

From: EK-postbus <postbus@eerstekamer.nl>
Date: Thursday, July 10, 2025, 1:26 PM
To: 5.1.2.e 5.1.2.e 5.1.2.e 5.1.2.e <5.1.2.e@eerstekamer.nl>
Subject: FW: Publicatie advies Vitamine K voor baby's

Attachments:

Vitamine-K-voor-babys.pdf

Van: GR_communicatie <communicatie@gr.nl>
Verzonden: donderdag 10 juli 2025 11:20
Aan: EK-postbus <postbus@eerstekamer.nl>
Onderwerp: Publicatie advies Vitamine K voor baby's

Geachte heer of mevrouw,

Vandaag is er een advies van de Gezondheidsraad verschenen: *Vitamine K voor baby's*. Ten behoeve van de Eerste Kamer ik u hierbij de link naar de webpagina van dit advies.
Advies [Vitamine K voor baby's](#)

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e 5.1.2.e 5.1.2.e

Communicatie- en projectmedewerker



Gezondheidsraad

bezoekadres: Bezuidenhoutseweg 30, 2594 AV Den Haag.
www.gezondheidsraad.nl

Vitamine K voor baby's

Aan: de staatssecretaris Jeugd, Preventie en Sport (VWS)

Nr. 2025/14, Den Haag, 10 juli 2025

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	4		
01 Inleiding	7		
1.1 Aanleiding en adviesvraag	8		
1.2 Commissie en werkwijze	9		
1.3 Leeswijzer	9		
02 Bloedingen door vitamine K-gebrek	11		
2.1 Ziektebeeld	12		
2.2 Risicogroepen	12		
2.3 Preventie	13		
2.4 Incidentie	16		
03 Intramusculaire toediening: 1 x 1 mg	20		
3.1 Toedieningsbeleid	21		
3.2 Effectiviteit	21		
3.3 Veiligheid	22		
3.4 Uitvoering	23		
		3.5 Deelname en draagvlak	23
		3.6 Conclusie	24
		04 Orale toediening: 3 x 2 mg	25
		4.1 Toedieningsbeleid	26
		4.2 Effectiviteit	26
		4.3 Veiligheid	28
		4.4 Uitvoering	28
		4.5 Deelname en draagvlak	30
		4.6 Conclusie	30
		05 Orale toediening: 1 mg per week	32
		5.1 Toedieningsbeleid	33
		5.2 Effectiviteit	33
		5.3 Veiligheid	35
		5.4 Uitvoering	35
		5.5 Deelname en draagvlak	36
		5.6 Conclusie	36



06	Overzicht vitamine K-toedieningsvormen	37
07	Advies	41
	Literatuur	47
	Commissie	53



samenvatting

Vitamine K-suppletie voor baby's: de huidige stand van zaken

Baby's krijgen in Nederland kort na de geboorte 1 milligram (mg) vitamine K via druppeltjes in de mond (oraal). Daarna krijgen ouders het advies om baby's die borstvoeding krijgen dagelijks een orale vervolgdosis van 150 microgram (μg) te geven vanaf de 1^e week totdat ze 3 maanden oud zijn. Deze vitamine K-suppletie is bedoeld om bloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort te voorkomen. Dergelijke bloedingen komen niet vaak voor, maar kunnen zeer ernstig zijn. Ze kunnen levenslange fysieke en cognitieve gevolgen hebben, zeker als het hersenbloedingen betreft. Ook kunnen baby's overlijden aan de gevolgen van een dergelijke bloeding.

Onder het huidige Nederlandse vitamine K-toedieningsbeleid treden bij baby's nog steeds bloedingen op door vitamine K-tekort. Ze komen vooral voor in de risicogroep van baby's met een verstoorde vetopname. In 2017 heeft de Gezondheidsraad aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) geadviseerd om over te stappen op toediening via een eenmalige injectie kort na de geboorte. Dat zogeheten intramusculaire toedieningsbeleid is in een aantal andere landen effectiever gebleken in de bescherming tegen bloedingen, ook bij baby's met een verstoorde vetopname.

Onder de beroepsvereniging van verloskundigen bleek er gedurende het implementatietraject onvoldoende draagvlak te bestaan om het geadviseerde intramusculaire toedieningsbeleid uit te voeren.

Het ministerie van VWS heeft daarna in 2024 besloten de implementatie van het intramusculaire beleid te stoppen. Tegen deze achtergrond heeft het ministerie de Gezondheidsraad gevraagd of er ook andere vormen van orale toediening zijn waarmee baby's beter beschermd kunnen worden dan met het huidige orale toedieningsbeleid. De tijdelijke commissie Vitamine K voor baby's heeft zich over de adviesaanvraag gebogen.

Mogelijke alternatieven voor het huidige Nederlandse toedieningsbeleid

De commissie heeft varianten beoordeeld die in andere landen werden of worden toegepast en waarvan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar zijn. Naast het intramusculaire toedieningsbeleid dat de Gezondheidsraad in 2017 adviseerde, zijn dat 2 orale varianten: beleid waarbij 3 keer een dosis van 2 mg oraal wordt toegediend (bij de geboorte, na 4-6 dagen en na 4-6 weken) en beleid met een startdosis van 2 mg oraal voor alle pasgeborenen en wekelijks orale vervolgdoses



van 1 mg voor baby's die borstvoeding krijgen tot de leeftijd van 3 maanden.

Het intramusculaire beleid wordt onder andere uitgevoerd in Denemarken, Engeland, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland. Het 3 x 2 mg beleid in onder meer Duitsland en Zwitserland. Het 1 mg-per week beleid werd tot het jaar 2000 in Denemarken uitgevoerd.



Intramusculair potentieel meest effectief

Net als in 2017 ziet de Gezondheidsraad toediening van vitamine K via een injectie als meest effectieve manier om bloedingen te voorkomen. Toediening vereist bovendien slechts een eenmalige handeling.

Met orale alternatieven kan ook gezondheidswinst behaald worden, mits optimaal geïmplementeerd

Als een intramusculair beleid niet haalbaar blijkt of niet tot voldoende deelname leidt, adviseert de commissie om over te stappen op een ander dan het huidige orale toedieningsbeleid. Zowel het 3 x 2 mg-beleid als het wekelijks 1 mg-beleid blijken namelijk in andere landen beter te beschermen tegen bloedingen door vitamine K-tekort dan het huidige Nederlandse orale toedieningsbeleid.

Het is van belang dat het gekozen beleid zo veel mogelijk op dezelfde manier en onder dezelfde omstandigheden geïmplementeerd wordt als in het land waarin het effectief is gebleken. Het is namelijk niet duidelijk wat precies de grotere effectiviteit van toedieningsbeleid in andere landen veroorzaakt (de hoogte van de dosering, het type preparaat, de mate waarin het beleid wordt opgevolgd of een combinatie van deze factoren of andere factoren).

Op basis van de beschikbare cijfers over de effectiviteit kan de commissie geen duidelijke voorkeur uitspreken voor het ene of het andere orale beleid. De commissie adviseert daarom om over te stappen op het toedieningsbeleid dat optimaal geïmplementeerd kan worden.

De commissie verwacht namelijk dat de orale alternatieven alleen de potentiële gezondheidswinst zullen opleveren als het lukt om ze optimaal te implementeren. Tegelijkertijd, ook wanneer de implementatie optimaal is, is de potentiële gezondheidswinst in beide orale gevallen naar verwachting minder dan de potentiële gezondheidswinst van een intramusculair beleid.

Monitoring, onderzoek en vervolgadvisering

De commissie adviseert om de effectiviteit van het beleid te monitoren door het aantal bloedingen te registreren en vast te leggen of en op welke manier bij die gevallen vitamine K is toegediend. Volgens de commissie kan dit op een efficiënte manier door dit binnen de risicogroep van baby's



met een verstoorde vetopname te doen.

Ook adviseert de commissie om onderzoek te doen naar de (individuele) invloed van de dosis en het type preparaat op de effectiviteit van het toedieningsbeleid en naar manieren om de deelname te maximaliseren.

De commissie onderstreept het belang van evidence-based beleid.

De resultaten van de monitoring kunnen aanleiding geven tot vervolg-advisering.



01 inleiding



1.1 Aanleiding en adviesvraag

Sinds 1990 krijgen baby's in Nederland kort na de geboorte 1 milligram (mg) vitamine K via druppeltjes in de mond toegediend (orale toediening). Deze vitamine K-suppletie, ook wel vitamine K-profylaxe genoemd, is bedoeld om bloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort te voorkomen. Deze bloedingen kunnen onomkeerbare levenslange fysieke en cognitieve gevolgen hebben, zeker als het hersenbloedingen betreft. Ook kunnen baby's overlijden als gevolg van de bloedingen.

Na de toediening van de startdosis van 1 mg wordt ouders geadviseerd om vervolgdoses te geven aan baby's die borstvoeding krijgen. Die moeten dagelijks gegeven worden vanaf dag 8 tot 3 maanden. In 2011 is de geadviseerde dosering voor de dagelijkse vervolgdoses verhoogd van 25 microgram (μg) per dag naar 150 μg .¹ Er waren namelijk signalen dat late vitamine K-deficiëntiebloedingen (dat wil zeggen bloedingen die na de 1^e week optreden) nog steeds voorkwamen na invoering van het vitamine K-toedieningsbeleid, voornamelijk bij borstgevoede baby's met een verstoorde vetopname.^{2,3}

Uit monitoringsonderzoek is naar voren gekomen dat de aanpassing van de vervolgdosering weliswaar heeft geleid tot een daling van het aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen, maar dat dat aantal nog niet zo laag is als in andere landen waar ander toedieningsbeleid wordt gevolgd. Ook bleek dat de aanpassing uit 2011 de risicogroep van borstgevoede

baby's met een verstoorde vetopname niet beter beschermd tegen bloedingen.^{4,5} De Gezondheidsraad adviseerde het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in 2017 om de toedieningsvorm voor borstgevoede baby's te wijzigen naar een eenmalige injectie van 1 mg vitamine K in de spier (intramusculaire toediening) omdat dit beleid in het buitenland gunstigere uitkomsten laat zien en ook baby's met een verstoorde vetopname beter beschermt. Als ouders geen injectie voor hun baby willen, adviseerde de raad om vitamine K oraal toe te dienen in een schema van 3 x 2 mg.⁶

De toenmalige staatssecretaris van VWS heeft op basis van het Gezondheidsraadadvies uit 2017 en een daaropvolgende beleidvormingsanalyse van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een nieuw vitamine K-toedieningsbeleid aangekondigd. De bedoeling was om over te gaan op een intramusculair toedieningsbeleid voor alle baby's met een oraal alternatief als ouders geen injectie willen. Dit voorgenomen beleid is tot stand gekomen in overleg met de staatssecretaris, vertegenwoordigers en experts uit de (beroeps)praktijk. Sindsdien heeft een implementatiewerkgroep met vertegenwoordigers van partijen die met het vitamine K-beleid in aanraking komen zich ingespannen om het aangekondigde vitamine K-toedieningsbeleid in praktijk te brengen. Tijdens dat implementatietraject is gebleken dat de invoering van het intramusculaire toedieningsbeleid op dit moment niet haalbaar is. De beroepsvereniging van verloskundigen (KNOV) heeft haar steun voor de invoering



van het nieuwe beleid na eerdere toezegging namelijk teruggetrokken.^{7,8} Omdat de beroepsgroep door het ministerie wordt gezien als partij die noodzakelijk is voor een succesvolle invoering van het nieuwe beleid heeft de staatssecretaris daarna besloten de implementatie van het intramusculaire beleid voorlopig niet door te zetten.^{8,9} Tegen de achtergrond van dit besluit verzocht de staatssecretaris de Gezondheidsraad in 2024 opnieuw te adviseren over vitamine K-toediening bij baby's, zie de volledige adviesaanvraag op gezondheidsraad.nl.

1.2 Commissie en werkwijze

Het advies is opgesteld door de tijdelijke Gezondheidsraadcommissie Vitamine K voor pasgeborenen en getoetst door de beraadsgroep. In de commissie zijn experts vertegenwoordigd uit de geboortezorg, kindergeneeskunde en jeugdgezondheidszorg. Ook zijn experts aangesloten vanuit de communicatiewetenschappen, ethiek, farmacologie, gedragswetenschappen en voedingswetenschappen. Bij partijen die betrokken zijn bij het vitamine K-toedieningsbeleid heeft de commissie input opgehaald over de praktijk. De betreffende partijen konden schriftelijk reageren op een conceptversie van hoofdstuk 1 tot en met 5 van dit advies. De samenstelling van de commissie staat achter in het advies. Daar staat ook een overzicht van de partijen die in de besloten commentaarronde een reactie hebben gegeven.

De commissie heeft als mogelijke alternatieven voor het huidige orale toedieningsbeleid in Nederland varianten beoordeeld die in andere landen werden of worden toegepast en waarvan gegevens over de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid beschikbaar zijn. Zij heeft daarbij ook het intramusculaire toedieningsbeleid meegenomen dat de Gezondheidsraad in 2017 als meest effectief beoordeelde. De 2 andere varianten waarover gegevens beschikbaar zijn betreffen orale toediening met een hogere dosering, andere doseringsfrequentie, en andere preparaten dan het huidige orale Nederlandse beleid. Relevante literatuur gepubliceerd tot 1 maart 2025 is meegenomen.

Naast de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van de verschillende alternatieven, heeft de commissie ook gekeken naar wat er in de wetenschappelijke en grijze literatuur bekend is over de uitvoering en het draagvlak en de deelname van de toedieningsvarianten en factoren die daarop van invloed zijn.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op vitamine K-deficiëntiebloedingen en het huidige toedieningsbeleid. Vervolgens komen 3 alternatieven voor het huidige toedieningsbeleid aan bod:

- Intramusculair toedieningsbeleid met eenmalig een dosis van 1 mg voor alle baby's (hoofdstuk 3).
- Oraal toedieningsbeleid met 3 keer een dosis van 2 mg voor alle baby's



(hoofdstuk 4).

- Oraal toedieningsbeleid met een startdosis van 2 mg voor alle baby's en een wekelijkse vervolgdoses van 1 mg gedurende 3 maanden voor borstgevoede baby's (hoofdstuk 5).

Hoofdstuk 6 bevat een overzichtstabel met kenmerken van de verschillende vitamine K-toedieningsvormen. In het slothoofdstuk formuleert de commissie haar advies.

Bij dit advies hoort ook een achtergronddocument met een overzicht van de effectiviteitscijfers van verschillende toedieningsvormen.



02 bloedingen door vitamine K-gebrek



In Nederland blijken bloedingen door vitamine K-gebrek vaker voor te komen dan in landen die een ander vitamine K-toedieningsbeleid hebben. Vooral onder de risicogroep van baby's met een verstoorde vetopname komt de meest risicovolle variant van vitamine K-deficiëntiebloedingen nog voor: de late bloedingen, die optreden na de 1e week. Er zijn geen aanwijzingen dat het aantal gevallen van vitamine K-deficiëntiebloedingen in Nederland veranderd is ten opzichte van het jaar waarin het vorige advies gegeven werd.

2.1 Ziektebeeld

Vitamine K is een in vet oplosbare vitamine die een belangrijke rol speelt in de bloedstolling. Baby's worden geboren met weinig vitamine K in hun bloed en een beperkte voorraad vitamine K in hun lichaam. Vitamine K passeert de placenta namelijk niet makkelijk.¹⁰

Een tekort aan vitamine K kan leiden tot (spontane) bloedingen. Er zijn verschillende typen vitamine K-deficiëntiebloedingen:¹⁰

- vroege bloedingen, die optreden in de eerste 24 uur na de geboorte;
- klassieke bloedingen, die in de 1^e week na de geboorte optreden;
- late bloedingen, die na de 1^e week optreden en voor de leeftijd van 6 maanden.

Vitamine K-suppletie is met name bedoeld om klassieke en late bloedingen te voorkomen.¹¹ Vooral de late bloedingen vinden relatief

vaak plaats in de hersenen. Daardoor kunnen late bloedingen leiden tot een onomkeerbare hoge ziektelast voor de rest van het leven – zoals hersenletsel – of zelfs tot overlijden.¹⁰

2.2 Risicogroepen

Alle baby's hebben kort na de geboorte extra vitamine K nodig om het risico op een vitamine K-deficiëntiebloeding te verlagen. Daarna blijken baby's die borstvoeding krijgen een hoger risico te hebben op een vitamine K-deficiëntiebloeding dan baby's die kunstvoeding krijgen, zo blijkt uit surveillance-onderzoek.^{3,10} Het is in de wetenschappelijke literatuur niet goed verklaard waar het verschil in risico vandaan komt. Borstvoeding en kunstvoeding verschillen op meerdere vlakken van elkaar qua samenstelling. Er zit bijvoorbeeld minder vitamine K in borstvoeding dan in kunstvoeding.¹⁰ Ook de hoeveelheid cholesterol in borstvoeding zou een rol kunnen spelen.^{12,13} Uit onderzoek bij volwassenen blijkt dat vitamine K en cholesterol voor opname beide afhankelijk zijn van dezelfde receptor in de darmen.¹² Mogelijk moet vitamine K dus als het ware concurreren met cholesterol voor opname.

Binnen de groep die borstvoeding krijgt lopen de baby's met een verstoorde vetopname het hoogste risico op late vitamine K-deficiëntiebloedingen.¹⁰ Zij kunnen vet en daarmee ook het vet-oplosbare vitamine K, moeilijker opnemen.¹⁰ Vaak wordt het vetopnameprobleem veroorzaakt door een aandoening waarbij de lever onvoldoende gal maakt of



onvoldoende gal kan uitscheiden in de darm. Dat heet een cholestatische leveraandoening. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) schat dat in Nederland ongeveer 50 baby's per jaar een cholestatische leveraandoening hebben.¹⁴

De commissie benadrukt dat het hogere risico op bloedingen bij borstvoeding geen afbreuk doet aan het feit dat borstvoeding om veel verschillende gezondheidsuitkomsten wordt gezien als de eerste keus voor voeding voor baby's. Een helder en haalbaar vitamine K-suppletie-beleid in Nederland draagt bij aan een optimale situatie om borstvoeding te geven, waarbij het risico op bloedingen wordt geminimaliseerd.

Diagnostiek risicogroep met cholestatische leveraandoening

Het is niet mogelijk om baby's met een cholestatische leveraandoening direct na de geboorte te diagnosticeren. Ook in de eerste weken na de geboorte presenteert dit type aandoening zich meestal niet overduidelijk.¹⁴

Wel kunnen er waarschuwingssignalen optreden. Zo kan de huid van de baby bijvoorbeeld geel blijven zien of de ontlasting kan bleek zijn.

Maar vooral bij borstgevoede baby's is langdurig geelzien een regelmatig voorkomend en veelal niet pathologisch verschijnsel. Of het geelzien wordt veroorzaakt door een cholestatische leveraandoening kan alleen worden vastgesteld met bloedonderzoek waarin het directe bilirubine-gehalte wordt bepaald en met ander aanvullend onderzoek.¹⁴

De richtlijn *Vroegdetectie en diagnose van galangatresie* geeft handvatten voor het verbeteren van de vroege diagnose (en behandeling) van baby's met cholestatische leveraandoeningen (in het bijzonder galgangatresie).¹⁴ De commissie verwacht echter niet dat er in de nabije toekomst een manier komt waarmee baby's met een cholestatische leveraandoening al bij de geboorte gediagnostiseerd kunnen worden. Daarom is het nu niet mogelijk om kort na de geboorte een specifiek vitamine K-beleid te voeren voor deze risicogroep.

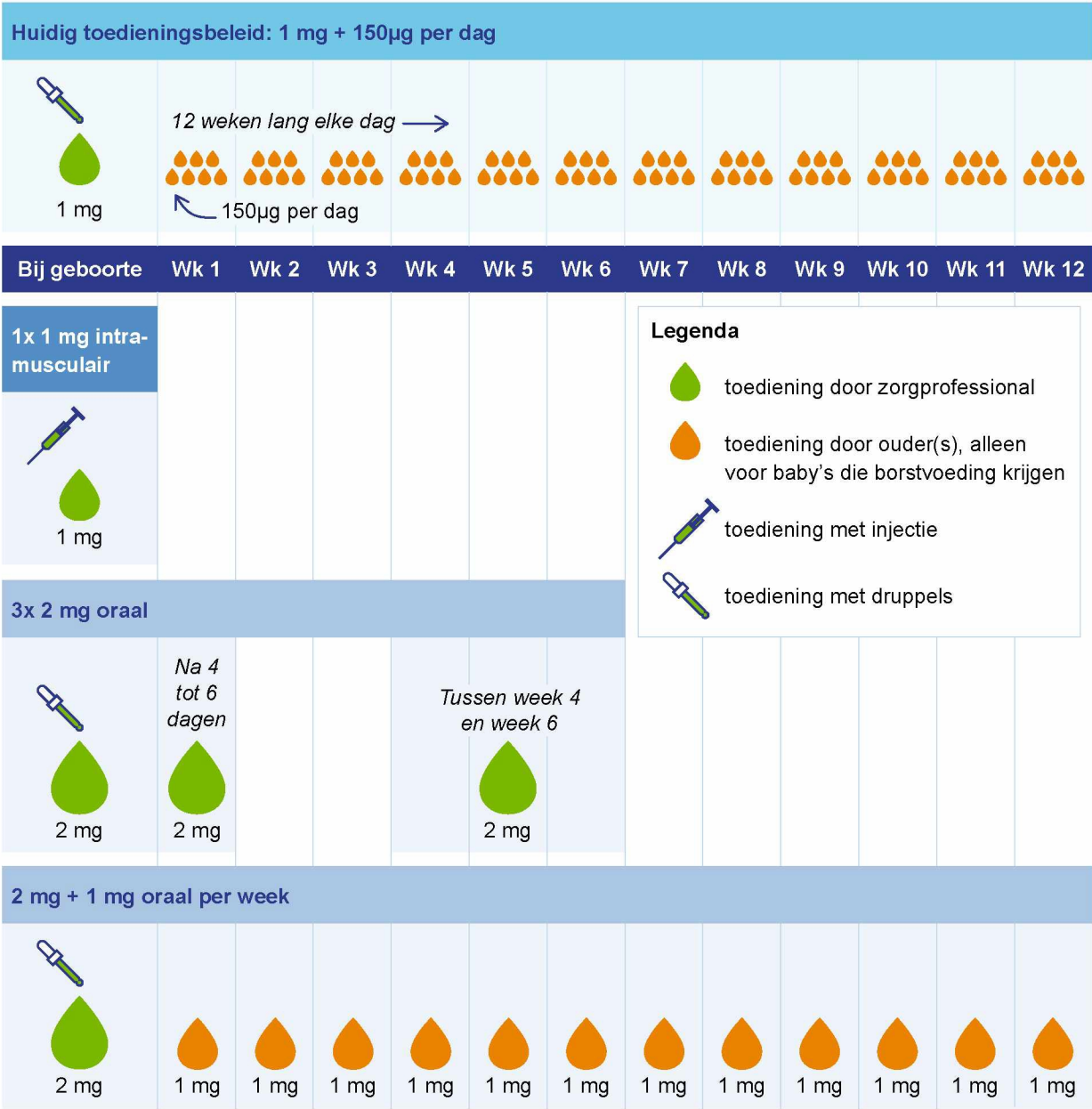
2.3 Preventie

Uit monitoringsgegevens uit Nederland en het buitenland blijkt dat vitamine K-suppletie bij baby's ervoor zorgt dat vitamine K-deficiëntiebloedingen minder vaak voorkomen.

2.3.1 Toedieningsbeleid internationaal

In veel landen krijgen baby's vitamine K-suppletie, maar niet in elk land volgens hetzelfde toedieningsbeleid. In figuur 1 zijn de verschillende toedieningsvarianten weergegeven. Veel landen gebruiken een eenmalige intramusculaire injectie na de geboorte om baby's te beschermen tegen bloedingen.¹⁵⁻¹⁸ Er zijn ook landen die een oraal beleid met herhaalde doses in de eerste weken van het leven gebruiken of gebruikten.¹⁹⁻²¹ Een van de redenen waarom er internationaal geen geharmoniseerd vitamine K-profylaxebeleid is, is dat systematisch onderzoek naar de beste manier om vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen





Figuur 1 Het Nederlandse toedieningsbeleid en de andere vormen van toediening die in het advies geëvalueerd zijn.

ontbreekt.¹⁰ In de praktijk worden cijfers uit registraties gebruikt om de effectiviteit van verschillend beleid met elkaar te vergelijken.^{10,22}

2.3.2 Huidig Nederlands toedieningsbeleid

In Nederland geldt momenteel een oraal toedieningsbeleid. Alle baby's krijgen direct na geboorte een 1^e dosis van 1 mg vitamine K. Ouders van baby's die borstvoeding krijgen, krijgen het advies om daarna aanvullende vitamine K-suppletie (150 µg/d) te geven vanaf een week na de bevalling tot 3 maanden (zie figuur 1).

2.3.3 Toedieningsbeleid in Caribisch Nederland

Caribisch Nederland bestaat uit de eilanden Bonaire, Sint-Eustatius en Saba. Zwangeren die op Bonaire wonen kunnen daar bevallen. Zwangeren woonachtig op Sint-Eustatius en Saba bevallen in het ziekenhuis op Sint-Maarten.

Sinds 2019 is Bonaire overgestapt op de eenmalige intramusculaire toediening van vitamine K vlak na de geboorte. Voor ouders die dit niet willen geldt het orale toedieningsbeleid dat tot op heden geldt in Europees Nederland. Ook op Sint-Eustatius geldt sinds 2019 het intramusculaire beleid, alleen is niet duidelijk wat wordt aangeboden als ouders dat niet willen. Saba volgt momenteel formeel hetzelfde orale beleid als Europees Nederland, maar in de praktijk krijgen baby's van Saba vitamine K intramusculair toegediend. Zwangeren die op Saba wonen, bevallen immers op Sint-Maarten, en daar geldt een intramusculair beleid.²³



2.3.4 Preparaten en dosering

De effectiviteit van een bepaald toedieningsbeleid kan afhangen van verschillende variabelen of combinaties daarvan. Naast de toedieningsroute (oraal of intramusculair) en de deelname of therapietrouw, spelen mogelijk ook het type preparaat de dosering, en de doseringsfrequentie een rol.

Typen vitamine K-preparaten

Er kunnen verschillende typen preparaten worden gebruikt voor vitamine K-suppletie. Het is niet duidelijk welk type preparaat leidt tot de beste opname van vitamine K bij baby's met een verstoorde vetopname.

Vitamine K op oliebasis wordt bij baby's met een verstoorde vetopname beperkt opgenomen.²⁴ De mate waarin de micellaire vorm wordt opgenomen bij deze groep varieert sterk.^{25,26} Mogelijk kan de opname van het micellaire preparaat onder cholestatische omstandigheden in de toekomst verbeteren. Recent dierexperimenteel onderzoek geeft hier aanknopingspunten voor.²⁷ Resultaten zijn echter nog niet bevestigd in humaan en klinisch onderzoek.

In Nederland zijn voor baby's de volgende typen vitamine K-preparaten beschikbaar. De werkzame stof is in alle gevallen fytomenadion (vitamine K₁):

- opgelost in olie – verreweg het meest gebruikt voor het huidige Nederlandse beleid;

- in waterige oplossing – bijv. met behulp van polysorbaat 80 of micellen.

Vitamine K op oliebasis is bedoeld voor orale toediening. De vrij verkrijgbare variant wordt door ouders gebruikt in het huidige toedieningsbeleid. Fytomenadiondrank (10 mg/ ml) – vitamine K₁ in arachideolie – is een geconcentreerdere vorm en is alleen verkrijgbaar op recept.

Verloskundige gebruiken fytomenadiondrank nu om de 1^e orale dosis kort na de geboorte toe te dienen.

Vitamine K in waterige oplossing is ook bedoeld voor orale toediening en is vrij verkrijgbaar in een preparaat op basis van polysorbaat 80 met een lage concentratie vitamine K. Polysorbaat kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot overgevoeligheidsreacties.²⁸ Vitamine K op basis van polysorbaat is in Duitsland op de markt in geconcentreerdere vorm (20 mg/ ml)^{29,30} onder de merknaam Kavit en wordt daar naast een micellaire variant gebruikt voor suppletie.

Een andere mogelijkheid om de vet-oplosbare vitamine K in waterige oplossing te brengen is door middel van micellen. Het micellaire preparaat is verkrijgbaar op recept en kan oraal, intramusculair en intraveneus worden toegediend.³¹



Dosering in context

Er worden internationaal verschillende orale doseringsschema's gehanteerd (zie figuur 1). Het is niet duidelijk wat de optimale orale dosis en doseringsfrequentie is om borstgevoede baby's met een verstoorde vetopname te beschermen. Mogelijk speelt de hoeveelheid cholesterol in borstvoeding een rol bij de mate waarin vitamine K opgenomen kan worden (zie 2.2). Dat zou kunnen betekenen dat een orale dosis vitamine K hoog genoeg moet zijn op het moment van de gift om te kunnen concurreren met cholesterol voor opname.

2.4 Incidentie

Zonder vitamine K-suppletie wordt de incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen in Europa geschat op tussen de 4 en 7 gevallen per 100.000 geboortes. Daarnaast komen ook klassieke bloedingen voor: naar schatting zo'n 5 per 100.000 baby's, hoewel er ook oudere rapportages zijn van een incidentie rond de 1%.¹⁰ Ongeveer een derde tot ruim de helft van de late bloedingen zijn hersenbloedingen.^{3,32,33}

De enkele orale dosis bij de geboorte is effectief in de preventie van klassieke bloedingen (in de 1^e week na de geboorte).³⁴ Late vitamine K-deficiëntiebloedingen blijken echter nog steeds voor te komen onder het huidige Nederlandse toedieningsbeleid, met name bij borstgevoede baby's met een verstoorde vetopname (zie tabel 1 en 2).^{4,5}

Op basis van de beschikbare monitoringsgegevens is het niet mogelijk om het precieze aantal gevallen per jaar vast te stellen. De beschikbare data zijn gebaseerd op 2 typen registraties. Beide geven een net ander perspectief en hebben hun eigen voor- en nadelen. De populatieregistratie is gebaseerd op alle gevallen die kinderartsen melden bij een centraal registratiepunt. In de *targeted surveillance* zijn de gevallen geregistreerd die optreden binnen de groep met galgangatresie – een vorm van een cholestatische leveraandoening.

De aantallen uit populatieregistraties zijn waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal gevallen, omdat niet alle gevallen gerapporteerd worden. Daar staat tegenover dat populatieregistraties beschikbaar zijn uit meerdere landen waardoor de resultaten uit verschillende landen vergeleken kunnen worden.

De data uit de *targeted surveillance* geven een heel precies beeld van het aantal bloedingen bij baby's die galgangatresie hebben. Met deze data kan dus bepaald worden of een suppletiebeleid effectief is in de groep die het hoogste risico loopt op een bloeding. De data geven echter niet weer hoeveel bloedingen er in de hele populatie hebben plaatsgevonden. Data uit *targeted surveillance* gaven eerder aanleiding om de dagelijkse dosis in Nederland te verhogen van 25 µg per dag naar 150 µg per dag^{1,3} en geven ook nu aanleiding om voor Nederland naar een beter werkzaam beleid te zoeken.⁵



Niet alle landen hebben beide databronnen beschikbaar. Vooralsnog is dat alleen het geval in Nederland en Denemarken.

Tabel 1 Late vitamine K-deficiëntiebloedingen, hersenbloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort en sterfte als gevolg van een vitamine K-tekort onder alle levend geborenen (n=368.826)³⁵, in de periode 2014-2016; gegevens op basis van populatieregistratie⁴

Incidentie late VKDB per 100.000 baby's (95%BI)	% gevallen met onderliggende leverziekte	% borst-gevoed	Incidentie hersenbloedingen per 100.000 baby's (95%BI)	Incidentie sterfgevallen per 100.000 baby's (95%BI)
2,1 (1,0-4,1) ^a	63%	100%	1,3 (0,5-3,1) ^a	0,5 (0,1-2,1) ^a

Afkortingen: VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen; 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval
^a Incidentie door de commissie zelf berekend op basis van aantallen in het artikel⁴

Tabel 2 Late vitamine K-deficiëntiebloedingen in Nederland onder borstgevoede baby's met galgangatresie onder het sinds maart 2011 geldende Nederlandse beleid van 1 mg oraal met vervolgdoses van 150 µg per dag; gegevens op basis van *targeted surveillance* in groep baby's met galgangatresie⁵

Periode	Aantal borstgevoede baby's met galgangatresie	Late VKDB (%)	Hersenbloedingen (%)	Sterfte (%)
Maart 2011-2015	11	9 (82%)	3 (27%)	Niet gerapporteerd

Afkorting: VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen

Op basis van de gevonden incidentie in de populatieregistratie (2,1 per 100.000) schat de commissie dat er jaarlijks ten minste 3 gevallen zijn van late vitamine K-deficiëntiebloedingen in Nederland. Op basis van die gegevens, gecombineerd met de gegevens uit de *targeted surveillance*

acht de commissie het waarschijnlijker is dat het er minimaal 5 zijn, wat neerkomt op een incidentie van 3,2 per 100.000. In het kader op de volgende pagina wordt toegelicht hoe de commissie tot die schatting komt.

Late bloedingen komen in Nederland in het algemeen vaker voor dan in landen met een ander vitamine K-toedieningsbeleid. Om die vergelijking te kunnen maken heeft de commissie een overzicht gemaakt van nationale en internationale monitoringsgegevens uit populatieregistraties.

Daarbij heeft ze:

- gegevens over late vitamine K-deficiëntiebloedingen geselecteerd;
- alleen gegevens gebruikt over bevestigde gevallen (en niet over vermoedelijke gevallen die in sommige artikelen ook worden gerapporteerd);
- het aantal bloedingen steeds afgezet tegen alle levendgeborenen in de studieperiode;
- zelf de incidentie en het betrouwbaarheidsinterval³⁶ berekend wanneer die niet 1-op-1 overgenomen konden worden uit het betreffende artikel.

Uit de Nederlandse populatieregistratie komt een incidentie van 2,1 late vitamine K-deficiëntiebloedingen per 100.000 baby's naar voren (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,0-4,1 – zie ook tabel 1). In het buitenland loopt de incidentie uiteen van 0 tot 1,1 per 100.000 baby's.^{4,15-20} In tabel 3 staan de incidentiecijfers uit verschillende landen samengevat.



Een volledig overzicht inclusief absolute aantallen is te vinden in het achtergronddocument *Overzichtscijfers effectiviteit vitamine K-suppletie*.

Schatting aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen in Nederland

Uitkomsten uit targeted surveillance

Witt et al. (2016) identificeerden over een periode van 4 jaar 9 late vitamine K-deficiëntiebloedingen onder baby's met galgangatresie onder het huidige Nederlandse suppletiebeleid⁵ (zie tabel 2). Dat komt neer op 0,2 gevallen per maand (ruim 2 gevallen per jaar). Dat komt overeen met de praktijkobservaties uit het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) – waar de zorg voor baby's met galgangatresie gecentraliseerd is. Daar komen jaarlijks ongeveer 2 meestal borstgevoede baby's met galgangatresie binnen bij wie een late vitamine K-deficiëntiebloeding is opgetreden ondanks vitamine K-suppletie.

Uitkomsten uit populatieregistratie

In de populatieregistratie over een periode van ruim 2 jaar zijn 8 bevestigde late vitamine K-deficiëntiebloedingen geregistreerd, dat komt neer op een incidentie van 2,1 per 100.000, 1 daarvan bij een baby met galgangatresie.⁴

Schatting van jaarlijks aantal gevallen in Nederland

Ervan uitgaande dat 0,2 gevallen per maand plaatsvinden bij baby's met galgangatresie, zou dat in een periode van 27 maanden – de studieduur van de populatieregistratie – uitkomen op ruim 5 gevallen. In de populatieregistratie is er 1 gevonden. De commissie schat dus dat er minimaal 4 gevallen gemist zijn in de populatieregistratie. In plaats van de 8 gevallen zouden er dus waarschijnlijk minimaal 12 gevallen zijn geweest op 386.826 geboortes.³⁵ Dat komt neer op een incidentie van 3,2 per 100.000. Uitgaande van 168.000 geboortes per jaar schat de commissie dat er minimaal 5 gevallen per jaar optreden.



Tabel 3 Incidentie bevestigde late vitamine K-deficiëntiebloedingen in verschillende landen op basis van populatieregistratie.

Land, periode	Toedieningsbeleid	Aantal levend geboren baby's	Incidentie bevestigde VKDB per 100.000 baby's (95%BI) ^a	Incidentie late VKDB ondanks volledige suppletie per 100.000 baby's (95%BI) ^a	Waarvan % borstgevoed	Waarvan % met onderliggende leverziekte
Nederland, 2014-2016 ⁴	1 mg oraal + bij borstvoeding 150 µg per dag	386.826 ³⁵	2,1 (1,0-4,1)	1,6 (0,7-3,5)	100%	83%
Denemarken, 1992-2000 ²¹	2 mg oraal + bij borstvoeding 1 mg per week	507.850 ^b	0 (0,0-0,9)	0 (0-0,9)	n.v.t.	n.v.t.
Duitsland, 1997-2000 ¹⁹	3 x 2 mg oraal	3.138.695 ^c	1,1 (0,8-1,5) ^d	0,5 (0,3-0,9) ^d	100%	82%
Zwitserland, 2005-2011 ²⁰	3 x 2 mg oraal	458.184	1,1 (0,5-2,6) ^d	0,2 (0,0-1,6) ^d	100%	100%
Engeland, 2006-2008 ¹⁵	1 x 1 mg intramusculair	1.700.000	0,3 (0,1-0,7)	0,1 (0,0-0,4)	100%	100%
Canada, 1997-2000 ¹⁶	1 x 1 mg intramusculair	1.360.000	0,4 (0,2-0,9) ^e	0,2 (0,0-0,6)	100%	0%
Australië, 1993-2017 ¹⁸	1 x 1 mg intramusculair	6.909.978 ³⁷	0,5 (0,4-0,7)	0,1 (0,1-0,2)	63% ^f	38% ^f
Nieuw-Zeeland, 1998-2008 ¹⁷	1 x 1 mg intramusculair	642.857	1,4 (0,7-2,7)	0,2 (0,0-1,1)	100%	100%

Afkortingen: VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval; mg = milligram; µg = microgram; n.v.t. = niet van toepassing.

^a Eigen berekening van de commissie op basis van aantal cases en aantal geboortes.

^b 22% van de populatie kreeg IM.

^c Deel van de populatie kreeg Konakion MM (n=1.817.769), deel kreeg Konakion Cremofor of polysorbaat 80 (n=1.320.926).

^d De auteurs rapporteren primair cases die zijn ontstaan tussen de 1 en 12 weken, daarnaast rapporteren ze apart het aantal cases dat is ontstaan tussen week 13 en 35. De commissie heeft alle cases die plaatsvonden tussen week 1 en week 35 bij elkaar opgeteld voor het berekenen van de incidentie.

^e De auteurs van dit artikel definiëren late VKDB als cases die zijn ontstaan tussen de 3 tot 8 weken na de geboorte.

^f Kenmerken zijn alleen beschreven van alle gerapporteerde gevallen samen (bevestigde en vermoedelijke cases), dit percentage geeft het minimale percentage bevestigde gevallen met deze kenmerken weer.



03 intramusculaire toediening: 1 x 1 mg



Intramusculair toedieningsbeleid blijkt in andere landen effectief te zijn en is vanwege het eenmalige karakter optimaal voor de therapietrouw en het verschaffen van gelijke toegang tot optimale gezondheid. De verantwoordelijkheid voor de toediening ligt bij dit toedieningsbeleid bij de zorgprofessionals.

3.1 Toedieningsbeleid

Het intramusculaire vitamine K-toedieningsbeleid wordt internationaal veelvuldig gebruikt. In de uren na de geboorte wordt er 1 mg vitamine K toegediend via een injectie in de spier (intramusculair). Hierna hoeven er geen vervolgdoses te worden toegediend. Als preparaat wordt vaak het micellaire preparaat Konakion MM gebruikt. Veel landen bieden een orale variant aan als alternatief voor ouders die hun baby niet willen laten injecteren. Tabel 4 vat de kenmerken van dit beleid samen.

Tabel 4 Kenmerken intramusculair vitamine K-toedieningsbeleid volgens schema van 1 x 1 mg

Wanneer	Dosis	Toedieningsroute	Preparaat	Door wie	Voor wie
In de uren na de geboorte	1 mg	Intramusculair	Meestal ^a micellair preparaat	Zorgmedewerker die aanwezig is bij de geboorte	Alle gezonde en op tijd ^b geboren pas-geboren baby's

^a McMillan beschrijft niet welk preparaat er in Canada gebruikt wordt.¹⁶
^b na een zwangerschapsduur van >37 weken.

3.2 Effectiviteit

De effectiviteit van deze toedieningsvorm is op grote schaal via monitoring onderzocht op populatieniveau en op kleinere schaal ook in *targeted surveillance* bij baby's met galgangatresie.^{5,15-18}

Tabel 5 (op de volgende pagina) geeft een overzicht van de incidentie van vitamine K-deficiëntiebloedingen, hersenbloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort en sterfgevallen in landen met een intramusculair toedieningsbeleid. De incidentie van bloedingen varieerde tussen de 0,3 en 1,4 per 100.000 baby's. De vitamine K-deficiëntiebloedingen die zich nog voordeden waren bijna allemaal bij baby's die geen vitamine K kregen of niet volgens het voorgeschreven beleid, zie tabel 3.

De commissie concludeert dat intramusculaire toediening volgens het schema van 1 x 1 mg beter beschermt tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen en sterfte als gevolg van vitamine K-deficiëntiebloedingen dan het huidige orale toedieningsbeleid in Nederland. Met dit beleid is het incidentiecijfer voor vitamine K-deficiëntiebloedingen 75% lager dan de huidige incidentie in Nederland en specifiek voor hersenbloedingen 79% lager (zie achtergronddocument *Overzichtscijfers effectiviteit vitamine K-suppletie*). De commissie verwacht daarom dat een groot deel van de gevallen die nu in Nederland plaatsvinden zouden kunnen worden voorkomen met een intramusculair beleid, als dat wordt uitgevoerd zoals



in de onderzochte landen en als een vergelijkbare deelname wordt behaald.

Naast de monitoring op populatieniveau, is de effectiviteit van dit toedieningsbeleid ook onderzocht in Denemarken in *targeted surveillance* onder baby's met galgangatresie die borstvoeding krijgen. Daaruit blijkt dat 4% (1/24) van deze groep bij dit beleid een late bloeding kreeg en er geen hersenbloedingen voorkwamen.⁵ Ter vergelijking: onder het huidige Nederlandse beleid kreeg 82% (9/11) van deze groep een late bloeding en 27% (3/11) een hersenbloeding.⁵

3.3 Veiligheid

De commissie acht deze vorm van vitamine K-toediening veilig in het gebruik. De intramusculaire toediening van Konakion MM wordt al enkele tientallen jaren toegepast in verschillende landen bij miljoenen baby's,³⁸ zonder aanwijzingen dat deze toedieningsvorm tot problemen leidt. Bijwerkingen worden slechts zeer sporadisch gemeld en als ze optreden zijn ze over het algemeen mild en van tijdelijke aard.^{31,39}

De fabrikant beschrijft in de bijsluiter dat intramusculaire toediening kan leiden tot irritatie op de injectieplaatsen en in zeldzame gevallen tot een ontsteking en weefselschade op de plek van injectie. In zeldzame

Tabel 5 Incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij intramusculair toedieningsbeleid (1 x 1 mg) op basis van populatieregistratie

Land, periode	Aantal levend geboren baby's	Incidentie late VKDB per 100.000 baby's (95% BI) ^a	% gevallen met onderliggende leverziekte	% gevallen borstgevoed	Incidentie hersenbloedingen per 100.000 baby's (95%BI) ^a	Incidentie sterfgevallen per 100.000 baby's (95%BI) ^a
Engeland, 2006-2008 ^{15b}	1.700.000	0,3 (0,1-0,7)	60%	80%	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,0-0,4) ^c
Canada, 1997-2000 ^{16d}	1.360.000	0,4 (0,2-0,9)	20%	100% ^e	0,4 (0,2-0,9)	niet gerapporteerd
Australië, 1993-2017 ¹⁸	6.909.978 ³⁷	0,5 (0,4-0,7)	33% ^f	94% ^f	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,0-0,2)
Nieuw-Zeeland, 1998-2008 ¹⁷	642.857	1,4 (0,7-2,7)	67%	100%	0,6 (0,2-1,7)	0,2 (0,0-1,1)
Totaal	10.612.835	0,5 (0,4-0,7)	40%	95%	0,3 (0,2-0,4)	0,1 (0,0-0,2) ^g

Afkortingen: VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen; 95%BI = 95% Betrouwbaarheidsinterval; mg = milligram

^a Eigen berekening van de commissie op basis van aantal cases en aantal geboortes.

^b In Engeland wordt voornamelijk IM aangeboden (in 92% van de *care units*), maar er zijn ook *care units* die primair oraal aanbieden.

^c Dit betreft één sterfgeval als gevolg van leverziekten, niet als gevolg van VKDB.

^d De auteurs van dit artikel definiëren late VKDB als cases die zijn ontstaan tussen de 3 tot 8 weken na de geboorte.

^e 4/5 cases kreeg >90% borstvoeding; 1/5 kreeg 79% borstvoeding.

^f Kenmerken zijn alleen beschreven van alle gerapporteerde gevallen samen (bevestigde en vermoedelijke cases), dit percentage geeft het minimale percentage bevestigde gevallen met deze kenmerken weer.

^g Alleen berekend op basis van het aantal geboortes in Engeland, Australië en Nieuw-Zeeland (n=9.252.835) omdat in Canada het aantal overlijdens niet gerapporteerd is.



gevallen is melding gedaan van anafylactoïde reacties na parenteraal gebruik van Konakion MM.³¹

In het verleden is gerapporteerd dat intramusculaire toediening van vitamine K in micellaire vorm bij baby's het risico op acute lymfoblastische leukemie zou verhogen.^{40,41} De studies naar dit onderwerp zijn echter methodologisch van lage kwaliteit vanwege de retrospectieve data-verzameling. Latere studies concluderen dat er geen overtuigend bewijs is voor deze samenhang.^{10,42,43} In 2017 concludeerde de Gezondheidsraad al dat samenhang tussen intramusculaire toediening van vitamine K en acute lymfoblastische leukemie onwaarschijnlijk is. De commissie onderschrijft dit.

3.4 Uitvoering

Intramusculaire toediening is eenmalig en kan in de eerste uren na de geboorte worden toegediend. Vrijwel alle geboortes in Nederland vinden plaats onder begeleiding van een zorgprofessional, waardoor potentieel alle pasgeborenen bereikt kunnen worden. Doordat de opname van vitamine K na intramusculaire toediening via de spier gaat hebben eventuele problemen in het maag-darmstelsel geen invloed op de opname. Ook kan de dosis niet uitgespuugd worden. Daarnaast doet deze vorm nauwelijks beroep op de financiële middelen en de gezondheidsvaardigheden van ouders, die wel nodig zijn als ze zelf orale vervolgdoses moeten aanschaffen en toedienen. Eventuele problemen door vergeten

doses spelen ook niet bij dit toedieningsbeleid. Vanwege de eenvoud draagt het bij aan het bieden van gelijke kansen op optimale gezondheid. Ook het activeren van andere ketenpartners in de geboortezorg is niet nodig. Dat maakt dit beleid eenvoudiger en betrouwbaarder dan het huidige toedieningsbeleid.

Ouders die hun baby niet willen laten injecteren kunnen kiezen voor orale toediening. Hoe vaker ouders kiezen voor de orale optie, of helemaal afzien van de toediening van vitamine K, hoe groter de onzekerheid over de effectiviteit van het beleid. Bovendien moeten bij de orale optie mogelijk toch de ketenpartners in de geboortezorg geactiveerd worden, zodat zorgverleners later in de keten de orale vervolgdoses kunnen toedienen of ouders eraan kunnen herinneren dat ze de orale doses moeten toedienen.

3.5 Deelname en draagvlak

Intramusculaire toediening is belastender voor de pasgeborene dan orale toediening. Intramusculaire toediening kan namelijk pijnlijk zijn voor de pasgeborene. De commissie vraagt aandacht voor de mogelijkheden om de pijn te verzachten.⁴⁴⁻⁴⁹ Vanwege de pijn die intramusculaire toediening kan veroorzaken, kunnen ouders er kritisch tegenover staan. Het kan ook als disproportioneel worden ervaren dat alle baby's de injectie krijgen, terwijl slechts een klein aantal behoort tot de risicogroep van baby's met een verstoorde vetopname.



In 2017 adviseerde de Gezondheidsraad om over te stappen op een intramusculair beleid met een oraal alternatief.⁶ Uit recent onderzoek naar aanleiding van dat advies blijkt dat 44% van de ouders voor een injectie met vitamine K zouden kiezen na het lezen van een korte schriftelijke toelichting over de keuze voor vitamine K-toediening.⁵⁰ De commissie vindt 44% aanzienlijk. Wanneer deze intentie tot gedrag zich zou vertalen tot daadwerkelijk gedrag, zou het incidentiecijfer 67% lager liggen ten opzichte van het huidige beleid. De commissie gaat er daarbij vanuit dat naast de 44% die vitamine K intramusculair krijgt, 49% van de baby's 3 x 2 mg oraal krijgt en 7% geen vitamine K (zie achtergronddocument *Overzichtscijfers effectiviteit vitamine K-suppletie*).

In landen waar een intramusculair vitamine K-toedieningsbeleid geldt is niet exact bekend hoeveel procent van de baby's daadwerkelijk een injectie krijgen, maar het percentage wordt in deze landen wel hoog ingeschat (uiteenlopend van ruim 70% tot boven de 90%).^{15,17}

In Nieuw-Zeeland en Australië blijkt het niet willen van een injectie vaker voor te komen bij bevallingen thuis of in een geboortecentrum onder begeleiding van een verloskundige dan bij bevallingen in een ziekenhuis.^{51,52} In Engeland werd een aanwijzing gevonden dat het niet willen van enige vorm van vitamine K-toediening minder vaak voorkomt wanneer ouders een keuze wordt geboden voor een toedieningsvariant.¹⁵ Uit internationaal onderzoek komt naar voren dat het niet willen van enige

vorm van vitamine K-suppletie vaker voorkomt onder ouders die ook geen vaccinaties willen voor hun kind.⁵³

3.6 Conclusie

De commissie acht een intramusculair toedieningsbeleid effectief in de preventie van vitamine K-deficiëntiebloedingen, ook bij baby's met een verstoorde vetopname. Vanwege de eenmalige toediening door een zorgverlener is dit beleid optimaal het verschaffen van gelijke toegang tot optimale gezondheid. Doordat de opname van vitamine K na intramusculaire toediening via de spier gaat hebben eventuele problemen in het maagdarmsstelsel geen invloed op de opname. Ook kan de dosis niet uitgespuugd worden. Vanwege het invasieve karakter is de deelname en het draagvlak een aandachtspunt. Wanneer er een intramusculair beleid wordt ingevoerd vraagt de commissie aandacht voor de mogelijkheden om de pijn van de injectie te verzachten, zal het implementatiebeleid gericht moeten zijn op het vergroten van het draagvlak en zal er een flankerend oraal beleid moeten zijn voor ouders die geen injectie voor hun baby willen.



04

orale toediening: 3 x 2 mg



Een mogelijke verbetering van het huidige orale toedieningsbeleid is een aanpassing naar een oraal beleid met een schema van 3 x 2 mg. Het 3 x 2 mg-beleid wordt in Duitsland en Zwitserland toegepast en werkt beter dan het huidige Nederlandse orale beleid. De momenten van toediening kunnen samenvallen met bestaande contactmomenten in de geboortezorg, ook voor de 2^e en 3^e dosis.

4.1 Toedieningsbeleid

Dit vitamine K-toedieningsbeleid wordt uitgevoerd in onder meer Duitsland en Zwitserland. Baby's krijgen kort na de geboorte oraal 2 mg vitamine K toegediend. Na 4 tot 6 dagen wordt opnieuw 2 mg oraal gegeven. De laatste orale dosis van 2 mg wordt 4 tot 6 weken na de geboorte gegeven. Veelal wordt in deze landen de vitamine K aangeboden in een preparaat op basis van een waterige oplossing (polysorbaat 80 of micellair).^{19,20,54} De 3^e dosis kan achterwege gelaten worden als de baby op dat moment minimaal 500 ml kunstvoeding per dag krijgt.³¹ Tabel 6 vat de kenmerken van dit beleid samen.

De doses worden in Duitsland en Zwitserland door een gezondheidsprofessional gegeven (meestal de arts die betrokken is bij de gezondheidscontroles van de baby). In Nieuw-Zeeland – waar het 3 x 2 mg-beleid het intramusculaire beleid flankiert – is de toediening van de vervolgdoses een gedeelde verantwoordelijkheid van ouders en

gezondheidsprofessionals.⁵⁵ Dat is ook het geval in Ierland en delen van het Verenigd Koninkrijk.⁵⁶

Tabel 6 Kenmerken van oraal vitamine K-toedieningsbeleid volgens schema van 3 x 2 mg zoals het in Duitsland en Zwitserland wordt uitgevoerd

Wanneer	Dosis	Toedieningsroute	Preparaat	Door wie	Voor wie
Bij geboorte	2 mg	oraal	Meestal micellair preparaat of op basis van polysorbaat 80	Zorgmedewerker die aanwezig is bij de geboorte	Alle gezonde en op tijd ^a geboren baby's
Na 4-6 dagen	2 mg	oraal	Meestal micellair preparaat of op basis van polysorbaat 80	Zorgprofessional die baby onder medische controle heeft	Alle gezonde en op tijd ^a geboren baby's
Na 4-6 weken	2 mg	oraal	Meestal micellair preparaat of op basis van polysorbaat 80	Zorgprofessional die baby onder medische controle heeft of ouders zelf.	Alle gezonde en op tijd ^a geboren baby's – eventueel kan deze dosis achterwege worden gelaten als baby minimaal 500 ml kunstvoeding krijgt.

^a Na een zwangerschapsduur van >37 weken.

4.2 Effectiviteit

De effectiviteit van deze toedieningsvorm is onderzocht op populatieniveau via monitoring.^{19,20} Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de effectiviteit van dit toedieningsbeleid op basis van de *targeted surveillance* onder baby's met galgangatresie.



Tabel 7 geeft een overzicht van de incidentie van vitamine K-deficiëntiebloedingen, hersenbloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort en sterfgevallen in landen met een oraal 3 x 2 mg-beleid. De incidentie van bloedingen is in beide landen 1,1 per 100.000 baby's. De vitamine K-deficiëntiebloedingen die zich nog voordeden kwamen voor een aanzienlijk deel voor bij baby's die geen vitamine K kregen of niet volgens het voorgeschreven beleid – zie tabel 3 – of baby's die onderliggende leverziekte hadden, zie tabel 7 (volgende pagina).

Uit eerder onderzoek bleek al dat het geven van minder dan de 3 doses (alleen 1 x 2 mg bij de geboorte of 2 x 2 mg) minder effectief is in de preventie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen dan het 3 x 2 mg beleid.²²

De commissie concludeert dat orale toediening volgens het schema 3 x 2 mg beter beschermt dan het huidige orale toedieningsbeleid in Nederland van 1 mg bij de geboorte gevolgd door onderhoudsdoses van 150 µg/d. Met dit beleid is het incidentiecijfer voor vitamine K-deficiëntiebloedingen 49% lager dan de huidige incidentie in Nederland en 55% lager specifiek voor hersenbloedingen. De commissie verwacht daarom dat ongeveer de helft van de gevallen die nu in Nederland plaatsvinden zouden kunnen worden voorkomen met het orale 3 x 2 mg-beleid, als dat wordt uitgevoerd zoals in de onderzochte landen en met vergelijkbare deelname (zie achtergronddocument *Overzichtscijfers effectiviteit vitamine K-suppletie*).

Het is niet helemaal duidelijk hoe het komt dat het 3 x 2 mg-beleid beter werkt dan het huidige Nederlandse orale beleid. Er zijn verschillende verklaringen mogelijk. Een daarvan is dat de vervolgdoseringen van het huidige Nederlandse orale beleid te laag zijn voor baby's met een verstoorde vetopname om te kunnen concurreren met cholesterol voor opname. Een hogere dosis zou op de dag van de gift de concurrentie wel succesvol aan kunnen gaan en voor voldoende opname van vitamine K kunnen zorgen, vitamine K hoeft dan minder frequent te worden toegediend.¹² Ook kan het type preparaat meespelen. In Nederland wordt vitamine K op oliebasis gegeven, terwijl in Duitsland en Zwitserland een preparaat op waterige basis wordt gebruikt (micellair of polysorbaat 80). Vitamine K op oliebasis wordt nauwelijks opgenomen door baby's met een verstoorde vetopname. In waterige oplossing is de opname bij deze baby's ook verlaagd, maar is de theoretische kans op opname waarschijnlijk wel wat groter.^{25,26} Daarnaast is dit toedieningsbeleid in de landen waar het wordt toegepast en gemonitord, gekoppeld aan de gezondheidszorg voor baby's. Het zou kunnen dat daardoor de deelname aan het preventieprogramma beter is. Of dit daadwerkelijk zo is, is moeilijk vast te stellen omdat er geen recente gegevens zijn over de deelname in Nederland. Ook een combinatie van bovenstaande factoren kan de verklaring zijn.



Tabel 7 Incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen en hersenbloedingen onder het orale beleid van 3 x 2 mg op basis van populatieregistratie

Land, periode	Aantal levend geboren baby's	Incidentie late VKDB per 100.000 baby's (95% BI) ^a	% gevallen met onderliggende leverziekte	% gevallen borst-gevoed	Incidentie hersenbloedingen per 100.000 baby's (95% BI) ^a	Incidentie sterfgevallen per 100.000 baby's (95%BI) ^a
Duitsland, 1997-2000 ^{19 b, c}	3.138.695	1,1 (0,8-1,5)	64% ^d	85% ^d	0,6 (0,4-1,0)	Niet gerapporteerd
Zwitserland, 2005-2011 ^{20 c}	458.184	1,1 (0,5-2,6)	100%	100%	0,2 (0,0-1,6)	Geen sterfgevallen
Totaal	3.596.879	1,1 (0,8-1,5)	68%	87%	0,6 (0,4-0,9)	n.v.t.

Afkortingen: VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen; BI = betrouwbaarheidsinterval; mg = milligram; n.v.t. = niet van toepassing

^a Eigen berekening van de commissie op basis van aantal cases en aantal geboortes.

^b Deel van de populatie kreeg Konakion MM (n=1.817.769), deel kreeg Konakion Cremofor of polysorbaat 80 (n=1.320.926).

^c De auteurs rapporteren primair cases die zijn ontstaan tussen de 1 en 12 weken, daarnaast rapporteren ze apart het aantal cases dat is ontstaan tussen week 13 en 35. De commissie heeft alle cases die plaatsvonden tussen week 1 en week 35 bij elkaar opgeteld voor het berekenen van de incidentie.

^d Kenmerken zijn alleen beschreven van de gevallen die tussen week 1 en 12 plaatsvonden, dit percentage geeft het minimale percentage bevestigde gevallen met deze kenmerken weer.

4.3 Veiligheid

De commissie acht deze vorm van vitamine K-toediening veilig. Het micellaire preparaat is een voor orale profylaxe geregistreerd vitamine K-preparaat dat in verschillende landen als zodanig wordt gebruikt.^{19,20,57} Er is geen ziektebeeld bekend na overdosering van vitamine K₁. Bij overdosering van Konakion MM bij baby's (een hogere inname dan de doses die voor de suppletie worden gebruikt) zijn in de bijsluiter de volgende bijwerkingen gemeld waarvan een causaal verband niet kon worden uitgesloten: hyperbilirubinemie, verhoogde glutamaatoxaal-

acetaattransaminase en gammaglutamyltransferase, buikpijn, obstipatie, zachte ontlasting, malaise, agitatie en cutane eruptie. Het is niet duidelijk of dit zowel voorkwam bij parenterale toediening als bij orale toediening.³¹ Het preparaat op basis van polysorbaat 80 dat in Duitsland ook voor profylaxe wordt gebruikt rapporteert in de bijsluiter dat in zeer zeldzame gevallen (<1/10.000) een allergische reactie op fytomenadion is gerapporteerd.³⁰

4.4 Uitvoering

Op de momenten waarop de doses binnen het 3 x 2 mg-beleid gegeven moeten worden zijn er binnen het Nederlandse zorgsysteem contactmomenten met zorgprofessionals:

- 1^e dosis kort na bevalling: er is een zorgprofessional aanwezig bij de geboorte, vaak de verloskundige.
- 2^e dosis na 4-6 dagen: rond deze periode is er een verloskundig huisbezoek en vaak is er kraamzorg aanwezig in de 1^e week na de geboorte. Ook komt er een professional vanuit de jeugdgezondheidszorg langs voor de gehoortest en hielprik.
- 3^e dosis na 4-6 weken: rond deze periode is er een nacontrole van de moeder door de verloskundige of gynaecoloog (soms zonder de baby erbij en soms alleen telefonisch) en staat het 1^e bezoek aan het consultatiebureau gepland.

Wanneer het vitamine K-beleid volledig wordt ingebed in het contact met de zorgprofessionals dan is het percentage baby's dat vitamine K conform



het beleid aangeboden krijgt voornamelijk afhankelijk van het opkomstpercentage onder ouders bij deze contactmomenten. De commissie concludeert op basis van de beschikbare gegevens dat de opkomstpercentages hoog zijn, tot ruim boven de 90%:

- De 1^e dosis is kort na de bevalling – die nagenoeg altijd onder begeleiding van een zorgprofessional plaatsvindt. In 2023 vond een kleine 14% van de geboortes thuis plaats en 86% van de bevallingen in het ziekenhuis.⁵⁸
- Voor de 2^e dosis is het relevant in hoeveel procent van de gevallen de verloskundige in de 1^e week na de geboorte op huisbezoek komt of hoe vaak er kraamzorg is. De meest recente cijfers over het gebruik van kraamzorg zijn uit 2011, 2012 en 2013. Ruim 95% had toen na de bevalling kraamzorg.⁵⁹ Een vergelijkbaar percentage (94%) krijgt postpartumzorg van een eerstelijns verloskundige.⁶⁰ Daarnaast zijn er cijfers over deelname aan de hielprikscreening bekend. In 2022 bedroeg de deelname daaraan 98,9%.⁶¹
- Voor de 3^e dosis kijkt de commissie naar cijfers over het contactmoment met de verloskundige na 4 tot 6 weken en de opkomst bij het consultatiebureau in die periode. Volgens beperkt onderzoek krijgt 30% na 4 tot 6 weken een nacontrole bij de verloskundige. Het is onduidelijk of deze cijfers representatief zijn.^{60,62} De recentste cijfers die de commissie heeft kunnen vinden over de opkomst bij consultatiebureauconsulten voor 0-jarigen zijn uit 2011-2013. De opkomst bedroeg toen 99%.⁵⁹ Meer recente cijfers zijn alleen

beschikbaar voor een bredere leeftijdscategorie van 0 tot 4-jarigen. Ruim 93% van deze groep heeft in 2023 het consultatiebureau bezocht.⁵⁸ De commissie verwacht dat de opkomst bij het 1^e bezoek aan het consultatiebureau in dezelfde orde van grootte ligt als de deelname aan de hielprikscreening.

Hoewel de commissie hoge opkomstpercentages ziet bij de bestaande contactmomenten, zullen niet alle ouders na de geboorte van hun kind opnieuw in contact (kunnen) komen met zorgprofessionals. Een gebruiksvriendelijke mogelijkheid voor ouders om zelf de vervolgdosis of -doses toe te dienen zou in dat geval uitkomst kunnen bieden. Het micellaire preparaat dat in Duitsland en Zwitserland voornamelijk wordt gebruikt zit in glazen ampullen en is alleen op recept verkrijgbaar.³¹ De commissie acht dit bruikbaar voor toediening door een zorgprofessional, maar niet voor gebruik door ouders zelf. In Nederland is momenteel 1 leverancier van een micellair vitamine K preparaat. Het preparaat op basis van polysorbaat 80, dat in Duitsland ook wordt gebruikt als profylaxe, zou geschikter zijn voor de toediening door ouders. Dat preparaat kan met druppels worden gedoseerd; voor 2 mg zijn 2 druppels nodig.^{29,30} In Nederland is zo'n preparaat niet op de markt.

Baby's die kunstvoeding krijgen lopen minder risico op een vitamine K-deficiëntiebloeding na een startdosis van vitamine K.³ In de implementatie kan daarom besloten worden om de vervolggift of -giften te laten vervallen



als de baby op dat moment volledige kunstvoeding krijgt (dat wil zeggen minimaal 500 ml per dag).³¹ Er kan ook worden gekozen voor een uniforme uitvoering. De commissie heeft geen aanwijzingen dat baby's die volledige kunstvoeding krijgen er nadelige gevolgen van zullen onderkennen als ze toch 3 doses vitamine K toegediend krijgen.³¹ Een uniforme uitvoering kan volgens de commissie bijdragen aan de eenvoud van de implementatie, communicatie en counseling en voorkomen dat er een ongewenst motief ontstaat om de borstvoeding niet te geven of door te zetten.

De belasting van het orale toedieningsschema van 3 x 2 mg is laag voor de baby. De toediening is veilig en niet pijnlijk. Als de vervolggiften door een zorgprofessional worden gegeven kan het wel de werklast van de betreffende zorgprofessional verhogen omdat de handeling niet in het huidige takenpakket is opgenomen. Daarentegen maakt het navragen van het toedienen van vitamine K en het geven van voorlichting over vitamine K al wel deel uit van het takenpakket.²³

Een mogelijke belemmering bij dit beleid is dat er problemen kunnen ontstaan met de werking als de baby de dosis binnen een uur uitspuugt. In het implementatieplan gepubliceerd door het RIVM in 2021 wordt voorgesteld dat de dosis wordt herhaald indien de baby binnen een uur na toediening spuugt.²³ De commissie ziet geen reden om daarover een ander standpunt in te nemen.

4.5 Deelname en draagvlak

Dat ouders bij het 3 x 2 mg-beleid beleid niet zelf de verantwoordelijkheid hebben om vitamine K aan te schaffen en toe te dienen, bevordert de gelijke kansen op optimale gezondheid.

Door de koppeling aan bestaande contactmomenten met zorgprofessionals verwacht de commissie dat de toediening van vitamine K in het 3 x 2 mg-beleid beter geborgd kan worden dan in het huidige Nederlandse beleid. Ouders hoeven dan namelijk alleen te verschijnen bij bestaande contactmomenten. Afgaande op de opkomst bij de bestaande contactmomenten zou in het gunstigste geval wel 99% van de baby's vitamine K toegediend krijgen.^{59,61} Het Zwitserse artikel schat in dat 96% van de kinderartsen het vitamine K-beleid volledig opvolgt. In Duitsland zijn geen cijfers over de deelname bekend. Het is niet bekend hoeveel ouders op dit moment in Nederland vitamine K toedienen.⁶³ De laatste cijfers over de therapietrouw uit wetenschappelijk onderzoek in Nederland dateren uit 2007, toen werd het geschat op een percentage van 85%.⁶⁴

4.6 Conclusie

Hoewel het niet helemaal duidelijk is waarom een doseringsschema van 3 x 2 mg beter beschermt dan het huidige Nederlandse beleid, verwacht de commissie dat de huidige ziektelast met de helft kan worden teruggedrongen ten opzichte van de huidige situatie bij eventuele invoering van dit toedieningsbeleid, mits het op een vergelijkbare manier wordt



geïmplementeerd als in Duitsland en Zwitserland. In theorie is dat mogelijk. Ook in het Nederlandse zorgsysteem zijn er namelijk contactmomenten wanneer de vitamine K moet worden toegediend. Daarnaast is het benodigde preparaat in de juiste dosering beschikbaar op de Nederlandse markt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit van dit beleid bij baby's met een verstoorde vetopname, maar de commissie verwacht dat het de risicogroep beter beschermt dan het huidige beleid doordat de hogere dosering per gift en een preparaat met waterige eigenschappen kunnen leiden tot een hogere opname van vitamine K.



05

orale toediening: 1 mg per week



Een andere mogelijke verbetering van het huidige orale beleid is het concentreren van de vervolgdoseringen die ouders geven aan borstgevoede baby's en het aanpassen van de startdosis en het type preparaat. Tot 2000 werd in Denemarken gewerkt met een startdosis van 2 mg en wekelijkse vervolgdoseringen van 1 mg tot de leeftijd van 3 maanden. Het huidige Nederlandse beleid is hiervan afgeleid.

5.1 Toedieningsbeleid

Dit vitamine K-toedieningsbeleid werd tot 2000 in Denemarken uitgevoerd. Daar kregen baby's kort na de geboorte 2 mg vitamine K oraal, gevolgd door wekelijkse vervolgdoses van 1 mg oraal voor baby's die borstvoeding krijgen. Deze vervolgdoses worden vanaf een week na de geboorte tot de leeftijd van 3 maanden gegeven door de ouders. Denemarken gebruikte destijds een preparaat op waterige basis (Cremofor EL).²¹ Tabel 8 vat de kenmerken van dit beleid samen.

Sinds 2000 is vitamine K op basis van Cremofor EL niet meer op de markt. Denemarken is toen overgestapt op intramusculaire toediening van 1 mg vitamine K.^{38,65}

In Denemarken werd het 1 mg per week-beleid geflankeerd door een risicobenadering waarbij baby's met een hoog risico op vitamine K-deficiëntie de startdosis intramusculair kregen, gevolgd door wekelijks 1 mg oraal voor borstgevoede baby's. De risicogroep werd gedefinieerd

als baby's die te vroeg geboren werden (zwangerschapsduur van minder dan 33 weken), met een zware bevalling werden geboren, direct na de geboorte gereanimeerd moesten worden vanwege zuurstofgebrek (*asphyxia requiring resuscitation*), en baby's van moeders die medicatie kregen die interfereren met vitamine K.

Tabel 8 Kenmerken van oraal vitamine K-toedieningsbeleid volgens schema van 1 mg per week

Wanneer	Dosis	Toedieningsroute	Preparaat	Door wie	Voor wie
Bij geboorte	2 mg	oraal	Cremofor EL*	Zorgmedewerker die aanwezig is bij de geboorte	Alle gezonde en op tijd ^a geboren baby's
Wekelijks van week 1 tot 3 maanden	1 mg	oraal	Cremofor EL*	Ouders	Borstgevoede baby's

* In Denemarken werd cremofor EL gebruikt. Dit preparaat is van de markt gehaald en er zal dus een alternatief preparaat gebruikt moeten worden als dit beleid in Nederland zou worden ingevoerd.
^a na een zwangerschapsduur van >37 weken.

5.2 Effectiviteit

De effectiviteit van het wekelijks 1 mg-beleid is internationaal via monitoring onderzocht, zowel op populatieniveau als in *targeted surveillance* bij baby's met galgangatresie.^{5,21} In de populatieregistratie die plaatsvond tussen 1992 en 2000 werden geen bloedingen gemeld op 507.850 geboortes (incidentie 0 per 100.000 baby's (95% betrouwbaarheidsinterval 0 tot 0,9)).²¹ Wel werd er een casus gemeld in de *targeted surveillance* die plaatsvond tussen 1994 en 2000, zie tabel 9.⁵ Dit geval is



dus gemist in de populatieregistratie. De incidentie op basis van deze casus is 0,2 per 100.000 baby's (95% betrouwbaarheidsinterval 0-1,6 – eigen berekening van de commissie, zie achtergronddocument *Overzichtscijfers effectiviteit vitamine K-suppletie*).

Tabel 9 Aantal gevallen van late vitamine K-deficiëntiebloedingen onder baby's met galgangatresie onder het wekelijks 1 mg-beleid; gegevens op basis van *targeted surveillance* in groep baby's met galgangatresie³

Aantal borstgevoede baby's met galgangatresie	Aantal late VKDB (%)	Aantal hersenbloedingen (%)	Aantal sterfgevallen (%)
13	1 (8%)	0 (0%)	niet gerapporteerd

Afkortingen: mg = milligram; VKDB = vitamine K-deficiëntiebloedingen

Op basis van de gunstige uitkomsten in de *targeted surveillance* concludeert de commissie dat orale toediening volgens het schema van 1 mg per week beter beschermt dan het huidige orale toedieningsschema in Nederland. Ook de resultaten uit de populatieregistratie zijn gunstig, maar er is meer onzekerheid over de incidentiecijfers doordat dit toedieningsbeleid maar in 1 land en in een relatief kleine populatie is uitgevoerd. De commissie merkt op dat niet uitgesloten kan worden dat het een rol speelt in de effectiviteit van dit beleid dat in de praktijk 22% van de baby's een intramusculaire injectie heeft gehad (met wekelijkse vervolgdoses) op grond van de flankerende risicobenadering.

Omdat er meer onzekerheid is over de incidentie bij dit beleid kan de commissie de verwachte gezondheidswinst bij eventuele invoering van dit beleid moeilijk inschatten. Waarschijnlijk kunnen er met dit beleid wel meer gevallen voorkomen worden dan met het huidige Nederlandse beleid.

Het huidige Nederlandse beleid is geënt op het oude Deense beleid. In Nederland is er destijds voor gekozen om de wekelijkse dosis van 1 mg gelijk te verdelen over 7 dagen, waardoor de vervolgdosering op 150 µg per dag uit kwam.¹ De aanname was dat dagelijkse toediening de therapietrouw zou verbeteren. Wekelijks 1 mg, zoals dat in Denemarken werd toegepast, werkt echter beter (ook onder baby's met een verstoorde vetopname) dan dagelijks 150 µg.⁵ Het is niet zeker hoe dat komt. Een hypothese is dat de huidige dagelijkse vitamine K-doses voor baby's met een verstoorde vetopname te laag zijn om voor opname te kunnen concurreren met cholesterol. Een hoge dosis zou op de dag van de gift de concurrentie wel succesvol aan kunnen gaan en voor voldoende opname van vitamine K kunnen zorgen.¹² Daarnaast werd in Denemarken een preparaat op basis van een waterige oplossing gebruikt, terwijl in Nederland veelal een preparaat op oliebasis wordt gebruikt. Baby's met een verstoorde vetopname kunnen vitamine K uit olie beperkt opnemen.²⁴ Het preparaat waarmee gunstige resultaten zijn geboekt in Denemarken is niet meer op de markt, wel zijn er andere vitamine K-preparaten op basis van een waterige oplossing beschikbaar. Ook zou een mogelijk hogere



therapietrouw tijdens de Deense onderzoeksperiode mee kunnen spelen. Tot slot kan meespelen dat op een brede risicogroep intramusculair beleid met wekelijkse orale vervolgdoses is toegepast.

5.3 Veiligheid

Denemarken is gestopt met het 1 mg per week-beleid omdat het gebruikte preparaat op basis van Cremofor EL ernstige anafylactische reacties kan geven.⁶⁶ Het preparaat is niet langer op de markt. Met een ander preparaat op basis van waterige oplossing acht de commissie dit beleid veilig. Er zijn verder geen nadelige gevolgen van dit toedieningsbeleid bekend.

5.4 Uitvoering

De commissie acht het wenselijk om bij eventuele toepassing van dit toedieningsbeleid zo dicht mogelijk aan te sluiten bij het toedienings-schema zoals dat in Denemarken werd uitgevoerd en te starten met een dosis van 2 mg.

Bij eventuele invoering moet voor de wekelijkse vervolgdoses van 1 mg nog bepaald worden met welk preparaat het uitgevoerd zou kunnen worden. Het preparaat op basis van waterige oplossing dat in Denemarken werd gebruikt is niet meer op de markt. De preparaten die nu via drogisterijen verkrijgbaar zijn, zijn vaak op oliebasis en hebben dus niet dezelfde eigenschappen als het preparaat waarmee in Denemarken

gunstige effecten zijn gevonden. Bovendien hebben die vrij beschikbare preparaten geen geconcentreerde vorm, waardoor ouders – afhankelijk van het merk – 21 tot 42 druppels per keer zouden moeten geven. Dat acht de commissie niet wenselijk en niet haalbaar.

Een mogelijk alternatief is het micellaire preparaat. Dat is in Nederland beschikbaar voor baby's, zie paragraaf 4.3. Dat product is veilig en heeft waterige eigenschappen, net als het cremoforpreparaat dat in Denemarken werd gebruikt. De orale toediening geeft geen bijwerkingen bij dosering volgens de bijsluiter.

Het product is verkrijgbaar in ampullen van 2 mg/0,2 ml. De commissie acht deze verpakking onpraktisch voor gebruik door ouders zelf. De ampul is van glas en moet opengebroken worden waarna de oplossing met een dispenser opgezogen moet worden. Daar komt bij dat ouders steeds maar 1 mg uit de ampul van de 2 mg nodig hebben.

Een andere optie is om het reeds via de apotheek beschikbare Fytomenadiondrank 10 mg/ml (vitamine K₁ op oliebasis) in andere verpakkingen beschikbaar te maken. Het nadeel is echter dat dit een preparaat op oliebasis is en dus niet dezelfde waterige eigenschappen heeft als het preparaat dat in Denemarken werd gebruikt. Fytomenadiondrank is alleen op recept verkrijgbaar. Het heeft een hogere concentratie vitamine K dan de huidige vrij verkrijgbare preparaten, waardoor een of enkele druppels



volstaan voor de wekelijkse vervolgdosis. Ouders zouden van deze drank 1,1 ml nodig hebben voor de hele periode. De huidige verpakking van 5 ml bevat dus veel meer dan nodig is. Van Fytomenadiondrank zijn voor zover bekend geen ernstige of veel voorkomende bijwerkingen gemeld.³⁹

Een mogelijke belemmering bij dit beleid is dat er problemen kunnen ontstaan met de werking van een oraal toedieningsbeleid als de baby de dosis binnen een uur na toediening uitspuugt.^{38,67} In het implementatieplan gepubliceerd door het RIVM wordt voorgesteld dat de dosis wordt herhaald indien de baby binnen een uur na toediening spuugt.²³

De commissie ziet geen reden om daarover een ander standpunt in te nemen.

5.5 Deelname en draagvlak

De belasting van het orale toedieningsschema wekelijks 1 mg is laag voor de baby. De toediening is niet pijnlijk en er zijn geen bijwerkingen gemeld. De commissie ziet dit als factoren die positief kunnen bijdragen aan het draagvlak voor dit toedieningsbeleid.

De verwachting van de commissie is dat de toediening van een wekelijkse dosis meer gezondheidsvaardigheden vergt van de ouders dan de toediening van de huidige dagelijkse dosis, omdat dagelijkse toediening makkelijker een routine wordt dan wekelijkse toediening.¹

5.6 Conclusie

Net als voor het 3 x 2 mg-beleid geldt ook voor het wekelijks 1 mg-beleid dat niet helemaal duidelijk is waarom het effectiever is dan het huidige Nederlandse beleid. Het kan door de doseringsfrequentie komen, door het type preparaat (op basis van een waterige oplossing in plaats van op oliebasis), door het verschil in therapietrouw tussen Denemarken en Nederland, of door een combinatie van factoren.

Het grote voordeel van dit scenario is dat het nauw aansluit bij de bestaande praktijk. De verantwoordelijkheid voor de vervolgdoses blijft bij de ouders liggen. Er is wel een aanpassing van de aanvangsdosis nodig die door zorgprofessionals wordt gegeven, en de doseringsfrequentie moet aangepast worden (minder doses, maar hogere dosering per keer). Een nadeel is dat de preparaten die nu beschikbaar zijn in Nederland (in de vrije verkoop of op recept) niet praktisch zijn voor toediening door de ouders. Er zal dus gezocht moeten worden naar een ander preparaat. Daarnaast vergt dit beleid meer van de gezondheidsvaardigheden van ouders dan het huidige beleid.



06 overzicht vitamine K- toedieningsvormen



Onderstaande tabellen 10 tot en met 13 geven een samenvatting van de bevindingen en conclusies van de commissie over de effectiviteit, veiligheid, uitvoering en deelname en draagvlak van de in dit advies besproken vitamine K-toedieningsvormen.

Tabel 10 Vitamine K-toedieningsvormen: effectiviteit

Effectiviteit	1 mg intramusculair	3 x 2 mg oraal	2 mg + wekelijks 1 mg oraal	Huidige NL beleid: 1 mg + dagelijks 150 µg oraal
Conclusie over effectiviteit	Meest effectief in voorkomen VKDB, ook in risicogroep van baby's met verstoorde vetopname.	Effectief in voorkomen VKDB, maar minder effectief dan 1 mg intramusculair. Effectiviteit in risicogroep van baby's met verstoorde vetopname onbekend.	Effectiever in het voorkomen VKDB dan huidige Nederlandse beleid en betere uitkomsten in risicogroep van baby's met verstoorde vetopname. Het is niet uit te sluiten dat dit beleid een betere profylaxe geeft dan 3 x 2 mg oraal.	Er worden VKDB voorkomen met dit beleid, maar het is minder effectief dan de andere varianten.
Te behalen gezondheidswinst in Nederland (t.o.v huidige beleid)	Jaarlijks kan groot deel VKDB worden voorkomen (puntschatter incidentie 75% lager).	Jaarlijks kan ongeveer de helft van de VKDB worden voorkomen (puntschatter incidentie 49% lager).	Waarschijnlijk kunnen jaarlijks VKDB worden voorkomen.	n.v.t.
Incidentie VKDB op basis van populatieregistratie	0,5 per 100.000 geboortes (95%BI 0,4-0,7)	1,1 per 100.000 geboortes (95%BI 0,8-1,5)	0 per 100.000 geboortes (95%BI 0-0,9) (n.b. uit <i>targeted surveillance</i> is bekend dat 1 casus gemist is in populatieregistratie, als die wordt meegenomen is incidentie 0,2 (95%BI 0,0-1,6)).	2,1 per 100.000 geboortes (95%BI 1,0-4,1) (n.b. op basis van <i>targeted surveillance</i> schat de commissie dat minimaal 4 casussen gemist zijn in populatieregistratie. Als die meegenomen worden is incidentie 3,2 (95%BI 1,8-5,5)).
Incidentie hersenbloedingen door vitamine K-tekort op basis van populatieregistratie	0,3 per 100.000 geboortes (95%BI 0,2-0,4)	0,6 per 100.000 geboortes (95%BI 0,4-0,9)	n.v.t.	1,3 per 100.000 geboortes (95%BI 0,5-3,1)
Incidentie VKDB ondanks vitamine K-toediening op basis van populatieregistratie	0,1 per 100.000 geboortes (95%BI 0,1-0,2)	0,5 per 100.000 geboortes (95%BI 0,3-0,8)	n.v.t.	1,6 per 100.000 geboortes (95%BI 0,7-3,5)
VKDB bij borstgevoede baby's met galgangatresie op basis van <i>targeted surveillance</i>	4%	Geen gepubliceerde data	8%	82%



Tabel 11 Vitamine K-toedieningsvormen: veiligheid

Veiligheid	1 mg intramusculair	3 x 2mg oraal	2 mg + wekelijks 1 mg oraal	Huidige NL beleid: 1 mg + dagelijks 150 µg oraal
Conclusie over veiligheid	Veilig in gebruik. Zo goed als geen bijwerkingen. Pijn bij toediening – kan verzacht worden. Toediening kan leiden tot irritatie op injectieplaats – in zeldzame gevallen ontsteking en weefselschade op injectieplaats.	Veilig in gebruik. Geen bijwerkingen bij suppletiedosis bekend.	Veilig in gebruik bij gebruik van beschikbare preparaten. Geen bijwerkingen bij suppletiedosis bekend.	Veilig in gebruik. Geen bijwerkingen bij suppletiedosis bekend.

Tabel 12 Vitamine K-toedieningsvormen: uitvoering

Uitvoering	1 mg intramusculair	3 x 2 mg oraal	2 mg + wekelijks 1 mg oraal	Huidige NL beleid: 1 mg + dagelijks 150 µg oraal
Conclusie over uitvoering	Eenmalige handeling en daarmee beste in verschaffen van gelijke kans op optimale gezondheid. Minimaal 1 geschikt preparaat beschikbaar op Nederlandse markt.	Wanneer geborgd in gezondheidszorg doet dit beleid minder groot beroep op gezondheidsvaardigheden ouders dan het huidige orale beleid. Minimaal 1 geschikt preparaat beschikbaar op Nederlandse markt.	Dit beleid doet het grootste beroep op gezondheidsvaardigheden ouders vanwege noodzaak toedienen vervolgdoses door de ouders zelf voor een langere periode en met een wekelijkse in plaats van dagelijkse frequentie. Preparaat dat in Denemarken werd gebruikt is niet meer op de markt. Er zal gezocht moeten worden naar ander geschikt preparaat.	Beleid doet beroep op gezondheidsvaardigheden ouders. Toediening vervolgdoses verantwoordelijkheid ouders zelf voor een langere periode.
Toedieningsfrequentie	1 dosis: in de eerste uren na geboorte.	3 doses: bij geboorte, na 4-6 dagen, na 4-6 weken.	13 doses: Startdosis van 2 mg bij geboorte + alleen voor borstgevoede baby's wekelijkse vervolgdoses van 1 mg gedurende 3 maanden.	85 doses: Startdosis van 1 mg bij geboorte + alleen voor borstgevoede baby's dagelijkse vervolgdoses van 150 µg gedurende 3 maanden.
Therapietrouw	Eenmalige dosis volstaat.	Aandachtspunt omdat herhaalde doses nodig zijn. Vooral 3^e dosis is aandachtspunt.	Aandachtspunt omdat herhaalde doses nodig zijn.	Aandachtspunt omdat herhaalde doses nodig zijn.



Uitvoering	1 mg intramusculair	3 x 2 mg oraal	2 mg + wekelijks 1 mg oraal	Huidige NL beleid: 1 mg + dagelijks 150 µg oraal
Opname	Via depotvorming in de spier. Geen onzekerheid over de opname.	Via spijsverteringskanaal. Enige onzekerheid over opname bij baby's met verstoorde vetopname, daarnaast kan baby de doses uitspugen (waarna deze herhaald moet worden).	Via spijsverteringskanaal. Enige onzekerheid over opname bij baby's met verstoorde vetopname, daarnaast kan baby de doses uitspugen (waarna deze herhaald moet worden).	Via spijsverteringskanaal. Opname bij baby's met verstoorde vetopname is onvoldoende, daarnaast kan baby de doses uitspugen.
Wie dient toe	Zorgprofessional	Zorgprofessional (eventueel kan 3 ^e dosis in samenwerking tussen zorgprofessional en ouders).	Zorgprofessional dient startdosis toe en ouders de vervolgdoses.	Zorgprofessional dient startdosis toe en ouders de vervolgdoses.
Gezondheidsvaardigheden vereist	Minimaal	Minder dan huidige beleid, maar meer dan intramusculair beleid.	Vervolgdoses vereisen substantiële gezondheidsvaardigheden.	Vervolgdoses vereisen substantiële gezondheidsvaardigheden.
Preparaat gebruikt door uitvoerders van dit beleid	Micellair preparaat	Waterig preparaat (voornamelijk micellair of met behulp van polysorbaat 80).	Waterig preparaat (met behulp van cremofor).	Preparaat op oliebasis.
Beschikbaarheid preparaat op Nederlandse markt	Beschikbaar	Micellair preparaat is beschikbaar in juiste concentratie. Polysorbaat 80-preparaat is niet in juiste concentratie beschikbaar.	Cremoforpreparaat is niet meer op de markt.	Beschikbaar
Beschikbare preparaat recept plichtig in Nederland	Ja	Ja	Preparaat niet op de markt.	Nee

Tabel 13 Vitamine K-toedieningsvormen: deelname en draagvlak

Deelname en draagvlak	1 mg intramusculair	3 x 2 mg oraal	2 mg + wekelijks 1 mg oraal	Huidige NL beleid: 1 mg + dagelijks 150 µg oraal
Conclusie over deelname en draagvlak	Beleid is belastender voor baby dan orale toediening. Aandacht voor pijnverlichting en implementatiebeleid gericht op draagvlakvergroting. Flankerend oraal beleid nodig voor ouders die geen injectie voor hun baby willen.	Toediening is niet belastend voor baby. Deelname hangt af van opkomst bij contactmomenten waaraan het gekoppeld wordt.	Toediening is niet belastend voor baby. Wekelijkse routine voor ouders wordt als ingewikkelder ingeschat dan dagelijkse routine.	Toediening is niet belastend voor baby, maar onduidelijk hoe hoog de deelname is.
Deelname in landen waar dit beleid geldt	Ruim 70% tot >90%	Inschatting >90%	94%	Betrouwbare schatting niet mogelijk; data uit 2007: 85%.



07 advies



Het huidige orale vitamine K-toedieningsbeleid werkt niet optimaal. Late vitamine K-deficiëntiebloedingen blijken in Nederland vaker voor te komen dan in de landen die een ander toedieningsbeleid hebben. De commissie heeft verschillende alternatieven voor het huidige toedieningsbeleid overwogen. Met intramusculaire toediening kan volgens de commissie de meeste gezondheidswinst behaald worden. Als implementatie van intramusculair toedieningsbeleid niet haalbaar is of niet tot voldoende deelname leidt, adviseert de commissie om over te stappen op een oraal toedieningsbeleid volgens het schema 3 x 2 mg of een oraal toedieningsbeleid volgens het schema wekelijks 1 mg. Beide orale alternatieven werken naar het oordeel van de commissie beter dan het huidige orale toedieningsbeleid.

Intramusculair toedieningsbeleid potentieel meest effectief...

In lijn met het Gezondheidsraadadvies uit 2017, concludeert de commissie dat met intramusculaire toediening de meeste gezondheidswinst is te behalen. Uit cijfers blijkt dat het de meest effectieve manier is om vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen, ook bij baby's met een verstoorde vetopname. Vanwege de eenmalige toediening door een zorgverlener is dit beleid optimaal het verschaffen van gelijke toegang tot optimale gezondheid. De staatssecretaris heeft begin 2024 kenbaar gemaakt dat de implementatie van intramusculaire toediening op dat moment onhaalbaar was vanwege het gebrek aan draagvlak bij de beroepsgroep van verloskundigen.

... met orale alternatieven ook gezondheidswinst te behalen, mits optimaal geïmplementeerd

Als een intramusculair beleid niet geïmplementeerd kan worden of niet tot voldoende deelname leidt, adviseert de commissie om over te stappen op een ander dan het huidige orale toedieningsbeleid. Met een ander oraal toedieningsbeleid kan ook gezondheidswinst worden behaald, zij het minder dan met intramusculaire toediening. Zowel het 3 x 2 mg-beleid als het wekelijks 1 mg-beleid blijkt in andere landen effectiever in het omlaag brengen van de incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen dan het huidige Nederlandse orale toedieningsbeleid.

Het 3 x 2 mg-beleid dat in Duitsland en Zwitserland wordt gehanteerd is op een grote populatie onderzocht in verschillende landen en heeft daarmee op populatieniveau robuustere effectiviteitscijfers dan het wekelijks 1 mg-beleid, maar daar staat tegenover dat er voor dit beleid meer onzekerheid is over de effectiviteit in de risicogroep van baby's met een verstoorde vetopname omdat daarover geen gepubliceerde cijfers zijn.

De effectiviteitscijfers van het wekelijks 1 mg-beleid – dat tot het jaar 2000 gold in Denemarken – zijn gunstig op zowel populatieniveau als bij baby's met een verstoorde vetopname. Ook deze cijfers kennen echter onzekerheden. Vooral die op populatieniveau, doordat ze gebaseerd zijn op een relatief kleine populatie in slechts 1 land.



Al met al beoordeelt de commissie de effectiviteitscijfers van beide orale alternatieven als vergelijkbaar. De commissie adviseert daarom om over te stappen op het toedieningsbeleid dat optimaal geïmplementeerd kan worden. De commissie verwacht namelijk dat de orale alternatieven alleen de potentiële gezondheidswinst zullen opleveren als het lukt om ze optimaal te implementeren. Tegelijkertijd, ook wanneer de implementatie optimaal is, is de potentiële gezondheidswinst in beide orale gevallen naar verwachting minder dan de potentiële gezondheidswinst van een intramusculair beleid.

Aandachtspunten voor de eventuele implementatie van een oraal beleid

Het is niet duidelijk of de grotere effectiviteit van toedieningsbeleid in andere landen wordt veroorzaakt door de hoogte van de dosering, de doseringsfrequentie, het type preparaat, de mate waarin het beleid wordt opgevolgd, een combinatie van deze factoren of andere factoren. Het is daarom van belang dat beleid zoveel mogelijk geïmplementeerd wordt op dezelfde manier en onder dezelfde omstandigheden als in het land waarin het effectief is gebleken. Bij beide orale varianten ziet de commissie enkele aandachtspunten.

Aandachtspunten 3 x 2 mg-beleid

Voor het 3 x 2 mg-beleid wordt in Duitsland en Zwitserland gebruikgemaakt van een preparaat op basis van waterige oplossing. Het enige

waterige preparaat dat op dit moment in de juiste concentratie beschikbaar is op de Nederlandse markt is een micellair preparaat. De glazen ampullen van 2 mg waarin dit preparaat wordt geleverd acht de commissie niet ideaal voor oraal gebruik. In het implementatietraject zou daarom verkend moeten worden of een preparaat in de juiste dosering ook geleverd kan worden in een verpakking die gebruiksvriendelijker is. Met name als ouders het (met begeleiding van een zorgprofessional) zelf moeten toedienen.

In Duitsland en Zwitserland worden alle 3 de doses toegediend door een zorgprofessional. Het is praktisch als alle 3 de toedieningsmomenten bij 1 beroepsgroep zijn belegd, maar dat ligt in Nederland niet voor de hand. De toediening van de eerste 2 doses lijkt goed te passen binnen de bestaande verloskundige zorg. Het contactmoment met de verloskundige of gynaecoloog rond het moment van de 3^e dosis is echter niet altijd in aanwezigheid van de baby en vindt ook niet altijd fysiek plaats. In het implementatietraject zou daarom verkend moeten worden bij welke beroepsgroep de toediening van de 3^e dosis belegd kan worden of dat ouders het zelf (met begeleiding van een zorgprofessional) kunnen toedienen. Als voor de toediening gebruikgemaakt wordt van een bestaand contactmoment – bijvoorbeeld het 1^e bezoek aan het consultatiebureau – is het van belang dat de toediening van vitamine K niet ten koste gaat van andere zorg die op dat moment geboden moet worden aan de baby.



De commissie merkt op dat het voor de werkzaamheid van het 3 x 2 mg-beleid essentieel is dat alle doses gegeven worden. De 3^e dosis van 2 mg missen kan ernstigere gevolgen hebben dan wanneer een lage dagelijkse dosis gemist wordt. Het is daarom van belang om in het implementatietraject mee te nemen dat ouders die na de geboorte niet meer in aanraking (kunnen) komen met een zorgprofessional ook ondersteund moeten worden. Dat kan bijvoorbeeld door intramusculaire toediening bij de geboorte aan te bieden (vervolgdoses zijn dan immers niet nodig) of door ouders van de vervolgdoses van 2 x 2 mg te voorzien zodat zij het zelf kunnen toedienen. Dan moet er wel een preparaat beschikbaar zijn in een verpakking en dosering die gebruiksvriendelijk is voor de toediening door ouders.

Wekelijks 1 mg-beleid

Het preparaat dat in Denemarken werd gebruikt is niet meer verkrijgbaar. Het was een preparaat op basis van waterige oplossing. Voor de 1^e dosis van 2 mg oraal die direct na de geboorte wordt toegediend door een zorgprofessional zou het waterige preparaat op basis van micellen dat in Nederland beschikbaar is gebruikt kunnen worden. Voor de 12 vervolgdoses van 1 mg die de ouders zelf moeten toedienen is dat preparaat echter niet geschikt omdat het in glazen ampullen van 2 mg geleverd wordt. In het implementatietraject zou daarom verkend moeten worden of er een preparaat geleverd kan worden met de juiste dosering in een verpakking die gebruiksvriendelijk is voor ouders.

Net als bij het 3 x 2 mg-beleid hangt de effectiviteit af van herhaalde doseringen. Deze variant kent voor borstgevoede baby's 12 vervolgdoses die allemaal toegediend worden door de ouders zelf, niet door een zorgprofessional. Om de kans op deelname te maximaliseren moet in het implementatietraject meegenomen worden dat de toediening door ouders op een laagdrempelige manier kan en niet te veel vergt van gezondheidsvaardigheden en financiële middelen van de ouders. Ook is het van belang om goed in kaart te brengen in welke mate ouders het toedieningsbeleid opvolgen. Daar zijn nu nauwelijks gegevens over. De commissie ziet als voordeel van het 3 x 2 mg-beleid dat er minder herhaalde doses nodig zijn en daarmee de toediening beter geborgd kan worden in de gezondheidszorg.

Overige aandachtspunten en aanbevelingen

Intramusculaire toediening op medische gronden of verzoek

De NVK schrijft momenteel voor om voldragen pasgeborenen met risicofactoren eenmalig 1 mg vitamine K intramusculair te geven.⁶⁸ Dit zijn baby's waarbij de orale route niet gebruikt kan worden, of baby's waarbij de moeder tijdens de zwangerschap of borstvoedingsperiode bepaalde medicatie heeft genomen of neemt die interfereert met vitamine K. De commissie ziet geen reden om van dit voorschrift af te wijken.

Voor te vroeg geboren baby's adviseert de commissie om aan te sluiten bij het gekozen beleid. Dus wanneer er voor 3 x 2 mg-beleid wordt



gekozen, aansluiten bij het prematurenbeleid van Duitsland en Zwitserland.⁶⁹ Wanneer er voor het 1 mg per week-beleid wordt gekozen, aansluiten bij het prematurenbeleid dat tot 2000 in Denemarken werd gevoerd.³ En wanneer het intramusculaire beleid wordt gekozen, aansluiten bij het prematurenbeleid van die landen.⁷⁰

Naast intramusculaire toediening op medische gronden kan de commissie zich voorstellen dat er in de implementatie ook ruimte wordt geboden voor intramusculaire toediening op verzoek, dat wil zeggen als de ouders daarom vragen. Dan moet in de informatievoorziening wel aandacht zijn voor de beschikbaarheid van deze optie.

Baby's die hypoallergene kunstvoeding krijgen

Mocht in de praktijk besloten worden te blijven differentiëren tussen baby's die kunstvoeding krijgen en baby's die borstvoeding krijgen dan adviseert de commissie net als in 2017 om voor baby's die hypoallergene kunstvoeding (gehydrolyseerde kunstvoeding) krijgen aan te sluiten bij het beleid voor baby's die borstvoeding krijgen.

Samenstelling van kunstvoeding

Fabrikanten van kunstvoeding proberen de samenstelling ervan zoveel mogelijk op samenstelling van borstvoeding te laten lijken. Mocht de cholesterolhypothese inderdaad onderdeel zijn van de verklaring waarom borstgevoede baby's met een verstoorde vetopname een hoger risico

hebben op een vitamine K-tekort, dan zou een eventuele aanpassing van het cholesterolgehalte in kunstvoeding (om het meer te laten lijken op borstvoeding) potentieel relevant zijn voor het risico op late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij baby's met een verstoorde vetopname die kunstvoeding krijgen.

Beter opsporen van baby's met een cholestatische leveraandoening

Het is niet mogelijk om baby's met een cholestatische leveraandoening te diagnosticeren voordat ze direct na geboorte de 1^e dosis vitamine K krijgen. Ook in de eerste weken van het leven presenteert dit type aandoening zich niet altijd overduidelijk. Langdurig geelzien kan een indicatie zijn, maar komt regelmatig voor. Of het inderdaad wordt veroorzaakt door een cholestatische leveraandoening – zoals galgangatresie – kan alleen worden vastgesteld aan de hand van bloedonderzoek waarmee het directe en totale bilirubinegehalte wordt bepaald en ander aanvullend onderzoek.¹⁴

Onlangs is de vernieuwde richtlijn *Vroegdetectie en diagnose van galgangatresie* van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde verschenen.¹⁴ De vernieuwde richtlijn is concreter dan de voorgaande en het verschijnen ervan zorgt ervoor dat het probleem opnieuw onder de aandacht is. Hoewel de richtlijn niet is opgesteld met als doel vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen, heeft hij wel de potentie om daarin een rol te spelen. De richtlijn biedt namelijk handvatten om baby's met



galgangatresie en andere cholestatische leveraandoeningen zo vroeg mogelijk in beeld te krijgen. Baby's bij wie aan de hand van de richtlijn een cholestatische leveraandoening wordt vastgesteld kunnen op het moment van diagnose en als onderdeel van de behandelrichtlijn aanvullend op het profylaxebeleid vitamine K toegediend krijgen ter voorkoming van vitamine K-deficiëntiebloedingen.

Monitoring, onderzoek en vervolgadvisering

De commissie adviseert om de effectiviteit van het beleid te monitoren door het aantal klassieke en late bloedingen te registreren. Volgens de commissie kan dit op een efficiënte manier door dit binnen de risicogroep van baby's met galgangatresie te doen. Van de cases kan dan retrospectief worden vastgesteld of en op welke manier zij vitamine K toegediend hebben gekregen.

Ook adviseert de commissie om onderzoek te doen naar de (individuele) invloed van de dosis en het type preparaat op de effectiviteit van het toedieningsbeleid en naar manieren om de deelname te optimaliseren. Op die manier kunnen nu bestaande onzekerheden mogelijk worden opgelost en kan het toedieningsbeleid beter toegesneden worden op de Nederlandse situatie.

De commissie onderstreept het belang van evidence-based beleid.

De resultaten van de monitoring kunnen aanleiding geven tot vervolgadvisering.

Caribisch Nederland

In Caribisch Nederland is in 2019 overgestapt op de eenmalige intramusculaire toediening van 1 mg vitamine K kort na de geboorte.

De commissie adviseert om dit zo te houden en om het orale alternatief dat wordt aangeboden synchroon te maken of houden met Europees Nederland.



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Briefadvies Vitamine K-suppletie bij zuigelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatie nr. 2010/11.
- ² IJland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. *Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline*. Eur J Pediatr 2008; 167(2): 165-169.
- ³ van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R, et al. *Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries*. Pediatrics 2008; 121(4): e857-863.
- ⁴ Löwensteyn YN, Jansen NJG, van Heerde M, Klein RH, Kneyber MCJ, Kuiper JW, et al. *Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk*. Eur J Pediatr 2019; 178(7): 1033-1042.
- ⁵ Witt M, Kvist N, Jørgensen MH, Hulscher JB, Verkade HJ. *Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding*. Pediatrics 2016; 137(5):e20154222.
- ⁶ Gezondheidsraad. *Vitamine K bij zuigelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatie nr. 2017/04.
- ⁷ Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Vitamine K profylaxe beleid*. Den Haag, 2021.
- ⁸ Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Kamerbrief_VGP-1061441 feb 2024*. Den Haag, 2024.
- ⁹ Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Beslisnota bij Kamerbrief over Vitamine K profylaxe beleid feb 2024*. Den Haag, 2024.
- ¹⁰ Shearer MJ. *Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy*. Blood Rev 2009; 23(2): 49-59.
- ¹¹ Puckett RM, Offringa M. *Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates*. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2000(4): CD002776.
- ¹² Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, et al. *NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy*. Sci Transl Med 2015; 7(275): 275ra223.
- ¹³ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *NEVO-online*. <https://nevo-online.rivm.nl/>.
- ¹⁴ Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. *Vroegdetectie en diagnose van galgangatresie*. Utrecht, 2024.
- ¹⁵ Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. *Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008*. Arch Dis Child 2013; 98(1): 41-47.
- ¹⁶ McMillan DD, Grenier D, Medaglia A. *Canadian Paediatric Surveillance Program confirms low incidence of hemorrhagic disease of the newborn in Canada*. Paediatr Child Health 2004; 9(4): 235-238.
- ¹⁷ Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. *New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008*. J Paediatr Child Health 2011; 47(7): 460-464.



- ¹⁸ Zurynski Y, Grover CJ, Jalaludin B, Elliott EJ. *Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993-2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study*. Arch Dis Child 2020; 105(5): 433-438.
- ¹⁹ von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. *Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88(2): F109-112.
- ²⁰ Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G. *Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland*. Eur J Pediatr 2013; 172(3): 357-360.
- ²¹ Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. *Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark*. Acta Paediatrica 2003; 92(7): 802-805.
- ²² Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. *Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K*. Eur J Pediatr 1997; 156(2): 126-130.
- ²³ Verkaik-Kloosterman J, de Jong MH. *Implementatieplan vitamine K-profylaxe voor zuigelingen*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2021.
- ²⁴ Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, Montanari C, Zuccotti G, Verduci E. *Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review*. Nutrients 2023; 15(11): 2491.
- ²⁵ Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. *Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88(2): F113-118.
- ²⁶ van Hasselt PM, Minderhoud TC, Slot TK, van der Ham M, Janssens GEPJ, de Sain M, et al. *The influence of gastric environment on the absorption of vitamin K from orally administered mixed micelles under physiological and bile deficient conditions*. Editor: van Hasselt PM. Vitamine K prophylaxis revisited: Focus on risk factors (Thesis): 108-125. Utrecht: 2009.
- ²⁷ Rooimans T, Minderhoud TC, Leal N, Vromans H, van Nostrum CF, van Hasselt PM, et al. *Novel Orally Formulated Mixed Micelles Optimize Vitamin K Absorption Under Bile Deficient Conditions*. Gastroenterology 2021; 161(3): 1056-1059 e1055.
- ²⁸ Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, Roethlisberger D, Schmitt G. *Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations*. Children (Basel) 2019; 7(1): 1.
- ²⁹ InfectoPharm. *Ka-Vit Phytomenadion*. <https://www.infectopharm.com/praeparate/ka-vit/#patienteninformation>.
- ³⁰ InfectoPharm. *Summary of Product Characteristics Ka-Vit Tropfen*. InfectoPharm: <https://data-storage.live/data/unsec/fi-kavit-tropfen-englisch.pdf>.
- ³¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *Konakion MM voor kinderen 2mg/0,2ml oplossing voor injectie en oraal gebruik*. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg03809#:~:text=Konakion%20>



MM%20voor%20kinderen%20is,het%20proces%20van%20de%20bloedstolling.

- ³² Sutor AH. *Vitamin K deficiency bleeding in infants and children*. Semin Thromb Hemost 1995; 21(3): 317-329.
- ³³ McNinch AW, Tripp JH. *Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study*. BMJ 1991; 303(6810): 1105-1109.
- ³⁴ de Winter JP, Joosten KF, IJland MM, Verkade HJ, Offringa M, Dorrius MD, et al. *[New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns]*. Ned Tijdschr Geneesk 2011; 155(18): A936.
- ³⁵ Centraal Bureau voor de Statistiek. *Geboorte; kerncijfers; 1950-2022*. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table>.
- ³⁶ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Statistische betrouwbaarheid van infectiecijfers*. <https://www.rivm.nl/prezies/infectiecijfers-betrouwbaar-gebruiken/statistische-betrouwbaarheid-van-infectiecijfers>.
- ³⁷ Australian Bureau of Statistics. *Registered births, summary by state or territory of usual residence, 1975 onwards*. [https://dataexplorer.abs.gov.au/vis?tm=births&pg=0&df\[ds\]=ABS_ABS_TOPICS&df\[id\]=BIRTHS-SUMMARY&df\[ag\]=ABS&df\[vs\]=1.0.0&hc\[Measure\]=Births&pd=1993%2C2017&dq=1.AUS.A&ly\[rw\]=TIME_PERIOD&to\[TIME_PERIOD\]=false](https://dataexplorer.abs.gov.au/vis?tm=births&pg=0&df[ds]=ABS_ABS_TOPICS&df[id]=BIRTHS-SUMMARY&df[ag]=ABS&df[vs]=1.0.0&hc[Measure]=Births&pd=1993%2C2017&dq=1.AUS.A&ly[rw]=TIME_PERIOD&to[TIME_PERIOD]=false).
- ³⁸ Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, 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): 123-129.
- ³⁹ Lareb. *Bijwerkingen van Fytomenadion*. <https://www.lareb.nl/geneesmiddel-kennis/results?atcode=B02BA01&zoekterm=-KONAKION+%28FYTOMENADION%29>.
- ⁴⁰ Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN. *Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study*. BMJ 1998; 316(7126): 189-193.
- ⁴¹ Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. *Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour*. BMJ 1992; 305(6849): 341-346.
- ⁴² Roman E, Fear NT, Ansell P, Bull D, Draper G, McKinney P, et al. *Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies*. Br J Cancer 2002; 86(1): 63-69.
- ⁴³ Fear NT, Roman E, Ansell P, Simpson J, Day N, Eden OB. *Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study*. Br J Cancer 2003; 89(7): 1228-1231.
- ⁴⁴ Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. *Skin-to-skin care for procedural pain in neonates*. Cochrane Database of Syst Rev 2014; (1): CD008435.
- ⁴⁵ Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. *Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates*. Cochrane Database of Syst Rev 2012; (12): CD004950.



- ⁴⁶ Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures*. Cochrane Database of Syst Rev 2016; (7): CD001069.
- ⁴⁷ *Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper, September 2015—Recommendations*. Vaccine 2016; 34(32): 3629-3630.
- ⁴⁸ Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. *Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline*. CMAJ 2015; 187(13): 975-982.
- ⁴⁹ Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. *Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline*. CMAJ 2010; 182(18): E843-E855.
- ⁵⁰ Rooker M, Meijers R, Lammers, K, Cohen Rodrigues, T. *Beleidswijziging vitamine K bij pasgeborenen*. Amsterdam: Motivaction International BV, 2023.
- ⁵¹ Burke M, Bernhardt H, Reith DM, Barker D, Broadbent RS, Wheeler BJ. *Perinatal influences on the uptake of newborn Vitamin K prophylaxis--a retrospective cohort study*. Aust N Z J Public Health 2015; 39(6): 573-576.
- ⁵² Khambalia AZ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. *Maternal and infant characteristics by mode of vitamin K prophylaxis administration*. J Paediatr Child Health 2012; 48(8): 665-668.
- ⁵³ Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. *Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization*. Pediatrics 2014; 134(3): 497-503.
- ⁵⁴ Verkaik-Kloosterman J, de Jong MH. *Vitamine K-profylaxe bij pasgeborenen - Beleidsvormingsanalyse*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2020.
- ⁵⁵ Medsafe. *Vitamine K profhylaxis in the newborn*. Medsafe - New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/vitk.htm>.
- ⁵⁶ Lamb N. *Guidance for parents about vitamin K (Konakion MM Paediatric)*. University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust; 2012. https://www.uhcw.nhs.uk/download/clientfiles/files/Patient%20Information%20Leaflets/Women%20and%20Children_s/Maternity/Guidance%20for%20parents%20about%20Vitamin%20K%20.pdf
- ⁵⁷ Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen. *Fytomenadion (vitamine K)*. <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/488/fytomenadion-vitamine-k>.
- ⁵⁸ Centraal Bureau voor de Statistiek. *Ervaren gezondheid, zorggebruik en leefstijl bij kinderen tot 12 jaar*. Centraal Bureau voor de statistiek,; <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/83716NED/table?ts=1735029830849>.
- ⁵⁹ Centraal Bureau voor de Statistiek. *Bevalling en geboorte: 1989-2013*. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37302/table>.
- ⁶⁰ de Boer J, Zondag L. *Multidisciplinaire richtlijn postnatale zorg, verloskundige basiszorg voor moeder en kind*. Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundige, 2018.



- ⁶¹ van der Ploeg K, van der Mast O, Huizing A, Verkerk PH. *De neonatale hierprikscreening - monitor 2022*. Leiden: TNO, 2023. <https://www.pns.nl/documenten/monitor-neonatale-hieprik-screening-2022>.
- ⁶² Koster L, Batterink M, Stoof R, Schipper M. *Takenpakket verloskunde. Onderzoek naar taken, tijdsbestedingen en productie van verloskundigen*. Barneveld: Significant, 2015.
- ⁶³ Voedingscentrum, GGD GHOR Nederland, ActiZ Jeugd. *Vitamine K bij borstgevoede baby's; Rapportage kwantitatief onderzoek onder JGZ-professionals over het huidige toedieningsbeleid*. Den Haag, 2024.
- ⁶⁴ van Hasselt PM. *Vitamin K prophylaxis revisited*. Utrecht: University Utrecht; 2009.
- ⁶⁵ van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R, et al. *Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Breastfed Infants: Lessons From the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries*. *Pediatrics* 2008; 121(4): e857-e863.
- ⁶⁶ Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. *Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation*. *Eur J Cancer* 2001; 37(13): 1590-1598.
- ⁶⁷ Shearer MJ. *Vitamin K in parenteral nutrition*. *Gastroenterology* 2009; 137(5 Suppl): S105-118.
- ⁶⁸ Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. *Richtlijn vitamine K toediening bij pasgeborenen en zuigelingen*. Utrecht, 2012. <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=8126469>
- ⁶⁹ AWMF online. *Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen bei Neugeborenen*. AWMF Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2016. https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-022I_S2k_Prophylaxe_Vitamin_K_Mangel_Neugeborene_2016-04-abgelaufen.pdf
- ⁷⁰ Ng E, Loewy AD. *Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns*. *Paediatr Child Health* 2018; 23(6): 394-397.



Commissie

Samenstelling commissie Vitamine K voor pasgeborenen

- prof. dr. C. A. Uyl-de Groot, hoogleraar health technology assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, *voorzitter*
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie en overtuiging, Radboud Universiteit, Nijmegen
- prof. dr. J.B. van Goudoever, voorzitter raad van bestuur; hoogleraar kindergeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. R. van der Graaf, universitair hoofddocent medische ethiek, UMC Utrecht
- dr. J.S. Gubbels, universitair hoofddocent gezondheidsbevordering, Maastricht University
- prof. dr. A. de Jonge, hoogleraar verloskunde wetenschappen, Amsterdam UMC; hoogleraar verloskunde wetenschappen, UMC Groningen
- prof. dr. K.F.M. Joosten, hoogleraar voeding en metabolisme van het zieke kind; kinderarts-intensivist, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. ir. A. Melse-Boonstra, universitair hoofddocent humane voeding, Wageningen UR
- prof. dr. R.C. Painter, hoogleraar en afdelingshoofd verloskunde; gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. E.L. Swart, hoogleraar apotheek en farmacokinetiek, Amsterdam UMC
- prof. dr. H.J. Verkade, hoogleraar pediatrie, UMC Groningen
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij en gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

Waarnemers^a

- drs. N.L. Gras, VWS, Den Haag
- dr. S.E. van der Krieken, Voedingscentrum, Den Haag

Secretaris

- dr. K.G. van der Mark-Reeuwijk, Gezondheidsraad, Den Haag

^a Waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



Deelnemende partijen besloten commentaarronde

- Jeugdartsen Nederland (AJN)
- GGD GHOR
- Kenniscentrum kraamzorg (KCKZ)
- Kind en Ziekenhuis
- Kinderformularium (NKFK)
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Patiëntenfederatie
- Verpleegkundigen en verzorgenden Nederland (V&VN)



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vitamine K voor baby's.

Den Haag: Gezondheidsraad 2025; publicatienr. 2025/14.

Auteursrecht voorbehouden

