

---

## **Adviesaanvraag**

---

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

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

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

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

---

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

#### Adviesaanvraag

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

---

## Bijlage bij adviesaanvraag

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

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

#### *Definities en doel van de richtlijn*

Vitamine K deficiëntie kan bij pasgeborenen en zuigelingen bloedingen veroorzaken in de eerste uren tot maanden na de geboorte. Aanvankelijk stond dit verschijnsel bekend als de hemorragische ziekte van de pasgeborene. Recent is de terminologie veranderd in 'vitamine K deficiëntie bloedingen' (VKDB), aangezien een neonatale bloeding niet altijd het gevolg is van een vitamine K tekort en VKDB ook na de neonatale periode kunnen optreden. VKDB kunnen in drie vormen worden ingedeeld: vroeg (eerste uren na de geboorte), klassiek (eerste week na de geboorte) en laat (tussen de 2<sup>e</sup> en 12<sup>e</sup> levensweek). Pasgeborenen hebben een geringe levervoorraad vitamine K. Vooral bij borstgevoede zuigelingen kan er een tekort optreden, hetgeen kan leiden tot een bloedingcomplicatie. De aanbevolen dagelijkse inname van 1.5 µg/kg/dag wordt met moedermelk nauwelijks gehaald. Tevens hebben borstgevoede zuigelingen een andere darmflora in vergelijking tot flesgevoede kinderen. Als gevolg hiervan produceert de borstgevoede zuigeling geen vitamine K<sub>2</sub> (menaquinone) en lopen deze zuigelingen een groter risico op VKDB.

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

### *Internationale vitamine K richtlijnen (tabel 1)*

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

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

### *De dosis en toedieningwijze van vitamine K direct na de geboorte*

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

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

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

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

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

#### *De onderhoudsdosis vitamine K bij de borstgevoede pasgeborene*

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

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

### *Veiligheid*

In de literatuur worden als nadelen van intramusculaire toediening genoemd lokaal trauma, relatief hogere kosten, kans op verwisseling met maternale medicatie (met name ergometrine), gebrek aan acceptatie door ouders en zeldzame complicaties na toediening (abces, osteomyelitis en intramusculaire bloedingen). De voordelen van orale toediening boven parenterale toediening zijn vooral het niet-invasieve karakter, de relatief lage kosten, vermoedelijk grotere acceptatie door ouders en het niet afhankelijk zijn van medisch geschoold personeel. Een ander voordeel is ook dat het gevaar van een zogenaamde 'vergeten' gift minder ernstige gevolgen heeft en er geringere fluctuaties in serum concentraties vitamine K zijn. Nadelen van orale toediening zijn onder andere problemen met therapietrouw en de onvoorspelbare absorptie bij darm en leverziekten of ongemerkte regurgitatie. Golding *et al.* suggereerden dat er een verhoogde incidentie van leukemie en andere maligniteiten bij kinderen zou zijn die intramusculair vitamine K hadden ontvangen. Dit onderzoeksresultaat zorgde ervoor dat vanaf 1990 de intramusculaire toediening van vitamine K in Zweden, Duitsland, Groot-Brittannië en Australië afnam en werd gereserveerd voor pasgeborenen met een hoog risico op de late vorm van VKDB. Sindsdien is echter geen onderbouwing gevonden voor de gesuggereerde relatie tussen parenterale vitamine K toediening en kanker bij kinderen (samengevat in een review van Ross en Davies). Evenmin konden Roman *et al.* een relatie aantonen tussen het ontstaan van solide tumoren en intramusculaire vitamine K toediening in een studie bij meer dan 2.500 kinderen met een maligniteit. Wat betreft de prematuur geboren kinderen is beschreven dat vitamine K 2,3-epoxide accumulatie mogelijk is indien een te hoge vitamine K dosering wordt gegeven bij een relatieve onrijpheid van de lever. Verder bleek dat vitamine K1 een effect heeft op de biosynthese van sfingolipiden die een belangrijke rol hebben in de hersenen. Verder wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid van vitamine K1 is dan ook noodzakelijk.

### *Farmacologische aspecten*

Vitamine K is een vetoplosbare vitamine waardoor de absorptie vanuit het maagdarmkanaal sterk afhangt van de aanwezigheid van geconjugeerde galzouten. In Europa en Noord-Amerika is al meer dan 50 jaar een farmaceutisch preparaat van vitamine K1 op de markt gebracht. De absorptie van dit preparaat is matig bij kinderen met een cholestase, dit wil zeggen juist bij kinderen die het meeste risico lopen op de late vorm van VKDB. Van het in de 90-er jaren ontwikkelde mixed micellar preparaat werd verwacht dat de absorptie beter zou zijn. Epidemiologisch onderzoek liet echter geen verbeterende effectiviteit zien voor deze groep kinderen. Naast aanpassing van de hoeveelheid dagelijkse profylaxe, zal een andere (hydrofiele) samenstelling van het preparaat, zoals voor vitamine AD al bestaat, wellicht bijdragen in het voorkomen van de laattijdige bloedingen bij kinderen met cholestase.

### *De aanbeveling*

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

Wij adviseren om te kiezen voor een bewezen effectieve orale profylaxe: 2 mg oraal bij de geboorte gevolgd door een wekelijkse orale dosis van 1 mg. De doorslaggevende reden om voor orale profylaxe te kiezen is dat orale toediening enerzijds net zo effectief is als intramusculaire giften en anderzijds noch de potentiële nadelen heeft van dubbele bescherming van flesgevoede kinderen en noch een (geanticipeerd) verhoogde kans heeft op ouderlijke weigeringen. Daarnaast is er een praktische overweging. Gezien het grote aantal thuisbevallingen in Nederland zouden anders alle betrokken verloskundigen intramusculaire injecties aan pasgeborenen moeten geven. Voor de dosering voor prematuur geboren kinderen wordt nog geen definitieve aanbeveling geformuleerd in afwachting van de nieuwe Cochrane review die aanstaande is. De aanpassing van de Nederlandse richtlijn ter preventie van late VKDB dient gepaard te gaan met een goede voorlichtingscampagne over de implementatie van deze richtlijn voor professionals en leken met samenwerking tussen de JGZ, verloskundigen, huisartsen en de kinderartsen.

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

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

### *Opmerkingen*

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

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

### *Samenstelling van de werkgroep:*

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

### **Dankwoord**

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

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

## Literatuurlijst

- Sutor AH, Kries R von, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost.* 1999;81:456-61
  - IJland MM, Cornelissen EAM, Steiner K. Een zuigeling met een fatale cerebrale bloeding door vitamine K deficiëntie: dient de huidige richtlijn aangepast te worden? *Tijdschr voor Kindergeneeskd.* 2004;72:138-42.
  - Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 4: CD0022776
  - Waseem M. Vitamin K and hemorrhagic disease of newborns. *South Med J.* 2006;99:1216-20.
  - Van Winckel M, Bruyne R De, Velde S van de, Biervliet S van. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:127-34.
  - Shearer MJ. Vitamin K and vitamin K-dependent proteins. *Br J Haematol* 1990;75:156-62.
  - Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol.*1999; 104:430-37.
  - Cornelissen EAM. Prevention of vitamin K deficiency in infancy [proefschrift] 1992
  - Canfield LM, Hopkinson JM, Lima AF, Silva B, Garca C. Vitamin K in colostrum and mature human milk over the lactation period: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:730-5
  - Monnens LAH, Cornelissen EAM. Vitamin K-profylaxe noodzakelijk bij de jonge zuigeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134:1630-2.
  - Cornelissen EAM, Monnens LAH. Evaluatie van verschillende vormen van vitamine K-profylaxe bij de met borstgevoede zuigeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1993; 137:2205-8.
  - Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Vitamin K compounds and the watersoluble analogues: Use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics.* 1961;28:501-7.
  - Kries R von, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. *Tromb Haemost.* 1993;69:293-5.
  - Cornelissen M, Kries R von, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral doses schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr.* 1997;156:126-30.
  - Kries R von, Shearer MJ, Göbel U. Vitamin K in infancy. *Eur J Pediatr.* 1988;147:106-12.
  - Cornelissen EAM, Kollee LAA, Abreu RA De, Baal BM van, Motohara K, Verbruggen B, Monnens LA. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants. *Arch Dis Child.* 1992;67:1250-4.
  - Uitentuis J. Toediening van vitamine K aan pasgeborenen en zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134:1642-6.
  - Cornelissen EAM, Hirasings RA, Monnens LAH. Prevalentie van bloedingen door vitamine K-tekort in Nederland 1992-1994. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;17:935-7.
  - IJland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr.* 2008; 162:165-9
  - Hasselt PM van, Kok K, Vorselaars AD, van Vlerken L, Nieuwenhuys E, de Koning TJ, de Vries RA, Houwen RH Md Phd. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with Alpha-1- Antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 May 3. [Epub ahead of print] PubMedPMID: 19414430.
  - Hasselt PM van, Houwen RH, Dijk AT van, Koning TJ de. [Vitamin K deficiency bleeding in an infant despite adequate prophylaxis]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003 Apr 19;147(16):737-40. Dutch. PubMed PMID: 12731461.
  - Hasselt PM van, Koning TJ de, Kvist N, Vries E de, Lundin CR, Berger R, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics.* 2008;121: 857-63.
  - Kries R von, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:F109-112
-

- Zix-Kieffer I. Vitamin K supplementation in the exclusively breast-fed infant: How much, how long? *Arch Pediatr.* 2008;15:1503-6.
- Schubiger G, Berger TM, Weber R, Banziger O, Laubscher B. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2003;162:885-8.
- Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 802-5. (<http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm>)
- Busfield A, McNinch A, Tripp J Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland; the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch Dis Child* 2007;92:754-758.(<http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm>)
- Loughnan P, et al. The frequency of late onset haemorrhagic disease (HD) in Australia with different methods of prophylaxis, 1993-1997. An update. *J Paediatr Child Health* 1999;38:A8. (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/vitk.htm#1>)
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics.* 2003;112:191-2.
- Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. The use of vitamin K in the perinatal period. *CMAJ.* 1988; 139:127-130
- Douglas D, McMillan DD, Grenier D, Medaglia A Canadian Paediatric Surveillance Program CPSP Confirms Low Incidence of Haemorrhagic Disease of the Newborn in Canada: in (<http://www.cps.ca/English/surveillance/CPSP/Abstract/Hemorrhagic.htm>)
- Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Pediatr Drugs.* 2001;3:1-8.
- Busfield A, McNinch A, Tripp J. Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland; the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 754-8.
- Hathaway WE, Isarangkura PB, Mahasandana C, Jacobson L, Pintadit P, Pung-Amritt P, et al Comparison of oral and parenteral vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr.* 1991;119:461-4.
- McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02. *Arch Dis Child.* 2007;92:759-66
- Croucher C, Azzopardi D. Compliance with recommendations for giving vitamin K to newborn infants. *BMJ* 1994;308:894-5.
- Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society and Committee on Child and Adolescent Health, College of Family Physicians of Canada. Routine administration of vitamin K to newborns. *Paediatrics & Child Health.* 1997;2:429-31
- Cornelissen EAM, Kollee LAA, Lith TGJ van, Motohara K, Monnens LA. Evaluation of a daily dose of 25 µg vitamin K to prevent vitamin K deficiency in breast fed-infants. *J Pediatr.* 1997;156:126-30
- Loughnan PM, McDougall PN, Balvin H, Doyle LW, Smith AL. Late onset haemorrhagic disease in premature infants who received intravenous vitamin K1. *J Paediatric Child Health.* 1996;32:268-9.
- Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol.* 2003;20:485-90.
- Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006;118:e1657-e1666.
- Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer.* 1990;62:304-8.
- Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:434-7.
- Roman E, Fear NT, Ansell P, Buil D, Draper G, McKinney P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *Br J Cancer.* 2002;86:63-9
- Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J. Nutr.* 2004;134:167-172.

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