

## **Stollingsstoornis op basis van Vitamine K deficiëntie**

**Auteurs: Marjolein Peters en Eva Rettenbacher**

**2018**

### **Inleiding**

Bij niet-septisch zieke zuigelingen, met een verhoogde bloedingsneiging, is vitamine K-deficiëntie de meest voorkomende oorzaak van een verworven coagulopathie. Dit kan ontstaan ondanks adequate vitamine K-profylaxe. Ernstige bloedingen bij een late vitamine K deficiëntie kunnen worden voorkomen door een adequate reactie op zogenaamde “waarschuwingsbloedingen”, zoals slijmvliesbloedingen, bloedingen van de navelstomp, hematomen of andere prodromale verschijnselen, zoals niet goed groeien, persisterende icterus of voedingsproblemen als uiting van onderliggende pathologie. Bij elke zuigeling met een verhoogde bloedingsneiging, is na het uitsluiten van non-accidenteel letsel, direct stollingsonderzoek geïndiceerd. Differentiaal diagnostisch kan bij de zuigeling gedacht worden aan een eerste uiting van een congenitale stollingsafwijking (bijvoorbeeld hemofilie of ziekte van von Willebrand).

Bij een zieke zuigeling met een (verdenking op) sepsis kan de hemorrhagische diathese veroorzaakt worden door diffuse intravasale stolling.

Bij oudere, klinisch niet zieke kinderen kan differentiaal diagnostisch met name gedacht worden aan leverfalen, een congenitale stollingsstoornis, medicatiegebruik (o.a. acenocoumarol, anti-epileptica), chronische diarree of malabsorptie bij bijvoorbeeld cystic fibrosis of Shwachman Diamond Syndroom of vetstofwisselingsstoornissen (zoals syndroom van Zellweger; vaak combinatie van leverfalen en malabsorptie).

Sinds de landelijke invoering in 1990 van vitamine K-profylaxe vanaf de geboorte tot de leeftijd van drie maanden bij kinderen met borstvoeding, is de incidentie van vitamine K-deficiënte bloedingen bij zuigelingen sterk afgenomen (van 10-20 per 100.000 levend geboren en naar 1:100.000 levengeborenen). In 2010 is op advies van de Gezondheidsraad de dagelijkse profylactische dosering van vitamine K verhoogd met als doel deze incidentie nog verder te verlagen. Momenteel is het beleid als volgt: bij de geboorte 1 mg oraal en vanaf dag 8: 1 dd 150 mcg tot de leeftijd van 3 maanden. Bloedingen door malabsorptie of gestoorde utilisatie van vitamine K bij leverproblemen kunnen echter nog steeds ontstaan. Adequate en snelle diagnostiek met alertheid t.a.v. waarschuwingbloedingen kan dit voorkomen.

## **Pathofysiologie**

Bloedingen op basis van een vitamine K deficiëntie worden veroorzaakt door inadequate activiteit van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (factor II, VII, IX en X). Vitamine K is noodzakelijk voor de carboxylering van de glutaminezuurgroep van deze factoren, waardoor zij biologisch actief worden en binden aan de fosfolipidenoppervlakte van endotheelcellen en trombocyten. In afwezigheid van vitamine K circuleren inactieve, niet-gecarboxyleerde stollingsfactoren II, VII, IX en X (proteins induced in vitamin K absence of PIVKA's).

Stollingsfactoren passeren de placenta niet; de zuigeling is afhankelijk van zijn eigen synthese. Vitamine K passeert de placenta in zeer kleine hoeveelheden waardoor de voorraad van een neonat beperkt is. Voor de synthese van de vitamine K-afhankelijke factoren is direct postpartum vitamine K-inname via de voeding noodzakelijk. Onderzoek heeft aangetoond dat borstvoeding een lage concentratie vitamine K bevat. De plasmaconcentratie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren zijn post partum fysiologisch verlaagd (40-70% van de waarde van volwassenen). Hierdoor is zowel de PT als APTT bij neonaten licht verlengd. Binnen 3 maanden bereiken de vitamine K afhankelijke factoren volwassenen waarden.

## **Kliniek**

Bij zuigelingen worden bloedingen door vitamine K deficiëntie ingedeeld naar tijdstip van optreden: het vroege type (binnen 24 uur), het klassieke type (tussen de 1e en 7e dag post partum) en het late type (vanaf de 2e levensweek tot 6 maanden) (zie tabel 1). Bij oudere kinderen zijn slijmvliesbloedingen of perioperatieve bloedingen soms een aanwijzing voor een stollingsstoornis op basis van een vitamine K deficiëntie.

## **Diagnostiek**

Aanvullend onderzoek met een verlengde PT bij een normaal trombocytenaantal en normaal fibrinogeen is een sterke aanwijzing voor vitamine K deficiëntie. Bij een ernstig vitamine K tekort zal ook de APTT verlengd zijn. Het normaliseren van de PT en APTT enkele uren na vitamine K suppletie is bewijzend voor vit K deficiëntie. Een verlaagd factor VII (met 4-6 uur de kortste halfwaardetijd van de vitamine K afhankelijke factoren) en evt FII, IX en X, kunnen worden bepaald ter ondersteuning van de diagnose. Het factor V gehalte is niet vitamine K afhankelijk. Factor V wordt net als de vitamine K afhankelijke factoren in de lever gemaakt

Indien een vitamine K deficiëntie wordt gevonden, is verder onderzoek naar de oorzaak hiervan belangrijk. Op neonatale leeftijd is aanvullend onderzoek naar neonatale cholestase, hepatitisen, stofwisselingsstoornissen en malabsorptie (CF, pancreasfalen bij Shwachman Diamond Syndroom)

noodzakelijk. Op oudere leeftijd is onderzoek naar leverfalen en malabsorptie of medicijngebruik (o.a. anti-epileptica) aan te raden.

### **Therapie**

Vanwege het trage effect van vitamine K toediening (effect te verwachten na 4 uur bij orale inname, 2-4 uur na intraveneuze toediening), is het in geval van (vermoeden op) een ernstige bloeding geïndiceerd om per direct de deficiëntie op te heffen door toediening van protrombineconcentraat (Cofact) (100 eenheden factor IX/kg) of plasma (10-15 ml/kg). Neem vooraf altijd een buis spijscitraat af voor verdere stollingsdiagnostiek. Vervolgens is aanvullend onderzoek naar de onderliggende oorzaak van de vitamine K deficiëntie geïndiceerd.

Bij onduidelijke oorzaak of sterke verdenking op malabsorptie is intraveneuze toediening van vitamine K als eerste behandeling gewenst.

Na bekend zijn van de oorzaak, kan de hoeveelheid vitamine K berekend worden op gewicht of getitreerd op uitslagen van stollingstijden (PT en APTT)

### **Valkuilen**

- Indien de PT sterk verlengd is en de APTT normaal, dan kan dit wijzen op een geïsoleerd,, congenitaal tekort aan FVII . Vitamine K suppletie zal dan geen invloed hebben op de stollingstijden.

-Bij een neonaat zijn in de eerste levensweken, de plasmaconcentraties van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (FII, VII, IX en X) fysiologisch verlaagd (40-70% van de waarde van volwassenen). Hierdoor zijn de PT en APTT licht verlengd, zonder dat er sprake is van een tekort aan Vitamine K. Deze bereiken binnen 3 maanden de volwassen waarden.

-Bij leverfalen is er sprake van verminderde synthese van een groot aantal stollingsfactoren (oa ook factor V) en stollingsremmers (antitrombine) en verminderde utilisatie van vitamine K. Bij leverfalen is dagelijks suppletie van vitamine K noodzakelijk, echter afhankelijk van de mate van leverfalen zullen de stollingstijden verlengd blijven. Het gehalte van Factor V is niet afhankelijk van vitamine K suppletie. Het wordt internationaal vaak gebruikt als een marker voor leverfalen.

### **Literatuur**

Brenner, B. Kuperman,, A., Watzka en Oldenburg, J. Vitamin K dependent Coagulation factor deficiency. Sem Thromb Hemostasis 2009 35, 439-446

Khair, K. Leisner, R. Bruising and bleeding in infants and children: a practical approach. Br Journ Haematol. 2006, 133, 221-31

Gezondheidsraad. Briefadvies over vitamine K suppletie bij zuigelingen. [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl) 29 juni 2010 <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/21011%20vitamneK%20.pdf>

**TABEL 1 Vitamine K deficientie bij neonat**

<b>Tabel 1. Vormen van vitamine K-deficiëntiebloeding (VKDB).<sup>3,8</sup></b>			
	<b>Vroege VKDB</b>	<b>Klassieke VKDB</b>	<b>Late VKDB</b>
Leeftijd	binnen 24 uur	dag 1-7 post partum	week 2 tot 6 maanden
Oorzaken/ risicofactoren	medicatie gedurende zwangerschap (bijvoorbeeld anticonvulsiva, orale anticoagulantia, tuberculostatika en antibiotica)	marginale vitamine K-hoeveelheid in moedermelk; inadequate voedingsinname	marginale hoeveelheid vitamine K in borstvoeding; malabsorptie van vitamine K
Locatie	cefaleel hematoom, navelstomp, intracranieel, intra-abdominaal, intrathoracaal, gastro-intestinaal	Gastro-intestinaal, navelstomp, neus, prikgaatjes, circumcisie, intracranieel	intracranieel (30-60%), huid, neus, gastro-intestinaal, navelstomp, intrathoracaal
Frequentie zonder vitamine K-profylaxe	<5% in groepen met een groot risico	0,01-1,5%; variatie afhankelijk van voedingspatroon	4-10 per 100.000 levend geboren
Maatregelen om te voorkomen	stop/vervang uitlokkende medicatie; geef moeder vitamine K-profylaxe 10 mg gedurende de laatste weken van de zwangerschap	adequate vitamine K-toediening door tijdig aanbod van voeding en vitamine K-profylaxe per os	vitamine K-profylaxe (intramusculair of herhaaldelijk oraal); vroege herkenning van prodromale en prompte behandeling van waarschuwingbloedingen

(Dors, Peters, Smiers van Ommen, 2008, )

**Keywords**

Vitamine K, verlengde PT, verlengde APTT, waarschuwingbloedingen, neonatale cholestase, leverfalen, malabsorptie, CF