen aanvullende informatie beschikbaar over hun vitamine K-profylaxebeleid. Hieronder een overzicht per land waarvan deze informatie voor ons beschikbaar was, met de focus op de uitvoering en verantwoordelijkheden van het vitamine K-profylaxebeleid. Het is dus geen compleet overzicht.

3.2.2.1 Ierland

In Ierland heeft de *'Health Service Executive'* (HSE) een uitgebreid document (update december 2016) met informatie over het beleid en de procedure voor het toedienen van vitamine K-profylaxe aan pasgeboren baby's bij *'HSE home birth service'* [17]. Dit document is bedoeld voor de zelfstandige verloskundige om het vitamine K-profylaxebeleid uit te kunnen voeren.

In dit document staat in detail beschreven welk beleid er in Ierland gevoerd wordt en hoe dit moet worden uitgevoerd. Hierin staat vermeld dat een *'informed consent'* verplicht is bij de toediening van vitamine K aan pasgeborenen en dat er voorlichting gegeven moet worden aan vrouwen over verschijnselen en symptomen van VKDB. Ook staat beschreven dat de vrouw tijdens de zwangerschap geïnformeerd moet worden over het belang van vitamine K-profylaxe van de pasgeborene; hiervoor is een folder beschikbaar (Bijlage 2). In deze folder staat vermeld wat vitamine K is, waarom dit aan pasgeborenen wordt gegeven, welke baby's een groter risico hebben op bloedingen (geboren <36 weken zwangerschap, geboorte met vacuümpomp, tangverlossing, keizersnede, zieke baby's die moeite hebben voedsel te absorberen, of met persisterende icterus (geelzucht die niet tijdig verdwijnt) en baby's waarvan de moeder bepaalde medicatie heeft gebruikt), hoe vitamine K wordt toegediend, de veiligheid van vitamine K voor de baby en mogelijke bijwerkingen. Ten aanzien van de toedieningsvorm wordt in de folder vermeld dat er twee manieren zijn voor de vitamine K-profylaxe (via IM-injectie of via de mond) en dat de eenmalige IM-injectie op dit moment de voorkeur heeft. Er staat vervolgens vermeld dat bij een orale toediening de baby één of twee vervolgdoses nodig heeft. Ook staat er vermeld dat schriftelijke toestemming nodig is, zowel voor het wel als voor het niet geven van vitamine K-profylaxe.

Ten aanzien van het orale beleid staat vermeld dat de moeder van de verloskundige een herinneringsbrief moet krijgen voor de *'public health nurse'* over de vervolgdosering als het kind één maand oud is. Deze vervolgdosis kan worden toegediend door de *'public health nurse'* als deze service in de buurt wordt aangeboden, of kan door de moeder zelf toegediend worden. Als een moeder elke vorm van vitamine K-profylaxe weigert, moet de verloskundige de mogelijkheid bieden aan de moeder om dit verder te bespreken met de kinderarts of dokter. Bij weigering van vitamine K-profylaxe moet de verloskundige vragen om een *'opt-out'*-formulier te ondertekenen, waarmee de moeder aangeeft dat ze het belang van vitamine K-profylaxe heeft gelezen en begrepen en goed ingelicht deze beslissing heeft genomen (Bijlage 3).

3.2.2.2 Duitsland

In Duitsland is er een S2K Richtlijn 024-022 '*Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB) bei Neugeborenen*' uit 2016. Dit is een gemeenschappelijke richtlijn van de volgende beroepsorganisaties: *Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)*, *Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*, *Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*, *des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)* en *des Deutschen Hebammenverbandes* [18]. Deze richtlijn is geldig tot 2021.

Deze richtlijn geeft informatie over het belang van vitamine K-profylaxe, de toxiciteit van vitamine K₁, vitamine K-deficiëntiebloedingen, aanbeveling voor vitamine K-profylaxe. De richtlijn geeft aan dat, om levensbedreigende bloedingen door vitamine K-deficiëntie te voorkomen, het essentieel is dat pasgeborenen in de preventieve gezondheidszorg zo snel mogelijk na geboorte vitamine K₁ krijgen toegediend. Ook wordt vermeld dat de individuele voorkeur, de officiële goedkeuring door de ouders en documentatie, goed geregeld moeten worden. Deze documentatie van de vitamine K-profylaxe en de toediening (oraal of parenteraal) is verplicht in het 'gele onderzoeksschrift' (een soort 'groeiboekje').

Er zijn in Duitsland twee preparaten beschikbaar voor vitamine K-profylaxe, namelijk Konaktion MM (oraal, IM of intraveneus (IV)) en Ka-Vit (oraal).

Bij de keuze van toedieningsvorm zou naast de werkzaamheid ook rekening gehouden kunnen worden met het feit dat de IM-injectie pijnlijk is en er geen systematische verzamelde gegevens beschikbaar zijn over eventuele bijwerkingen. Waarschijnlijk is de acceptatie van orale profylaxe beter bij zowel ouders als artsen in vergelijking met IM, omdat deze niet invasief is. Maar er zijn wel risico's van orale profylaxe, namelijk bij mogelijke absorptiestoornissen, cholestase of andere redenen voor een ontoereikende opname van vetoplosbare vitaminen, onvoldoende naleving van geven van herhaalde doses (kinderen die het uitspugen moeten een nieuwe dosis krijgen), mogelijk problematisch als een kind geen zekere toegang heeft tot de gezondheidszorg (bijvoorbeeld asielzoekers, vluchtelingen, ouders met sociale achterstand) en wanneer de moeder bepaalde medicatie heeft genomen tijdens de zwangerschap. Als wordt gekeken naar de efficiëntie (kosten en moeite) scoort de IM-profylaxe (1 x 1mg) beter dan de orale profylaxe (3x 2 mg). Er zijn in Duitsland drie **gelijkwaardige** mogelijkheden voor vitamine K-profylaxe, namelijk:

- 2 mg oraal vlak na de geboorte en daarna op twee momenten;
- 1 mg IM vlak na de geboorte;
- individuele voorlichting van de ouders over beide opties en beslissing hierover bij de ouders leggen (vermoedelijk tijdrovend).

Daarnaast wordt in de richtlijn beschreven wat de aanbevelingen zijn voor zieke kinderen en kinderen in slechte algemene staat van gezondheid, bij te vroeg geboren baby's en bij baby's van moeders die bepaalde medicatie hebben geslikt tijdens de zwangerschap.

3.2.2.3 Tsjechië

In een Tsjechisch document 'Voorkomen van bloedingen door vitamine K-tekort' wordt een beschrijving van het probleem geschetst met mogelijkheden om VKDB bij pasgeborenen te voorkomen [19].

Voor pasgeborenen met een verhoogd bloedingsrisico wordt altijd gekozen voor niet-orale (parenterale) toedieningsvorm. Het gaat hierbij om te vroeg geboren kinderen, baby's van moeders die bepaalde medicatie hebben geslikt tijdens de zwangerschap, baby's met leverziekten, met name cholestase, langdurige geelzucht met onduidelijke oorzaak, speciale postoperatieve omstandigheden, elke verdenking van malabsorptie en ernstige intra-uteriene groeistoornissen.

Er worden voor- en nadelen genoemd van zowel IM-toediening als orale toediening van vitamine K-profylaxe. Als voordelen van IM wordt gesteld dat het effectief is tegen zowel vroege als klassieke bloedingen, dat het effectiever is tegen late bloedingen in vergelijking met een enkele orale dosis en dat het geen problemen geeft bij onopgemerkte malabsorptie. Als nadelen worden de volgende dingen genoemd: de algemene risico's van een injectie, pijnlijk, de niet bewezen, maar ook niet volledig uitgesloten relatie tussen IM-toediening van vitamine K-profylaxe met maligniteiten bij kinderen en slechte acceptatie door de ouders. Als voordelen van orale vitamine K-toediening wordt genoemd dat het effectief is tegen vroege en klassieke bloedingen, niet invasief is, beter geaccepteerd wordt door ouders en het goedkoopste alternatief is. Als nadelen worden genoemd dat een enkele dosis onvoldoende effectief is tegen late bloedingen, niet effectief is bij cholestase en malabsorptie. Ter voorkoming van late VKDB zijn herhaalde doses nodig en hier is samenwerking met de ouders voor nodig.

Er wordt ook aangegeven dat als het vermoeden bestaat dat er sprake is van malabsorptie (bijvoorbeeld cholestase) het raadzaam is om van orale toedieningsvorm naar eenmalige IM-toediening over te stappen.

3.2.2.4 Litouwen

In een document over de diagnose en behandeling van bloedingen bij pasgeborenen worden risicofactoren voor bloedingen genoemd: gebruik van bepaalde medicatie door de moeder, keizersnede, zware bevalling, laag geboortegewicht, borstvoeding [20]. Naast het beleid voor preventieve profylaxe en de diagnose en behandeling van VKDB wordt verder geen aanvullende informatie gegeven.

3.2.2.5 Slovenië

In de 'Instructies voor de implementatie van preventieve gezondheidszorg op het primaire niveau' wordt genoemd dat vitamine K binnen drie uur na de geboorte IM moet worden gegeven [21]. De pediatrie vereniging, die een onderdeel van de Sloveense Medische vereniging is, heeft een formulier opgesteld dat ondertekend moet worden door de moeder, vader en arts (Bijlage 4). Hierin staat onder andere welke preventieve interventies en onderzoeken er worden uitgevoerd als het kind geboren is. Door ondertekening van het document verklaren de ouders dat zij de procedures begrijpen en hiermee akkoord gaan. De toediening van vitamine K 1 mg direct na de geboorte staat hier ook in vermeld. Het is voor ouders ook mogelijk om aan te geven dat ze het niet eens zijn met

de beschreven preventieve interventies. Ze moeten hierbij specifiek aangeven welke preventieve interventies ze willen weigeren. Door dat document te ondertekenen verklaren de ouders dat ze bekend zijn met de gevolgen die een weigering kan hebben.

3.2.2.6 Verenigde Staten

Ook in de Verenigde Staten wordt gebruikgemaakt van een formulier dat getekend moet worden door de ouders als zij IM-vitamine K-profylaxe weigeren (zie voorbeeld bijlage 5). De IM-toediening is hier namelijk de standaard. In dit formulier wordt de noodzaak van vitamine K-profylaxe benoemd, risico's van IM-toediening, alternatieven in plaats van IM-toediening met de toevoeging dat dit minder goed werkt dan IM-toediening. Met de ondertekening verklaren ouders dat ze de informatie hebben gelezen en begrepen en nog steeds geen IM-vitamine K-profylaxe willen laten geven. Verder verklaren ze dat ze in de aankomende zes maanden hun kind goed in de gaten houden voor signalen voor bloedingen, kneuzing en andere grote gezondheidsveranderingen en direct medische hulp zoeken als dat aan de hand is. Tot slot verklaren ze dat ze begrijpen dat de medische zorg nadat een bloeding is ontstaan, belangrijke complicaties van de bloeding niet kan voorkomen, inclusief permanente hersenbeschadiging of overlijden.

Het lijkt erop dat dit geen landelijk beleid is in de Verenigde Staten. In een brief aan de editor vraagt Lysouvakon zich af wat een ziekenhuis/arts moet doen als ouders vitamine K-profylaxe weigeren voor hun kind [22]. Opties die Lysouvakon noemt: ouders een document laten ondertekenen waarin ze hun weigering bevestigen of het kind in 'protective custody' (beschermde voogdij) nemen en tegen de wil van de ouders toch vitamine K toedienen. Het Comer Children's hospital waar Lysouvakon werkt heeft voor de laatste optie gekozen [22]. De auteur pleit er dan ook voor dat andere ziekenhuizen ook vastleggen hoe de medische staf pasgeborenen vitamine K kunnen toedienen zonder toestemming van de ouders en dit ook mogelijk maken [22]. In september 2019 is echter een ziekenhuis dat op deze manier handelt voor de rechter gedaagd [23].

3.2.2.7 Canada

In de Canadese richtlijn voor vitamine K-profylaxe voor pasgeborenen wordt verwezen naar een informatiebron voor ouders over deze profylaxe [24]. Dit is een website van 'Centers for Disease Control and Prevention' (Amerika) over vitamine K-deficiëntiebloedingen [25]. Naast algemene informatie over vitamine K en VKDB staan hier ook veelgestelde vragen, een aantal wetenschappelijke artikelen, een podcast met een gesprek met toekomstige ouders over het belang van vitamine K-profylaxe en hoe gezondheidsprofessionals de informatie het best aan toekomstige ouders kunnen geven, factsheets en verhalen van ouders waarvan de kinderen VKDB kregen na weigering van vitamine K-profylaxe.

3.2.2.8 Frankrijk

In 2017 hebben Hascoët *et al.* een update van de aanbevelingen voor vitamine K bij de pasgeborene gepubliceerd [26]. Er is geen methodologisch goed uitgevoerde studie beschikbaar die de hoeveelheid vitamine K en wijze van toediening kan valideren. De auteurs geven aan dat een IM-injectie met vitamine K ernstige bijwerkingen (anafylactische

shock en lokale sclerodermie bij hoge doseringen) kan hebben, al komen deze zelden voor. Vervolgens concluderen de auteurs dat een orale toediening de voorkeur heeft boven een injectie. Maar dat een injectie wel beschikbaar moet zijn, vooral voor kinderen waarbij orale toediening niet mogelijk is. In dat geval moet de dosering gehalveerd worden, aangezien de biologische beschikbaarheid van vitamine K bij orale toediening 50 procent is.

De aanbeveling die in het artikel wordt beschreven is oraal 3x 2 mg voor *à term* geboren kinderen zonder risicofactoren. Voor kinderen met een verhoogd risico op VKDB worden twee opties beschreven, of oraal 3x 2 mg of bij de geboorte 1 mg intraveneus (langzaam) en een herhaling bij dag drie of vier en één maand. Deze herhalingen kunnen 1 mg intraveneus (langzaam) worden toegediend of IM. Het is niet duidelijk wat de auteurs onder een verhoogd risico verstaan.

De derde orale dosering is niet verplicht bij kinderen die zuigelingenvoeding krijgen. Hierbij wordt vermeld dat de darmflora van kinderen die uitsluitend borstvoeding krijgen rijk is aan bifidobacteriën en dat dit niet het geval is bij kinderen die flesvoeding krijgen. Bifidobacteriën zijn niet betrokken bij de vitamine K-synthese in de darm.

3.2.2.9 ESPGHAN – Europese vereniging voor kindergastro-enterologie, -hepatologie en voeding

In 2016 heeft de Europese vereniging voor kindergastro-enterologie, -hepatologie en voeding (ESPGHAN) haar aanbevelingen voor lokale richtlijnen voor het voorkomen van VKDB bij pasgeborenen en zuigelingen gepubliceerd [27]. Naast advies over de dosering en toedieningsvorm, geven zij ook een aantal andere aanbevelingen:

- Alle pasgeborenen zouden vitamine K-profylaxe moeten krijgen.
- Of er vitamine K-profylaxe is gegeven en op welke manier zou moeten worden gedocumenteerd.
- Als ouders, na voldoende geïnformeerd te zijn, vitamine K-profylaxe weigeren dan moet dit worden gedocumenteerd, vanwege het risico op met name late VKDB.
- Het succes van een oraal beleid hangt af van de therapietrouw.
- Het is belangrijk om er zeker van te zijn dat het kind de dosering ook binnenkrijgt en houdt. Als een kind bijvoorbeeld overgeeft binnen één uur na orale gift, dan moet de dosering herhaald worden.
- De orale route is niet geschikt voor premature zuigelingen en voor pasgeborenen die ziek zijn, cholestatis hebben of een verminderde darmabsorptie hebben, of niet in staat zijn vitamine K oraal tot zich te nemen, of als hun moeder medicatie heeft gebruikt die interfereert met het vitamine K-metabolisme.

4 Huidige zorg in Nederland rondom vitamine K-profylaxe bij zuigelingen

Verschillende zorgprofessionals zijn op enig moment tijdens de zwangerschap of tijdens of na de geboorte, (in-)direct betrokken bij de vitamine K-profylaxe. Deze betrokkenheid is onder te verdelen in een aantal aspecten, namelijk voorlichting gedurende de zwangerschap, identificatie van kinderen met hoog risico op bloedingen, toediening vitamine K na de geboorte, voorlichting gedurende de borstvoedingsperiode en behandeling van VKDB. Hieronder volgt een overzicht van de rol van verschillende beroepsgroepen bij de vitamine K-profylaxe. Naast de zorgprofessionals wordt er informatie gegeven over vitamine K-profylaxe door andere instanties, bijvoorbeeld door het Voedingscentrum, of een fabrikant van zuigelingenvoeding. Voor deze beleidvormingsanalyse heeft het RIVM een vragenlijst uitgezet onder zorgprofessionals betrokken bij de vitamine K-profylaxe, zie hoofdstuk 5. Delen van deze reacties zijn ook meegenomen in dit hoofdstuk. In een eerdere inventarisatie door het RIVM van online beschikbare voedingsadviezen werd geconcludeerd dat advies over vitamine K op aardig wat websites werd vermeld, maar commerciële bronnen nog regelmatig het oude profylaxe-advies van voor 2011 op hun website hadden staan [28].

Verschillende zorgprofessionals geven voorlichting over vitamine K-profylaxe. Een deel van de voorlichting gaat over de profylaxe die vlak na de geboorte wordt gegeven en een ander deel over de vervolgdoseringen vanaf dag acht tot drie maanden voor kinderen die borstvoeding krijgen. De (klinisch) verloskundige en/of gynaecoloog en de lactatiekundige (tijdens voorlichtingsbijeenkomsten voor de bevalling) geven aan het eind van de zwangerschap voorlichting over vitamine K-toediening vlak na de geboorte. Dit is opgenomen in de zorgstandaard voor in week 36-42 van de zwangerschap [29]. Daarnaast geven zij ook voorlichting over vitamine K-toediening vanaf dag acht tot drie maanden, net als de kraamzorg en jeugdgezondheidszorg (JGZ) [30, 31]). Ook vlak na de geboorte wordt de kraamvrouw nogmaals door de verloskundige geïnformeerd over de vitamine K-toediening vlak na de geboorte [29-31]) en ook in de kraamperiode is het de taak van zowel de verloskundige als de kraamzorg om voorlichting te geven over vitamine K. Kinderartsen gaven in de vragenlijst aan alleen voorlichting over vitamine K-profylaxe te geven bij specifieke casuïstiek.

Toediening van vitamine K-profylaxe vlak na de geboorte gebeurt door de (klinisch) verloskundige, gynaecoloog of kinderarts. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) gaf in de vragenlijst aan dat zij toestemming vragen aan de ouders voor het geven van de orale vitamine K-profylaxe. NVK gaf aan dat kinderartsen niet standaard om toestemming vragen. De Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft de vragenlijst niet ingevuld. Verloskundigen zijn bij wet bevoegd om bepaalde aangewezen geneesmiddelen of hulpmiddelen voor te schrijven aan de moeder of het kind. Hieronder valt ook vitamine K [32-34]. De vervolgdoseringen

vanaf dag acht tot drie maanden voor borstgevoede zuigelingen worden door de ouders/verzorgers gegeven.

Tijdens de zwangerschap nemen verloskundigen een anamnese af bij de toekomstige ouders om risicofactoren in kaart te brengen. Mochten deze er zijn, dan wordt in een multidisciplinair overleg waarbij in ieder geval een gynaecoloog en kinderarts aanwezig zijn een beleid gemaakt. Een aantal JGZ-organisaties heeft in de vragenlijst aangegeven alert te zijn op verhoogde bloedingsneiging en geelzucht die langer dan gewoonlijk duurt. Kinderhematologen doen stollingsonderzoek bij risicopatiënten om vitamine K-deficiëntie aan te tonen of uit te sluiten. Daarnaast zijn kinderartsen, met name de kinderarts-hematoloog, betrokken bij de behandeling van kinderen met VKDB.

4.1 Huidig regiem vitamine K-profylaxe van verschillende beroepsgroepen

Verschillende organisaties van zorgprofessionals hebben richtlijnen beschreven voor vitamine K-profylaxe. Hoewel het advies van de Gezondheidsraad uit 2010 is overgenomen door de minister van VWS in 2011, komt dit niet letterlijk terug in al deze richtlijnen [35].

De Gezondheidsraad geeft in 2010 naast aanbevelingen voor de hoogte en duur van de vitamine K-profylaxe ook een verwijzing naar opmerkingen die gemaakt zijn door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde over uitzonderingen die ook van kracht zijn [4]. Deze opmerkingen staan in een bijlage bij het advies, waarin de NVK een nieuwe richtlijn voor vitamine K-toediening bij pasgeborenen voorstelt:

- Voldragen neonat met risicofactoren krijgt eenmalig 1 mg IM; dit zijn baby's waarbij orale route niet gebruikt kan worden, of baby's waarbij de moeder tijdens zwangerschap en of borstvoedingsperiode bepaalde medicatie heeft genomen/neemt.
- Er kan met vitamine K-profylaxe gestopt worden als meer dan 500 ml van de dagelijkse voeding uit flesvoeding bestaat. Deze hoeveelheid stamt waarschijnlijk uit de tijd dat het advies was om 25 µg vitamine K per dag als vervolgdoses te geven. Op basis van het vitamine K-gehalte in flesvoeding (zie hoofdstuk 9), zou 500 ml flesvoeding ongeveer 25µg vitamine K leveren [36]. De Gezondheidsraad geeft aan dat het onbekend is welke hoeveelheid zuigelingenvoeding minimaal voldoende is om zuigelingen te beschermen tegen VKDB [5].
- Na uitspugen binnen één uur na toediening, dezelfde hoeveelheid herhalen.
- Kinderen met bewezen malabsorptie dienen een adequate hogere dosis vitamine K te krijgen.
- Als '*breast milk fortified*' (BMF) wordt gegeven is extra vitamine K-profylaxe niet noodzakelijk. BMF is een supplement dat gebruikt wordt om afgekolfde moedermelk te verrijken, om zo te voldoen aan de verhoogde voedingsbehoefte van prematuren of SGA (*small for gestational age*) geboren kinderen. Het is een dieetvoeding voor medisch gebruik waaraan vitaminen en mineralen, waaronder vitamine K, zijn toegevoegd.

Textbox 4.1. Overzicht van zorgprofessionals gedurende de zwangerschap en bevalling gericht op vitamine K-profylaxe.

In eerste instantie heeft een zwangere vrouw te maken met een (klinisch) verloskundige of gynaecoloog. De intake bij de verloskundige is over het algemeen rond acht weken zwangerschap. Het wordt aangeraden om de huisarts en apotheker van de zwangerschap op de hoogte te stellen; dit kan de verloskundige doen. Op specifieke momenten gedurende de zwangerschap kan er worden gescreend, enerzijds op eventuele aangeboren afwijkingen en anderzijds op mogelijke infectieziekten, erytocytenimmunisatie (PSIE) en identificatie van kinderen met een verhoogd risico op VKDB door afname van anamnese van de zwangere en partner of in het verloop van de zwangerschap doordat bepaalde risicofactoren zich ontwikkelen. Er wordt dan beleid gemaakt met onder andere de gynaecoloog en kinderarts. In het derde trimester van de zwangerschap geeft de verloskundige informatie over verschillende onderwerpen, waaronder het geven van borstvoeding en de vitamine K-profylaxe. In de loop van de zwangerschap kunnen vrouwen (soms met partner) verschillende cursussen doen om zich voor te bereiden op de bevalling, borstvoeding (vaak door lactatiekundige, zij geven ook voorlichting over vitamine K-profylaxe), maar ook om gezond en fit te blijven.

Rond de 32ste week van de zwangerschap is er een intake van de kraamzorg.

De bevalling wordt begeleid door een (klinisch) verloskundige of gynaecoloog. Deze dient de eerste orale dosis vitamine K toe, ook bij prematuur geboren kinderen. De kinderarts wordt soms geraadpleegd bij prematuur geboren kinderen en de kinderarts dient de profylaxe toe bij kinderen met een verhoogd risico op VKDB (zowel oraal als IM, afhankelijk van de situatie). De eerste dagen na de bevalling kan er kraamzorg komen; die geeft ook voorlichting over vitamine K. Eventuele afwijkingen van het kind en opnamen van het kind in de kraamperiode (acht à tien dagen postpartum) worden door de verloskundige geregistreerd. Na de kraamperiode wordt het kind overgedragen van de verloskundige/gynaecoloog aan de JGZ (consultatiebureau) en huisarts. Ook wordt de geboorte van het kind aangegeven. Tijdige aangifte is belangrijk voor het tijdig afnemen van de hielprik- en gehoorscreening, namelijk tussen 96 en 168 uur na de geboorte (tussen dag vier en zeven). Op dag tien tot veertien is er een huisbezoek door de JGZ en vier weken na de geboorte is het eerste bezoek van ouder(s) en kind aan de JGZ. Tijdens deze bezoeken aan de JGZ wordt het naleven van het vitamine K-profylaxebeleid besproken (zowel het toedienen van de profylaxe door de ouders als het stoppen op twaalf weken). De moeder heeft ongeveer zes weken na de bevalling nog een nacontrole bij de verloskundige, waar ook vitamine K besproken wordt. Het gaat dan om het naleven van het advies om vitamine K-druppels te geven aan baby's die borstvoeding krijgen. Mocht er een VKDB optreden bij het kind, dan wordt het kind behandeld, onder andere door de kinderhematoloog.

Voor vragen/problemen bij borstvoeding zijn lactatiekundigen beschikbaar.

Naast zorg en informatie van deze zorgprofessionals krijgen alle zwangere vrouwen ook de folder *Zwanger!* Hierin wordt echter niet gesproken over vitamine K.

De meeste organisaties geven aan dat kinderen die uitsluitend borstvoeding, of borstvoeding in combinatie met minder dan 500 ml kunstvoeding krijgen, vanaf dag acht tot en met twaalf weken 150 µg vitamine K per dag moeten krijgen. Het advies dat bij 500 ml of meer kunstvoeding extra vitamine K niet meer nodig is, wordt soms alleen impliciet gegeven door melding te maken van wat nodig is bij minder dan 500 ml kunstvoeding.

De NVK-richtlijn volgt het vitamine K-advies van de Gezondheidsraad. Wel voegen ze eraan toe dat er voor prematuur geboren baby's nog geen definitieve aanbeveling is geformuleerd [37]. Inmiddels heeft Cochrane een review uitgebracht waaruit blijkt dat het belangrijk is dat prematuur geboren baby's vitamine K-profylaxe krijgen, maar dat er onderzoek nodig is naar de optimale dosering en toedieningsroute [38].

In de NCJ-richtlijn Voeding en Eetgedrag is extra advies toegevoegd voor prematuur geboren kinderen, namelijk: voor prematuur geboren baby's geldt een vitamine K-suppletieadvies van 150 microgram per dag tot de gecorrigeerde leeftijd van dertien weken [30].

De KNOV vermeldt op haar website af te wijken van het advies van de Gezondheidsraad voor kinderen die gedeeltelijk borstvoeding en kunstvoeding krijgen, maar waarvan de kunstvoeding minder dan 500 ml/dag is [39]. Voor deze kinderen adviseren zij een dagelijkse dosis van 50 µg vitamine K per dag in plaats van 150 µg/d. Reden hiervoor is dat deze kinderen door de combinatie suppletie en flesvoeding een hogere dosering vitamine K binnenkrijgen en dat zij vinden dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor het advies van de GR. Het Voedingscentrum, die het advies van de Gezondheidsraad implementeert, geeft aan dat een dosering van 150 µg voor deze kinderen niet schadelijk is. In een rapport van het Voedingscentrum naar aanleiding van een consultatieronde over suppletieadviezen uit 2011 staat dat de dosering voor deze kinderen nog ter discussie staat [40]. Op de website van het Voedingscentrum staat dat deze kinderen extra vitamine K nodig hebben, maar is geen hoeveelheid genoemd. In de factsheet 'suppletieadviezen vitaminen, mineralen en spoorelementen' wordt vermeld dat kinderen tot drie maanden die minder dan 500 ml flesvoeding krijgen, ook 150 µg vitamine K per dag extra nodig hebben [41].

Er zijn geen algemene richtlijnen van kraamzorgorganisaties over vitamine K-profylaxe bij zuigelingen gevonden.

4.2 Geboortezorg in Nederland in 2018

In 2018 zijn 159.924 vrouwen in Nederland bevallen van 162.464 kinderen [42]. De eerstelijns begeleiding van de zwangerschap en bevalling gebeurt door eerstelijns verloskundigen en verloskundig actieve huisartsen. De tweedelijns begeleiding valt onder de verantwoordelijkheid van gynaecologen en klinisch verloskundigen. In 2018 vond 71,1% van de bevallingen plaats onder verantwoordelijkheid van de gynaecoloog en 27,9% onder verantwoordelijkheid van een eerstelijns verloskundige of verloskundig actieve huisarts. Deze

percentages tellen niet op tot honderd procent door het ontbreken van informatie van een aantal bevallingen.

Van de vrouwen die nog geen kind hebben gebaard, startte de zorg bij het begin van de zwangerschap voor 89,9% bij de eerstelijns zorg en voor 10,1% bij de tweedelijns zorg [42]. Het begin van de bevalling was bij 53,2% onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns zorg en bij 46,8% onder verantwoordelijkheid van de tweedelijns zorg. Bij het eind van de bevalling is dit gewijzigd tot 18,5% voor eerstelijns zorg en 81,5% voor tweedelijns zorg. Voor vrouwen die na een eerdere zwangerschap reeds een kind hebben gebaard, zag dit er wat anders uit. 87,9% van deze vrouwen startten de zorg bij het begin van de zwangerschap bij de eerstelijns zorg en 12,1% bij de tweedelijns zorg. Het begin van de bevalling was bij 49,0% onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns zorg en 51,0% onder verantwoordelijkheid van de tweedelijns zorg. Bij het eind van de bevalling is dit gewijzigd tot 35,9% voor eerstelijns zorg en 64,1% voor tweedelijns zorg.

Dit geeft aan dat zowel gedurende de zwangerschap als gedurende de bevalling een aanzienlijk deel van de vrouwen van de eerstelijns zorg naar de tweedelijns zorg wordt doorverwezen [42, 43]. Hieruit blijkt dat bij het grootste deel van de bevallingen de tweedelijns zorg verantwoordelijk is en daarmee ook verantwoordelijk is voor de toediening van vitamine K-profylaxe vlak na de geboorte. Dit terwijl de voorlichting over vitamine K-profylaxe voor een groot deel bij de eerstelijns zorg lijkt te liggen.

4.3 Regelgeving toediening vitamine K-profylaxe

Orale vitamine K-profylaxe kan worden gegeven door de verloskundige, gynaecoloog of kinderarts.

Voorbehouden handelingen zijn risicovolle medische handelingen die alleen door bevoegde zorgverleners mogen worden uitgevoerd. In de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (wet BIG) staat welke risicovolle handelingen voorbehouden zijn en ook wie deze handeling zelfstandig of in opdracht mag uitvoeren.

Het toedienen van injecties is een voorbehouden handeling, die mag worden uitgevoerd door zowel artsen, als verloskundigen en verpleegkundig specialisten. Hierbij geldt wel dat de Wet BIG ervan uitgaat dat elke zorgverlener met BIG-registratie zorgt dat hij alleen een voorbehouden handeling uitvoert als hij hierin bekwaam is. Bekwaam is gedefinieerd als a) kennis over de handeling, techniek, doel, anatomie, de risico's, voor- en nazorg en eventuele complicaties en b) vaardig is in het uitvoeren van de handeling en bijkomende activiteiten (bijvoorbeeld beslissen en informeren).

Vaak zijn er bij instellingen protocollen voor het uitvoeren van een voorbehouden handeling [44].

4.4 Dekking kosten vitamine K-profylaxe door de zorgverzekering

Onder het huidige beleid valt vitamine K, toegediend door de verloskundige, onder verloskundige zorg die wordt vergoed vanuit het

basispakket [45]. Het eigen risico geldt niet voor verloskundige zorg. De vervolgdoseringen aangeraden voor borstgevoede kinderen zijn verkrijgbaar bij de drogist en de kosten komen voor eigen rekening van de ouders.

5 Reactie van beroepsorganisaties op advies Gezondheidsraad 2017

Na het verschijnen van het Gezondheidsraadadvies over vitamine K in 2017 heeft de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK), mede namens Stichting Kind en Ziekenhuis, Bo Geboortezorg, Jeugdartsen Nederland (AJN), Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) en Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), een brief gestuurd aan staatssecretaris Blokhuis van VWS met enkele kanttekeningen bij de uitvoerbaarheid van het advies (brief kenmerk KJ/cvdh/18.006, datum 16 februari 2018; Bijlage 6). Om alle beroepsgroepen die (in)direct betrokken zijn bij het huidige of toekomstige vitamine K-profylaxebeleid de kans te geven te reageren op dit Gezondheidsraadadvies, heeft het RIVM in 2019 een vragenlijst uitgezet bij zorgprofessionals. Van elk type zorgprofessional is de beroepsorganisatie benaderd om de vragenlijst in te vullen. Bij de JGZ zijn alle JGZ-organisaties afzonderlijk benaderd. In Bijlage 7 staat een overzicht van de benaderde (beroeps)organisaties; hierbij staat aangegeven van welke (beroeps)organisaties een reactie is ontvangen. Deze vragenlijst is ook naar de organisaties (zie boven) gestuurd die op eigen initiatief een brief aan de staatssecretaris hebben gestuurd. Deze navraag is alleen gedaan onder zorgprofessionals. Organisaties die ouders vertegenwoordigen zijn niet benaderd.

5.1 Reactie op Gezondheidsraadadvies 2017

De vragenlijst bestond uit zestien vragen; hiervan gingen er acht over het huidige vitamine K-profylaxebeleid in Nederland en de betrokkenheid van de beroepsgroep hierbij. De overige acht vragen peilden de reactie van de beroepsgroep op het Gezondheidsraadadvies over vitamine K-profylaxe uit 2017 en de mogelijke rol die zij voor hun beroepsgroep zien weggelegd bij de eventuele uitvoering hiervan. Er is ook specifiek gevraagd naar de voor- en nadelen van IM-toediening van vitamine K bij zuigelingen in het algemeen en naar de belangrijkste aspecten voor het slagen van een eventueel nieuw vitamine K-profylaxebeleid. Ook heeft een aantal organisaties aangegeven dat er nog onduidelijkheden voor hen zijn. In de volgende paragrafen per onderwerp een samenvatting van de ontvangen reacties.

In totaal zijn er 56 vragenlijsten verstuurd en zijn er 26 reacties ontvangen (Bijlage 7); hiervan waren er tien reacties van beroepsorganisaties en zestien van JGZ-organisaties. Zowel de lactatiekundigen (NVL) als de jeugdartsen (AJN) geven aan dat er verschillende visies zijn over vitamine K-profylaxe binnen hun organisaties. Ze geven echter niet aan welke verschillende visies er precies zijn. Bo Geboortezorg verwijst in haar reactie op de vragenlijst uitsluitend naar de eerder verstuurd brief aan de staatssecretaris (Bijlage 6). De antwoorden van Bo Geboortezorg genoemd in dit hoofdstuk zijn daarom, op één vraag na, gebaseerd op deze brief. De NVK verwijst bij een deel van hun antwoorden naar de eerder verstuurd brief (Bijlage 6) en geeft ook aanvullende informatie; beide informatiebronnen zijn verwerkt in dit hoofdstuk. Voor de andere beroepsorganisaties die de

brief aan de staatssecretaris hebben ondertekend, zijn we uitgegaan van de antwoorden op de RIVM-vragenlijst. De NVOG heeft de vragenlijst van het RIVM niet ingevuld. In een reactie per e-mail geven zij aan zich volledig achter de reactie van de kinderartsen te scharen. Aan de NVOG wordt daarom in de rest van dit hoofdstuk niet gerefereerd. De Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) gaf in haar reactie op de vragenlijst aan zowel de NVK in het algemeen, als specifiek de voorzitter van de sectie kinderhematologie van de NVK de vragenlijst voor te leggen. De vragenlijst is uiteindelijk beantwoord door zowel de NVK algemeen, als het hoofd van de afdeling kinderhematologie van het Sophia kindziekenhuis. De antwoorden op de vragenlijst van de NVK en de afdeling kinderhematologie van het Sophia kindziekenhuis zijn apart verwerkt in onderstaande paragrafen.

5.1.1

Reacties op advies Gezondheidsraad vitamine K bij zuigelingen (2017)

Twee van de vijftien JGZ-organisaties, het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ) en de afdeling kinderhematologie van het Sophia kindziekenhuis geven aan achter het advies van de Gezondheidsraad te staan. Het NCJ en de afdeling kinderhematologie van het Sophia kindziekenhuis verwachten wel weerstand van de ouders bij de IM-toediening van vitamine K. Een andere JGZ-organisatie en de jeugdartsen (AJN) staan ook achter het advies van de Gezondheidsraad, mits het beleid gelijkgetrokken wordt voor alle kinderen, dus ongeacht de voeding die ze krijgen. Als reden wordt genoemd dat zij vermoeden dat een deel van de ouders zal afzien van het geven van borstvoeding, zodat hun kind geen IM-vitamine K-profylaxe (dus geen prik) hoeft. De huisartsen (NHG) hebben geen overwegende bezwaren tegen de IM-toediening als afdoende is aangetoond dat dit effectiever is dan de orale toediening. De vereniging van lactatiekundigen (NVL) geeft aan tegen IM-toediening van vitamine K-profylaxe te zijn. De KNOV pleit voor orale toediening van vitamine K-profylaxe aan alle pasgeborenen, omdat dit, volgens hen, de minste verandering (en kosten) met zich meebrengt en dit beleid volgens hen in Zwitserland bewezen effectief is.

De bezwaren die hierboven worden genoemd door organisaties die het advies van de Gezondheidsraad uit 2017 (in principe) steunen, worden ook genoemd door andere organisaties (drie JGZ-organisaties, KNOV, NVL, NVK, Bo Geboortezorg – niet alle organisaties noemen alle bezwaren). De KNOV geeft aan dat ouders kritisch tegenover prikken kunnen staan en dat er volgens hen het gevaar dreigt dat ouders niet alleen de IM-toediening zullen weigeren, maar ook de orale toediening. NVK en Bo Geboortezorg geven aan dat het advies van de Gezondheidsraad tegen de WHO-code voor borstvoeding in gaat, omdat de prik alleen wordt geadviseerd voor kinderen die borstvoeding krijgen (uit brief aan staatssecretaris, Bijlage 6).

Drie JGZ-organisaties en de verloskundigen (KNOV) geven aan het advies van de Gezondheidsraad (2017) ingewikkeld te vinden. Door de vele opties en uitzonderingen vinden zij dat er een grotere kans is op het maken van fouten. Een andere JGZ-organisatie verwacht dat door het gelijktrekken van het nieuwe beleid voor borst- en flesgevoede kinderen het beleid beter uitvoerbaar zal zijn en daardoor minder foutgevoelig zal zijn. Weer een andere JGZ-organisatie verwacht dat

ouders een voorkeur voor de orale toediening zullen hebben, wanneer dat een keuze is die zij mogen/moeten maken.

Het orale alternatief dat in het Gezondheidsraadadvies (2017) wordt genoemd, wordt gesteund door de kinderartsen (NVK) en kraamzorg (Bo Geboortezorg) (uit brief aan staatssecretaris, Bijlage 6). Een JGZ-organisatie vindt dat het alternatieve orale toedieningsschema goed aan ouders uitgelegd moet worden, een andere JGZ-organisatie denkt dat het geadviseerde toedieningsschema op drie momenten waarschijnlijk een lagere therapietrouw heeft in vergelijking met een schema waarbij, zoals nu, dagelijks vitamine K wordt gegeven.

5.1.2 *Onduidelijkheden in het advies vitamine K bij zuigelingen door Gezondheidsraad (2017)*

Bij de beantwoording van de vragenlijst geeft een aantal organisaties aan dat er voor hen een aantal dingen onduidelijk blijft in het advies van de Gezondheidsraad (2017). Het gaat hierbij om de volgende dingen:

- Wat zit er in gehydrolyseerde zuigelingenvoeding waardoor hiervoor hetzelfde beleid geldt als voor borstvoeding? (AJN).
- Weten ouders wel dat zij gehydrolyseerde zuigelingenvoeding aan hun kind geven? (één JGZ-organisatie).
- Wat is het beleid als er eerder naar een ander type voeding wordt overgestapt? (één JGZ-organisatie).
- Wie is er verantwoordelijk voor de toediening van het orale alternatief? De verloskundige of de JGZ-organisatie, of de vrouwen zelf? (één JGZ-organisatie en NHG).

5.1.3 *Voor- en nadelen van IM-toediening vitamine K-profylaxe*

Twee JGZ-organisaties noemen de IM-toediening betrouwbaarder dan de orale toediening, omdat deze manier van toediening niet afhankelijk is van de trouw van toediening door de ouders. Door de eenmalige dosering is er geen risico op het vergeten van een vervolgdosis. Een andere JGZ-organisatie beaamt dit en geeft aan dat het makkelijker is voor ouders. Een andere JGZ-organisatie vindt het een voordeel dat ieder kind op deze manier voldoende vitamine K binnen krijgt.

Twee JGZ-organisaties, kenniscentrum Kraamzorg, NVL en KNOV noemen als nadeel van de IM-toediening dat het vervelend en/of pijnlijk kan zijn voor het kind. Kenniscentrum Kraamzorg vraagt zich af waarom je IM-toediening zou kiezen als oraal ook mogelijk is. KNOV vraagt zich sterk af of het verwachte voordeel van IM-toediening, namelijk twee à drie kinderen jaarlijks minder met bloedingen, opweegt tegen de pijnlijke IM-toediening van ongeveer 160.000 kinderen per jaar. En bovendien is er, aldus NVL, voor deze laatste groep kinderen risico op complicaties en mogelijke neveneffecten.

5.1.4 *Belangrijke aspecten voor het slagen van een eventuele verandering in het vitamine K-profylaxebeleid*

Er zijn verschillende aspecten waarvan de organisaties hebben aangegeven dat ze belangrijk zijn voor het slagen van een eventuele verandering in het vitamine K-profylaxebeleid. Een belangrijk aspect dat vaak genoemd wordt is duidelijke voorlichting aan (toekomstige) ouders en de verschillende beroepsgroepen (genoemd door verschillende JGZ-

organisaties, de afdeling kinderhematologie Sophia KZ, NHG, NVK en Bo Geboortezorg (laatste twee via brief aan staatssecretaris, bijlage 6)).

NVL noemt het behoud van keuzevrijheid voor de ouders een belangrijk aspect voor het slagen van een nieuw beleid. Verder wordt door een JGZ-organisatie aangegeven dat het beleid afhankelijk is van de therapietrouw van de ouders als voor het orale alternatief wordt gekozen en een andere JGZ-organisatie geeft aan dat het belangrijk is om eventuele negativiteit ten aanzien van vaccineren in de gaten zou moeten worden gehouden.

Op het gebied van instructies vindt een JGZ-organisatie dat er duidelijke instructies voor JGZ moeten zijn indien gekozen wordt voor een oraal alternatief, als de JGZ-organisaties op enige wijze betrokken zullen zijn bij het orale alternatief. Daarnaast vinden zij dat er duidelijkheid moet zijn over uitzonderingsscenario's; dus heldere informatie voor alle ketenpartners in de geboortezorg. Binnen de keten moet er ook een goede afstemming zijn, dus een duidelijk en eensgezind optreden van alle betrokken partijen.

Voor de kosten vindt een JGZ-organisatie dat het kostenplaatje in kaart gebracht moet worden en vindt KNOV dat de implementatie van het nieuwe beleid gefaciliteerd en bekostigd moet worden door de overheid.

Een JGZ-organisatie vindt het belangrijk dat er een registratieruimte in het digitaal dossier JGZ moet zijn om vast te leggen voor welk profylaxebeleid er gekozen wordt.

De afdeling kinderhematologie Sophia KZ adviseert het orale beleid alleen op indicatie en advies van de arts te doen, dus bijvoorbeeld bij patiënten met stollingsstoornis zoals hemofilie, omdat het verschil in beleid (oraal of IM-injectie) kan leiden tot onrust. Ook de kinderartsen (NVK) en de kraamzorg (Bo Geboortezorg) geven aan dat met één beleid voor zowel borst- als flesgevoede kinderen de kans van slagen het grootst zal zijn (brief aan staatssecretaris Bijlage 6). Het kenniscentrum Kraamzorg geeft aan dat er draagvlak moet zijn om het nieuwe beleid te laten slagen. Ze heeft hierbij niet specifiek aangegeven of ze hierbij een specifieke groep op het oog hebben, bijvoorbeeld ouders of zorgprofessionals.

5.1.5 *Rol binnen het nieuwe mogelijke beleid*

Van de 26 organisaties die de vragenlijst hebben ingevuld, zien zestien organisaties een rol weggelegd bij de uitvoering van (delen van) een eventueel nieuw vitamine K-profylaxebeleid naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad (2017).

Het geven van voorlichting aan (toekomstige) ouders over een vitamine K-profylaxebeleid wordt als mogelijke rol gezien door verloskundigen (KNOV), verschillende JGZ-instellingen en de kraamzorg (Bo Geboortezorg). Ook ziet één JGZ organisatie een rol in het opnemen van de informatie over het nieuwe beleid in het Groeiboekje zwangerschap/kraamtijd. Daarnaast ziet de afdeling kinderhematologie Sophia kinderziekenhuis een voorlichtingsrol, meer specifiek over vitamine K-deficiëntiebloedingen. Het is niet duidelijk of zij voorlichting aan zorgprofessionals en/of ouders bedoelen. Ook zal de NVK een rol hebben bij het uitdragen van advies in de voorlichting; ook hier is niet

duidelijk op welke manier en welke doelgroep zij voor ogen hebben (op basis van de ingevulde RIVM-vragenlijst).

Bij het daadwerkelijk toedienen van vitamine K-profylaxe wordt een rol gezien voor de verloskundigen en/of arts betrokken bij de bevalling (KNOV, één JGZ-organisatie), maar ook bij de kraamhulp en ouders zelf (zelfde JGZ-organisatie).

Indien een orale vitamine K-profylaxe wordt gegeven, zien vijf JGZ-organisaties een rol bij de tweede en derde toediening. Eén JGZ-organisatie geeft aan dat de tweede toediening eventueel zou kunnen tijdens de hiehprik. Drie andere JGZ-organisaties menen dat het starten van de vitamine K-profylaxe bij de verloskundige of gynaecoloog ligt. Zij zien de kinderen pas tien tot veertien dagen na de geboorte en zien daarom geen rol voor zichzelf weggelegd.

De verloskundigen (KNOV) en een aantal JGZ-organisaties zien een rol voor zichzelf weggelegd in het monitoren van de toediening van het beleid. JGZ-organisaties met name bij de orale toedieningen bij vier tot zes weken, wanneer dit niet door de ouders zelf wordt gedaan.

Artsenverenigingen (NVK en AJN) verwachten betrokken te zijn bij de verandering van beleid en het borgen hiervan in richtlijnen (NVK op basis van de ingevulde RIVM-vragenlijst). Het Nederlands Centrum Jeugdzorg (NCJ) zal onder andere de JGZ-richtlijn Voeding en eetgedrag aanpassen. De huisartsen (NHG) zien enkel een rol in het opnemen van het nieuwe advies in zijn standaard Zwangerschap en Kraamperiode.

De verloskundigen (KNOV) verwachten dat voorlichting geven en toestemming vragen aan ouders bij een beleid zoals geadviseerd door de Gezondheidsraad (2017), meer tijd en geld gaat kosten. Het voorgestelde beleid kan, volgens een JGZ-organisatie, voor JGZ een grotere tijdsinvestering betekenen door meer vragen van ouders en de mogelijke rol bij toediening en/of advisering van orale vitamine K. Ook de anamnese, registratie en dergelijke kan meer tijd kosten. Het nieuwe beleid zorgt dus, volgens JGZ, voor een arbeidsintensieve verandering.

6 Nieuwe bevindingen effectiviteit vitamine K-profylaxe bij zuigelingen sinds Gezondheidsraadrapport 2017

Wetenschappelijke artikelen over vitamine K en pasgeborenen uitgekomen sinds 1-1-2016 tot 6 februari 2020 zijn verzameld (zie Bijlage 8 voor de zoektermen). Deze artikelen rapporteren over diverse onderwerpen, zoals de effectiviteit van vitamine K-profylaxe en 'case-reports' van VKDB bij zuigelingen. Hieronder volgt per onderwerp een samenvatting van de resultaten beschreven in deze wetenschappelijke artikelen. Artikelen waarnaar wordt gerefereerd in het Gezondheidsraadrapport van 2017 zijn niet meegenomen.

6.1 Effectiviteit vitamine K-profylaxe

Er zijn in deze periode twee nieuwe wetenschappelijke artikelen verschenen waarin studies worden beschreven die de effectiviteit van vitamine K-profylaxe hebben bestudeerd. De eerste is een artikel van Löwensteyn *et al.* (2019) waarin de incidentie van late VKDB en late VKDB in de hersenen in Nederland wordt vergeleken tussen de periode met een profylaxe van 25 µg/d en 150 µg/d als vervolgdoses (dag acht tot drie maanden) [48]. Het tweede artikel beschrijft een surveillance naar VKDB in Australië van 1993-2017, een periode waarin veranderingen zijn geweest in de nationale aanbevelingen voor vitamine K-profylaxe en in de beschikbare vitamine K-preparaten [49]. Naast deze originele studies is er ook een systematisch review verschenen over de effectiviteit van vitamine K-profylaxe bij het voorkomen van VKDB [50].

6.1.1 Löwensteyn *et al.* 2019: incidentie VKDB in Nederland

De effectiviteit van het huidige vitamine K-profylaxeregime (onderhoudsdosering van 150 µg/d) in Nederland is vergeleken met een eerder regime met een lagere onderhoudsdosering (25 µg/d) [48]. Hiervoor is gebruikgemaakt van surveillancegegevens. De Gezondheidsraad heeft in haar vitamine K-advies wel gebruikgemaakt van voorlopige resultaten van deze studie, met als referentie een persoonlijke mededeling van dr. P.M. van Hasselt, op basis van recente niet gepubliceerde gegevens.

Voor de algemene surveillance is gebruikgemaakt van gegevens tussen 1 oktober 2014 en 31 december 2016. Alle kinderartsen is gevraagd om VKDB bij zuigelingen te melden. Bevestigde gevallen zijn meegenomen in de surveillance als VKDB. Voor de doelgerichte surveillance zijn zuigelingen met late (dag acht tot zes maanden) VKDB in de hersenen geïdentificeerd uit de kinder-intensieve-care-evaluatie (PICE)-registratie tussen 1 januari 2008 en 31 december 2015. Voor beide surveillances is aangenomen dat vitamine K-profylaxe gegeven is volgens het geldende regime in die tijd, tenzij anders aangegeven. Gegevens over gebruik van vitamine K zijn alleen beschikbaar voor de zuigelingen met VKDB in de algemene surveillance.

In de algemene surveillance (2014-2016) werden negen zuigelingen met late VKDB geregistreerd die allemaal borstvoeding kregen (Tabel 5.1).

Ook werd één zuigeling gevonden met een verlengde stollingstijd, maar dit leidde niet tot een bloeding. Van de negen zuigelingen met een late VKDB hadden er acht vitamine K-profylaxe gekregen, één had wel de onderhoudsdosering van 150 µg/dag gekregen maar niet de 1 mg vlak na de geboorte. Zes zuigelingen hadden een bloeding in de hersenen die fataal was voor drie zuigelingen en één zuigeling kreeg epilepsie.

Bij de doelgerichte surveillance kregen onder het regiem met een onderhoudsdosering van 25 µg vitamine K per dag achttien kinderen (in een periode van 38 maanden) een late VKDB in de hersenen; van twee kinderen kon dit niet bevestigd worden (Tabel 6.1). Al deze kinderen kregen exclusief borstvoeding en vier zuigelingen hadden onvoldoende vitamine K-profylaxe gekregen. Onder het huidige regiem met een onderhoudsdosering van 150 µg vitamine K per dag kregen tien zuigelingen (in een periode van 58 maanden) een late VKDB in de hersenen (Tabel 6.1). Van deze kinderen had 80 procent (n=8) exclusief borstvoeding gekregen, van één kind was het type voeding onbekend, één kind kreeg zuigelingenvoeding (type onbekend). Twee kinderen hadden onvoldoende vitamine K-profylaxe gekregen.

De auteurs concluderen dat de afname van de incidentie van VKDB in de hersenen door toename van de onderhoudsdosering van 25 naar 150 µg vitamine K per dag bescheiden is. De meeste kinderen die VKDB krijgen, ondanks vitamine K-profylaxe, hebben een verminderde galstroom, hoewel dit niet in alle gevallen om een complete afsluiting (cholestase) gaat.

Tabel 6.1. Incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) en VKDB in de hersenen op basis van surveillancegegevens in Nederland voor twee verschillende vitamine K-profylaxeregimes [48].

	Vitamine K-profylaxeregim	
	1 mg geboorte, 25 µg/d	1 mg geboorte, 150 µg/d
Algemene surveillance		
Incidentie late VKDB	3.2 (1,2-6,9)	1.8 (0,8-3,9) ^a
Incidentie late VKDB hersenen	1.6 (0,4-5,1)	1.3 (0,5-3,2)
Doel surveillance	Jan 2008-Feb 2011	Mrt 2011-Dec 2015
Aantal late VKDB hersenen (vermoeden)	18 (2)	10
Gemiddelde jaarlijkse incidentie late VKDB hersenen (incl. vermoeden)	3,1 (1,9-5,0) (3,4 (2,2-5,4))	1,2 (0,6-2,3)
Mediane tijd tussen opeenvolgende cases	24 dagen	154 dagen

^a Eén zuigeling met VKDB zonder vitamine K-profylaxe is geëxcludeerd, werkelijke incidentie VKDB kan daardoor hoger liggen.

6.1.2

Zurynski et al. 2019: Surveillance VKDB in Australië

Een surveillance-onderzoek is uitgevoerd naar VKDB in Australië over de periode 1993-2007 [49]. Vanwege vermeende associaties tussen kanker in de kindertijd en IM-vitamine K-profylaxe is in 1993 een oraal beleid

(3x 1 mg) geadviseerd in Australië. Omdat deze associatie echter niet kon worden bevestigd, is het beleid in 1995 weer gewijzigd naar een IM-beleid (1x 1mg), met als alternatief een orale toediening (3x 1 mg). In 2010 is het beleid weer gewijzigd naar een IM-beleid (1x 1 mg), met een aangepast alternatief voor orale toediening (3x 2 mg). Er zijn geen gegevens over het nationale bereik van de IM-toediening; op basis van het grootste district lijkt 96 procent van de baby's vitamine K via IM toegediend te krijgen.

Tot 2000 werd Cremonophore Konakion (1 mg/0,5 ml) gebruikt in Australië. Hoewel deze alleen een licentie had voor IM-gebruik, werd het ook oraal toegediend. Sinds 2000 is dit preparaat vervangen door Konakion MM Paediatrics (2 mg in 0,2 ml), met een licentie voor zowel IM als orale toediening.

Gezondheidsprofessionals die al deelnamen aan de APSU-surveillance werd gevraagd om elk kind jonger dan zes maanden met een nieuw gediagnosticeerde VKDB te rapporteren. In totaal werden er tussen januari 1993 en december 2017 (24 jaar) 176 gevallen gerapporteerd. Van 141 gevallen (80 procent) waren de gegevens compleet; hiervan waren uiteindelijk 58 gevallen van VKDB (47 zeker en elf mogelijk).

Van deze 58 gevallen had het merendeel late VKDB (72%, n=42), elf baby's (19%) hadden klassieke VKDB en vijf baby's (9%) vroege VKDB. Zeventien baby's met late VKDB hadden voorafgaand aan de bloeding geelzucht.

De meeste baby's met VKDB waren *à terme* geboren (93%) en kregen exclusief borstvoeding (91%). De meeste bloedingen vonden plaats bij de huid (45%), maag-darmkanaal (34%) en hersenen (29%). Meer dan de helft van deze kinderen had geen vitamine K-profylaxe gekregen (57%, n=33), grotendeels omdat er geen toestemming (consent) was gegeven (85%), maar bij één baby omdat er niemand bij de thuisbevalling aanwezig was die vitamine K kon geven.

Van de 58 kinderen waren er veertien (24%) die een VKDB kregen na IM-toediening van vitamine K-profylaxe. De correcte dosis van 1 mg was aan acht kinderen gegeven, terwijl er ook drie baby's waren die een lagere dosis hadden gekregen (0,1 mg). Van de baby's die de juiste dosering hadden gekregen, had er één een klassieke VKDB en zeven een late VKDB (dag acht tot 24 weken). Drie baby's met late VKDB hadden een lever- of galaandoening, terwijl de overige vier ogenschijnlijk gezonde baby's waren, zonder andere risicofactoren, die exclusieve borstvoeding kregen. De gevallen van VKDB na het krijgen van 1 mg vitamine K-IM waren gelijkmatig over de hele studieperiode verdeeld.

Zeven baby's (12%) kregen VKDB na orale toediening van vitamine K. Hiervan had één baby 3x 1 mg gekregen, twee baby's hadden 2x 1 mg gekregen en vier baby's 1x 1 mg. Deze kinderen waren grotendeels exclusief borstgevoed (83%); de overige kinderen waren voornamelijk borstgevoed (17%). Vier van de vijf baby's met late VKDB hadden een leveraandoening. Bijna de helft van deze kinderen was geboren tussen 1993 en 1994. In deze periode was het aantal gevallen met VKDB na orale profylaxe (3x 1 mg, er was destijds geen preparaat met hogere dosering beschikbaar [51]) significant hoger dan na de introductie van IM-toediening in 1995.

Het aantal ouders dat vitamine K-profylaxe weigerde was significant hoger in de periode 2006-2017 dan in de periode 1993-2005.

Van de 58 gevallen met VKDB zijn zes kinderen overleden, allemaal door een late hersenbloeding. Drie kinderen hadden geen vitamine K gekregen door weigering van de ouders, één had cholestase. De andere drie hadden IM-vitamine K gekregen, maar twee hadden een leveraandoening en de verkeerde dosering gekregen.

De jaarlijkse incidentie van VKDB in 1993-2017 was 0,84 (95 procent CI 0,64-1,08) per 100.000 levend geboren kinderen. Voor late VKDB was deze incidentie 0,61 (95 procent CI 0,44-0,82) per 100.000 levend geboren kinderen. De incidentie was hoger in de periode 1993-1994, met een oraal beleid, dan in de rest van de studie (1995-2017) waarin een IM-beleid werd gevoerd (Tabel 6.2). De totale incidentie voor late VKDB is vergelijkbaar met het getal waar de Gezondheidsraad naar verwijst voor Australië en dat gebaseerd is op de periode 1995-2000.

Tabel 6.2. Incidentie (per 100.000 levendgeborenen) van vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) op basis van surveillancegegevens in Australië in de periode 1993-2017 [49].

	Periode		
	1993-2017	1993-1994	1995-2017
Incidentie VKDB	0,84 (0,64-1,08)	2,46 (1,06-4,85)	0,76 (0,56-1,00)
Incidentie late VKDB	0,61 (0,44-0,82)	1,85 (0,68-4,02)	0,5 (0,38-0,76)

De auteurs maken zich in de conclusie vooral zorgen om het toenemend aantal ouders dat vitamine K-profylaxe weigert.

6.1.3

Systematische reviews naar de effectiviteit van vitamine K-profylaxe

In 2016 is er een systematische review verschenen over de effectiviteit van vitamine K-profylaxe op het voorkomen van bloedingen [50]. Voor landen met een hoog inkomen werd de incidentie van late VKDB geschat op 8,8 per 100.000. Deze schatting is op basis van surveillancegegevens uit ziekenhuizen, van ongeveer dertig jaar geleden, en van kinderen die geen vitamine K-profylaxe ontvingen.

De onderzoekers vonden slechts twee interventiestudies die keken naar het effect van vitamine K-profylaxe op klassieke VKDB. De eerste studie, uit 1967, keek naar het effect van vitamine K₃. De tweede studie, uit 1960, keek naar het effect van profylaxe in een groep van kinderen die werden besneden. Beide studies zijn niet geschikt voor een evaluatie van het huidige Nederlandse beleid of het advies van de Gezondheidsraad. De onderzoekers vonden geen interventiestudies die keken naar het effect van profylaxe op late VKDB. Op basis van observationele studies concludeerden ze dat vitamine K-injecties het risico op bloedingen significant verlaagden ten opzichte van geen profylaxe. Een enkele orale dosis van vitamine K gaf een verhoogd risico op bloedingen ten opzichte van een IM. Dit verhoogde risico was niet te zien als er meerdere orale doses werden gegeven. De studies vonden plaats in Duitsland en het Verenigd Koninkrijk rond 1988-1990.

6.2 Vitamine K-profylaxe voor prematuur geboren kinderen

In 2018 is er een Cochrane-database systematische review gepubliceerd waarin het effect van vitamine K-profylaxe op VKDB bij prematuur geboren kinderen (<32 weken) is bestudeerd [38]. Er werd slechts één studie gevonden [52], waarin intraveneuze toediening werd vergeleken met intramusculaire toediening. Ook werden er verschillende doses vergeleken (0,2 mg en 0,5 mg intramusculair; 0,2 mg intraveneus). Er was geen significant verschil tussen de intraveneuze of intramusculaire toedieningen en tussen de verschillende doses, op het risico van een vitamine K-deficiëntie. Er zijn geen studies gevonden waarin vitamine K-profylaxe vergeleken is met geen profylaxe.

De auteurs concluderen dat te vroeg geboren baby's lage vitamine K-niveaus hebben. Maar er wordt geen advies gegeven voor de dosering of toedieningsvorm; hiervoor is meer onderzoek nodig. Wel wordt aangegeven dat te vroeg geboren baby's nu vaak te hoge doses vitamine K krijgen toegediend, en dat de hoeveelheid voor *à terme* geboren baby's geëxtrapoleerd zou kunnen worden.

6.3 Case-reports

Er is een aantal gevallen beschreven van VKDB in de wetenschappelijke literatuur sinds 1 januari 2006. Hieronder volgt een overzicht met de kenmerken van deze gevallen (Tabel 6.3). Dit is geen volledig overzicht van alle gevallen van VKDB.

In drie van de elf publicaties gaat het om kinderen van moeders met vitamine K-deficiëntie door bijvoorbeeld malabsorptie of veelvuldig overgeven. Deze moeders kregen bij de behandeling geen extra vitamine K toegediend. De auteurs van deze publicaties pleiten voor het toedienen van vitamine K aan moeders die risico lopen op vitamine K-deficiëntie, om zo het kind te beschermen.

In vier van de elf publicaties hadden de kinderen geen vitamine K-profylaxe gekregen. Bij de overige drie publicaties hadden de kinderen orale vitamine K-profylaxe gekregen. Dit waren drie verschillende regiems. In twee gevallen werd beschreven dat deze kinderen geen onderliggende gezondheidsproblemen hadden. De auteurs van al deze artikelen willen met hun artikel het belang van vitamine K-profylaxe onderstrepen en daarnaast pleiten zij soms voor herziening van de huidige praktijk. Ceratto *et al.* [53] bediscussieert dat de orale route van vitamine K-profylaxe alleen geschikt is voor gezonde *à terme* geboren baby's, maar dat condities die effect hebben op de absorptie van vetoplosbare vitaminen bij de geboorte niet te zien of te diagnosticeren zijn. In dat geval zal IM-toediening van vitamine K-profylaxe betrouwbaarder zijn.

Tabel 6.3. Overzicht van gevallen met vitamine K-deficiëntiebloedingen (VKDB) met enkele kenmerken (gepubliceerd sinds 1-1-2016).

Land	Vitamine K gegeven?	Voeding	Locatie bloeding	Leeftijd kind	Kind uit risicogroep?	Doel artikel	Referentie
Verenigde Staten	Moeder 'signed waiver' om vitamine K-profylaxe te weigeren	BV	VKDB hersenen	8 weken	Samengestelde casus uit een cluster van gelijksoortige ziektegevallen	Highlight mis-verstanden over vitamine K-profylaxe	[54]
Duitsland	Ja (oraal direct na geboorte en 3-10 dag)	-	Bloeding hersenen	6 weken	-	-	[55]
Marokko	Nee	BV	Van dec 2015-apr 2016 30 cases met VKDB	-	-	Pleiten voor versterking preventie-systeem	[56]
Japan	-	Vitamine K-gebrek moeder (veelvuldig overgeven, geen vitamine K extra)	Hersenbloeding	Foetus	-	-	[57]
Japan	-	-	-	Foetus	-	Noodzaak vitamine K-deficiëntiescreening van baby's van moeders met malabsorptie (korte-darmsyndroom)	[9]
Japan	-	Moeder eetstoornis & herhaaldelijk overgeven (geen extra vitamine K)	Hersenbloeding kind	-	-	Noodzaak vitamine K-suppletie in hoog-risico-moeders om het kind te beschermen, ook al heeft moeder geen stollingsklachten	[10]
Italië	Oraal (bij geboorte & 25 µg/dag)	BV	Bloeding bij vaccinatie	2 maanden en 20 dagen	Geen malabsorptie of cholestase	Herziening richtlijnen vitamine K-profylaxe	[58]

Land	Vitamine K gegeven?	Voeding	Locatie bloeding	Leeftijd kind	Kind uit risicogroep?	Doel artikel	Referentie
Italië	Oraal (2 mg bij geboorte) & instructie 50 µg/d vanaf dag 8 tot 3 maanden	BV	Hersenbloeding	7 dagen	Geen risicofactoren	Orale route geschikt voor gezonde à terme-baby's, maar veel condities die absorptie van vetoplosbare vitaminen beïnvloeden zijn bij geboorte niet te zien → IM dan betrouwbaarder	[53]
Duitsland	Geweigerd door ouders	-	Intraretinale bloeding (fataal)	2 maanden	-	Case laat belang zien van vitamine K-profylaxe (<i>shaken baby</i> -syndroom niet uitgesloten)	[59]
Verenigde Staten	Thuisgeboorte, geen profylaxe	-	-	47 dagen	-	-	[60]
Duitsland	Na geboorte oraal (maar verplichte documentatie in patiëntboek ontbreekt), daarna onbekend	Onbekend	Hersenen	17 dagen	Immigranten, weinig kennis Duitse taal	Taalbarrières, verloskundige zorg buiten ziekenhuis en gebrek aan zorg door kinderarts moeten niet worden onderschat als risicofactoren voor deze ernstige, maar vermijdbare complicatie	[61]

Gebruikte afkortingen: BV=borstvoeding, VKDB= Vitamine K-Deficiëntie Bloeding

7 Weigering van vitamine K-profylaxe

Net als bij vaccinaties is het weigeren van vitamine K-profylaxe door ouders een zorg. Hoewel het bij vaccinatie zowel om individuele als groepsbescherming gaat, gaat het bij vitamine K uitsluitend om bescherming van het individuele kind. Een aantal beroepsgroepen heeft deze zorg ook geuit in reactie op het advies van de Gezondheidsraad uit 2017 (zie hoofdstuk 5). Het gaat hierbij vooral om de angst dat ouders bij invoering van IM-vitamine K-profylaxe deze profylaxe gaan weigeren en wellicht helemaal geen profylaxe toestaan (dus ook niet oraal). Of deze angst gegrond lijkt, is op dit moment niet onderzocht. Wel zijn er een aantal wetenschappelijke publicaties verschenen sinds 1-1-2016 over weigering van vitamine K-profylaxe.

Uit de vragenlijst die verstuurd is naar EU-lidstaten blijkt dat compleet weigeren van vitamine K-profylaxe op kleine schaal voorkomt. Vaak wordt de term 'soms' gebruikt, alleen Litouwen kwalificeert dit als twee tot vijf gevallen per jaar.

In andere landen is IM-toediening van vitamine K-profylaxe al langere tijd gangbaar (zie hoofdstuk 3). In de wetenschappelijke literatuur (zoektermen Pubmed: 'Vitamin K' AND prophylaxis AND (refus* OR declin*); 92 publicaties waarvan 22 bruikbaar, aangezien de overige zeventig studies over andere ziektebeelden en/of doelgroepen gingen, of enkel verwezen naar één van de 22 gebruikte studies) en op basis van antwoorden naar aanleiding van een vragenlijst die is gestuurd naar lidstaten van Europa, is gekeken in hoeverre weigering van IM-toediening van vitamine K-profylaxe voorkomt in deze landen.

7.1 Weigering van vitamine K-profylaxe

Er zijn weinig studies die onderzoek doen naar het percentage ouders dat vitamine K-profylaxe weigert (Tabel 7.1). De studies die er wel zijn, kijken vaak alleen naar weigering van IM-toediening. Er zijn dan geen gegevens bekend of deze ouders wel een orale profylaxe toestaan. In de gevonden studies is de range voor weigering van IM-vitamine K-profylaxe 0,6%-7,1%, waarbij deze percentages hoger zijn in Nieuw-Zeeland vergeleken met Canada en de Verenigde Staten. Een deel van de ouders die IM-toediening weigert, geeft wel toestemming voor orale profylaxe. Complete weigering van vitamine K-profylaxe ligt daarom lager met 0,3% in Canada en 2-3% in Nieuw-Zeeland. Voor de Verenigde Staten zijn deze gegevens niet beschikbaar.

Tabel 7.1. Overzicht van prevalentie weigering vitamine K-profylaxe.

Land	% weigering	Studiekenmerken	Referentie
Verenigde Staten	2,3% (IM)	nov 2015-nov 2016; N=3758; retrospectief cohort	[62]
Verenigde Staten	0,6% (IM) range individual sites 0-2,3	N=102878	[63]
Verenigde Staten (Tennessee en Nashville)	Nashville: 3,6% (IM) - 2013 2,3% - 2012 2,8% - 2011 Tennessee: 31%	Nashville: N=738 in 2011, 716 in 2012 en 3080 in 2013 jan-okt in 2011, 2012 en 2013 Tennessee: Geboortecentrum N=294, jan 2013-okt 2013	[64]
Verenigde Staten	0,8%	N=54, jan 2014-jan 2015	[65]
Nieuw-Zeeland	2,1% weigering 4,8% oraal	N=3.575, jan 2010-dec 2011	[66]
Nieuw-Zeeland	1,7% weigering 5,4% oraal	N=7.089, jan 2009-dec 2012	[67]
Canada (Alberta)	0,3% weigering 0,4% oraal	N=282.378, 2006-2012	[68]
Australië	1,2% weigering 2007 & 2008 1,1% weigering 2009 2,9% oraal 2007 2,5% oraal 2008 2,3% oraal 2009	N=281.678, 2007-2009	[69]

Het percentage ouders dat IM-toediening van vitamine K-profylaxe weigert, is verschillend voor kinderen die worden geboren in het ziekenhuis in vergelijking met thuis of een geboortecentrum. In de VS was het percentage ouders dat IM weigerde 0,17-3,4% bij een bevalling in het ziekenhuis en 4,34-31% bij geboortecentra [64, 65, 70]. In Canada lag het aantal weigeringen van IM-vitamine K-profylaxe 5x hoger bij thuisbevallingen in vergelijking met bevallingen in het ziekenhuis [68]. Alle dokters, maar enkel de helft van de verloskundigen in een studie in Nieuw-Zeeland, zijn ervan overtuigd dat alle zuigelingen vitamine K moeten ontvangen. Er is literatuur beschikbaar gericht op verloskundigen die suggereren dat vitamine K niet nodig is voor alle zuigelingen. Mogelijk dat dit een reden is voor het hogere aantal weigeringen bij thuisbevallingen, indien deze (voornamelijk) worden begeleid door een verloskundige, maar dat is niet duidelijk beschreven in het artikel [68]. Daarnaast is het in Canada ongebruikelijk om thuis te bevallen (280.000 ziekenhuisbevallingen tegenover 1.486 thuis in de studie van Sahni *et al.*), waardoor deze hogere weigeringspercentages bij thuisbevallingen waarschijnlijk niet representatief zijn voor Nederland.

In de VS lijkt de weigering van IM-vitamine K-profylaxe toe te nemen [71]. Dit is echter niet gebaseerd op kwantitatief onderzoek, maar op een vragenlijst uitgezet onder zorgprofessionals met de vraag of zij menen dat er een toename is. In Canada was een kleine, maar

significante, toename geobserveerd in weigering van elke vorm van vitamine K-profylaxe van 0,21% in 2006 naar 0,39% in 2012 [68].

Denemarken heeft sinds 2000 een IM-vitamine K-profylaxe. Hiervoor had Denemarken van 1990-2000 een oraal vitamine K-profylaxebeleid, tussen 1981 en 1990 een IM-beleid en van 1960-1981 een beleid waarbij de aanstaande moeder vanaf twee weken voor de geboorte vitamine K slikte. Als de aanstaande moeder geen vitamine K had geslikt in die periode, kreeg het kind vitamine K IM toegediend. Redenen voor Denemarken om in 2000 terug te gaan naar een volledig IM-regiem waren dat a) het vitamine K-preparaat voor orale toediening niet langer beschikbaar was, b) onderzoek uitwees dat IM effectiever is in voorkomen VKDB, c) een deel van de ouders niet therapietrouw was bij het orale regiem en d) onderzoek de eerder vermoede relatie tussen IM-toediening van vitamine K en risico op kanker niet kon bevestigen. Alleen gedurende de eerste jaren na invoering van een IM-regiem was er weerstand van zowel zorgprofessionals als ouders. Er is elk jaar een aantal ouders die IM-toediening van vitamine K voor hun pasgeborene weigeren. Daarnaast zijn er verschillende fora tegen IM-vitamine K-profylaxe, maar dit wordt niet als een groot probleem ervaren [72].

7.2 Redenen voor weigering vitamine K-profylaxe

Er zijn verschillende redenen voor ouders om vitamine K-profylaxe te weigeren. Deze redenen kunnen onderverdeeld worden in verschillende thema's:

- Gebrekkige kennis over vitamine K-profylaxe
Bijvoorbeeld de overtuiging dat extra vitamine K niet nodig is, gebrek aan kennis over rol vitamine K-profylaxe bij voorkomen van VKDB, idee dat de IM-toediening van vitamine K een vaccin is, overtuiging dat orale vitamine K-toediening ook voldoende is, of dat bloedstolling van de baby al voldoende is na acht dagen [54, 64, 65, 70, 71, 73-75].
- Overtuiging dat risico's van een prik groter zijn dan de voordelen
Bijvoorbeeld risico's van andere ingrediënten in het preparaat, schadelijke effecten door pijn of hoge dosering, risico op kanker, bijwerkingen [54, 64, 65, 70, 71, 73, 74, 76].
- Voorkeur voor natuurlijke aanpak
Bijvoorbeeld idee dat lage vitamine K-status natuurlijk is, of doordat moeder tijdens zwangerschap meer vitamine K heeft gegeten is extra vitamine K voor baby niet nodig, of liever vitamine K-status verhogen door een natuurlijke bron [65, 71, 73, 74, 76].
- Vertrouwen en wantrouwen
Bijvoorbeeld het wantrouwen tegen zorgaanbieders en de farmaceutische industrie of het vertrouwen in specifieke zorgaanbieders, eigen sociale netwerk, sociale media, internet [71, 76].
- Eerdere ervaringen
Bijvoorbeeld ervaringen van eerdere zwangerschappen [76].
- Persoonlijke redenen
Bijvoorbeeld religieuze overwegingen [65].

In hoeverre de verschillende redenen bijdragen aan de weigering van de vitamine K-profylaxe, verschilt per studie. Binnen de studie van Loyal *et al.* (2017) en Marcewicz *et al.* (2017) was de opvatting dat de IM-vitamine K-profylaxe niet nodig is, een van de belangrijkste redenen voor weigering; bij Hamrick *et al.* (2016) was dit de angst voor bepaalde ingrediënten [64, 65, 71]. Binnen de studies van Hamrick *et al.* en Marcewicz *et al.* was het risico op kanker een van de minst vaak gegeven redenen, bij Loyal *et al.* (2018) was de overtuiging dat de vitamine K-inname van de moeder voldoende was, een van de minst vaak gegeven redenen [63-65]. Binnen de studie van Hamrick *et al.* was bij 83% van de ouders die de vitamine K-profylaxe weigeren bekend dat weigering gepaard gaat met een gezondheidsrisico; maar 17% wist echter dat er een risico is op een hersenbloeding en maar 9% dat er kans is op overlijden [65].

Hamrick *et al.* en Marcewicz *et al.* hebben ook gekeken naar de informatiebronnen die geraadpleegd zijn over de vitamine K-profylaxe [64, 65]. In beide studies worden enkel het internet en de professional genoemd. Onder de professional kunnen naast de kinderarts of verloskundige ook de chiropractor, doula, of radiopresentator die medisch advies geeft, vallen. Binnen de Nieuw-Zeelandse studie van Miller *et al.* is de verloskundige de voornaamste bron voor informatie over vitamine K, maar worden ook een beroemdheid, familie en vrienden genoemd [73].

7.3 Kenmerken geassocieerd met weigering van vitamine K-profylaxe

Verschillende studies hebben onderzocht of er kenmerken van ouders, moeders, kinderen en bijvoorbeeld de bevalling geassocieerd zijn met het weigeren van vitamine K-profylaxe (Tabel 7.2). Het weigeren van vitamine K-profylaxe voor de pasgeborene lijkt samen te hangen met het weigeren van vaccinaties voor het kind en met geplande thuisbevallingen. Verder is het weigeren van vitamine K-profylaxe geassocieerd met moeders met de volgende kenmerken: blank, vaginale bevalling en enkel borstvoeding willen geven, en ook met bevallingen die door de verloskundige zijn begeleid. Deze gegevens komen uit studies uitgevoerd buiten Nederland en zijn waarschijnlijk niet een-op-een naar Nederland te vertalen, doordat bijvoorbeeld de zorg anders is geregeld. Het is in Nieuw-Zeeland bijvoorbeeld ongebruikelijk om thuis te bevallen, namelijk 0,04% van de 263.555 geboorten van kinderen die IM-profylaxe hebben gekregen en 10,5% van de 3.136 geboorten van kinderen die geen vitamine K-profylaxe hebben gekregen, hadden een thuisbevalling in deze studie [69]. Daarnaast is het in Canada ongebruikelijk dat een bevalling begeleid wordt door een verloskundige, namelijk 4.699 geboorten werden begeleid door een verloskundige tegenover 272.754 geboorten die begeleid werden door een arts in deze studie [68].

Tabel 7.2. Kenmerken geassocieerd met weigering van vitamine K-profylaxe

Kenmerken	Aantal weigeringen in % of de OR / RR (95% CI) ¹	Referentie
Afkomst ouders	Blank	
	78%	[65]
	66%, OR=2,1 (1,5-2,9)	[63]
	93%	[64]
	Aziatisch	
	64%, p=0.001	[66]
	OR=5,87 (3,61-9,53)	[67]
	Niet-'First-Nations' (Canada)	
	RR=2,00 (1,29-3,09)	[68]
	89% >26 jaar	[65]
Hogere leeftijd moeder	OR=1,05 (1,02-1,08) (elk jaar ouder)	[63]
	RR=1,07 (0,91-1,27) +35 jaar	[68]
	OR=1,10 (1,00-1,20) +35 jaar	[69]
	100%	[65]
Ouders hebben de intentie enkel borstvoeding te geven	88%, OR=4,5 (2,9-7,1)	[63]
	100%	[65]
De baby is een meisje	59%, OR=1,6 (1,1-2,1)	[63]
Ouders hebben een private verzekering afgesloten	50,3% (0,9-1,8)	[63]
	62%	[64]
Ouders hebben een hogere opleiding	65%	[65]
Vaginale bevalling	OR=2,85 (1,83-4,43)	[67]
	RR=0,33 (0,26-0,41) (verdooving), RR=0,52 (0,42-0,64) (keizersnee)	[68]
	OR=0,87 (0,74-1,02) (ingeleid)	[69]
Spontane bevalling	OR=1,28 (1,16-1,41)	[69]
Verdoovingsvrije bevalling	P=0,008	[66]
Langere zwangerschapsduur	OR=1,24 (1,10-1,39) (per week langer)	[67]
	2% van weigeraars accepteerde verder alle vaccinaties/profylaxen	[66]
Weigeringen van andere vaccinaties en/of profylaxen	90% (hepatitis) en 77% (oog)	[65]
	89%, OR=51,5 (32,6-84,9) (hepatitis) en 82%, OR=98 (61,8-159,7) (oog)	[63]
	93% (hepatitis), 68% (oog)	[64]
	RR=14,58 (13,89-15,30)	[68]
	47% (alle vaccinaties)	[73]
	OR=0,01 (0,01-0,02) (kans dat kind hepatitis-B-vaccinatie gehad heeft)	[69]
Moeder rookt niet	RR=2,43 (1,80-3,28)	[68]
Bevalling begeleid door een verloskundige in plaats van een arts	RR=8,43 (6,48-10,96)	[68]
Prenatale zorg van enkel een huisarts	OR=1,31 (1,12-1,52)	[69]
Geplande thuisbevalling of bevalling in geboortecentrum	OR=23,52 (18,12-30,53) (thuis)	[69]
	OR=2,02 (1,76-2,33) (centrum)	

Gebuurde afkortingen: OR= Odds ratio, RR= Relative Risk, P= P-value, CI= Confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)

¹De OR of RR geven de kans aan op weigering bij het voorkomen van dit kenmerk bij de ouders/zwangerschap/bevalling.

7.4 Voorlichting voor ouders

Na een toename van het aantal VKDB in de Verenigde Staten in 2013 bij kinderen die geen vitamine K-profylaxe ontvingen, hebben de 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) een voorlichtingscampagne ontwikkeld [54]. Deze campagne werd ingezet om ouders te informeren over het nut van vitamine K bij pasgeborenen en het risico op VKDB bij weigering, bijvoorbeeld via sociale media, kranten en televisie. Zorgprofessionals werden ook voorgelicht en de CDC-website werd verbeterd. Deze website bevat naast factsheets en FAQ's ook twee ervaringsverhalen. Door middel van deze campagnes is er aandacht gecreëerd binnen de gemeenschap voor de rol van vitamine K [77].

Goede voorlichting voor ouders is belangrijk om het aantal weigeringen van de IM-profylaxe laag te houden. Binnen de studie van Hamrick *et al.* koos een aantal ouders, na de extra voorlichting die gegeven werd wanneer ouders in eerste instantie wilden weigeren, alsnog voor de IM-toediening van de vitamine K-profylaxe. Ook Bellini *et al.* geven aan dat wanneer ouders aangeven de vitamine K-profylaxe te willen weigeren, verpleegkundigen niet zomaar moeten opgeven [78]. De onderzoekers raden daarom aan om de voorlichting al voor de geboorte te geven en aandacht te besteden aan de zorgen die ouders hebben op basis van informatie op het internet. Uit een inventarisatie van voorlichtingsmateriaal in Australië en Nieuw-Zeeland blijkt dat het belangrijk is om de materialen af te stemmen [79]. Veel verschillende organisaties hadden hun eigen voorlichtingsmateriaal. Onderling verschilden ze op inhoud, het aanbevolen profylaxeadvies en de melding dat de ouders een vrije keuze hebben. Dit kan mogelijk effect hebben op de keuze van ouders, en de effectiviteit van het profylaxebeleid.

Bij het invoeren van een nieuw beleid voor vitamine K-profylaxe, kan eventuele weigering (deels) voorkomen worden door *nudging*, volgens Moses *et al.* [80]. Door middel van een *nudge* kan de keuze voor de ouders behouden worden, maar worden ouders wel de richting van de voorkeur (in dit geval de IM-injectie) gestuurd. Dit kan door van de IM-profylaxe de standaardoptie te maken en alleen het orale alternatief te bieden wanneer ouders de IM-profylaxe niet willen. Of gebruik te maken van de 'sociale norm-nudge', door als arts bijvoorbeeld te vertellen dat honderd procent van zijn patiënten, al zijn werknemers met kinderen en hijzelf de vitamine K-injectie toegediend hebben, en dat het met al deze kinderen goed gaat en zij gezond zijn. Ook Kerruish *et al.* geven aan dat het ongepast is voor gezondheidsprofessionals onzijdig te blijven in het geval van vitamine K-profylaxe [81]. Professionals moeten opkomen voor wat zij het beste vinden voor het kind en duidelijk maken wat de gevolgen van een VKDB zijn. Ook zij adviseren de genoemde nudging-methoden uit het onderzoek van Moses *et al.* De onderzoekers van Moses *et al.* noemen nudging in het geval van vitamine K een ethisch alternatief voor het verplicht stellen van de IM-profylaxe, aangezien het voorkomen van bloedingen bij het kind belangrijk is voor iedere ouder en nudges die hiervoor bedacht zijn, geen ongewenste of externe doelen hebben. Er wordt aangeraden voorlichting en nudging al tijdens de zwangerschap te geven/uit te voeren en de keuze van de ouders op te nemen in het geboorteplan.

Hoe een gezondheidsprofessional moet handelen wanneer ouders de vitamine K-profylaxe willen gaan weigeren, is een ethisch dilemma [81]. Volgens Kerruish *et al.* moet er een afweging gemaakt worden tussen wat het beste is voor het kind en het respecteren van de keus van de ouders [81]. Weigering van vitamine K-profylaxe wordt 'suboptimaal' genoemd; het gaat namelijk om een kleine kans op grote gezondheidseffecten wanneer de profylaxe niet toegediend wordt. Dit maakt de afweging lastig voor de gezondheidsprofessional. Het is ethisch de ouder een keus te laten hebben, maar hoe de gezondheidsprofessional hierop moet reageren blijft onduidelijk. Wanneer de professional voldoende informatie heeft gegeven, eventueel pijnstillers aanbiedt voor het kind, hoe ver kan de professional dan nog gaan? Binnen de ethische discussie blijven gevallen zoals het weigeren van vitamine K-profylaxe, waar de keus van de ouder 'suboptimaal' genoemd wordt, onduidelijk en vragen deze om meer onderzoek. In het artikel van Levin *et al.* wordt er juist onderzocht of er geen mogelijkheid bestaat tegen de wil van de ouder in te gaan [82]. Zij zijn van mening dat het weigeren van vitamine K-profylaxe gezien kan worden als medische verwaarlozing van het kind, op basis van twee punten:

1. Baby's zijn vitamine K-deficiënt, dus er wordt een behandeling geboden. Het is niet dat er een ziekte voorkomen wordt, of een volksgezondheidsprobleem, zoals het geval is bij vaccinatie.
2. Er zijn geen grote religies op het moment tegen vaccinatie, en vitamine K-profylaxe zou binnen die religies als vaccinatie gezien kunnen worden. Dit geeft geen reden om ouders niet te mogen 'overrulen'.

Wanneer ouders de vitamine K-profylaxe weigeren, kan er een alternatief aangeboden worden. Weddle *et al.* is van mening dat het aanbieden van een alternatief afgeraden moet worden, mede doordat in Amerika de werking van het mogelijke orale alternatief niet bekend is [83]. Daarnaast bestaat de kans dat ouders mogelijk alsnog voor de IM-toediening zullen kiezen wanneer er geen alternatief beschikbaar is.

Het is belangrijk dat ouders goed geïnformeerd zijn over de eventuele gevolgen van het weigeren van de vitamine K-profylaxe [82]. Marcewicz *et al.* noemen een weigeringsformulier een goede methode waarmee de ouders kunnen aangeven dat zij goed geïnformeerd zijn over de risico's wanneer hun kind geen vitamine K toegediend krijgt en tegelijkertijd kan dit formulier gebruikt worden voor surveillancedoeleinden [64]. Het is daarnaast belangrijk dat ouders informatie krijgen over de symptomen van een VKDB en instructies krijgen om gezondheidsprofessionals betrokken bij de zorg van hun kind te informeren over de weigering van de vitamine K-profylaxe [54, 84, 85].

8 Vitamine K-preparaten voor zuigelingen

In Nederland is een aantal vitamine K-preparaten te verkrijgen. De vitamine K-druppels (supplementen) die op dit moment worden gebruikt voor de onderhoudsdosering van dag acht tot drie maanden oud bij borstgevoede kinderen, zijn verkrijgbaar zonder recept. Ook zijn er preparaten beschikbaar die naast vitamine K ook vitamine D bevatten. Deze vrij verkrijgbare supplementen zijn niet toereikend om de door de Gezondheidsraad geadviseerde onderhoudsdosering vitamine K in deze periode te leveren. Voor zover wij weten zijn er geen multivitaminenpreparaten (met meer dan twee vitaminen), waar vitamine K in kan zitten, beschikbaar voor zuigelingen tot drie maanden oud.

Naast deze voor consumenten vrij verkrijgbare vitamine K-supplementen, zijn er, voor zover wij hebben kunnen vinden, nog drie andere vitamine K-preparaten beschikbaar. Het uitsluitend op recept beschikbare Konakion MM voor kinderen (2 mg/0,2 ml oplossing) wat zowel geschikt is voor IM als orale toediening en daarnaast fytomenadiondrank FNA (10 mg/ml) en vitamine K-concentraat (10 mg/g); beide zijn zogenoemde doorgeleverde bereidingen. Dat wil zeggen dat de apotheker naar eigen inzicht mag beoordelen of ze het met of zonder recept verstrekken [86]. Vitamine K-concentraat en fytomenadiondrank lijken op basis van de ingrediënten eigenlijk hetzelfde soort product, alleen zit er verschil in de vitamine K-concentratie en mogelijk in de toedieningswijze (druppels of ml) [87].

De Gezondheidsraad adviseert in 2017 om zuigelingen die het orale alternatief krijgen, vitamine K in micellaire vorm te geven. Enige uitzondering zijn zuigelingen die flesvoeding krijgen, maar geen gehydrolyseerde flesvoeding. Zij kunnen ook vitamine K in niet-micellaire vorm oraal toegediend krijgen vlak na de geboorte [5]. Op dit moment is er in Nederland één preparaat in deze vorm beschikbaar: Konakion MM. Dit is ook het enige preparaat dat IM aan zuigelingen toegediend kan worden. Hieronder bespreken we kenmerken van de vitamine K-preparaten die in Nederland beschikbaar zijn en voorkomen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2017.

8.1 Konakion MM voor kinderen

Konakion MM is verkrijgbaar in ampullen in twee verschillende doseringen: een ampul van 1,0 ml (10 mg/ml) en een ampul van 0,2 ml (10 mg/ml; MM voor kinderen). Hoewel de concentratie hetzelfde is, is de hoeveelheid in de ampul verschillend. In de bijsluiter van de ampul van 1,0 ml staat duidelijk vermeld dat ter voorkoming en behandeling van bloedingen bij (pasgeboren) zuigelingen de Konakion MM voor kinderen van 2 mg/0,2 ml moet worden gebruikt [88]. Daarom wordt hieronder alleen informatie gegeven over Konakion MM voor kinderen.

8.1.1 *Ingrediënten*

De werkzame stof: fytomenadion

Hulpstoffen: glycocholzuur, natriumhydroxide, lecithine voor 'mixed micelles', zoutzuur 25%, water voor injectie [89].

8.1.2 Toedieningsweg

Konakion MM voor kinderen is een oplossing voor injectie, die intraveneus, intramusculair en oraal kan worden gebruikt [89].

8.1.3 Bijsluiterinformatie gebruik

De bijsluiter voor Konakion MM voor kinderen (2 mg/0,2 ml) geeft informatie over verschillende onderwerpen. Hieronder volgt een korte samenvatting (voor bijsluiter zie [90]). Naast de patiëntenbijsluiter staat er in de geneesmiddeleninformatiebank van CBG ook een document 'Samenvatting van de productkenmerken' (SmPC) [91]. Hierin staat deels dezelfde informatie als in de bijsluiter, maar ook enkele extra gegevens. Als gegevens uit deze SmPC zijn overgenomen, is dat aangegeven door deze afkorting te gebruiken.

- Wat is Konakion MM en waarvoor wordt het gebruikt?
Geneesmiddel ter voorkoming en behandeling van bloedingen bij (pasgeboren) zuigelingen. Vitamine K₁ (werkzame stof, synthetisch) is van belang voor het proces van de bloedstolling. MM betekent *Mixed Micelles*.
- Wanneer dit middel niet gebruiken of extra voorzichtig ermee zijn?
 - Niet gebruiken bij: allergie voor een van de stoffen in dit geneesmiddel → stel arts hiervan op de hoogte.
 - Extra voorzichtig: als kind lijdt aan andere ziekten of kind dat allergieën vertoont → stel arts hiervan op de hoogte.
 - Konakion MM kan werking van bepaalde bloedverdunnende geneesmiddelen verminderen.
 - Gebruikt kind (recent, nu, in toekomst) andere geneesmiddelen (ook zonder recept), vertel dat aan arts/apotheek.
- Hoe wordt het middel gebruikt?
 - Gebruik het middel altijd zoals arts/apotheker heeft voorgeschreven/verteld, bij twijfel neem contact met hen op.
 - Dosering hangt af van tijdige/voortijdige geborene, het krijgen van uitsluitend borstvoeding.
 - Toediening kan via mond of door injectie in ader (intraveneus) of spier (intramusculair); toediening hangt af van doel en of kind te vroeg is geboren.
- Schema van toediening volgens de bijsluiter (informatie over dosering bij prematuren in SmPC).

Optie		Bij/vlak na geboorte	Vervolgdosis 4-7 dagen	Vervolgdosis na 1 maand	Opmerking
A1	Gezonde baby geboren rond uitgerekende datum	1 mg injectie			

Optie		Bij/vlak na geboorte	Vervolg-dosis 4-7 dagen	Vervolg-dosis na 1 maand	Opmerking
A2	Gezonde baby geboren rond uitgerekenende datum	2 mg oraal ^c	2 mg oraal ^c	2 mg oraal ^c	Bij uitsluitend flesvoeding kan derde orale dosis worden weggelaten ^{a,b}
B1	Te vroeg geboren baby	Injectie			Evt. meerdere injecties bij blijvend verhoogd risico bloedingen
C1	Baby met extra risico op bloedingen	Injectie			Evt. meerdere injecties bij blijvend verhoogd risico bloedingen

^a Baby's die borstvoeding krijgen (en geen flesvoeding) en vitamine K via de mond kunnen meer doses vitamine K via de mond nodig hebben.

^b Baby's die flesvoeding krijgen en twee doses vitamine K via de mond, hebben wellicht niet meer doses nodig, omdat vitamine K aanwezig is in flesvoeding.

^c Orale dispensers zijn beschikbaar in de verpakking.

SmPC geeft nog aan dat er aanwijzingen zijn dat orale profylaxe ontoereikend is bij patiënten met een onderliggende cholestatische leverziekte en malabsorptie. Daarom wordt orale toediening van vitamine K niet aanbevolen voor deze groep patiënten.

- Mogelijke bijwerkingen

De bijsluiter vermeldt een aantal mogelijke bijwerkingen bij gebruik van Konakion MM. Soms heel specifiek voor een bepaalde toedieningsvorm of overdosering. Ook wordt verwezen naar het LAREB (zie paragraaf 8.3) voor melden van bijwerkingen.

	Klachten gemeld		
Te veel binnen-gekregen	Geelzucht, buikpijn, verstopping, zachte ontlasting, indruk kind voelt zich niet lekker, onrust, huiduitslag, veranderde werking lever (o.b.v. bloedtest)	Meerderheid bijwerkingen niet ernstig, verdwenen zonder behandeling	
Intra-veneuze toediening	Anafylactische shock (zeer ernstige overgevoeligheidsreactie)	Aantal gevallen bekend	

	Klachten gemeld		
Algemeen	Overgevoeligheid	Komt soms voor	Ongewoon effect bijv. zwelling in gezicht, huiduitslag, moeite ademen → arts waarschuwen
Injectie	Irritatie op plaats injectie		Soms ernstiger in vorm ontsteking, afname/afsterven weefsel ter plaatse

- Hoe moet het middel bewaard worden?
 - Niet in vriezer en onder 25 graden Celsius.
 - In oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
 - Niet gebruiken na exp. datum (laatste dag van de maand die wordt genoemd in desbetreffende jaar).
 - Alleen gebruiken als oplossing helder is.
- Inhoud van de verpakking en overige informatie?
Het product wordt geleverd in doosjes met vijf ampullen. Elke ampul bevat 0,3 ml injectievloeistof. Verpakking bevat dispensers voor orale toediening, geen materiaal voor injecteren.

8.2 Vitamine K-concentraat en fytomenadiondrank (FNA)

Zowel het vitamine K-concentraat als fytomenadiondrank zijn doorgeleverde bereidingen die door de apotheker naar eigen inzicht met of zonder recept kunnen worden verstrekt. De vitamine K-concentratie van beide middelen wordt anders weergegeven, namelijk 10 mg/ml voor fytomenadiondrank en 10 mg/g voor vitamine K-concentraat.

8.2.1 *Ingrediënten*

Beide middelen bevatten dezelfde ingrediënten, namelijk vitamine K₁ als werkzame stof en daarnaast de volgende hulpstoffen: arachideolie EP2, antioxidant (E306 = tocopherol) en Helianthi annui ol.raff. (zonnebloemolie).

Dit middel bevat olie en is daarom niet wateroplosbaar.

8.2.2 *Toedieningsweg*

Beide middelen kunnen alleen worden gebruikt voor orale toediening van vitamine K.

8.2.3 *Bijsluiterinformatie gebruik*

Vitamine K-concentraat en fytomenadiondrank worden door verschillende fabrikanten/apothekers gemaakt. Er zijn daarom waarschijnlijk verschillende bijsluiters beschikbaar, maar weinige daarvan zijn vrij in te zien via internet. In tegenstelling tot Konakion MM voor kinderen zijn deze producten niet uitsluitend bedoeld voor kinderen. Daarom is de bijsluiterinformatie ook niet toegespitst op het gebruik bij zuigelingen. Hieronder volgt een samenvatting van de bijsluiterinformatie relevant voor het gebruik bij kinderen.

In de bijsluiter van vitamine K-concentraat (Fagron) wordt het voorkomen van VKDB bij zuigelingen niet genoemd als toepassing.

Verder wordt vooral vermeld dat het strikt volgens de aanwijzingen van de arts gebruikt moet worden en dat bijwerkingen bij normaal gebruik niet te verwachten zijn, aangezien vitamine K ook door darmbacteriën wordt geproduceerd en in ons voedsel zit. Wel wordt vermeld dat er zelden overgevoeligheidsreacties voorkomen.

De bijsluiter van fytomenadiondrank (Bipharma) geeft twee toepassingen voor het gebruik [92]. Eén daarvan is een eenmalige startdosering bij neonaten en borstvoeding. Hierbij wordt ook vermeld dat het middel niet geschikt is voor de vervolgdoseringen vitamine K vanaf dag acht tot drie maanden bij borstgevoede zuigelingen en dat daarvoor een preparaat met lagere dosering gebruikt moet worden. Er staat niets vermeld over de dosering van het product, behalve dat het strikt gebruikt moet worden volgens het voorschrift van de arts. Er zijn volgens de bijsluiter geen ernstige of veel voorkomende bijwerkingen gemeld.

Bipharma geeft op haar website aan dat vitamine K-concentraat en fytomenadiondrank eigenlijk hetzelfde middel zijn, maar dat de één een voorkeur heeft voor het geven van druppels en de ander voor het geven van ml.

8.3 Bijwerkingen, overdosering en vergiftiging

Naast de informatie over bijwerkingen, overdosering en vergiftiging die in de bijsluiters staat vermeld (zie boven), zijn hier ook gegevens over bij het Bijwerkingencentrum LAREB en Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC).

In de LAREB-bijwerkingendatabank is de werkzame stof fytomenadion opgenomen en dus niet de afzonderlijke vitamine K-preparaten. In de onlineversie van deze databank staan de bijwerkingen niet apart weergegeven voor pasgeborenen en worden alleen geregistreerde geneesmiddelen en preparaten getoond. Navraag bij LAREB leverde een overzicht van alle meldingen van kinderen jonger dan een jaar [93].

In totaal zijn er zeven meldingen in de LAREB-bijwerkingendatabank (1994-2019) van kinderen jonger dan een jaar die betrekking hebben op vitamine K. Het ging hierbij om kinderen van een week tot twaalf weken oud, vier jongens en drie meisjes. Bij twee baby's ging het om mogelijke bijwerkingen na een vitamine K-injectie bij de geboorte, bij één gevolgd door orale toediening op dag zeven. Bij de baby met alleen een vitamine K-injectie ging het om uitslag, bij de andere baby om een heel scala aan effecten (oogontsteking, hyperhidrose (overmatig zweten), geelzucht, diarree, erytheem (huidontsteking), winderigheid, overgevoeligheid, luiersuitslag, verhoogde traanproductie). Voor de andere vijf baby's die vitamine K oraal hadden gekregen, werden de volgende mogelijke bijwerkingen geregistreerd: overgeven, huilen en rusteloosheid, buikpijn, uitslag, agitatie. Deze bijwerkingen traden niet op bij al deze kinderen.

LAREB geeft aan dat de databank bedoeld is om inzicht te krijgen in mogelijke bijwerkingen, maar dat het niet zeker is dat er ook een verband bestaat tussen de gemelde klacht en het geneesmiddel. Het is

een verdenking van de melder dat het geneesmiddel heeft bijgedragen aan de klachten.

Ook bij het NVIC zijn meldingen binnengekomen over vitamine K bij zuigelingen [94]. In de periode 2014-2018 zijn er 88 meldingen over kinderen tussen nul en drie maanden oud binnengekomen. Dit zijn meldingen waarover telefonisch contact is geweest met het NVIC, maar het gaat niet per definitie over een vergiftiging. Bovendien is er in Nederland geen meldplicht voor vergiftigingen, waardoor het NVIC geen compleet overzicht heeft. Van deze 88 meldingen ging het bij 84 gevallen om orale blootstelling en bij vier gevallen om blootstelling van het oog (2x oogirritatie). In de periode 2014-2018 waren er geen meldingen bij NVIC van parenterale blootstelling (bijvoorbeeld injectie).

Bij de meldingen over orale blootstelling was vaak het specifieke preparaat niet bekend, wel ging het in een aantal gevallen om de vrij verkrijgbare vitamine K-druppels voor baby's. In de meeste gevallen werd melding gemaakt van een dubbele en soms drievoudige dosis, maar op het moment van het telefonische contact waren er geen symptomen. NVIC verwacht bij deze doses zowel acuut als chronisch geen significante toxiciteit.

In 1992 hebben Golding *et al.* een studie gepubliceerd waarin een associatie werd gevonden tussen de IM-toediening van vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen en een verhoogde incidentie van kanker tijdens de kindertijd [95]. Dit is een studie die ook nu nog wordt aangehaald, bijvoorbeeld door groepen die kritisch staan tegenover prikken [96]. De studie van Golding *et al.* was voor sommige autoriteiten (mede) een reden om (tijdelijk) over te stappen naar orale profylaxe, zoals genoemd in Zurynski *et al.* [49]. Sinds het verschijnen van de publicatie van Golding *et al.* is dit verband ook door anderen onderzocht, maar er is door hen geen overtuigende associatie gevonden [97, 98]. In de Duitse richtlijn S2K 'Preventie van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij pasgeborenen' wordt gemeld dat deze latere studies het vermeende verband niet kunnen bevestigen of ontkrachten [18].

De *Scientific Committee on Food* (SCF; voorloper van de *European Food Safety Authority*, EFSA) (2003) heeft bij de afleiding van de aanvaardbare bovengrens van inname ook naar carcinogeniteit gekeken en concludeert ook dat het bewijs voor een associatie tussen het toedienen van vitamine K aan pasgeborenen en kanker in de kindertijd niet overtuigend is [99]. De reden hiervoor is dat epidemiologische studies uitgevoerd na Golding *et al.* 1992 de door hen gevonden associatie niet kunnen bevestigen [95].

Ook de mogelijke genotoxiciteit van vitamine K wordt in het rapport van SCF (2003) besproken. SCF concludeert dat de beperkt beschikbare gegevens het niet mogelijk maken om een goede evaluatie van de genotoxische potentie van vitamine K op gen- of chromosoomniveau te geven [99]. Door Golding *et al.* (1992) en in de Duitse richtlijn S2K 'Preventie van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij pasgeborenen' wordt de mogelijke genotoxiciteit genoemd [18, 95].

9 Vitamine K: zuigelingenvoeding en borstvoeding

De Gezondheidsraad maakt onderscheid in haar advies voor vitamine K-profylaxe tussen kinderen die borstvoeding krijgen en kinderen die zuigelingenvoeding krijgen [5]. Als reden hiervoor noemen zij dat onderzoek uitwijst dat het huidige regiem voor baby's die zuigelingenvoeding krijgen (1 mg vitamine K oraal vlak na de geboorte) voldoende bescherming biedt. Wel geeft de Gezondheidsraad aan dat dit niet geldt voor kinderen die gehydrolyseerde flesvoeding krijgen; voor hen wordt dan ook hetzelfde regiem als voor borstgevoede zuigelingen geadviseerd. In dit hoofdstuk gaan we in op de verschillen in vitamine K-gehalte tussen zuigelingenvoeding en borstvoeding, de prevalentie van het geven van borstvoeding dan wel zuigelingenvoeding in Nederland, het Nederlandse borstvoedingsbeleid en mogelijke redenen waarom zuigelingenvoeding voldoende bescherming biedt tegen VKDB.

9.1 Vitamine K-gehalte in zuigelingenvoeding

Er zijn verschillende soorten volledige zuigelingenvoeding (nul tot zes maanden, zowel standaard als hypoallergene varianten) op de Nederlandse markt. Op basis van de informatie op de verpakking blijkt dat deze flesvoeding 3-8,1 µg vitamine K per 100 ml voeding bevat. Deze hoeveelheden vallen allemaal binnen de wettelijk toegestane range van 1-25 µg (in de vorm fylochinon (K1)) per 100 kcal van de Europese wetgeving voor zuigelingenvoeding [100, 101]. Er zijn geen (wetenschappelijke) studies beschikbaar waaruit opgemaakt kan worden hoeveel flesvoeding Nederlandse zuigelingen drinken. De geadviseerde hoeveelheid wordt bepaald op basis van hun lichaamsgewicht. Op de verpakking van flesvoeding staan verschillende ranges van lichaamsgewicht vermeld met het daarbij behorende voedingsschema in ml. Als we hiervan uitgaan, ligt de vitamine K-inname van flesgevoede zuigelingen van nul tot zes maanden tussen 14 en 80 µg vitamine K per dag.

9.1.1 *Regelgeving vitamine K-gehalte in zuigelingenvoeding*

In aanloop naar vernieuwing van de Europese regelgeving voor volledige zuigelingenvoeding [100, 101], heeft EFSA in 2014 een advies uitgebracht over de samenstelling van volledige zuigelingenvoeding [102]. Ter onderbouwing van de minimum hoeveelheid vitamine K in volledige zuigelingenvoeding refereert EFSA aan een eerder advies van het EFSA Panel over Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) uit 2013 met behoeften aan voedingsstoffen [103]. Hierin werd geconcludeerd dat een vitamine K-inname van 5 microgram per dag voldoende was voor de meerderheid van de zuigelingen in de eerste zes maanden van hun leven. Hierbij is wel aangenomen dat de zuigelingen bij de geboorte vitamine K-profylaxe ontvangen zoals aanbevolen in verschillende EU-lidstaten. Voor deze 5 microgram per dag wordt weer verwezen naar een advies van de SCF uit 1993 waarin voedingsnormen worden vastgesteld [104]. Hoewel de SCF in dit rapport geen voedingsnorm voor vitamine K vaststelt, geeft ze wel aan dat een inname van 1 microgram vitamine K per kg lichaamsgewicht voldoende lijkt te zijn voor alle leeftijdsgroepen [104]. Vervolgens heeft EFSA een

gemiddeld lichaamsgewicht van 5 kg aangenomen voor kinderen van nul tot zes maanden, wat resulteert in het voorgestelde minimum van 5 microgram/dag [103]. Voor de minimum hoeveelheid vitamine K in volledige zuigelingenvoeding beredeneert EFSA dat bij een hoeveelheid van 5 microgram vitamine K per dag en een aangenomen gemiddelde consumptie van 500 kcal/d volledige zuigelingenvoeding voor zuigelingen tot zes maanden, een minimale hoeveelheid van 1 microgram vitamine K per 100 kcal vereist is [102].

Wat opvalt, is dat ondanks dat voor de meest recente wetgeving voor samenstelling van volledige zuigelingenvoeding wordt verwezen naar adviezen van SCF uit 1993, de voormalige Richtlijn 2006/141/EG nog een minimum gehalte vitamine K geeft van 4 microgram per 100 kcal volledige zuigelingenvoeding [105]. In een advies van SCF uit 2003 wordt voor volledige zuigelingenvoeding een vitamine K-gehalte aanbevolen binnen de range 4-20 microgram/100 kcal. Hierbij wordt vermeld dat de destijds gangbare hoeveelheden vitamine K in volledige zuigelingenvoeding van ≥ 4 microgram/100 kcal voldoende zijn om effectief te beschermen tegen vitamine K-deficiëntie [99]. Waarom is beslist voor verlaging van het minimumgehalte vitamine K in volledige zuigelingenvoeding is ons niet bekend. Het is ook niet bekend in hoeverre dit eventueel gevolgen kan hebben voor het voorkomen van late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij flesgevoede zuigelingen. Op dit moment ligt het gehalte vitamine K in volledige zuigelingenvoeding verkrijgbaar op de Nederlandse markt boven de 4 microgram/100 kcal.

Hoewel SCF in 2003 20 $\mu\text{g}/100$ kcal als maximum heeft voorgesteld, is een maximumwaarde van 25 $\mu\text{g}/100$ kcal in richtlijn 2006/141/EG opgenomen. Het is niet bekend waarom het advies van SCF niet is overgenomen. De maximumwaarde van 25 $\mu\text{g}/100$ kcal staat ook in de nieuwe richtlijn [100, 101]. EFSA (2014) geeft aan dat de maximumwaarden niet moeten worden gezien als een doel, maar als een veilige bovengrens die niet mag worden overschreden. Voor de maximale vitamine K-hoeveelheid in volledige zuigelingenvoeding geeft EFSA aan dat deze, net als de maximum hoeveelheden voor andere voedingsstoffen, over het algemeen zijn bepaald door 3-5x de minimale hoeveelheid te nemen en dat deze waarden niet zozeer zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs voor nadelige gezondheidseffecten, omdat deze informatie over het algemeen ontbreekt voor deze leeftijdsgroep [99, 105-107]. Codex standaard 72 geeft als maximum een '*guidance level*' van 27 $\mu\text{g}/100$ kcal; er staat niet toegelicht waar dit op is gebaseerd. EFSA kent geen rapporten van nadelige gezondheidseffecten door gebruik van volledige zuigelingenvoeding die voldoen aan de richtlijnen van 2006/141/EC, maar er zijn ook geen studies beschikbaar hierover.

9.2 Vitamine K-gehalte in borstvoeding

Uit wetenschappelijke literatuur is bekend dat borstvoeding een lage concentratie vitamine K heeft. Er zijn echter weinig recente gegevens hoe hoog het gehalte is en of dit geassocieerd is met bijvoorbeeld voedingsgewoonten.

De vitamine K-concentratie die van nature in moedermelk zit, gemeten in verschillende studies, varieert tussen 0,06 en 0,92 microgram per

100 ml (Tabel 9.2). Behalve vitamine K₁ bevat moedermelk ook vitamine K₂ (voornamelijk MK-4, menaquinone-4) [108-110]. Ter vergelijking, zuigelingenvoeding bevat omgerekend 3-8,8 microgram vitamine K per 100 ml. Het vitamine K-gehalte van koemelk ligt tussen 0 (magere melk) en 2,5 (karnemelk) microgram per 100 g [111]. Het vitamine K-gehalte van volle melk is 1,4 microgram/100 ml 0,7 microgram/100 ml bij halfvolle melk en 0 bij magere melk. Voor karnemelk (2,5 microgram/100 ml) bestaat het vitamine K-gehalte uitsluitend uit vitamine K₂, voor de overige soorten melk bestaat dit uit een mengsel van vitamine K₁ en K₂. Ter vergelijking: magere, halfvolle en volle yoghurt bevatten respectievelijk 0,1, 0,7 en 1,3 µg vitamine K/100 ml, waarvan een groot deel vitamine K₂ is. Bacteriën worden bij producten als karnemelk, yoghurt en kaas gebruikt voor fermentatie. Dit verklaart hogere gehalten aan vitamine K₂ in deze producten [112]. Het verschil in het gebruik van verschillende bacteriestammen bij karnemelk en yoghurt kan verklaren waarom het vitamine K₂-gehalte hoger ligt bij karnemelk vergeleken met yoghurt. De vitamine K₁-gehalten zoals vermeld in NEVO-online 2016 zijn geanalyseerd, met uitzondering van halfvolle melk, en de vitamine K₂-gehalten zijn berekend vanuit de afzonderlijk geanalyseerde menachiononen (lopend van menachion-4 tot menachion-10).

Het vitamine K-gehalte van moedermelk varieert van vrouw tot vrouw, maar ook van dag tot dag. Er zijn aanwijzingen dat de achtermelk (moedermelk die meer aan het eind van de borstvoeding uit de borst komt) een hogere vitamine K₁-concentratie bevat dan de voormelk [113]. Daarnaast suggereert een studie dat de vitamine K₁-concentratie in de eerste dagen na de geboorte daalt, om daarna min of meer constant te blijven [113], terwijl een andere studie dit effect niet laat zien [110].

Vitamine K-suppletie bij de moeder lijkt geassocieerd met een hogere vitamine K₁-concentratie in moedermelk, maar er is vrij grote variatie in de mate van verhoging tussen vrouwen [110, 114]. Het beoogde resultaat van de suppletie verschilt dus van vrouw tot vrouw en lijkt daarmee niet betrouwbaar voor het verhogen van de vitamine K-inname van de zuigeling.

Tabel 9.2. Overzicht van gehalte vitamine K₁ (microgram per 100 ml) in moedermelk op basis van literatuuronderzoek in Pubmed en Lactmed.

Bron	Gemiddelde vitamine K ₁ (µg/100ml)	Gemiddelde vitamine K ₁ colostrum ¹ (µg/100ml)	Gemiddelde vitamine K ₁ rijpe melk ² (µg/100ml)	Jaartal data-verzameling	N	Land data-verzameling
Haroon et al. 1982 [115]	-	0,21 (range: 0,11-0,65)	0,23 (range: 0,07-0,42)	Voor 1982 ³	20 (rijpe melk) 9 (colostrum)	Verenigd Koninkrijk ⁴
Motohara et al. 1984 [116] overgenomen uit Greer et al. 1999 [117]	-	-	0,38	jan. 1982-juni 1983	337	Japan
Fournier et al. 1987 [118] overgenomen uit Greer et al. 1999 [117]	-	0,52	0,92 (8 dagen-2 maanden)	Voor 1987 ³	10	Onbekend
Canfield et al. 1988 [119] overgenomen uit Greer et al. 1999 [117]	-	0,09	0,16	Voor 1988 ³	3 (colostrum) 5 (rijpe melk)	VS ⁴
Canfield et al. 1990 [120]	0,3	-	-	Voor 1990 ³	7-15	VS ⁴
Von Kries et al. 1987 [113]	-	0,18 (1-5 dagen)	0,12 (8-36 dagen)	Voor 1987 ³	9	Duitsland
Greer et al. 1991 [121]	-	0,06 (colostrum)	0,09 (8 dagen-2 maanden)	Voor 1991 ³	10-23	VS
Lambert et al. 1992 [122]	0,12	-	-	Voor 1992 ³	126 (samples)	België
Pietschnig et al. 1993 [123]	-	0,14 (5 dagen)	0,17 (26 dagen) 0,18 (88 dagen)	Voor 1993 ³	20	Oostenrijk
Thijssen et al. 2002 [110]	-	5,51 nmol/L (dag 4) 4,37 nmol/L (dag 8)	4,87 nmol/L (dag 16) 4,80 nmol/L (dag 19)	sept. 1998-aug. 1999	8	NL

Bron	Gemiddelde vitamine K ₁ (µg/100ml)	Gemiddelde vitamine K ₁ colostrum ¹ (µg/100ml)	Gemiddelde vitamine K ₁ rijpe melk ² (µg/100ml)	Jaartal data-verzameling	N	Land data-verzameling
Greer et al. 2004 en Kojima et al. 2004 [108, 109]	0,28	-	-	dec. 1998-sept. 1999	834	Japan

¹moedermelk van de eerste dagen na de geboorte [124]

²moedermelk vanaf ongeveer twee weken na de geboorte [124]

³jaartal niet vermeld in het artikel; gebaseerd op publicatiedatum van artikel

⁴land van dataverzameling niet vermeld in het artikel; gebaseerd op land van auteurs

9.3 **Borstvoedingsbeleid in Nederland**

De WHO adviseert moeders om hun kind de eerste zes maanden uitsluitend borstvoeding te geven voor een optimale groei, ontwikkeling en gezondheid en vervolgens door te gaan met borstvoeding tot het kind twee jaar is [125, 126]. Omdat in Nederland de meeste vrouwen minder dan zes maanden uitsluitend borstvoeding aan hun kind geven, ligt de focus bij de voorlichting op zo lang mogelijk doorgaan met borstvoeding (elke week telt) [127]. Het streefdoel is hierbij zes maanden.

Het doel van de internationale code van de WHO 'voor het op de markt brengen van vervangingsmiddelen voor moedermelk' [128] is het beschermen en bevorderen van borstvoeding en het waarborgen van juist gebruik van moedermelk vervangende voedingsmiddelen, waarbij de focus vooral ligt op voorlichting en marketing en daarmee samenhangende activiteiten. In artikel 7 wordt ook vermeld dat zorgverleners het geven van borstvoeding dienen aan te moedigen en te beschermen. Hoewel ook hier de focus ligt op borstvoeding versus zuigelingenvoeding, kan dit ook breder worden getrokken naar andere mogelijke belemmeringen.

In september 2019 is de campagne 'Borstvoeding werkt!' door staatssecretaris Blokhuis van VWS gelanceerd [129]. Deze campagne richt zich op werkgevers om bij te dragen aan de gezondheid van de werknemers en hun baby, door borstvoeding te ondersteunen. De campagne haakt in op de belemmering van weer gaan werken versus het blijven geven van borstvoeding. In 2009 heeft het Voedingscentrum het beeldmerk 'Voeden kan hier' gemaakt, waarmee bedrijven en openbare instellingen kunnen aangeven dat je als moeder welkom bent om je kind de borst te geven [130].

De NVK (zie ook hoofdstuk 5) noemt deze WHO-code, omdat zij vermoeden dat het maken van onderscheid tussen IM en orale toediening van vitamine K-profylaxe op basis van type voeding dat het kind krijgt hier tegenin gaat. Het is mogelijk dat meer ouders met zuigelingenvoeding gaan starten zodat hun kind geen injectie hoeft, maar ook dat ouders die wel kiezen voor borstvoeding een IM-toediening gaan weigeren. Zoals vermeld in hoofdstuk 3 is er geen ander land waarbij onderscheid gemaakt wordt op basis van type voeding dat de baby krijgt, behalve voor de derde orale dosis bij een oraal beleid.

9.4 **Prevalentie van het geven van borstvoeding**

Sinds 2000 heeft TNO zes peilingen 'melkvoeding van zuigelingen' uitgevoerd [131, 132]. De laatste peiling is uitgevoerd in 2015 en hieruit blijkt dat bij de geboorte circa 80 procent van de kinderen borstvoeding krijgt en dus bij 20 procent met zuigelingenvoeding wordt gestart.

In de periode na de geboorte tot zes maanden neemt het aantal kinderen dat exclusief borstvoeding krijgt af tot circa 40 procent. Dit is een geleidelijke afname over de weken/maanden na de geboorte. De mediane duur van het exclusief geven van borstvoeding is acht weken. Vanaf week één tot en met zes maanden blijft het aantal kinderen dat een combinatie van borstvoeding en zuigelingenvoeding krijgt vrij constant (11-13 procent). Het percentage kinderen dat uitsluitend

zuigelingenvoeding krijgt, neemt geleidelijk toe vanaf de geboorte (20 procent) tot een leeftijd van zes maanden (circa 50 procent).

Er is een verschil in de prevalentie van het geven van borstvoeding tussen opleidingsniveau van de vrouwen. Vrouwen met een hoge opleiding starten vaker met het geven van borstvoeding (circa 90 procent) in vergelijking met vrouwen met een middelbare (circa 80 procent) of lage opleiding (circa 70 procent). De trend in daling van het aantal kinderen dat exclusieve borstvoeding krijgt, is wel gelijk tussen de verschillende opleidingsniveaus. Het verschil in prevalentie tussen de opleidingsniveaus blijft daardoor gehandhaafd vanaf de geboorte tot vijf maanden (bij zes maanden was de groep met laagopgeleiden te klein om dit te bestuderen).

Over de jaren 2001-2015 heen is het percentage vrouwen dat start met borstvoeding bij de geboorte min of meer gelijk gebleven (74-81 procent). Wel lijkt de dalende trend met de leeftijd van het kind minder steil te verlopen in 2015 ten opzichte van de eerdere peilingen (2001-2010). Dit wil zeggen dat in 2015 meer kinderen gedurende langere tijd exclusief borstvoeding kregen in vergelijking met de eerdere jaren.

In eerdere peilingen was er een verband tussen de certificering van de zorgverlener en het starten en de duur van het geven van borstvoeding. In 2015 was dit verband niet meer aanwezig.

Hoewel er naast deze peiling verschillende studies en cohorten in Nederland zijn waar gegevens worden verzameld over de voedingsinname en -gewoonten van jonge kinderen [28], zijn er geen gegevens over de prevalentie van het geven van borstvoeding in Nederland bij ons bekend die recentier verzameld zijn dan de TNO-'peiling melkvoeding zuigelingen' uit 2015.

9.4.1 *Redenen om te starten of te stoppen met het geven van borstvoeding*
In een aantal melkvoedingpeilingen heeft TNO ook nagevraagd wat de reden was om te starten of te stoppen met het geven van borstvoeding [131]. De meest genoemde reden om te starten met borstvoeding was 'borstvoeding is gezonder'.

Redenen om te stoppen met het geven van borstvoeding varieerden over de weken/maanden. Zo was de reden 'te weinig melk' de voornaamste reden om te stoppen in week 1-2, week 2-4 en maand 2-4, en was dit de tweede reden om te stoppen in maand 5-6. De combinatie met werk werd als tweede genoemd in maand 2-4 en als voornaamste reden in maand 5-6. Andere redenen die werden genoemd waren: pijnlijk, vermoeiend, aanleggen moeilijk, medische redenen, te veel melk of baby weigert de borst, en meer vrijheid voor de moeder.

9.5 **Waarom beschermt zuigelingenvoeding beter tegen VKDB dan borstvoeding?**

De Gezondheidsraad verwijst in haar advies uit 2017 naar een studie van Van Hasselt *et al.* (2008) ter onderbouwing van de aanname dat het huidige in Nederland geldende regiem voor baby's die zuigelingenvoeding krijgen (1 mg vitamine K oraal vlak na de geboorte) voldoende beschermt. Van Hasselt *et al.* (2008) vergelijkt het vitamine K-

profylaxeregim van Nederland en Denemarken bij een (relatief kleine) groep kinderen met verhoogd risico op VKDB, namelijk kinderen met galgangatresie. In vergelijking met de baby's die zuigelingenvoeding kregen, hadden de baby's die exclusieve borstvoeding kregen een hoger risico op VKDB. Dit wil niet zeggen dat baby's die zuigelingenvoeding krijgen geen risico hebben op VKDB, maar het kwam minder vaak voor. In deze studie had één baby van de 93 die zuigelingenvoeding kregen een VKDB gekregen; hierbij zijn de Nederlandse en Deense kinderen samengenomen.

Het is niet duidelijk waarom zuigelingenvoeding in combinatie met een enkele orale dosis vitamine K vlak na de geboorte VKDB grotendeels kan voorkomen. In het Gezondheidsraadadvies uit 2010 'briefadvies over vitamine K-suppletie bij zuigelingen' wordt hierover gespeculeerd. Een reden die genoemd wordt is dat baby's die zuigelingenvoeding krijgen meer vitamine K binnenkrijgen, namelijk 50 µg in plaats van de destijds gangbare profylaxe van 25 µg/d voor borstgevoede baby's. En dat die hogere hoeveelheid vitamine K verspreid over de dag wordt geconsumeerd. Maar ook het huidige profylaxeregim met vervolgdoses van 150 µg vitamine K per dag lijkt niet veel beter te werken dan de eerdere dosering van 25 µg per dag, in ieder geval voor de risicogroep met een verstoorde vetabsorptie [3]. Dit suggereert dat het voordeel van zuigelingenvoeding niet alleen gerelateerd is aan een hogere dosis vitamine K.

Een andere mogelijke reden die door de Gezondheidsraad wordt genoemd is een betere biobeschikbaarheid van vitamine K in zuigelingenvoeding in vergelijking met een supplement, mogelijk door een langere darmassage van zuigelingenvoeding (gebaseerd op Tunc *et al.* (2008)[133]), of doordat vitamine K-suppletie niet tegelijk met voeding wordt gegeven. Shearer *et al.* (2009) geeft aan dat de therapietrouw onbekend is in landen waar een dagelijkse orale vitamine K-toediening werd/wordt aanbevolen [134]. En dat het ook niet bekend is of de suppletie op een lege maag wordt gegeven. Aangezien vitamine K een vetoplosbaar vitamine is, wordt het beter opgenomen als het tegelijkertijd wordt ingenomen met voedsel dat de afgifte van galzouten stimuleert. Hierdoor is het moeilijk om goed te beoordelen of en waarom deze regimens minder effectief zijn. In het nieuwe advies uit 2017 adviseert de Gezondheidsraad specifiek om eventuele orale vitamine K-profylaxe samen met voeding te geven.

Een andere onduidelijkheid is hoeveel vitamine K er daadwerkelijk in een supplement zit. Geneesmiddelen zijn strikter gereguleerd dan supplementen. Voor vitamine K is het niet duidelijk in hoeverre het gehalte afwijkt van wat er op het etiket staat. Voor vitamine D-supplementen is dit wel onderzocht en zijn er grote afwijkingen te zien [135].

Als derde mogelijke reden noemt de Gezondheidsraad een grotere aanmaak van vitamine K₂ door darmbacteriën bij baby's die zuigelingenvoeding krijgen in vergelijking met baby's die borstvoeding krijgen. Als een kind met moedermelk wordt gevoed, zorgt dit voor een darmflora die wordt gedomineerd door *Bifidobacterium* en *Lactobacillus* die geen vitamine K produceren. Bij baby's die flesvoeding krijgen,

bestaat de darmflora vooral uit *Bacteroides* (inclusief *Escherichia*); deze bacteriën produceren wel vitamine K. De darmflora van borstgevoede kinderen lijkt te beschermen tegen diarree, maar helpt niet om extra vitamine K op te nemen [54, 136, 137].

Baby's uit een risicogroep (cholestatische geelzucht door galgangatresie of alfa-1-antitrypsinetekort) die hypoallergene zuigelingenvoeding kregen, hadden een hoger risico op vitamine K-deficiëntie [138]. Op basis van deze resultaten heeft de Gezondheidsraad in haar advies uit 2017 aangegeven dat voor deze baby's hetzelfde advies geldt als voor borstgevoede zuigelingen.

10 Kosteneffectiviteit vitamine K-profylaxe

Om de voor- en nadelen van de verschillende opties voor het toedienen van vitamine K aan pasgeborenen af te wegen, kunnen ook de kosten worden meegenomen. In dit hoofdstuk wordt de literatuur besproken met onderzoek op dit gebied. Hierna wordt op een exploratieve manier geschat hoe kosteneffectief de verschillende opties in Nederland zullen zijn, op basis van geboortecijfers, gegevens over borst- of flesvoeding en de incidentie van VKDB.

10.1 Internationale literatuur

Er is gezocht naar artikelen waarin onderzoek is gedaan naar de kosteneffectiviteit van vitamine K-profylaxe. Dit kon zowel orale toediening als intramusculaire (IM) toediening zijn. Over dit onderwerp is weinig gepubliceerd en de context van de gepubliceerde onderzoeken is niet altijd met de Nederlandse context vergelijkbaar. De zoektocht leverde uiteindelijk vier bruikbare artikelen op die hieronder beschreven zijn. Alle zoektermen zijn te vinden in Bijlage 8.

In Tasjkent, Oezbekistan is in 2014 onderzoek gedaan naar de kosten van vitamine K-profylaxe en het behandelen van VKDB bij pasgeborenen, aangezien daar nog geen vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen ingevoerd was [139]. In dat jaar werden er 42.225 kinderen geboren in Tasjkent, met een incidentiecijfer voor VKDB van 478/100.000 (202 kinderen). In de studie werden de kosten van vitamine K-profylaxe geschat op \$ 1,24 per kind (intramusculair, 0,5 mg voor baby's lichter dan 1.500 g en 1,0 mg voor baby's zwaarder dan 1.500 g). De behandeling van een kind met VKDB dat niet geopereerd werd, werd geschat op \$ 285. De behandeling van een kind dat wel geopereerd werd, werd geschat op \$ 365. In totaal kost de behandeling van 202 kinderen met VKDB in Tasjkent \$ 64.603 en de vitamine K-profylaxe voor 42.225 kinderen \$ 52.325. Deze resultaten geven aan dat naast een besparing van ruim \$ 12.000, de incidentie verlaagd kan worden van 478/100.000 naar 12-16/100.000 (uitgaande van 97 procent effectiviteit).

In 1998 is er onderzoek gedaan om de ziektelast van VKDB bij pasgeborenen in ontwikkelingslanden te schatten op basis van data uit verschillende ontwikkelde landen [140]. Deze ziektelast wordt uitgedrukt in '*Disability-Adjusted Life-Years*' (DALY's). Deze DALY kwantificeert gezondheidsverlies en is opgebouwd uit twee componenten: de jaren geleefd met ziekte en de jaren verloren door vroegtijdige sterfte. Met data uit Duitsland en Nieuw-Zeeland zijn de kosten van vitamine K-profylaxe geschat. In Duitsland werd één IM-dosis geschat op \$ 1,00 (inclusief de vitamine, injectiespuit en naald) en \$ 0,06 per orale dosis (exclusief toedieningskosten). In Nieuw-Zeeland zijn de kosten voor IM-toediening geschat op \$ 1,13 per dosis en \$ 0,34 per orale dosis. In de studie is berekend dat het vermijden van 1 DALY (dus één verloren levensjaar door ziekte of sterfte) \$ 533 kost in de lage incidentiesituatie (7/100.000), \$ 133 in de gemiddelde incidentiesituatie (28/100.000) en \$ 52 in de hoge incidentiesituatie (72/100.000). Volgens de WHO en

Wereldbank is een interventie kosteneffectief als die minder kost dan driemaal het Bruto Nationaal Product (BNP) per hoofd van de bevolking. Een interventie is zeer kosteneffectief als die minder kost dan eenmaal het BNP per hoofd van de bevolking. Omdat het BNP in vrijwel alle landen hoger ligt dan 533 dollar per hoofd van de bevolking, kunnen we hieruit concluderen dat het in de meeste landen kosteneffectief is om ziekte last door VKDB te voorkomen door middel van vitamine K-profylaxe.

Van 1995-1999 is onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van vitamine K-profylaxe in Hanoi, Vietnam, waarbij het voorkomen van hersenbloedingen bij kinderen voor het eerst onderzocht is [141]. Zeven ziekenhuizen deden mee, waarvan enkel in één ziekenhuis op moment van onderzoek in 1998 en 1999 vitamine K-profylaxe gegeven werd door middel van 1 mg IM of 2 mg oraal. Incidentie van hersenbloedingen was 116/100.00 (exclusief ziekenhuis waar profylaxe gegeven wordt) en 108/100.000 (inclusief ziekenhuis waar profylaxe gegeven wordt). De profylaxe (inclusief spuit en naald) werd geschat op \$ 0,75-\$ 1,25 per kind, rekening houdend met eventuele indirecte kosten en onzekerheden. Kosten per vermeden DALY werden geschat op \$ 87, wat volgens de Wereldbank als kosteneffectief gezien wordt.

Brown *et al.* hebben in 1989 aangegeven dat de kosten van elk leven dat bespaard kan worden door een oraal programma tussen de \$ 4500 en \$ 11.000 zijn voor IM-profylaxe, terwijl de QALEY (*Quality Adjusted Life Expectancy Years*) hoger wordt. In vergelijking met de onderzoeken die hierboven geciteerd zijn, wordt hier dus een bedrag genoemd dat voor een heel leven geldt, en niet voor een jaar. Brown en collega's noemen de verhoging van QALEY klein, maar wel de moeite waard [142].

Hoewel deze resultaten niet recent of niet representatief zijn voor Nederland, lijkt het er toch op dat vitamine K-profylaxe zeer kosteneffectief is voor het voorkomen van VKDB. Kosten voor de profylaxe zijn laag, en hoge kosten voor de behandeling van de bloedingen kunnen daarmee voorkomen worden, terwijl incidentiecijfers verlaagd kunnen worden. In deze studies wordt enkel gesproken over de kosteneffectiviteit van het kortetermijneffect van VKDB, namelijk het voorkomen van de kosten van de behandeling van VKDB. Kinderen kunnen na de behandeling nog problemen ervaren van de bloeding en daar hun leven lang nog voor in behandeling moeten zijn. Gedacht kan worden aan langetermijnevolgen van intracraniële bloedingen. Deze kosten kunnen ook nog bespaard worden door vitamine K-profylaxe en zijn in de geciteerde studies niet meegenomen.

10.2 Nederland

Ondanks dat er voor Nederland nog geen kosteneffectiviteitsanalyse gedaan is, kunnen kosten voor de vitamine K-profylaxe bij kinderen wel geschat worden. Door middel van een vragenlijst uitgezet bij zorgprofessionals zijn de kosten voor de vitamine K-profylaxe te schatten. De Gezondheidsraad heeft al schattingen gemaakt van de incidentie VKDB onder het huidige en het mogelijke nieuwe beleid [143]. Daarnaast hebben Löwensteyn *et al.* van 2014-2016 de incidentie van late VKDB onderzocht in Nederland en van 2011-2015 de incidentie van late intracraniële VKDB onderzocht [48].

10.2.1 *Geboorten in Nederland*

In Nederland waren er in 2015 170.510 geboorten [1]. Uit onderzoek blijkt dat 80 procent van de vrouwen start met borstvoeding (n=136.408) en 20 procent start met flesvoeding (n=34.102) [144].

10.2.2 *Schatting incidentie*

De Gezondheidsraad heeft voor het huidige en het geadviseerde beleid een schatting gemaakt van de incidentie late VKDB. Hiervoor hebben zij gebruikgemaakt van studies die de incidentie in Nederland schatten voor de algehele populatie [48] en specifiek bij kinderen met galgangatresie [3], die een hoger risico lopen op VKDB. Deze studies zijn met verschillende onderzoeksmethoden uitgevoerd en geven gezamenlijk een orde van grootte van de incidentie. De studie uitgevoerd bij galgangatresiepatiënten geeft een hogere incidentie dan de studie die naar de algemene bevolking heeft gekeken. Dit is onlogisch. Waarschijnlijk worden deze verschillen onder andere veroorzaakt door verschillen in de onderzoeksmethode.

Schatting aantal te voorkomen gevallen van late VKDB op basis van gegevens bij zuigelingen met galgangatresie (risicogroep) [3]

Onder het huidige beleid komen er na schatting in Nederland 5,8 gevallen van late VKDB (waaronder 1,8 hersenbloedingen) voor binnen de risicogroep van galgangatresiepatiënten; dit is een incidentie van 4,3/100.000. Met het nieuwe voorstel van 1 mg IM wordt geschat dat er jaarlijks 0,3 gevallen van late VKDB zullen voorkomen en nul gevallen van hersenbloedingen. Er lijken dus 5,5 late VKDB per jaar te voorkomen in deze risicogroep wanneer er wordt overgegaan op 1 mg IM. Dit is inclusief het potentieel voorkomen van 1,8 VKDB in de hersenen per jaar.

Schatting aantal te voorkomen gevallen van late VKDB in de algehele populatie op basis van surveillancegegevens [48]

Naar schatting komen er in het huidige beleid jaarlijks 3,06 gevallen van late VKDB voor (inclusief hersenbloedingen). Dit is een incidentie van 1,8/100.000 geboorten. Bij een door de GR geadviseerd beleid van 1 mg IM voor alle borstgevoede kinderen, met een oraal alternatief voor kinderen waarvan de ouders liever geen injectie voor hun pasgeborenen willen, kan deze incidentie verlaagd worden naar 0,52/100.000 (0,89 gevallen per jaar). Onder het geadviseerde beleid zouden er 2,17 gevallen van late VKDB te voorkomen zijn. Met een beleid van 3x 2 mg oraal kan de incidentie onder het huidige beleid verlaagd worden naar 0,92/100.000.

10.2.3 *Kosten van vitamine K-profylaxe in het huidige en geadviseerde beleid in Nederland*

In Tabel 10.1 zijn de kosten van diverse vormen van vitamine K-profylaxe per kind en voor de gehele bevolking in Nederland geschat voor drie verschillende vormen van beleid, namelijk het huidige beleid, het geadviseerde beleid door de GR en het beleid zoals dit internationaal voornamelijk gevoerd wordt (alle kinderen, ongeacht de voeding een IM-injectie). Deze berekeningen zijn gebaseerd op de geboortecijfers uit 2015 en de volgende gegevens en aannamen:

- Eerste orale toediening kost verloskundige € 59 per jaar voor de aanschaf van vitamine K in vloeibare vorm, in het huidige regiem (4x € 14,75 vanwege drie maanden houdbaarheid; KNOV). Een

verloskundige begeleidt 105 zuigelingen per jaar [145]. In het huidige regiem kost één dosering dus € 59/105 kinderen = € 0,56 per kind voor 1 mg oraal.

- Binnen het geadviseerde regiem van de GR (en het volledige IM-regiem) wordt een alternatieve profylaxe van driemaal 2 mg vitamine K in micellaire vorm geadviseerd. Deze stof is beschikbaar in Nederland onder de merknaam Konakion. Deze vloeistof is beschikbaar per 2 mg en kost € 1,68 per toediening. De kosten hiervoor bedragen $3 \times € 1,68 = € 5,04$ per kind.
- Er wordt aangenomen dat flesgevoede kinderen onder het geadviseerde regiem hetzelfde vitamine K-preparaat toegediend krijgen als onder het huidige regiem.
- Een flesje commercieel verkrijgbaar vitamine K voor zuigelingen kost € 3,09 voor 10 ml huismerk en € 7,99 voor 10 ml A-merk voor de ouders. Aangezien het niet zeker is of één flesje genoeg is voor één baby twaalf weken lang, wordt er in de berekening gerekend met zowel $1 \times € 3,09$ (één flesje huismerk is voldoende voor één baby) als $2 \times € 7,99$ (twee flesjes A-merk zijn nodig voor één baby).
- Voor de IM-toediening is fytomenadion (werkzame stof van vitamine K-profylaxe) beschikbaar in Nederland onder de merknaam Konakion. Deze vloeistof is beschikbaar per 2 mg en kost € 1,68 per injectie. In het geadviseerde beleid is 1 mg nodig, wat betekent dat de kosten lager zullen uitvallen, wanneer de overheid bij het doorzetten van het door de GR geadviseerde beleid de stof ook grootschalig gaat inkopen. Voor de berekeningen in dit hoofdstuk zal er gerekend worden met de prijs van 2 mg. De kosten voor de IM-naald en toebehoren (ontsmetten, watje, alcohol, naaldcontainer) worden geschat op € 0,25 per kind, dus totaal ($€ 1,68 + € 0,25 =$) € 1,93 per kind. Voor het geven van de IM-injectie wordt aangenomen dat dit de verloskundige ten hoogste 5 minuten extra tijd zal kosten ten opzichte van het huidige beleid, voor voorbereiding van de injectie, extra voorlichting en geruststelling van de ouders die een injectie met zich meebrengt en de nazorg voor het kind. Een verloskundige krijgt een vast bedrag per bevalling. Het kan dus zijn dat de verloskundige tijd vindt om binnen deze normtijd 5 minuten vrij te maken voor het toedienen van de profylaxe. Wanneer dit niet mogelijk is, zijn de loonkosten van een verloskundige te berekenen als € 58,80/uur, dus 5 minuten kosten € 4,90 [146]. Dit komt neer op een prijs van ($€ 4,90 + € 1,68 + € 0,25 =$) € 6,83 per kind. De injectie zal gekoeld meegenomen moeten worden door de verloskundige. Hoe dit in het geadviseerde beleid geregeld zal worden is nog niet bekend, en de eventuele kosten hiervan zijn dus nog niet meegenomen in de berekeningen.
- Het invoeren van nieuw beleid vereist scholing van de zorgprofessional (geschat wordt een halfuur in de vorm van een *E-learning*-module), voorlichting tijdens de zwangerschap over het nieuwe beleid en nieuw voorlichtingsmateriaal voor de ouders. Deze kosten zijn niet meegenomen in de berekening in dit rapport, maar zullen wel meespelen bij het invoeren van een nieuw beleid.

- In de berekeningen wordt aangenomen dat 80 procent van de kinderen start met borstvoeding en 20 procent met flesvoeding, gebaseerd op onderzoek van het TNO [144]. Welk percentage van de kinderen gehydrolyseerde flesvoeding krijgt, is niet bekend. Verwacht wordt dat er niet direct gestart zal worden met gehydrolyseerde voeding en dat een deel van de flesgevoede kinderen later zal overstappen op gehydrolyseerde voeding. Er zal worden gerekend met 15, 25 en 35 procent overstap. Verder wordt er aangenomen dat er niet overgestapt zal worden van borst- naar flesvoeding binnen drie maanden.
- Voor de berekeningen in dit rapport wordt aangenomen dat de weigering van de IM-injectie 3,4% is binnen de borstgevoede zuigelingen bij het geadviseerde beleid, en 3,4% bij alle zuigelingen in het buitenlandse beleid. Dit is gebaseerd op studies uit Amerika, Canada en Nieuw-Zeeland (zie hoofdstuk 7). Er wordt aangenomen dat deze ouders kiezen voor het alternatieve beleid. Dit zal dus gaan om 136.408 (aantal zuigelingen dat borstvoeding krijgt) $\times 3,4\% = 4.638$ zuigelingen dat het alternatieve beleid zal volgen binnen het geadviseerde regiem en 170.510 (totaal aantal zuigelingen) $\times 3,4\% = 5.797$ zuigelingen binnen het volledige IM-regiem. Het is niet bekend hoeveel ouders de vitamine K-profylaxe binnen het huidige regiem weigeren. Aangenomen wordt dat alle ouders de vitamine K-profylaxe toestaan binnen het huidige regiem.

Tabel 10.1. Schatting van de kosten van vitamine K-profylaxe in Nederland in 2015 voor het huidige, het geadviseerde, een volledig IM en een volledig oraal regiem.

				KOSTEN/KIND	KOSTEN / AANTAL KINDEREN IN DIE GROEP / JAAR
Huidig regiem Optie A (2011-heden)	Na de geboorte	8 dagen tot 3 maanden			
Borstgevoede zuigeling	1 mg oraal	-		€ 0,56	€ 0,56 x 136.408 = € 76.388,48
	-	150 µg/dag		€ 3,09 (1 flesje huiskmerk)	€ 3,09 x 136.408 = € 421.500,72
				€ 15,98 (2 flesjes A-merk)	€ 15,98 x 136.408 = € 2.179.799,84
Flesgevoede zuigeling	1 mg oraal	-		€ 0,56	€ 0,56 x 34.102 = € 19.097,12
TOTAAL:					1 flesje huiskmerk: € 76.388,48 + € 421.500,72 + € 19.097,12 = € 516.986,32
					2 flesjes A-merk: € 76.388,48 + € 2.179.799,84 + € 19.097,12 = € 2.275.285,44
Geadviseerd regiem GR 2017 - Optie B	Na de geboorte	4-6 dagen	4-6 weken		
Borstgevoede zuigeling (voorkeur) (80%*96,6%)	1 mg intramusculair	-	-	€ 1,93 (excl. extra tijd verloskundige)	€ 1,93 x 131.770 = € 254.316,10
				€ 6,83 (incl. extra tijd verloskundige)	€ 6,83 x 131.770 = € 899.989,10

				KOSTEN/KIND	KOSTEN / AANTAL KINDEREN IN DIE GROEP / JAAR
Borstgevoede zuigeling (alternatief) (80%* 3,4%)	2 mg oraal	2 mg oraal ^a	2 mg oraal ^a	3x 1,68 = € 5,04	€ 5,04 x 4.638 = € 23.375,52
Flesgevoede zuigeling (20%)	1 mg oraal	-	-	€ 0,56	€ 0,56 x 34.102 = € 19.097,12
Kinderen (borst- of flesgevoed) die binnen 4-6 weken overstappen op gehydrolyseerde voeding (die geen intramusculaire vitamine K-profylaxe hebben gehad)	-	2 mg oraal ^b	2 mg oraal ^b	2x 1,68 = € 3,36	15% overstap € 3,36 x 5.115,3 = € 17.187,41
					25% overstap € 3,36 x 8525,5 = € 28.645,68
					35% overstap € 3,36 x 11.935,7 = € 40.103,95
TOTAAL:					Excl. extra tijd verloskundige en 15% overstap: € 254.316,10+ € 23.375,52 + € 19.097,12+ € 17.187,41= € 313.976,15
					Excl. extra tijd verloskundige en 25% overstap: € 254.316,10+ € 23.375,52+ € 19.097,12+ € 28.645,68= € 325.434,42

				KOSTEN/KIND	KOSTEN / AANTAL KINDEREN IN DIE GROEP / JAAR
					<i>Excl. extra tijd verloskundige en 35% overstap:</i> € 254.316,10+ € 23.375,52 + € 19.097,12+ € 40.103,95= € 336.892,69
					<i>Incl. extra tijd verloskundige en 15% overstap:</i> € 899.989,10+ € 23.375,52 + € 19.097,12+ € 17.187,41= € 959.649,15
					<i>Incl. extra tijd verloskundige en 25% overstap:</i> € 899.989,10+ € 23.375,52 + € 19.097,12+ € 28.645,68= € 971.107,42
					<i>Incl. extra tijd verloskundige en 35% overstap:</i> € 899.989,10+ € 23.375,52+ € 19.097,12+ € 40.103,95= € 982.565,69

Volledig IM-regiem Optie C					
Alle kinderen (voorkeur)	1 mg intramusculair	-	-	€ 1,93 (<i>excl. extra tijd verloskundige</i>)	€ 1,93 x 164.712,66 = € 317.895,43
				€ 6,83 (<i>incl. extra tijd verloskundige</i>)	€ 6,83 x 164.712,66 = € 1.124.987,47
Alle kinderen (alternatief)	2 mg oraal	2 mg oraal ^a	2 mg oraal ^a	3x 1,68 = € 5,04	€ 5,04 x 5797,34 = € 29.218,59
TOTAAL:					<i>Excl. extra tijd verloskundige:</i> € 317.895,43+ € 29.218,59= € 347.114,03
					<i>Incl. extra tijd verloskundige:</i> € 1.124.987,47+ € 29.218,59= € 1.154.206,06
Volledig oraal regiem - Optie D					
Alle kinderen	2 mg oraal	2 mg oraal	2 mg oraal	3x 1,68 = € 5,04	€ 5,04 x 170.510 = € 859.370,40

^a Dosering kan achterwege blijven als zuigeling minimaal 500 ml/dag flesvoeding (niet-gehydrolyseerd) krijgt.

^b Afhankelijk van het overstappen op dit type voeding één of alle vervolgdoseringen

Het huidige regiem kost jaarlijks ongeveer € 517.000-€ 2.275.000, afhankelijk van het merk en het aantal flesjes van vitamine K. Van deze kosten zijn ongeveer € 95.500 publieke kosten (zorgverzekering) en circa € 421.500-€ 2.179.800 wordt betaald door de ouders. Bij dit regiem is de incidentie in de algemene populatie 1,8/100.000 (circa 3,06 gevallen van late VKDB per jaar).

Het geadviseerde regiem van de GR uit 2017 zal de Nederlandse overheid circa € 314.000 tot € 983.000 kosten, afhankelijk van de kosten voor de verloskundige en het percentage flesgevoede baby's dat overstapt naar gehydrolyseerde voeding. Binnen dit regiem zullen er waarschijnlijk geen kosten direct door de ouders betaald worden. Bij dit regiem heeft de GR de incidentie in de algemene populatie geschat op 0,52/100.000 (circa 0,89 gevallen van late VKDB per jaar), op basis van gegevens met een volledig IM-regiem.

Het volledige IM-regiem zal de Nederlandse overheid ongeveer € 347.000-€ 1.154.000 kosten, afhankelijk van de kosten voor de verloskundige. Ook binnen dit regiem zullen er waarschijnlijk geen kosten direct door de ouders betaald worden. Bij dit regiem is de verwachte incidentie in de algemene populatie 0,52/100.000 (circa 0,89 gevallen van late VKDB per jaar).

Het volledige orale regiem zal de Nederlandse overheid ongeveer € 860.000 kosten. Ook binnen dit regiem zullen er waarschijnlijk geen kosten direct door de ouders betaald worden. Bij dit regiem is de verwachte incidentie in de algemene populatie 0,92/100.000 (circa 1,57 gevallen van late VKDB per jaar).

In de meest gunstige berekening zullen de kosten voor zowel het geadviseerde regiem, als het volledige IM-regiem, lager uitvallen dan voor het huidige regiem. Hiermee is de verwachting dat er zowel een kostenverlaging, als een incidentieverlaging zal zijn (2,17 gevallen van VKDB minder per jaar). Wanneer er gerekend wordt met een hogere overstap in het geadviseerde regiem en extra tijd voor de verloskundige in zowel het geadviseerde regiem als het volledige IM-regiem, kunnen de kosten hoger uitvallen dan in het huidige regiem. Dit is wel afhankelijk van het gebruik van één of twee flesjes huis- of A-merk vitamine K door de ouders in het huidige regiem. Met het orale regiem kunnen jaarlijks ongeveer 1,49 VKDB voorkomen worden. Ook hier hangt het van het gebruik van één of twee flesjes huis- of A-merk vitamine K door de ouders af of dit regiem kosten bespaart, of oplevert. In alle drie de gevallen van een mogelijk nieuw regiem wordt wel een verschuiving verwacht van private kosten (ouders) naar publieke kosten (overheid/zorgverzekering).

10.3 Conclusie

Vitamine K-profylaxe voor pasgeborenen lijkt op basis van gegevens uit de internationale literatuur zeer kosteneffectief te zijn in het voorkomen van VKDB. Het geadviseerde regiem van de GR uit 2017, het volledige IM-regiem en het volledige orale regiem kosten de Nederlandse overheid respectievelijk ongeveer € 314.000-€ 983.000, € 347.000-€ 1.154.000 en € 860.000. Deze kosten kunnen zowel lager als hoger liggen dan in

het huidige regiem. Hiermee kunnen jaarlijks 1,49-2,17 gevallen (van de huidige drie per jaar) van VKDB voorkomen worden. In deze berekeningen zijn de eventuele (levenslange) kosten en gevolgen van VKDB op de kwaliteit van leven niet meegenomen.

11 Mogelijkheden voor aanpassing vitamine K-profylaxeregim in Nederland met hun voor- en nadelen

Op basis van het advies van de Gezondheidsraad uit 2017 met de stand van de wetenschap ten aanzien van de effectiviteit van vitamine K-profylaxe bij zuigelingen en de verschillende onderwerpen die ter overweging meegenomen kunnen worden zoals beschreven in voorliggend RIVM-rapport, worden hieronder een aantal mogelijkheden voor aanpassing van het vitamine K-profylaxeregim in Nederland beschreven. In dit hoofdstuk wordt een beperkt aantal mogelijkheden weergegeven en geen compleet overzicht gegeven van alle potentiële opties. Waar mogelijk zijn mogelijkheden wel gegroepeerd tot één mogelijkheid met verschillende varianten. Deze mogelijkheden gelden alleen voor voldragen baby's.

11.1 **Overzicht van de mogelijkheden voor vitamine K-profylaxeregim in Nederland**

Naast de mogelijke handhaving van het huidige regim (optie A – paars), zijn er drie andere mogelijkheden opgesteld (Tabel 11.1). Eén van de mogelijkheden is om het regim over te nemen dat door de Gezondheidsraad in 2017 is geadviseerd (optie B – groen). Een andere mogelijkheid is een regim waarbij de voorkeursoptie een IM-toediening van vitamine K is voor alle zuigelingen (optie C – blauw). Naast de voorkeursoptie van IM-toediening van vitamine K is er een alternatief van driemaal een orale dosering voor kinderen van ouders die IM-toediening weigeren. Optie C is een aanpassing van het advies van de Gezondheidsraad, waarbij geen onderscheid wordt gemaakt op basis van type voeding. Aangezien bij circa 80 procent van de pasgeborenen wordt gestart met borstvoeding, komt het regim in optie C grotendeels overeen met optie B. Optie C is een regim dat overeenkomt met hoe de vitamine K-profylaxe voor zuigelingen is geregeld in veel andere landen. In de laatste mogelijkheid die wordt beschreven (optie D – oranje) wordt vitamine K aan alle zuigelingen oraal gedoseerd op drie momenten (vlak na de geboorte, op dag vier tot zes, in week vier tot zes). Optie D komt overeen met het alternatief dat de Gezondheidsraad adviseert (optie B) voor pasgeborenen waarvan de ouders een IM-toediening weigeren en komt overeen met het alternatief in optie C. Het regim van optie D komt overeen met hoe de vitamine K-profylaxe in een aantal andere landen is geregeld.

11.1.1 *Varianten van de hoofdcategorieën van mogelijkheden*

Naast de hierboven beschreven vier hoofdcategorieën van mogelijkheden zijn er nog varianten mogelijk.

De Gezondheidsraad beschrijft in haar advies uit 2017 dat het eenmalig toedienen van 1 mg vitamine K oraal vlak na de geboorte van flesgevoede kinderen en 2 mg oraal als alternatief voor pasgeborenen die borstvoeding of gehydrolyseerde flesvoeding krijgen, maar waarvan de ouders IM-toediening van vitamine K weigeren, op praktische bezwaren zou kunnen stuiten bij de uitvoering. Dit kan eventueel

opgelost worden door flesgevoede kinderen vlak na de geboorte ook een dosering van 2 mg te geven (variant B1).

Ook bij optie C, volledig intramusculair regiem, zijn een aantal varianten mogelijk. Dit zijn allemaal varianten voor het alternatieve regiem dat toegepast kan worden als IM-toediening van vitamine K door de ouders wordt geweigerd. In variant C1 wordt voor flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) het orale alternatief beperkt tot twee doseringen (vlak na de geboorte en op dag vier tot zes). Dit is een variant die in de bijsluiter van Konakion MM staat beschreven en ook in een aantal landen wordt uitgevoerd. Een andere variant is variant C2 waarin flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) als alternatief 1 mg vitamine K oraal krijgen toegediend vlak na de geboorte. Dit is conform het advies van de Gezondheidsraad voor flesgevoede zuigelingen. En een daarop lijkende variant is variant C3 waarin flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) als alternatief voor IM-toediening een enkele dosis van 2 mg vitamine K oraal krijgen toegediend vlak na de geboorte.

Voor optie D gelden dezelfde varianten als voor optie C. Maar waar ze voor optie C alleen gelden voor het alternatieve regiem bij weigering van IM-toediening van vitamine K door de ouders, gelden ze bij optie D voor de voorkeursoptie. Dit geeft variant D1 waarbij voor flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) het orale alternatief wordt beperkt tot twee doseringen (vlak na de geboorte en op dag vier tot zes), variant D2 waarin flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) een enkele dosis van 2 mg vitamine K oraal krijgen toegediend vlak na de geboorte en variant D3 waarin flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) 1 mg vitamine K oraal krijgen toegediend vlak na de geboorte.

11.2 Overzicht van verschillen tussen mogelijke regiems op het gebied van uitvoering

Opties A, B, C en D verschillen in meer of mindere mate van elkaar. Hieronder wordt een aantal verschillen uitgelicht. Het gaat hierbij om verschillen die te maken hebben met de uitvoering van het regiem. In hoofdstuk 13 worden andere overwegingen samengevat.

11.2.1 Onderscheid tussen kinderen die gevoed worden met voornamelijk borstvoeding of zuigelingenvoeding

In het huidige beleid wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen die borstvoeding krijgen en kinderen die met zuigelingenvoeding worden gevoed. Er is echter geen verschil bij de vitamine K-toediening door de zorgprofessional vlak na de geboorte. Het verschil ontstaat pas vanaf dag acht tot het kind drie maanden oud is wanneer ouders van borstgevoede kinderen wordt geadviseerd hun kind dagelijks vitamine K-druppels te geven.

In optie B, regiem geadviseerd door de Gezondheidsraad in 2017, wordt er ook onderscheid gemaakt tussen kinderen die borstvoeding krijgen en kinderen die zuigelingenvoeding krijgen. In tegenstelling tot het huidige regiem (optie A), geldt het onderscheid in toediening al direct vanaf de toediening van de eerste vitamine K-profylaxe door de zorgprofessional.

Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt tussen kinderen die reguliere zuigelingenvoeding krijgen en kinderen die gehydrolyseerde zuigelingenvoeding krijgen. Het vermoeden is dat de meeste kinderen die uiteindelijk gehydrolyseerde flesvoeding krijgen, starten met reguliere flesvoeding en op basis van klachten een overstap maken. Als deze overstap binnen vier tot zes weken plaatsvindt, heeft het kind extra vitamine K-profylaxe nodig.

In optie C en D is de voorkeursoptie hetzelfde voor alle zuigelingen, ongeacht het type voeding dat ze krijgen. Ook voor het alternatieve regiem bij weigering van IM-toediening door de ouders binnen optie C wordt geen onderscheid gemaakt op basis van het type voeding dat de zuigelingen krijgen. Bij de varianten van zowel optie C als optie D wordt wel onderscheid gemaakt in aantal doseringen en hoeveelheid vitamine K op basis van type voeding.

Bij de uitvoering lijkt het eenvoudiger als voor alle zuigelingen zoveel mogelijk hetzelfde regiem geldt, omdat hierdoor de kans op fouten bij de toediening waarschijnlijk kleiner zal zijn. In alle gevallen is het belangrijk om de wijze van toediening van vitamine K-profylaxe, of eventuele weigering daarvan, te registreren. Door deze informatie ook te delen met de zorgprofessionals betrokken bij de uitvoering van het vitamine K-regiem, kan de kans op fouten mogelijk verkleind worden. Hoe dit vormgegeven kan worden, hangt af van het uiteindelijk gekozen regiem. Daarnaast zijn deze gegevens belangrijk voor de monitoring van het regiem (zie hoofdstuk 12).

Afhankelijk van het regiem is er een kans dat verschil in vitamine K-profylaxeregim tussen kinderen die borst- of zuigelingenvoeding krijgen, kan leiden tot een andere afweging bij ouders ten aanzien van het type voeding waarmee zij willen starten. Dit is een zorg die door zorgprofessionals is genoemd [128]. Het gaat hierbij vooral om de situatie waarbij borstgevoede kinderen vitamine K IM toegediend zouden krijgen en kinderen die zuigelingenvoeding krijgen vitamine K oraal toegediend krijgen (optie B). Er is onder (toekomstige) ouders in Nederland geen onderzoek uitgevoerd om uit te zoeken hoe zij hierin staan.

11.2.2 *Invasief versus niet-invasief*

Een ander verschil tussen de opties is dat de toediening van vitamine K-profylaxe in een aantal mogelijkheden invasief is door een IM-injectie en in andere gevallen niet-invasief door orale toediening.

De houding tegenover een IM-injectie in vergelijking met een orale toediening van zowel ouders als zorgprofessionals kan anders zijn. Dit is terug te zien in de reacties van zorgprofessionals naar aanleiding van de vragenlijst die is gestuurd (zie hoofdstuk 5). De zorgprofessionals zitten wat dit betreft niet allemaal op één lijn. Hoe de balans uitvalt kan bijvoorbeeld afhangen van de rol van de zorgprofessional in het vitamine K-profylaxeregim. De ene zorgprofessional is bijvoorbeeld betrokken bij de behandeling van kinderen met (late) VKDB, maar niet bij de toediening, terwijl de andere zorgprofessional alleen betrokken is bij voorlichting over en/of toediening van vitamine K en uit beeld is op het moment dat late VKDB zouden kunnen ontstaan. Hoe (toekomstige)

ouders in Nederland hierin staan, is op dit moment niet onderzocht. Afhankelijk van het gekozen regiem kan dit onderzocht worden, zodat er rekening mee gehouden kan worden bij de implementatie. In Denemarken gaf de overstap van een oraal regiem naar een IM-regiem in eerste instantie weerstand van zowel zorgprofessionals als ouders, maar dat ebde na enige tijd weg.

In het buitenland bestaat wel zorg over (een toename van) het aantal ouders dat IM-toediening van vitamine K-profylaxe weigert. De percentages lijken echter over het algemeen lager dan 7% (inclusief ouders die een oraal alternatief kiezen (zie hoofdstuk 7)).

In een aantal landen moeten ouders een '*informed consent*' tekenen ten aanzien van de toediening van vitamine K-profylaxe. In sommige gevallen gaat het over toestemming voor elke toedieningsvorm, in andere gevallen alleen als ouders de IM-toediening weigeren. Het is niet duidelijk in hoeverre dit leidt tot een hogere profylaxe-dichtheid, doordat ouders door het zetten van hun handtekening zich bewuster zijn van hun keuze en de mogelijke risico's hiervan.

Hoewel een invasieve IM-toediening van vitamine K effectiever lijkt in het voorkomen van VKDB dan een niet-invasieve orale toediening, geeft een injectie risico op andere bijwerkingen/bijeffecten dan een orale toediening, bijvoorbeeld pijn.

11.2.3 *Enkele dosis versus meerdere doses*

Ook het aantal doses dat een pasgeborene zou moeten krijgen, varieert binnen de verschillende opties. Zo kan bij baby's die vitamine K IM toegediend krijgen, worden volstaan met één dosis, terwijl bij een orale toediening, afhankelijk van het scenario, tot drie doses nodig zijn. In het huidige beleid krijgt een borstgevoede baby ongeveer 83 doseringen.

Een nadeel van meerdere doses is dat er een kans bestaat dat niet alle kinderen alle doses krijgen en daarmee dus minder goed beschermd zijn. Bij deze therapietrouw zijn (mogelijk) verschillende partijen betrokken, afhankelijk van hoe het regiem wordt uitgevoerd. Bij het huidige regiem (optie A) zijn de ouders verantwoordelijk voor de vervolgdoses. Ze zijn verantwoordelijk voor zowel de aanschaf als de toediening. Hierin worden zij wel ondersteund door zorgprofessionals die hen hieraan herinneren en er voorlichting over geven. Het is niet duidelijk hoe de therapietrouw op dit moment is.

Bij de andere opties hebben de vervolgdoses een hoger gehalte vitamine K en zal het preparaat moeten worden voorgeschreven. In plaats van een dagelijkse toediening zoals in het huidige beleid (optie A), gaat het om een tweede toediening na een aantal dagen en een derde toediening na een aantal weken. Het is belangrijk dat goed wordt gerapporteerd welk type vitamine K-profylaxe een kind heeft ontvangen en welke vervolgdoses er zijn gegeven. Hierbij is het ook belangrijk om te beslissen wie verantwoordelijk is. De eerste dosering vlak na de geboorte wordt nu toegediend door een zorgprofessional en is deel van de verloskundige zorg. De vervolgdoses zouden onder algehele verantwoordelijkheid van zorgprofessionals kunnen vallen, maar ook onder verantwoordelijkheid van de ouders; of als een soort van

gedeelde verantwoordelijkheid. Op de momenten van de vervolgdoses zijn op dit moment al zorgprofessionals in beeld. Op dag vier tot zes is er vaak kraamzorg en ook de verloskundige/gynaecoloog zijn nog in beeld. Ook is dit het moment waarop de hielprik wordt afgenomen en de gehoorscreening plaatsvindt. In week vier tot zes is het kind overgedragen aan de JGZ en er is rond die tijd ook een consultmoment.

Bij een aantal opties is er voor verschillende doelgroepen een (net) iets ander vitamine K-profylaxeregim. Hoe diverser dit is en met meer uitzonderingen, des te belangrijker het is dat zorgprofessionals en ouders goed op het netvlies krijgen op welke momenten hun kind vervolgdoses nodig heeft.

11.2.4 Conform beleid in het buitenland

Het huidige regim in Nederland (optie A) en de door de Gezondheidsraad geadviseerde verandering in 2017 (optie B) komen, voor zover wij konden vinden, niet voor in andere landen. Het beleid in veel Europese en westerse landen is echter vrij uniform, namelijk of 1 mg IM vlak na de geboorte of 3x 2 mg oraal. Er is voor zover wij weten geen ander land waar ze onderscheid maken in type en dosering vitamine K-profylaxe tussen baby's die borst- of zuigelingenvoeding krijgen. De enige uitzondering die soms wordt beschreven is dat de derde orale dosis van 2 mg achterwege kan blijven bij baby's die uitsluitend zuigelingenvoeding krijgen.

11.2.5 Conform wat is beschreven in bijsluiter Konakion MM Peadiatrics

De bijsluiter van Konakion MM Peadiatrics geeft ook informatie over de dosering van vitamine K bij pasgeborenen. Wat hier beschreven staat komt overeen met het beleid dat in veel Europese en westerse landen wordt gevoerd (optie C & D). Dit komt echter niet overeen met het huidige Nederlandse beleid (optie A) en het advies van de Gezondheidsraad (optie B).

Tabel 11.1. Overzicht van mogelijke regiems voor vitamine K-profylaxebeleid in Nederland. Dit is geen compleet overzicht van alle mogelijke opties, maar geeft een aantal grote lijnen weer.

Scenario	Wanneer	Dosering	Wie
A Huidig regiem			
	Vlak na de geboorte	1 mg oraal	Alle zuigelingen
	Dag 8 tot 3 maanden	150 µg/d oraal	Borstgevoede zuigelingen, tot ≥500 ml flesvoeding
	Vlak na de geboorte	1 mg IM	Voldragen neonat met risicofactoren
B Advies Gezondheidsraad 2017			
Voorkeur	Vlak na de geboorte	1 mg IM	Alle borstgevoede zuigelingen
	Vlak na de geboorte	1 mg oraal	Flesgevoede zuigelingen (=kunstvoeding, niet-gehydrolyseerd) ^{1,2}
	Vlak na de geboorte	1 mg IM	Flesgevoede zuigelingen gehydrolyseerde voeding
Alternatief bij niet willen injecteren	Vlak na de geboorte	2 mg oraal	Alle borstgevoede zuigelingen en flesgevoede zuigelingen gehydrolyseerde voeding
	4-6 dagen ³	2 mg oraal	Alle borstgevoede zuigelingen en flesgevoede zuigelingen gehydrolyseerde voeding
	4-6 weken ³	2 mg oraal	Alle borstgevoede zuigelingen en flesgevoede zuigelingen gehydrolyseerde voeding
C Volledig IM-regiem			
	Vlak na de geboorte	1 mg IM	Alle zuigelingen
Alternatief bij niet willen injecteren ⁴	Vlak na de geboorte	2 mg oraal	Alle zuigelingen
	4-6 dagen ³	2 mg oraal	Alle zuigelingen
	4-6 weken ³	2 mg oraal	Alle zuigelingen (eventueel laten vervallen bij uitsluitend flesvoeding)
D Volledig oraal regiem⁵			
	Vlak na de geboorte	2 mg oraal	Alle zuigelingen
	4-6 dagen ³	2 mg oraal	Alle zuigelingen
	4-6 weken ³	2 mg oraal	Alle zuigelingen (eventueel laten vervallen bij uitsluitend flesvoeding)

¹ als flesgevoede kinderen binnen vier tot zes weken overgaan op gehydrolyseerde voeding, dan ook de vervolgdoseringen geven.

² variant B1: FV 1x 2 mg oraal

³ als flesvoeding uit minimaal 500 ml bestaat (niet-gehydrolyseerd), kunnen vervolgdoseringen vervallen.

⁴ variant C1: FV 2x 2 mg oraal als alternatief voor IM (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant C2: FV 1x 1 mg oraal als alternatief voor IM

⁵ variant D1: FV 2x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant D2: FV 1x 2 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding), variant D3: FV 1x 1 mg oraal (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding)

12 Monitoring en evaluatie

Om de effectiviteit van een verandering in vitamine K-profylaxebeleid te kunnen bestuderen, is het van belang dat er gemonitord wordt. Bij een monitor zou de focus op zowel a) het naleven van het regiem en b) de effectiviteit van het regiem moeten liggen. Bij het naleven van het regiem is het doel te registreren of pasgeborenen vitamine K-profylaxe krijgen, in welke vorm en indien relevant welke vervolgdoses. Deze informatie is behulpzaam bij de evaluatie in hoeverre het beoogde regiem wordt bereikt. Daarnaast is deze informatie belangrijk bij het bestuderen van de effectiviteit van het regiem. Hierbij gaat het om het vaststellen hoeveel VKDB er voorkomen in Nederland en hoe dit te relateren is aan de vitamine K-profylaxe.

Hieronder wordt kort beschreven op welke manier de effectiviteit van de huidige vitamine K-profylaxe door kinderartsen is gemonitord. Ook wordt beschreven hoe dit in andere landen is gedaan. In de laatste paragraaf worden kort aandachtspunten voor toekomstige monitoring in Nederland benoemd.

12.1 Naleven van beleid

Bij het naleven van het regiem gaat het erom hoeveel kinderen vitamine K-profylaxe krijgen, in welke vorm, wanneer en indien relevant welke vervolgdoses. Het is ons niet bekend of er (landelijke) cijfers zijn over het aantal ouders dat vitamine K-profylaxe (laat) toedienen aan hun kind en hoeveel ouders dit (deels) weigeren in Nederland. Voor zover wij weten wordt dit op dit moment niet op zo'n manier geregistreerd en gemonitord dat dit bestudeerd kan worden.

Wel zijn er diverse zorgprofessionals (verloskundigen en JGZ-organisaties) die in hun contactmomenten met de ouders navragen of er met vitamine K-profylaxe gestart is op dag acht, of het nog wordt gegeven en of er na drie maanden mee is gestopt. Soms gaat dit door middel van een incidentele steekproef.

Een verandering in het vitamine K-profylaxebeleid zou kunnen leiden tot een verandering in de houding van ouders ten opzichte van de profylaxe. Om de effectiviteit van het beleid beter te kunnen interpreteren, is het belangrijk om op bevolkingsniveau te weten in hoeverre het profylaxebeleid wordt opgevolgd. En als er bijvoorbeeld voor een IM-toediening als voorkeur wordt gekozen, hoeveel ouders dit weigeren en of deze ouders dan wel een oraal alternatief toestaan. Inzicht hierin kan, samen met andere gegevens, helpen om bijvoorbeeld de voorlichting aan te passen, zodat eventuele barrières wellicht overwonnen kunnen worden.

12.2 Effectiviteit van het beleid

Bij het monitoren van de effectiviteit van het beleid gaat het om de vraag of de profylaxe effectief is in het (vrijwel) voorkomen van alle vormen van VKDB.

Na de wijziging van het vitamine K-profylaxebeleid in 2011 is er geen landelijke monitor opgezet om de effectiviteit hiervan te bestuderen. Wel is er door kinderartsen het een en ander gerapporteerd. Zo zijn de symptomen van borstgevoede kinderen met galgangatresie genoteerd [3, 13]. Hierbij is gebruikgemaakt van gegevens van alle kinderen met biliaire atresie (risicogroep) geboren tussen januari 1991 en januari 2015 die werden behandeld in één van de zes gespecialiseerde academische centra in Nederland (NeSBAR database [8]). Het voorkomen van VKDB in deze risicogroep is vergeleken met de verschillende vitamine K-profylaxeregimes in Nederland (voor en na 2011). Deze groep kinderen is een subgroep met een verhoogde gevoeligheid voor VKDB. Als het beleid bij hen effectief is, dan zal dat beleid ook effectief zijn bij andere kinderen (*canary in the mine*), zo wordt gedacht. Biliaire atresie wordt altijd binnen enkele maanden gediagnosticeerd en de behandeling is in Nederland gecentraliseerd, wat monitoring van de effectiviteit binnen deze groep mogelijk maakt. Waarschijnlijk is bij deze monitoring deze risicogroep vrij volledig in beeld.

Naast het onderzoek bij een risicogroep, is er van oktober 2014 - december 2016 een surveillanceonderzoek geweest in Nederland. Deze surveillance was gericht op de identificatie van zuigelingen met late VKDB en is uitgevoerd door het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) van de NVK [48] en zie hoofdstuk 6 van voorliggend rapport. Hierbij werd kinderartsen gevraagd mogelijke gevallen van VKDB te melden. Daarnaast werd gebruikgemaakt van de *Dutch Pediatric Intensive Care Evaluation* (PICE) om kinderen met een late hersenbloeding door vitamine K-deficiëntie te identificeren. Deze monitor is afhankelijk van de meldingen van artsen. Het is onduidelijk hoe volledig dit is geweest.

In de vragenlijst (zie ook hoofdstuk 5) geven de verloskundigen (KNOV) aan dat zij betrokken zijn bij de registratie van eventuele afwijkingen van het kind en eventuele ziekenhuisopnamen en dat zij het kind gedurende de kraamperiode volgen. Er zijn bij ons geen landelijke registraties of studies bekend die hiermee de effectiviteit van vitamine K-profylaxe hebben onderzocht, of waar dat mee zou kunnen.

12.2.1 *Monitoring in andere landen*

Ook in andere landen wordt het vitamine K-profylaxebeleid gemonitord. Hieronder enkele voorbeelden.

Recent is er een Australische studie gepubliceerd, met gegevens van 1993-2017 [49]. In 1995 is het profylaxebeleid gewijzigd van een aanbeveling voor orale profylaxe naar 1 mg IM-injectie met 3x 1 mg orale dosis als alternatief. In 2010 is dit beleid weer gewijzigd naar 1 mg IM-injectie met 2-3x 2 mg orale dosis. In 2000 is er een wijziging in het gebruik van *Cremophore formulation* (Konakion, 1 mg/0.5 ml Roche) naar *Konakion MM Paediatric* (Roche). Sinds 1993 zijn de VKDB-gevallen in Australië bijgehouden door de *Australian Paediatric Surveillance Unit* (APSU). De APSU verstuurde van 1993 tot 2017 maandelijks een kaart met alle aandoeningen waarin zij geïnteresseerd zijn, waaronder VKDB, naar de kinderartsen en meer dan 90 procent van deze kaarten zijn teruggestuurd. Voor iedere casus gaven de artsen dan meer informatie over onder andere demografische kenmerken van de ouders, vitamine

K-profylaxe, klinische presentatie, voeding, stollingsonderzoeken en klinische uitkomsten. Een van de zwakke punten van deze studie is dat ze wel retrospectief informatie hebben verzameld over kinderen met VKDB, maar niet weten hoe de naleving van het vitamine K-profylaxebeleid in Australië is.

In Duitsland vindt er geen continue monitoring plaats, wel zijn er in het verleden navragen gedaan [147]. In 1997-2000 werden door middel van ansichtkaarten gestuurd naar de artsen met vragen hierop, gevallen van vitamine K-bloedingen nagevraagd bij ziekenhuizen. Bij gerapporteerde gevallen werd de melding bevestigd door middel van een uitgebreidere vragenlijst. Een nadeel is dat niet alle artsen hieraan meedoen.

Het risico bestaat dat bloedingen niet voorkomen tijdens een (korte) pilotstudie. Vitoria *et al.* geeft aan dat vitamine K-deficiëntie ook via biochemische markers gemeten kan worden, zoals een eiwit dat opgewekt wordt door een vitamine K-tekort (voorbeeld: PIVKA-II; *Protein Induced by Vitamin K Absence-II*). Onderzoek naar deze markers vereisen een kleinere omvang van de steekproef dan studies naar VKDB. [140] Maar er zijn wel bloedsamples nodig van de kinderen.

12.2.2 *Toekomstige monitoring in Nederland*

Om de effectiviteit te kunnen monitoren kan de risicogroep een uitgangspunt zijn, aangezien zij het grootste risico lopen op een late VKDB. Deze risicogroep kan echter pas laat worden geïdentificeerd. Een landelijke registratie van (bevestigde) VKDB bij jonge kinderen, in combinatie met een registratie van de vitamine K-profylaxe die zij hebben ontvangen en eventuele risicofactoren die er zijn, kan een goed beeld geven van de effectiviteit op landelijk niveau, waarbij ook onderscheid gemaakt kan worden tussen kinderen met/zonder risicofactoren, voedingswijze en type profylaxe. Aangezien het aantal kinderen met VKDB relatief laag is, is er een vrij lange monitoringsperiode nodig om de effectiviteit goed te kunnen meten. Een continue monitor heeft als voordeel, dat bij schommelingen in het naleven van het beleid, het effect daarvan op de effectiviteit kan worden bestudeerd.

13 Enkele overwegingen bij eventuele verandering van het vitamine K-profylaxeregime bij zuigelingen in Nederland

De uiteindelijke keuze voor een eventueel nieuw vitamine K-profylaxeregime ligt bij het ministerie van VWS. In dit RIVM-rapport zijn diverse onderwerpen beschreven die van belang kunnen zijn bij de overweging om het vitamine K-profylaxebeleid in Nederland al dan niet te herzien en op welke manier. Hieronder worden een aantal bevindingen uit dit RIVM-rapport herhaald en in verband geplaatst. Een bondig overzicht hiervan is te vinden in Tabel S.1 in de Samenvatting van dit rapport.

13.1 Profylaxe

Het is tot op heden niet mogelijk om kinderen met een verhoogd risico op (late) VKDB door cholestase of malabsorptie vroegtijdig te identificeren. Het is dus niet mogelijk om het profylaxeregime hierop aan te laten sluiten. Vroeg-detectie zou dit wellicht in de toekomst kunnen veranderen. Dan is er eerst onderzoek nodig naar de mogelijkheden voor vroeg-detectie.

In Nederland wordt al langere tijd onderscheid gemaakt in vitamine K-profylaxe voor borst- en flesgevoede kinderen. In andere landen is dit niet gebruikelijk, behalve dat bij een oraal beleid van 3x 2 mg vitamine K de laatste vervolgdoses soms achterwege worden gelaten bij flesgevoede kinderen. Dit staat ook in de bijsluiters van Konakion MM. Daarnaast wordt door de Gezondheidsraad ook onderscheid gemaakt tussen kinderen die reguliere zuigelingenvoeding krijgen en kinderen die gehydrolyseerde flesvoeding krijgen. Ook dit onderscheid hebben wij niet terug kunnen vinden in andere landen.

Het onderscheid tussen borst- en flesgevoede kinderen, waarbij voor borstgevoede kinderen een invasieve toediening wordt geadviseerd en voor flesgevoede kinderen een niet-invasieve toediening, kan mogelijk invloed hebben op de keuze die ouders maken voor het type voeding dat ze hun kind willen geven. Zorgprofessionals geven aan dat ze dit ingewikkeld vinden aan het advies van de Gezondheidsraad (optie B). Aan de andere kant is het een ethische vraag of het wenselijk is als kinderen die vanaf de geboorte flesvoeding krijgen een IM-toediening van vitamine K krijgen, terwijl de Gezondheidsraad aangeeft dat dit voor hen niet nodig is.

13.2 Effectiviteit

Voor zover er gegevens over beschikbaar zijn, lijken alle in dit RIVM-rapport genoemde mogelijkheden zeer effectief in het voorkomen van vroege en klassieke VKDB. Voorwaarde is wel dat pasgeborenen vlak na de geboorte vitamine K krijgen toegediend. En dat er daarnaast aandacht en zorg blijft voor situaties tijdens de zwangerschap waardoor er risico is op vitamine K-deficiëntie tijdens de zwangerschap.

De effectiviteit van een bepaald regime hangt mede af van hoe goed het regime wordt nageleefd. De effectiviteit van verschillende vitamine K-

profylaxeregimens is geschat op basis van surveillance en monitoringsstudies. De volledigheid van de gegevens is hiermee niet gegarandeerd en deze studies geven vooral een indicatie van de effectiviteit. Behalve de studies uit Nederland, zijn er geen studies waarin onderscheid wordt gemaakt tussen borst- en flesgevoede kinderen. En ook de effectiviteit bij risicogroepen met een verminderde vetabsorptie is nauwelijks onderzocht.

Op basis van de gegevens die beschikbaar zijn en de aanname van een goede naleving van het regiem lijken optie B, regiem geadviseerd door de Gezondheidsraad in 2017, en optie C, volledig intramusculair regiem, het meest effectief. Het is bij beide opties (B en C) op voorhand niet duidelijk hoe goed de naleving zal zijn en of de verschillende regimens voor specifieke doelgroepen in optie B zullen leiden tot minder goede naleving. De effectiviteit van optie B is geschat op basis van studies waarin delen van dit regiem zijn onderzocht. Het regiem precies zoals voorgesteld door de Gezondheidsraad is niet onderzocht. Het volledig orale regiem (optie D) lijkt minder effectief dan een IM-regiem, maar het is niet bekend hoe effectief dit is bij een risicogroep met verminderde vetabsorptie. ESPHAN en ook de bijsluiter van Konakion MM suggereren wel dat orale profylaxe mogelijk ontoereikend is voor kinderen met malabsorptie en cholestase. Wel lijkt dit regiem effectiever dan het huidige beleid (optie A). Dit maakt dat een aantal opties (deels) als experiment beschouwd kunnen worden, net als de invoering van het huidige beleid (optie A) eigenlijk is geweest.

Geen enkel vitamine K-profylaxeregim lijkt VKDB, met name de late VKDB, geheel te voorkomen. Maar door gebrek aan gegevens over type profylaxe, type voeding en het al dan niet hebben van een verhoogd risico, is dit lastig te duiden.

13.3 Kosten

In dit RIVM-rapport is een inschatting gemaakt van de kosten van de vitamine K-profylaxe op basis van de kosten voor het preparaat en eventuele extra kosten bij IM-toediening, doordat het meer tijd vraagt van de zorgprofessional. Hierbij is uitgegaan van de kosten van de preparaten zoals deze in 2019 waren en zijn schattingen gemaakt van het aantal kinderen waarbij bijvoorbeeld IM-profylaxe wordt geweigerd, die overstappen op gehydrolyseerde voeding binnen vier tot zes weken. De kosten geven een indicatie van de verschillen tussen de mogelijkheden.

De totale kosten van de vitamine K-profylaxe vlak na de geboorte liggen bij zowel optie B, als C en D hoger dan bij het huidige regiem (optie A). Dit heeft te maken met het preparaat dat gebruikt kan worden voor IM-toediening en de hogere orale dosis in optie C en D. Maar de kosten voor de eventuele vervolgdoses liggen hoger voor het huidige regiem (optie A) dan voor optie B en C. Bij optie D liggen de kosten voor de vervolgdoses hoger dan bij optie B en C en aan de onderkant van de range voor optie A. Bij optie A is een range gegeven voor de kosten van de vervolgdoses, aangezien er vitamine K-supplementen in verschillende prijsklassen op de markt zijn en voor sommige merken een flesje voldoende lijkt voor de hele periode, terwijl bij andere merken twee flesjes nodig zijn om de hele periode te dekken. De totale kosten voor de preparaten zijn het laagst voor optie B en C.

Voor de vervolgdoses moet nog worden bepaald of dit net als in het huidige regiem (optie A) door de ouders betaald gaat worden, of dat het binnen de zorgverzekering gaat vallen of op een andere manier betaald gaat worden.

13.4 Draagvlak

Voor een succesvolle vitamine K-profylaxe is draagvlak onder zowel zorgprofessionals als ouders van belang.

Draagvlak onder (toekomstige) ouders in Nederland is op dit moment niet onderzocht. Zorgvuldige voorlichting die rekening houdt met de mogelijke barrières die (toekomstige) ouders zouden kunnen ervaren bij verandering van het profylaxeregiem is aan te raden.

Rondom de zwangerschap, bevalling en eerste levensweken van het kind zijn verschillende zorgprofessionals betrokken. Het grootste deel van de begeleiding tijdens de zwangerschap vindt plaats in de eerstelijns zorg (bijvoorbeeld verloskundige), terwijl de meeste bevallingen in de tweedelijns zorg vallen (bijvoorbeeld gynaecoloog). Onder het huidige vitamine K-profylaxeregiem komen vroege en klassieke VKDB (vrijwel) niet voor. Late VKDB ontstaan vanaf week één tot week twaalf na de geboorte. In het grootste deel van die periode is de geboortezorg afgesloten. Dit impliceert dat de zorgprofessionals die voorlichting geven over vitamine K-profylaxe niet per definitie dezelfde zorgprofessionals zijn als de professionals die de profylaxe (vlak na de geboorte) toedienen en dat weer andere zorgprofessionals betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van kinderen met (late) VKDB. Daarnaast komen late VKDB relatief weinig voor. Uit de reacties van zorgprofessionals lijkt een verschil in ervaren noodzaak/ernst ten aanzien van verandering van profylaxeregiem en de wijze waarop, tussen zorgprofessionals met een verschillende rol in de zorg. Uitwisseling van kennis en ervaringen tussen zorgprofessionals met verschillende rollen kan dit wellicht veranderen.

Bij zorgprofessionals heerst de angst dat ouders een IM-toediening van vitamine K gaan weigeren en dat ze dan hierdoor wellicht elke vorm van vitamine K-profylaxe gaan weigeren. Wat hier verder achter ligt, is dat het regiem dat nu geldt voor het grootste deel van de kinderen voldoende beschermt tegen vroege, klassieke en late bloedingen en de angst dat door totale weigering dit weer terug gaat komen in Nederland. Publicaties uit andere landen, met veelal een lange historie van IM-toediening, laat zien dat het percentage dat IM-vitamine K-profylaxe weigert laag ligt, maar mogelijk wel aan het toenemen is. In Denemarken, waar circa twintig jaar geleden is overgestapt van een oraal regiem naar een IM-regiëm, is de ervaring dat in de eerste paar jaar er weerstand was van zowel zorgprofessionals als ouders, maar daarna het nieuwe beleid is geaccepteerd.

In een aantal landen wordt gewerkt met formulieren die getekend moeten worden, waarmee ouders hun keuze voor/tegen profylaxe vastleggen. In een deel van de landen geldt dit alleen bij weigering van de (voorkeurs)vitamine K-profylaxe, in andere landen geldt het voor zowel toediening als weigering. Het is niet duidelijk in hoeverre dit zorgt voor

een hogere dekkinggraad van de profylaxe. Of een dergelijk systeem in Nederland mogelijk en wenselijk is, zou onderzocht kunnen worden.

13.5 Implementatie

Afhankelijke van de gekozen optie krijgen pasgeborenen één of meerdere vitamine K-profylaxedoses toegediend. Bij het huidige beleid (optie A) ligt de verantwoordelijkheid voor de eerste dosering vlak na de geboorte bij de zorgprofessional en deze dosering is voor elke pasgeborene gelijk. Voor borstgevoede zuigelingen ligt de verantwoordelijkheid voor de vervolgdoses bij de ouders, zowel voor de aanschaf als de toediening. Zorgprofessionals ondersteunen hierin door het geven van voorlichting en navraag over het gebruik hiervan.

Bij de andere opties is de toediening van de eerste dosis vlak na de geboorte niet altijd hetzelfde voor elke pasgeborene. Bij optie B, advies van de Gezondheidsraad uit 2017, hangt de profylaxe af van het type voeding dat het kind gaat krijgen. Dit vraagt alertheid van de zorgprofessionals op het moment van toediening, zodat het kind de juiste dosering en de juiste manier van toediening krijgt. Bovendien vraagt dit een goede afstemming met de ouders voorafgaand aan de bevalling en registratie van de keuze van voeden die voor elke zorgprofessional in te zien is. Het is namelijk niet vanzelfsprekend dat de zorgprofessional waarmee de voorlichting over vitamine K wordt besproken, ook bij de bevalling aanwezig is.

Net als bij optie B is er in optie C (volledig IM-regiem) een alternatieve toediening voor het geval ouders de IM-toediening weigeren. Hierbij is het belangrijk om te bepalen hoe de keuze voor het type profylaxe tot stand komt. Is er één voorkeursmethode, zoals geadviseerd door de Gezondheidsraad en gangbaar in andere landen, met een alternatief dat wordt besproken zodra ouders aangeven de IM te willen weigeren? Of worden beide opties direct besproken, waarbij verschil in bijvoorbeeld effectiviteit goed wordt uitgelegd, zodat een goed geïnformeerde keuze gemaakt kan worden? De manier waarop dit wordt ingestoken, vergt een ander soort voorlichting en kan mogelijk resulteren in een andere verhouding IM versus oraal.

Bij de orale regiems of alternatieven worden de vervolgdoses niet meer dagelijks gegeven, zoals in het huidige regiem (optie A) wel het geval is. Bovendien moeten de preparaten die een hogere concentratie vitamine K bevatten voorgeschreven worden. Bij de implementatie hiervan is een aantal dingen belangrijk, bijvoorbeeld: wie is er verantwoordelijk voor de toediening van de vervolgdoses? En hoe wordt geregistreerd of een kind een vervolgdosis nodig heeft en welke het al heeft gekregen? Op de momenten waarop een kind de vervolgdoses zou moeten krijgen zijn al zorgprofessionals in beeld, wellicht dat zij betrokken kunnen worden bij de toediening, verstrekking en/of herinnering. Op dag vier tot zes zijn kraamzorg, verloskundige/gynaecoloog nog betrokken en rond deze tijd wordt ook de hielprik afgenomen en de gehoorscreening gedaan. In week vier tot zes is het kind aan JGZ overgedragen en in die periode is er een consult gepland. Er zijn wellicht andere mogelijkheden die tijdens de implementatie verder uitgezocht kunnen worden.

Goede registratie van welke profylaxe een kind krijgt, is belangrijk voor opties B, C en in mindere mate D. Bij optie B en C is een alternatieve orale toediening als IM-toediening wordt geweigerd. Aangezien de orale toediening vervolgdoses heeft en de IM-toediening niet, is het belangrijk om dit goed in beeld te hebben per kind. Bij optie B gelden er bovendien andere toedieningsvormen en hoeveelheden op basis van de voeding van het kind. Ook hiervoor is het van belang om dit goed te registreren, zodat elk kind de juiste profylaxe krijgt. Bij de eventuele varianten van optie C en D wordt ook onderscheid gemaakt tussen borst- en flesgevoede kinderen. Indien voor zo'n variant wordt gekozen, is het ook belangrijk om dit goed te registreren. Behalve dat goede registratie het maken van fouten in de profylaxe zou kunnen minimaliseren, is het ook nuttig voor monitoringsdoeleinden (zie later).

13.6 Gangbaarheid

Het huidige beleid (optie A) en het regiem geadviseerd door de Gezondheidsraad in 2017 (optie B) komen niet voor in andere landen. Het volledige IM-regiem met oraal alternatief (optie C) en het volledige orale regiem (optie D) komen wel voor in andere landen, waarbij optie C het meest gangbaar is. De varianten beschreven bij opties C en D waarbij flesgevoede kinderen (als alternatief) één orale dosis krijgen, komen niet voor in andere landen. De variant waarbij flesgevoede kinderen twee orale doses krijgen, komt wel voor in andere landen.

13.7 Monitoring

Bij verandering van het profylaxebeleid is monitoring belangrijk. Enerzijds om inzicht te krijgen in de dekkingsgraad en, waar relevant, in de verhouding voorkeursmethode versus alternatief. Daarnaast is monitoring van de effectiviteit gewenst of nodig. Voor een deel van de mogelijkheden is de effectiviteit nog beperkt of niet onderzocht. Hierbij is het van belang om naast een risicogroep met een verstoorde vetopname, ook te monitoren in de algemene bevolking.

De meeste monitoringsstudies zijn uitgevoerd in het buitenland. Deze studies zijn niet altijd één op één te vergelijken met de Nederlandse situatie, bijvoorbeeld door verschillen in de geboortezorg.

13.8 Overige

In het huidige vitamine K-profylaxebeleid in Nederland wordt ervan uitgegaan dat kinderen die minimaal 500 ml zuigelingenvoeding per dag krijgen, geen extra vitamine K-profylaxe nodig hebben. Het is niet helemaal duidelijk waar deze grenswaarde vandaan komt en of dit de juiste grenswaarde is.

Flesgevoede kinderen (exclusief gehydrolyseerde flesvoeding) lijken beter beschermd tegen VKDB, ook als ze tot een risicogroep behoren, dan kinderen die borstvoeding krijgen. Het is onduidelijk wat hier de precieze oorzaak van is. Er wordt wel over gespeculeerd. Meer inzicht in waarom dit zo is, kan wellicht in de toekomst leiden tot nieuwe manieren om borstgevoede zuigelingen voldoende vitamine K binnen te laten krijgen.

14 Dankwoord

Graag willen wij Sovianne ter Borg (RIVM) bedanken voor haar werkzaamheden bij het opstarten van dit project en deze rapportage. Daarnaast willen we Ardine de Wit (RIVM) bedanken voor haar hulp bij de kosten-effectiviteitsanalyse. Ook willen wij Peter Engelfriet (RIVM) en Susanne Westenbrink (RIVM) bedanken voor hun kritische blik en waardevolle commentaar bij het schrijven van dit rapport. Ten slotte willen wij graag de zorgprofessionals bedanken die de tijd genomen hebben onze vragen te beantwoorden en de contactpersonen van verschillende landen voor hun input op het gebied van vitamine K-profylaxebeleid in hun eigen land.

15 Referenties

1. Centraal Bureau voor de Statistiek. *Geboorte; kerncijfers*. [cited 2019 18 juli]; Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?ts=1563440916152>.
2. Gezondheidsraad, *Aantal te voorkomen bloedingen door vitamine K-deficiëntie. Achtergronddocument bij het advies Vitamine K bij zuigelingen*. Publicatienr. 2017/04A. 2017, Gezondheidsraad: Den Haag.
3. Witt, M., et al., *Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding*. Pediatrics, 2016. **137**(5).
4. Gezondheidsraad, *Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen*. 2010.
5. Gezondheidsraad, *Vitamine K bij zuigelingen*. Publicatienr. 2017/04. 2017, Gezondheidsraad: Den Haag.
6. Greer, F.R., *Vitamin K the basics--what's new?* Early Hum Dev, 2010. **86 Suppl 1**: p. 43-7.
7. Puckett, R.M. and M. Offringa, *Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD002776.
8. van Hasselt, P.M., et al., *Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with alpha-1-antitrypsin deficiency*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. **94**(6): p. F456-60.
9. Ashina, M., et al., *Neonatal vitamin K deficiency in the son of a mother with short bowel syndrome*. Pediatr Int, 2018. **60**(10): p. 991-992.
10. Goto, T., et al., *A rare case of fetal extensive intracranial hemorrhage and whole-cerebral hypoplasia due to latent maternal vitamin K deficiency*. J Neonatal Perinatal Med, 2018. **11**(2): p. 191-194.
11. Uitentuis, J., *Toediening van vitamine K aan pasgeborenen en zuigelingen*. Ned Tijdschr Geneesk, 1990(134): p. 1642-6.
12. IJland, M.M., R.R. Pereira, and E.A. Cornelissen, *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): p. 165-9.
13. van Hasselt, P.M., et al., *Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries*. Pediatrics, 2008. **121**(4): p. e857-63.
14. Ministerie van Volksgezondheid, W.e.S., *Advisering gebruik vitamine K voor pasgeboren borstgevoede baby's*. 2011: Den Haag.
15. Persoonlijke communicatie S. Zeegers; Verloskundige Fundashon Mariadal. 26 augustus 2019.
16. WHO, *Recommendations for management of common childhood conditions*. 2012.
17. Health Service Executive. *Policy and Procedure for the administration of Vitamin K Prophylaxis for Newborn Infants HSE Home Birth Service* 2018 [cited 2019 30 september]; Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/3/maternity/hb005-vit-k-administration-policy-hse-home-birth-service-2018.pdf>

18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB) bei Neugeborenen* 2016 [cited 2019 30 september]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-022I_S2k_Prophylaxe_Vitamin_K_Mangel_Neugeborene_2016-04.pdf.
19. Neonatologie. *Vitamin K 2010*. [cited 2019 30 september]; Available from: http://www.neonatologie.cz/fileadmin/user_upload/Doporuceni_C_NEOS/Vitamin_K_2010.pdf.
20. Ministry of Health of The Republic of Lithuania. *Hemoraginės Naujagimių Ligos Diagnostika Ir Gydymas*. 2014 [cited 2019 30 september]; Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Neonatologines_metodikos/Hemoragines%20naujagimiu%20ligos%20diagnostika%20ir%20gydymas.pdf.
21. Pravno-informacijski sistem Republike Slovenije (PIS). *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*. 1998 [cited 2019 30 september].
22. Lysouvakon, M.D., *Vitamin K administration*. *Pediatr Ann*, 2018. **47**(10).
23. CBS Chicago. *Parents Who Declined Vitamin K Shots For Newborns Sue Hospitals, DCFS Over Medical Neglect Investigations*. 2019; Available from: <https://chicago.cbslocal.com/2019/09/24/vitamin-k-lawsuit-baby-taken-from-parents-dcfs-medical-neglect-investigation/>.
24. Canadian Paediatric Society. *Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns*. 2018 [cited 2019 30 september]; Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/vitamin-k-prophylaxis-in-newborns>.
25. Centers for Disease Control and Prevention. *Vitamin K deficiency bleeding*. 2018 [cited 2019 25 april]; Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/vitamink/index.html>.
26. Hascoët, J.M., et al., *Vitamin K in the neonate: Recommendations update*. *Arch Pediatr*, 2017. **24**(9): p. 902-905.
27. Mihatsch, W.A., et al., *Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. **63**(1): p. 123-9.
28. ter Borg, S., N. Koopman, and J. Verkaik-Kloosterman, *Verschillen in adviezen op internet leiden tot verwarring Voeding Nu*, 2018. **3**.
29. Expertgroep Zorgstandaard Integrale Geboortezorg, *Zorgstandaard Integrale Geboortezorg versie 1.1*. 2016.
30. Lanting, C.I., et al., *Voeding en eetgedrag*. Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ), 2013.
31. *Landelijk Indicatieprotocol Kraamzorg*. 2008.

32. Anonymous. *Besluit van 3 juli 2008, houdende regels inzake de opleiding tot en de deskundigheid van de verloskundige (Besluit opleidingseisen en deskundigheidsgebied verloskundige 2008)*. 2008; Available from: https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/519/file/AMvB%20opleidingseisen.PDF.
33. Anonymous. *Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 28 juli 2014, kenmerk 642455-123513-MEVA, houdende aanwijzing van apparatuur, geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en middelen, behorende tot het deskundigheidsgebied van de verloskundige (Regeling nadere uitwerking deskundigheidsgebied verloskundige 2008)* 2014; Available from: https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/2127/file/stcrt-2014-23083_Regeling_nadere_uitwerking_deskundigheidsgebied_verloskundige_2008.pdf.
34. Anonymous. *Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 24 september 2015, MEVA-835989-141234, houdende wijziging van de regeling nadere uitwerking deskundigheidsgebied verloskundige 2008 inzake aanwijzing van enkele geneesmiddelen*. 2015; Available from: https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/2473/file/AMvB_deskundigheidsgebied_2-10-2015.pdf.
35. Schippers, E.I., *Advisering gebruik vitamine K voor pasgeboren borstgevoede baby's* 2011.
36. van Hasselt, P.M., *Vitamin K prophylaxis revisited: Focus on risk factors*. 2009.
37. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). *Richtlijn vitamine K toediening bij pasgeborenen en zuigelingen*. 2012 [cited 2019 30 september]; Available from: <https://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/vitamine%20K/vitamineK.pdf>.
38. Ardell, S., et al., *Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **2**: p. Cd008342.
39. Koninklijke Nederlandse Organisatie Verloskundigen (KNOV). *Vitamine D en K*. 2018 [cited 2019 30 september]; Available from: <https://www.knov.nl/vakkennis-en-wetenschap/tekstpagina/536-2/vitamine-d-en-k/hoofdstuk/790/vitamine-k/>.
40. Voedingscentrum, *Rapport consultatieronde vitamine D - supplementieadviezen (inclusief vitamine K)*. 2011.
41. Voedingscentrum, *Factsheet Supplementieadviezen vitamines, mineralen en spoorelementen*.
42. Perined, *Perinatale zorg in Nederland anno 2018: landelijke perinatale cijfers en duiding*. 2019: Utrecht.
43. De Staat van Volksgezondheid en Zorg. *Bevallingen*. 2020 [cited 2019 23 september]; Available from: <https://www.staatvenz.nl/kerncijfers/bevallingen>.
44. Rijksoverheid. *Regels rondom voorbehouden handelingen*. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/voorbehouden-handelingen/regels-rondom-voorbehouden-handelingen>.

45. Zorginstituut Nederland. *Verloskundige zorg*. [cited 2020 Februari]; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/verloskundige-zorg-zvw>.
46. Persoonlijke communicatie Bo Geboortezorg. 17 april 2019.
47. Persoonlijke communicatie NVOG. 15 mei 2019.
48. Löwensteyn, Y.N., et al., *Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk*. Eur J Pediatr, 2019. **178**(7): p. 1033-1042.
49. Zurynski, Y., et al., *Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993-2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study*. Arch Dis Child, 2019.
50. Sankar, M.J., et al., *Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review*. J Perinatol, 2016. **36 Suppl 1**: p. S29-35.
51. National Health and Medical Research Council, The Australian College of Paediatrics, and The Royal Australian College of Obstetricians and Gynaecologists, *Joint Statement and Interim Recommendations on Vitamin K Prophylaxis for Haemorrhagic Disease in Infancy*. J Paediatr Child Health, 1993. **29**: p. 182.
52. Clarke, P., et al., *Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens*. Pediatrics, 2006. **118**(6): p. e1657-66.
53. Ceratto, S. and F. Savino, *Vitamin K deficiency bleeding in an apparently healthy newborn infant: the compelling need for evidence-based recommendation*. Ital J Pediatr, 2019. **45**(1): p. 30.
54. Phillippi, J.C., et al., *Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding*. J Midwifery Womens Health, 2016. **61**(5): p. 632-636.
55. Ackermann, S., J. Schimpf, and M. Richter, *[Intracranial hemorrhage secondary to vitamin K deficiency in an infant despite oral vitamin K prophylaxis: Also a challenge for the anesthesiologist]*. Anaesthesist, 2017. **66**(8): p. 598-603.
56. Hasbaoui, B.E., L. Karboubi, and B.S. Benjelloun, Pan Afr Med J, 2017. **28**: p. 150.
57. Sasaki, Y., et al., *Progressive Fetal Subdural Hematoma Associated With Maternal Vitamin K Deficiency: Prenatal Diagnosis and Neurologically Favorable Prognosis*. J Ultrasound Med, 2017. **36**(9): p. 1961-1963.
58. Marchili, M.R., et al., *Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines*. Ital J Pediatr, 2018. **44**(1): p. 36.
59. Tarau, I.S., et al., *[Shaken-baby syndrome and unilateral retinal hemorrhage?]*. Ophthalmologie, 2019. **116**(5): p. 459-461.
60. Wolpert, K., et al., *The Presentation of a Fussy Infant With Bruising: Late-Onset Vitamin K Deficiency Bleeding*. Pediatr Emerg Care, 2019. **35**(4): p. e70-e71.
61. *Neonatal Cerebellar Hemorrhage Due to Vitamin K Deficiency*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(24): p. 416.
62. Danziger, P., M. Skoczylas, and N. Laventhal, *Parental Refusal of Standard-of-Care Prophylactic Newborn Practices: In One Center's Experience, Many Refuse One but Few Refuse All*. Hosp Pediatr, 2019. **9**(6): p. 429-433.
63. Loyal, J., et al., *Factors Associated With Refusal of Intramuscular Vitamin K in Normal Newborns*. Pediatrics, 2018. **142**(2).

64. Marcewicz, L.H., et al., *Parental Refusal of Vitamin K and Neonatal Preventive Services: A Need for Surveillance*. *Matern Child Health J*, 2017. **21**(5): p. 1079-1084.
65. Hamrick, H.J., et al., *Reasons for Refusal of Newborn Vitamin K Prophylaxis: Implications for Management and Education*. *Hosp Pediatr*, 2016. **6**(1): p. 15-21.
66. Bernhardt, H., et al., *Declining newborn intramuscular vitamin K prophylaxis predicts subsequent immunisation refusal: A retrospective cohort study*. *J Paediatr Child Health*, 2015. **51**(9): p. 889-94.
67. Burke, M., et al., *Perinatal influences on the uptake of newborn Vitamin K prophylaxis--a retrospective cohort study*. *Aust N Z J Public Health*, 2015. **39**(6): p. 573-6.
68. Sahni, V., F.Y. Lai, and S.E. MacDonald, *Neonatal Vitamin K Refusal and Nonimmunization*. *Pediatrics*, 2014. **134**(3): p. 497-503.
69. Khambalia, A.Z., et al., *Maternal and infant characteristics by mode of vitamin K prophylaxis administration*. *J Paediatr Child Health*, 2012. **48**(8): p. 665-8.
70. Centers for Disease Control and Prevention, *Late Vitamin K Deficiency Bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis -- Tennessee*. *MMWR* 2013. **62**(45).
71. Loyal, J., et al., *Refusal of Vitamin K by Parents of Newborns: A Survey of the Better Outcomes Through Research for Newborns Network*. *Acad Pediatr*, 2017. **17**(4): p. 368-373.
72. Persoonlijke communicatie Christine Brot; Danish Health Authority. 12 juni 2019.
73. Miller, H., et al., *Why do parents decline newborn intramuscular vitamin K prophylaxis?* *J Med Ethics*, 2016. **42**(10): p. 643-8.
74. Schulte, R., et al., *Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth*. *Pediatr Neurol*, 2014. **50**(6): p. 564-8.
75. Christensen, C.K. and M.R. Golomb, *It's not just a vitamin: comment on "Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth" by Schulte and colleagues*. *Pediatr Neurol*, 2015. **52**(3): p. e1-2.
76. Loyal, J., et al., *Refusal of Vitamin K by Parents of Newborns: A Qualitative Study*. *Acad Pediatr*, 2019.
77. Centers for Disease Control and Prevention. *What is Vitamin K Bleeding?* 2018; Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/vitamink/facts.html>.
78. Bellini, S., *What parents need to know about Vitamin K Administration at birth*. *Nursing for women's health*, 2015. **19**: p. 261-265.
79. Miller, H., B. Wheeler, and N. Kerruish, *Newborn vitamin K prophylaxis: an analysis of information resources for parents and professionals*. *N Z Med J*, 2016. **129**(1446): p. 44-52.
80. Moses, B.D., A.D. Borecky, and A. Dubov, *It is OK to nudge for vitamin K*. *Acta Paediatrica*, 2019.
81. Kerruish, N.J., et al., *The ethics of parental refusal of newborn vitamin K prophylaxis*. 2017. **53**(1): p. 8-11.

82. Levin, R., et al., *Refusal of Vitamin K Injection: Survey of the Current Literature and Practical Tips for Pediatricians*. *Pediatr Ann*, 2018. **47**(8): p. e334-e338.
83. Weddle, M., et al., *Are Pediatricians Complicit in Vitamin K Deficiency Bleeding?* *Pediatrics*, 2015. **136**(4): p. 753-7.
84. Ng, E. and A.D. Loewy, *Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns*. *Paediatr Child Health*, 2018. **23**(6): p. 394-402.
85. Ng, E. and A.D. Loewy, *Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada*. *Can Fam Physician*, 2018. **64**(10): p. 736-739.
86. KNMP, *Standaarden voor Zelfzorg*. 2017.
87. Bipharma. *Vitamines en mineralen*. 2019; Available from: <https://www.bipharma.com/nl/producten/vitamines-en-mineralen>.
88. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. *Bijsluiter Konakion mixed micelles, 10 mg/ml oplossing voor injectie en oraal gebruik* 2018; Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Bijsluiters/h03808.pdf>.
89. CBG. *Konakion MM voor kinderen 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en oraal gebruik*. 2018; Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO:::PO_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,03809.
90. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, *Bijsluiter Konakion MM voor kinderen 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en oraal gebruik* 2018.
91. CBG. *Samenvatting van de productkenmerken*. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h03809_smpc.pdf.
92. Bipharma, *Fytomenadion*. 2012.
93. Persoonlijke communicatie Sonja van de Koppel; Beoordelaar Lareb. 18 september 2019.
94. Persoonlijke communicatie Dr. Ir. Chris Oerlemans; Onderzoeker NVIC. 27 september 2019.
95. Golding, J., et al., *Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour*. *BMJ*, 1992. **305**(6849): p. 341-346.
96. NVKP, *Vitamine K*. 2018.
97. Fear, N.T., et al., *Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study*. *Br J Cancer*, 2003. **89**(7): p. 1228-31.
98. Roman, E., et al., *Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies*. *Br J Cancer*, 2002. **86**(1): p. 63-69.
99. Scientific Committee on Food (SCF), *The Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K*. 2003.

100. Anonymous, *Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009*. Official Journal of the European Union, 2013.
101. Anonymous, *Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding*. Official Journal of the European Union, 2016.
102. EFSA, *Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae*. EFSA Journal, 2014. **12**(7).
103. EFSA, *Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union*. EFSA Journal, 2013. **11**(10).
104. (SCF), S.C.o.F., *Report on nutrient and energy intakes for the European Community, Thirty-first Series*. 1993.
105. Anonymous, *Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC* Official Journal of the European Union, 2006.
106. Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses, *Codex Stan 72-1981: Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants*. 1981.
107. Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses, *Standard for Follow-up formula*. 1987.
108. Greer, F.R., *Vitamin K in human milk--still not enough*. Acta Paediatr, 2004. **93**(4): p. 449-50.
109. Kojima, T., et al., *Vitamin K concentrations in the maternal milk of Japanese women*. 2004. **93**(4): p. 457-463.
110. Thijssen, H., et al., *Menaquinone-4 in breast milk is derived from dietary phylloquinone*. 2002. **87**(3): p. 219-226.
111. RIVM. *Nevo-online versie 2016/5.0*. 2016; Available from: <https://nevo-online.rivm.nl/>.
112. Schurgers, L.J. and C. Vermeer, *Determination of Phylloquinone and Menaquinones in Food*. Haemostatis, 2000. **30**: p. 298-307.
113. v Kries, R., et al., *Vitamin K 1 content of maternal milk: influence of the stage of lactation, lipid composition, and vitamin K 1 supplements given to the mother*. 1987. **22**(5): p. 513.
114. Greer, F.R., et al., *Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements*. 1997. **99**(1): p. 88-92.
115. Haroon, Y., et al., *The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography*. The Journal of nutrition, 1982. **112**(6): p. 1105-1117.

116. Motohara, K., et al., *Severe vitamin K deficiency in breast-fed infants*. The Journal of pediatrics, 1984.
117. Greer, F., *Vitamin K status of lactating mothers and their infants*. Acta Pædiatrica, 1999. **88**: p. 95-103.
118. Fournier, B., et al., *Variations of phylloquinone concentration in human milk at various stages of lactation and in cow's milk at various seasons*. The American journal of clinical nutrition, 1987. **45**(3): p. 551-558.
119. Canfield, L.M., G.S. Martin, and K. Sugimoto, *Vitamin K in human milk*. Elsevier, 1988: p. 499-504.
120. Canfield, L.M., et al., *Quantitation of vitamin K in human milk*. Lipids, 1990. **25**(7): p. 406-411.
121. Greer, F.R., et al., *Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants*. 1991. **88**(4): p. 751-756.
122. Lambert, W.E., L. Vanneste, and A.P. De Leenheer, *Enzymatic sample hydrolysis and HPLC in a study of phylloquinone concentration in human milk*. Clin Chem, 1992. **38**(9): p. 1743-1748.
123. Pietschnig, B., et al., *Vitamin K in breast milk: no influence of maternal dietary intake*. 1993. **47**(3): p. 209-215.
124. Voedingscentrum. *Moedermelk*. [cited 2020 19 februari]; Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/moedermelk.aspx>
125. World Health Organization, *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. 2003.
126. World Health Organization. *Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere 2011*; Available from: https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/.
127. Voedingscentrum. *Borstvoeding - Factsheet*. 2016; Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Pers/Factsheets/Factsheet%20Borstvoeding.pdf>.
128. WHO, *International Code of Marketing of breast-milk substitutes* 1981.
129. Voedingscentrum. *Staatssecretaris Blokhuis (VWS) lanceert campagne 'Borstvoeding werkt!'*. 2019; Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/nl/nieuws/staatssecretaris-blokhuis-vws-lanceert-campagne-borstvoeding-werkt-.aspx>.
130. Voedingscentrum. *Voeden kan hier*. Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/voedenkanhier>.
131. Peeters, D., C. Lanting, and J. van Wouwe, *Peiling melkvoeding van zuigelingen 2015*. 2015: Leiden: TNO.
132. TNO. *Peiling melkvoeding van zuigelingen 2015 - infoblad*. 2015; Available from: <https://www.tno.nl/media/5249/infoblad-peiling-melkvoeding-van-zuigelingen-2015.pdf>.
133. Tunc, V.T., et al., *Factors associated with defecation patterns in 0-24-month-old children*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(12): p. 1357-62.
134. Shearer, M.J., *Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy*. Blood Rev, 2009. **23**(2): p. 49-59.

135. Verkaik-Kloosterman, J., S.M. Seves, and M.C. Ocke, *Vitamin D concentrations in fortified foods and dietary supplements intended for infants: Implications for vitamin D intake*. Food Chem, 2017. **221**: p. 629-635.
136. Backhed, F., et al., *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. Cell Host Microbe, 2015. **17**(5): p. 690-703.
137. Matamoros, S., et al., *Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health*. Trends Microbiol, 2013. **21**(4): p. 167-73.
138. van Hasselt, P.M., et al., *Hydrolysed formula is a risk factor for vitamin K deficiency in infants with unrecognised cholestasis*. 2010. **51**(6): p. 773-776.
139. Tursunov, D., et al., *Estimated costs for treatment and prophylaxis of newborn vitamin K deficiency bleeding in Tashkent, Uzbekistan*. Nagoya J Med Sci, 2018. **80**(1): p. 11-20.
140. Victora, C.G. and P. Van Haecke, *Vitamin K prophylaxis in less developed countries: policy issues and relevance to breastfeeding promotion*. Am J Public Health, 1998. **88**(2): p. 203-9.
141. Danielsson, N., et al., *Intracranial haemorrhage due to late onset vitamin K deficiency bleeding in Hanoi province, Vietnam*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(6): p. F546-50.
142. Brown, S., et al., *Should intramuscular vitamin K prophylaxis for haemorrhagic disease of the newborn be continued? A decision analysis*. 1989. **102**(860): p. 3-5.
143. Gezondheidsraad, *Aantal te voorkomen bloedingen door vitamine K-deficiëntie. Achtergronddocument bij het advies Vitamine K bij zuigelingen*. 2017: Den Haag: Gezondheidsraad.
144. Peeters, D., C.I. Lanting, and J.P. van Wouwe, *Peiling melkvoeding van zuigelingen 2015*. 2015.
145. KNOV. *Tarieven verloskundige zorg*. 2018; Available from: <https://www.knov.nl/werk-en-organisatie/tekstpagina/825-3/tarieven-verloskundige-zorg-2018/hoofdstuk/1256/tarieven-verloskundige-zorg-2018/>
146. Hitzert, M., et al., *Cost-effectiveness of planned birth in a birth centre compared with alternative planned places of birth: results of the Dutch Birth Centre study*. BMJ Open, 2017. **7**(9) : p. e016960.
147. von Kries R., Hachmeister A., and Gobel U., *Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003. **88**: p. F109-F112.

Bijlage 1. Informatiefolder vitamine K voor pasgeborenen Bonaire



Met deze folder willen wij u uitleg geven over de vitamine K die uw baby kort na de geboorte gaat krijgen.

Waarom is vitamine K belangrijk voor mijn baby?

Vitamine K is belangrijk voor de bloedstolling. Tijdens de zwangerschap komt vitamine K niet via de placenta bij het ongeboren kind. Daarnaast is uw baby in de eerste maanden nog niet in staat om zelf voldoende vitamine K aan te maken. Hierdoor heeft uw baby een tekort aan vitamine K. Pasgeboren kinderen hebben daardoor kans op bijvoorbeeld ernstige bloedingen in het hoofdje. Dit kan voorkomen worden door kort na de geboorte vitamine K te geven aan uw baby.

Hoe krijgt uw baby vitamine K toegediend?

De toediening van vitamine K gebeurt via een eenmalige injectie in de spier in het bovenbeen. Deze injectie zorgt voor voldoende vitamine K voorraad totdat de baby zelf voldoende vitamine K kan aanmaken. De injectie wordt na de geboorte gegeven door de verloskundige of de verpleegkundige. De vitamine K wordt door Fundashon Mariadal verstrekt.



Vitamine K



Bijlage 2. Informatiefolder vitamine K-profylaxe Ierland

Vitamin K Parent Information Leaflet

VITAMIN K should be given to all babies at birth.

WHAT IS VITAMIN K?

Vitamin K is a vitamin that occurs naturally in food. We all need Vitamin K; it helps to make blood clot in order to prevent bleeding.

WHY IS VITAMIN K GIVEN TO NEWBORN BABIES?

Newborn babies have very little Vitamin K, which can lead to a condition known as Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB). This is a serious but rare condition that can lead to internal bleeding and can result in brain damage or death. By giving newborn babies a Vitamin K supplement the condition can be almost completely prevented. All newborn babies are given Vitamin K with their parents' permission.

WHICH BABIES ARE AT A GREATER RISK OF BLEEDING?

Premature babies (babies born before 36 weeks)

Babies delivered by forceps or vacuum

Babies delivered by caesarean section

Babies who are ill, have difficulty absorbing feeds or have prolonged jaundice.

Babies whose mother took certain drugs in pregnancy (e.g. drugs for epilepsy, anti-coagulants, anti-tuberculosis drugs).

HOW IS VITAMIN K GIVEN?

There are two ways of giving Vitamin K to your baby:

- by injection
- by mouth

It is currently recommended that a single injection of Vitamin K is given into a muscle shortly after birth to prevent Vitamin K Deficient Bleeding. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines clearly recommend that one injection into a muscle is the best treatment (NICE, 2006).

If you choose to give the Vitamin K to your baby by mouth, then your baby will need **two** or **three** doses to get the same result as the injection.

- The first dose is given soon after birth
- The second dose is given when the baby is between four and seven days old.
- Exclusively breast milk-fed babies should receive a third dose of Vitamin K orally at one month old.

You will have to get a Vitamin K prescription from your doctor and collect it at your local pharmacy. You will have to give written consent to give/not give Vitamin K to your baby.

Your Public Health Nurse will be informed in writing regarding the need to give any additional doses of Vitamin K to your baby.

IS VITAMIN K SAFE FOR MY BABY?

In 1990 and 1992 concerns were raised following studies in Bristol in the UK over the possible association between childhood cancer and Vitamin K injection to newborn babies. A careful review of data from the UK Children's Cancer Study Group found no evidence that neonatal Vitamin K administration, irrespective of route, influences the risk of children developing leukaemia or any cancer (Fear et al, 2003).

POSSIBLE SIDE EFFECTS

Local irritation may occur where the injection was given. Rarely this may be severe.

Signs include redness, swelling, pain, and it may cause a scar.

If you need any further information please ask your midwife or doctor, who will be happy to help.

References

Fear et al (2003), Vitamin K and Childhood Cancer: A Report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. British Journal of Cancer 89(7):1228-1231

National Institute of Clinical Excellence (NICE) (2006), Routine Care of Women and Their Babies. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG37NICEguideline.pdf

Bijlage 3. 'Opt-out'-formulier vitamine K-profylaxe Ierland

Opt-Out of Vitamin K Prophylaxis Form

Date: _____

Woman's name and address: _____

I have been given written information on Vitamin K prophylaxis to prevent early and late onset Vitamin K deficiency bleeding in newborn babies.

Yes no

I have been informed that national and international guidelines recommend that all newborn infants receive Vitamin K prophylaxis either by a single intramuscular injection after birth or by an oral regime.

Yes no

I wish to discuss this further with my GP/consultant paediatrician or Public Health Nurse.

Yes no

I am making an informed decision not to give my baby prophylaxis Vitamin K.

Yes no

Signed by

Mother: _____

Partner: _____

Witnessed By: _____ **SECM**

Date _____

**Copies as appropriate to:
DMO, DPHN, GP, consultant paediatrician, copy filed in notes**

Bijlage 4. Toestemmingsformulier vitamine K-profylaxe Slovenië

Nalepka

Obrazec ONP 2016 1/3

Ustanova

OBVEŠČENI PRISTANEK ZA OBRAVNAVO NOVOROJENČKA PO PORODU

Spoštovani starši,

po rojstvu bo vaš otrok sprejet na oddelek za polno ali delno sobivanje z materjo. V okviru preventivne oskrbe bo:

- takoj po rojstvu **ocenjen**, kar bo opravila babica (v primeru poroda z večjim tveganjem celostni pregled opravi pediater);
- **celostno pregledan**, kar bo opravil pediater;
- v prvih treh urah prejel 1 mg **vitamina K** v stegensko mišico za preprečevanje krvavitve po rojstvu;
- v prvih treh urah, odvisno od lokalne doktrine porodnišnice, prejel **antibiotične kapljice ali mazilo** za preprečevanje bakterijskega vnetja oči;
- v starosti vsaj 48 ur imel **odvzem krvi** v okviru programa zgodnjega odkrivanja motenj v delovanju ščitnice in presnovne bolezni fenilketonurije. Z zgodnjim zdravljenjem obeh bolezni lahko preprečimo okvare v razvoju otroka. Za obe bolezni zgodnja diagnoza brez presejalnih testov ni mogoča;
- opravljen **test sluha (TEOAE)**, ki se izvaja z meritvijo zvočnega sevanja notranjega ušesa, zgodnje odkrivanje motenj sluha omogoči zgodnjo obravnavo in s tem optimalnejši razvoj otroka;
- opravljena **meritev nasičenosti krvi s kisikom** s pulznim oksimetrom na okončinah za zgodnje odkrivanje prirojenih srčnih napak;
- opravljen **ultrazvočni pregled kolkov**; ta je takoj po rojstvu obvezen v primeru poroda v medenični vstavi, displazije kolka pri starših ali sorojencih ali prisotnih prirojenih nepravilnostih spodnjih okončin; vsi novorojenčki pa morajo imeti opravljen UZ-pregled kolkov v starosti 6–8 tednov po rojstvu;
- opravljena **presvetlitev očesnih medijev** za zgodnje odkrivanje prirojene sive mreže; s pravočasno obravnavo lahko ohranimo otrokov vid. Če se preiskava ne opravi v porodnišnici, bo opravljena ob prvem pregledu pri izbranem pediatru;
- **obvezno cepljen proti tuberkulozi**, če (ustrezno obkrožite)
 - ste se v zadnjih petih letih preselili iz držav, kjer je pojavnost tuberkuloze visoka;
 - DA NE
 - se zdravite zaradi tuberkuloze;
 - DA NE
 - boste v prvih dveh letih stalno bivali ali večino časa prezivali v državi z visoko pojavnostjo tuberkuloze;
 - DA NE

Če so bile pri otroku v času nosečnosti ali med pregledom ugotovljene nepravilnosti, se pediater lahko odloči za dodatne preiskave, katerih pomen vam bo dodatno razložil. Dodatne preiskave so možne tudi zaradi izvajanja dodatnih preventivnih programov, ki ne sodijo v obvezni del obravnave novorojenčka po rojstvu.

Pripravila: Neonatalna sekcija pri Združenju za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva, marec 2016.

Opisana oskrba (razen presvetlitve očesnih medijev in meritve nasičenosti kisika s pulznim oksimetrom) se izvaja na podlagi Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Uradni list RS, št. 19/98 s spremembami in dopolnitvami), ki določa preventivne zdravstvene ukrepe in cepljenja, ki jih porodnišnica mora izvesti. Za to oskrbo posebna pisna privolitev ni potrebna. Obvezna cepljenja so določena v vsakoletnem Pravilniku o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili.

Če ob kliničnem pregledu ali navedenih postopkih ugotovimo, da novorojenčkovo stanje zahteva dodatne preiskave in zdravljenje ter bo zato potrebna premestitev na ustrezen oddelek znotraj ali zunaj porodnišnice, boste o tem obveščeni in boste za večje posege podali tudi pisno privolitev.

Razumem, da bo kakršen koli postopek, ki mi ni bil predhodno pojasnjen, izveden samo, če bo nujno potreben za rešitev življenja mojega otroka ali preprečitev škode na njegovem zdravju. Če bi med zdravstveno obravnavo nastala potreba po nujnih ukrepih, kot so splošna, področna oz. lokalna anestezija, transfuzija krvi, nujno potrebni operativni posegi, oživljanje, zdravljenje v enoti intenzivne nege in terapije, vanje privolim. Zdravnika sem lahko vprašal(a), kar sem želel(a) vedeti, in dobil(a) sem zadovoljive odgovore.

S podpisom potrjujem, da sem seznanjen(a) s postopki obravnave novorojenčka po rojstvu in razumem zdravnikovo razlago postopkov, se strinjam in svobodno privolim v postopke, opisane na tem obrazcu.

Ime in priimek matere.....Podpis

Ime in priimek očeta.....Podpis

Ime in priimek zdravnika.....Podpis

Kraj in datum:.....

Pripravlila: Neonatalna sekcija pri Združenju za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva, marec 2016.

To stran se izpolni le v primeru, če se z izvedbo predlaganih posegov ne strinjate - glej prejšnjo stran!

Ime in priimek nosečnice:

Ime in priimek očeta:

IZJAVA O ZAVRNITVI obravnave novorojenčka po porodu

Če se iz kakršnih koli razlogov izjemoma ne strinjate s preventivnimi posegi, navedenimi na prejšnji strani, jih lahko zavrnete s to izjavo. Predlagamo, da se pred zavrnitvijo dodatno posvetujete z zdravnikom. Nujne zdravstvene oskrbe novorojenčka ni možno zavrniti. Zavrnitev obveznega cepljenja je možna le pod posebnimi pogoji, ki so določeni v Zakonu o nalezljivih boleznih.

Označite, s katerimi posegi se ne strinjate (brez izrecne označbe izjava ni veljavna):

- Prejem K vitamina
- Kapljice ali mazilo za oči
- Odvzem krvi za presejalne teste
- Test sluha
- Meritev nasičenosti krvi s kisikom
- Ultrazvočni pregled kolkov
- Presvetlitev očesnih medijev

Morebitna druga zdravstvena oskrba, ki jo zavračate:

.....

Dodatne opombe staršev ali zdravstvenih delavcev:

.....

S podpisom izjave potrjujete, da ste bili seznanjeni s posledicami, ki jih zaradi zavrnitve lahko ima Vaš otrok in zanje sprejemate odgovornost. Izjava mora biti izročena zdravstvenemu delavcu in vložena v zdravstveno dokumentacijo.

Podpis (mati):

Podpis (oče):

Datum:

Pripravila: Neonatalna sekcija pri Združenju za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva, marec 2016.

Bijlage 5. Voorbeeldformulier voor de weigering van vitamine K-profylaxe in de Verenigde Staten



Newborn Nursery Vitamin K Refusal

Vitamin K is needed to help blood clot (clump together to stop bleeding). Newborns have low levels of vitamin K compared to adults. Sometimes, a baby will develop bleeding due to a lack of vitamin K, causing the baby to bleed suddenly. Bleeding from not having enough vitamin K (vitamin K deficiency bleeding) can happen in any baby — it is not limited to babies who had trauma during birth or baby boys who are circumcised.

The bleeding can be minor, such as bruising very easily; or bleeding can be very serious, such as bleeding in the brain. Sometimes the bleeding can cause death.

It takes weeks for a baby to make enough of his or her own vitamin K to keep from having vitamin K deficiency bleeding. Breast milk will not give your baby enough vitamin K to reduce the risk of this bleeding.

We cannot predict which babies will have bleeding problems, but we do know that a vitamin K shot at birth greatly lowers the number of babies who have bleeding problems.

What are the risks of the vitamin K shot?

Vitamin K has been used since the 1960s. Many studies have been done to make sure it is safe and none of the reliable studies have shown any problems. As with any shot, the area may be red or sore after the shot is given.

Is there another option besides a shot?

Vitamin K taken by mouth does not work as well as the shot to prevent bleeding. Oral vitamin K needs many doses over 3 months and is not approved by the Food and Drug Administration (FDA). Please talk to your child's health care provider if you are interested in the oral form of vitamin K.

What if I do not want my baby to get the vitamin K shot?

You will need to sign this form agreeing that you were told of the risks of not giving the vitamin K shot and that you understand that these risks can happen to your baby.

- I have read and understand this information and still do not want my baby to get the vitamin K shot.
- I will watch my baby for any sign of bleeding, bruising, or any other major health change over the next 6 months and I agree to get medical care right away if any of those things happen.
- I understand that getting medical care once bleeding has started may not stop major complications from the bleeding, including permanent brain damage or death.

Parent/Legal Guardian Printed Name	Parent/Legal Guardian Signature	Date	Time
Parent/Legal Guardian Printed Name	Parent/Legal Guardian Signature	Date	Time
Witness Printed Name	Witness Signature	Date	Time

Bijlage 6. Reactie beroepsgroepen op advies vitamine K Gezondheidsraad



Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie
(VGP)
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Sophia Kinderziekenhuis

IC Kinderen

Doorkiesnummer 010-7040704

Faxnummer 010-7037162

Intern postadres SK-3232

E-mail k.posten@erasmusmc.nl

Ons kenmerk KJLvdv19.006

Datum 16 februari 2019

Betreft advies vitamine K Gezondheidsraad

Postadres
Postbus 2060
3000 CB Rotterdam

Bezoekadres
Wytemaweg 90
3015 CN Rotterdam

Contact & route
www.erasmusmc.nl

Hoofd IC Kinderen a.i.
prof. dr. M. de Hoog

Hoofd onderzoek IC Kinderen
prof. dr. D. Tibboel

Sectormanager
mevr. I. van 't Wout

Medische staf
prof. dr. K.M. Allegaert
drs. E.F. Bokhorst
dr. C.M.P. Buijsse
drs. S.C.M. Cochiussen-den Otter
drs. L.J.A. Corel
dr. S.J. Gisclier
dr. R.J.M. Houmes
drs. M.A.W. Hunfeld
dr. K.F.M. Joosten
drs. N. Ketharanathan
drs. U.S. Kraemer
dr. J.W. Kuiper
drs. N.I.F. Meijer
dr. C. van der Slame
dr. S.C.A.T. Verbuggen
dr. E.D. Wildschut

CTB&A
Coördinator: drs. L.J.A. Corel

Lange termijn follow-up
Coördinator: dr. H. IJsselstein

Palliatieburght
Coördinator: dr. S.J. Gisclier

www.erasmusmc.nl

Geachte heer Blokhuis,

Een afvaardiging van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft, op verzoek van VWS, een overleg gehad op het ministerie van VWS. De aanleiding was het door de Gezondheidsraad nieuw opgestelde vitamine K advies om bij pasgeborenen bij voorkeur een intramusculaire injectie te geven, met als vraagstelling de haalbaarheid van de implementatie van dit advies. Een aantal experts van de NVK hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit advies. Het betreft een beleid waarbij jaarlijks 136.000 kinderen die borstvoeding krijgen (70% van het totaal aantal pasgeborenen) een intramusculaire injectie van vitamine K zouden moeten krijgen om 5,5 gevallen van late vitamine K bloedingen per jaar te voorkomen. Hiermee zou dan bij 1-2 pasgeborenen een hersenbloeding voorkomen kunnen worden.

Wat betreft de implementatie is er een aantal kanttekeningen te maken. Deze brief is opgesteld door de commissie voeding van de NVK, namens de NVK. Deze kanttekeningen worden gedeeld door de medeondertekenaars van deze brief, Stichting Kind en Ziekenhuis (ouderperspectief), Bo Geboortezorg (brancheorganisatie kraamzorg), AJN Jeugdartsen Nederland (AJN), de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) en de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).

De volgende kanttekeningen kunnen geplaatst worden:

1. De belangrijkste kanttekening is dat het advies van de Gezondheidsraad een onderscheid maakt tussen kinderen die borstvoeding gaan krijgen en kinderen die kunstvoeding gaan krijgen. Omdat in het voorgestelde advies alleen borst gevoede kinderen een injectie gaan krijgen, gaat het advies tegen de WHO 'Code of Conduct inzake borstvoeding' in. Het kan namelijk als volgt geïnterpreteerd worden: dat een keuze voor borstvoeding een (korte termijn) negatieve consequentie heeft voor de pasgeborene, namelijk een prik. Dit kan een reden voor moeders zijn om geen borstvoeding te gaan geven en dit zou een ernstige consequentie van het beleid zijn. Het is ontoelaatbaar een onderscheid te maken tussen pasgeborenen die flesvoeding of borstvoeding gaan krijgen, in andere landen wordt dit onderscheid ook niet gemaakt. Een uniform beleid is derhalve meer dan wenselijk voor zowel borst- als fles gevoede kinderen.

Pagina 2/3
 Ons kenmerk KJ/cvdh/18.006
 Datum 16 februari 2018



2. Voor het geven van de vitamine K dient aan de ouders vooraf toestemming gevraagd te worden waarbij de potentiële lange termijn voordelen van de intramusculaire injectie moeten worden afgewogen tegen de met name korte termijn voordelen van het orale alternatief. Het geven van een aantal druppels vitamine K in de mond ten opzichte van een injectie is een enorm andere beleving voor ouders en het nieuwe beleid zou een andere emotionele lading kunnen hebben. Een injectie geeft vaak weerstand en dit kan de acceptatie van de vitamine K profylaxe belemmeren. Ondergetekenden zien een mogelijk probleem mede gezien het feit dat er een kritische beweging is rondom vaccinaties en dat er mogelijk ook zo'n beweging zou kunnen ontstaan rondom vitamine K. Hierbij is het gevaar dat ouders zullen gaan weigeren om überhaupt vitamine K aan hun kinderen te laten geven, ook niet oraal. Indien er helemaal geen vitamine K gegeven wordt na de geboorte zal de incidentie van de vroege vitamine K afhankelijke bloedingen weer vaker gaan optreden. De kans op een serieuze of fatale bloeding in een borst gevoede pasgeborene zonder vitamine K is 2-5 gevallen per 10.000 pasgeborene. Dus er is vrees dat de te verwachten vermindering van het aantal late bloedingen met een intramusculaire injectie teniet gedaan zal worden door een toename van het aantal vroege bloedingen.
3. Het alternatief dat door de Gezondheidsraad wordt voorgesteld om driemaal een orale gift van 2 mg vitamine K wordt door ondergetekenden volledig ondersteund; dit sluit ook aan bij het advies van de European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Een beleid waarbij driemaal een orale gift Vitamine K gegeven wordt in plaats van een injectie wordt wel in andere landen, zoals bijvoorbeeld in Duitsland, gevoerd.

Wat betreft het orale alternatief van driemaal 2 mg adviseren wij om bij de uitvoering te overwegen te kiezen voor een water oplosbaar (micellair, Konakion MM) preparaat en niet voor een vet oplosbaar (Davitamon, Fytomenadion FNA drank) preparaat. De absorptie van een vetemulsie is bij deze groep kinderen die een verhoogd risico hebben op de late bloedingen is immers verstoord. Gezien de impact op met name de producenten van de vet oplosbare vitamine K dient dit nog verder uitgezocht en uitgewerkt te worden, eventueel door de experts aangedragen vanuit de NVK.

Concluderend zijn we van mening dat er één beleid moet komen voor zowel borst- als flesgevoede pasgeborenen. Wat betreft de injectie versus de orale variant is het de vraag wie deze keuze moet maken: de minister of de ouders met alle potentiële voor- en nadelen meegewogen.

Ondergetekenden stellen dan ook dat invoering van de nieuwe richtlijn niet mogelijk is zolang bovengenoemde kanttekeningen en suggesties niet verder zijn uitgewerkt. Daarnaast dient er bij de invoering van een nieuw beleid een duidelijk voorlichtingscampagne voorbereid te worden, zowel naar de Nederlandse bevolking en specifiek de ouders als naar de betrokken (zorg)professionals.

Pagina 3/3
Ons kenmerk KJ/cvdrh/18.006
Datum 16 februari 2018



Een onvoldoende geënceneerde overgang naar een nieuw beleid kan immers grote weerstand oproepen en verwarring geven bij zorgprofessionals en ouders. Vanzelfsprekend zijn wij bereid een en ander nog toe te lichten.

Met vriendelijke groet,
Namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Joosten'.

Koen Joosten, kinderarts-intensivist, voorzitter commissie voeding NVK

Femke Maingay, kinderarts-neonatoloog, inhoudsdeskundige vitamine K, commissie voeding NVK

Mede namens:

Stichting Kind en Ziekenhuis

Hester Rippen

AJN Jeugdartsen Nederland

Pim Jansen

Mascha Kamphuis

Bo Geboortezorg

Corina Murts

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

Mieke Beentjes

Greta Rijninks

Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie

Yvonne Dabekausen

Bijlage 7. Benaderde organisaties reactie vitamine K

Benaderde organisaties:

Organisatie	Beroepsgroep	Reactie?
KNOV	Verloskundigen	Ja
NVOG	Gynaecologen	Ja
AJN	Jeugdartsen	Ja
V&VN	Jeugdvepleegkundigen	-
NHG	Huisartsen	Ja
VVAH	Huisartsen die bevallingen begeleiden	-
NCJ	Nederlands centrum jeugdgezondheid	Ja
NVK	Kinderartsen	Ja
Bo Geboortezorg	Brancheorganisatie geboortezorg (m.n. Kraamzorgorganisaties)	Ja
NBVK	Kraamzorg	-
KCKZ	Kenniscentrum kraamzorg	Ja
NVDA	Doktersassistenten	-
NVvH	Nederlandse vereniging voor hematologie	- (doorgestuurd naar voorzitter sectie kinderhematologie NVK. Reactie gegeven door kinderhematologie Sophia KZ)
NSCK	Nederlands signaleringscentrum kindergeneeskunde	-
NVL	Lactatiekundigen	Ja
Actiz	Organisatie van zorgondernemers	-
GGD-GHOR	Vereniging publieke gezondheid en veiligheid in Nederland	-
JGZ		
Provincie	Organisatie	
Drenthe	GGD Drenthe	-
	Icare Jeugdgezondheidszorg	-
Flevoland	Zorggroep Almere	Ja
	Zorggroep Oude en Nieuwe land	Ja
Friesland	GGD Fryslân	-
Gelderland	CJG Apeldoorn	Ja
	GGD Gelderland Zuid	-
	Vérian	-

	STMR	Ja
	VGGM	-
	Yunio	Ja
Groningen	GGD Groningen	Ja
Limburg	Envida	-
	GGD Limburg Noord	Ja
	Meandergroep	Ja (samen met Zuyderland)
	Zuyderland	Ja (samen met Meandergroep)
Noord-Brabant	GGD West-Brabant	-
	ZuidZorg	-
	Careyn	-
	Zorgboog	-
	GGD Hart voor Brabant	Ja
	Stichting Thuiszorg West Brabant	-
Noord-Holland	GGD Hollands Noorden	Ja
	JGGV	-
	GGD Zaanstraak-Waterland	-
	GGD Amsterdam	Ja
	SAG Amsterdam	Ja
	JGZ Kennemerland	-
Overijssel	GGD Twente	-
	GGD IJsselland	Ja
Utrecht	Gemeente Utrecht	Ja
	GGD regio Utrecht	-
Zeeland	GGD Zeeland	-
Zuid-Holland	CJG Capelle aan den IJssel	-
	Rivas Zorggroep	-
	CJG Rijnmond	-
	CJG Den Haag	Ja
	GGD Hollands Midden	-
	JGZ Zuid-Holland West	-

Bijlage 8. Literatuuronderzoek zoektermen Pubmed

Zoektermen nieuwe bevindingen effectiviteit vitamine K-profylaxe bij zuigelingen sinds Gezondheidsraadrapport 2017:

- ((vitamin K prophylaxis) AND vitamin K deficiency bleeding) AND ("2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])
- (((vitamin K[MeSH Terms]) AND newborn[MeSH Terms])) AND ("2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])
- (((("Infant"[Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]) AND ("vitamin k deficiency bleeding/epidemiology"[MeSH Terms] OR "vitamin k deficiency bleeding/prevention and control"[MeSH Terms] OR "vitamin k 1/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "vitamin k 1/therapeutic use"[MeSH Terms]))) AND ("2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

Zoektermen kosten-effectiviteit:

- (vitamin K) AND (newborns) AND economic[TIAB]
- (vitamin K) AND (newborns) AND economic[TIAB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K) AND (infants) AND economic[TIAB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K) AND (infants) AND cost-effectiveness[TIAB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K) AND (newborns) AND cost-effectiveness[TIAB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K) AND (newborns) AND cost*[TIAB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K) AND (newborns) AND cost*[AB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin k prophylaxis) AND cost*[All Fields] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K profylaxis) AND cost*[AB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin k prophylaxis) AND econ*[All Fields] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K profylaxis) AND econ*[AB] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin k prophylaxis) AND cost[MeSH Terms] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K profylaxis) AND cost[MeSH Terms] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin K profylaxis) AND analyses, cost benefit[MeSH Terms] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin k prophylaxis) AND analyses, cost benefit[MeSH Terms] Filters: Child: birth-18 years
- (vitamin k prophylaxis) AND analyses, cost benefit[MeSH Terms]
- (vitamin K profylaxis) AND analyses, cost benefit[MeSH Terms]
- ((vitamin K deficiency bleeding[Title/Abstract]) AND (cost benefit analysis[MeSH Terms]))
- ((vitamin K deficiency bleeding[Title/Abstract]) AND (cost and cost analysis[MeSH Terms]))

- (vitamin K[Title/Abstract]) AND NEWBORN AND cost effectiveness[Title/Abstract] 23:00
- (vitamin K[Title/Abstract]) AND NEWBORN AND economic evaluation[Title/Abstract] Schema: all
- (vitamin K[Title/Abstract]) AND NEWBORN AND economic evaluation[Title/Abstract]
- (vitamin K[Title/Abstract]) AND economic evaluation[Title/Abstract]

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag