

Vitamine K bij zuigelingen

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2017/04, Den Haag 11 april 2017

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	Literatuur	14
01 Inleiding	5	Bijlage	17
1.1 Aanpak	5	A Effectiviteit toedieningsregimes in het buitenland bij hele populatie zuigelingen	18
1.2 Leeswijzer	5		
02 De bestaande Nederlandse richtlijn	6		
03 Effectiviteit van vitamine K-toedieningsregimes	7		
3.1 Effectiviteit huidig Nederlands en Deens beleid bij borstgevoede zuigelingen met verstoorde vetopname	7		
3.2 Effectiviteit huidig Nederlands beleid bij hele populatie zuigelingen	8		
3.3 Effectiviteit van buitenlands beleid bij hele populatie zuigelingen	8		
04 Overwegingen bij intramusculaire en orale toediening	9		
4.1 Intramusculaire toediening	9		
4.2 Orale toediening	10		
05 Advies	11		



samenvatting

Alle zuigelingen krijgen na de geboorte vitamine K toegediend. Een tekort aan deze vitamine kan namelijk leiden tot bloedingen die, vooral als ze in de hersenen plaatsvinden, levenslange invaliditeit tot gevolg kunnen hebben. De manier waarop zuigelingen vitamine K wordt toegediend, verschilt per land. In Nederland krijgen alle zuigelingen direct na de geboorte vitamine K in orale vorm. Voor zuigelingen die flesvoeding krijgen volstaat deze dosis, omdat zij tegen later optredende bloedingen voldoende beschermd zijn door de vitamine K die in dit type voeding zit. Bij borstgevoede zuigelingen is dit niet het geval, daarom krijgen zij vervolgdoses orale vitamine K. In 2011 zijn deze vervolgdoses verhoogd, omdat in Nederland, vergeleken met het buitenland, meer bloedingen voorkwamen voornamelijk bij borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname. Zij nemen vitamine K minder goed op en hebben dus een grotere kans dat een tekort ontstaat dat kan leiden tot een

bloeding. Daarom vormen zij een risicogroep. Uit recente gegevens blijkt dat de verhoging van de doses niet heeft geleid tot een daling van het aantal bloedingen bij deze risicogroep. Daarom heeft de Commissie Voeding van de Gezondheidsraad de stand van wetenschap over vitamine K opnieuw op een rij gezet en komt zij vervolgens met een nieuw advies.

Het onderzoek naar het optimale regime van vitamine K-toediening kent enkele beperkingen. Er zijn namelijk geen studies die het effect van verschillende toedieningswijzen van vitamine K op het voorkomen van bloedingen rechtstreeks vergelijken. Daarom is de commissie afgegaan op surveillancegegevens over de effectiviteit van diverse buitenlandse regimes. Daaruit komt naar voren dat eenmalige intramusculaire toediening van vitamine K betere bescherming biedt dan het huidige Nederlandse beleid, ook aan zuigelingen in de risicogroep.

Er is ook een bestaand oraal regime dat over

het algemeen betere bescherming lijkt te bieden dan het huidige Nederlandse beleid, het gaat om het regime uit onder meer Duitsland en Zwitserland. Onduidelijk is echter of dit regime ook beter werkt in de risicogroep. Nadeel van orale toediening is bovendien dat therapietrouw een belangrijke rol speelt en dat bijvoorbeeld diarree de opname van de vitamine kan verminderen. Omdat bij de geboorte niet te voorspellen is welke zuigelingen tot de risicogroep behoren, adviseert de commissie het beleid voor alle borstgevoede zuigelingen aan te passen. Zij adviseert over te gaan op eenmalige intramusculaire toediening van één milligram vitamine K vlak na de geboorte. Belangrijke overweging daarbij is dat van deze vorm van toediening bekend is dat hij ook goed werkt bij zuigelingen uit de risicogroep.

Daarnaast adviseert de commissie om een oraal alternatief te bieden aan ouders die hun kind niet willen laten injecteren. Dit zou moeten bestaan uit drie maal twee milligram vitamine K (bij de geboorte, na 4 tot 6 dagen en 4 tot 6 weken) bij borstgevoede zuigelingen.



Voor zuigelingen die vanaf de geboorte flesvoeding krijgen kan de vitamine K-toediening blijven zoals die nu is (één milligram oraal vlak na de geboorte).

De commissie verwacht dat met het geadviseerde nieuwe regime twee tot vijf gevallen van late vitamine K-bloedingen per jaar voorkomen kunnen worden ten opzichte van het huidige toedieningsbeleid. Gezondheidsprofessionals die rond de geboorte betrokken zijn bij de zorg, kunnen de vitamine K via beide routes toedienen. De commissie beveelt aan het belang en de mogelijkheden van vitamine K-toediening tijdens de zwangerschap te bespreken. Tot slot acht zij goede voorlichting, zowel aan ouders als aan professionals van belang.



01 inleiding

Op 29 juni 2010 adviseerde de Gezondheidsraad de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over toediening van vitamine K aan voldragen zuigelingen om bloedingen als gevolg van een vitamine K-tekort te voorkomen. Deze bloedingen kunnen leiden tot levenslange invaliditeit, zeker als het hersenbloedingen betreft. De Gezondheidsraad adviseerde de startdosering van één milligram bij de geboorte voor alle (zowel borstgevoede als flesgevoede^a) zuigelingen te handhaven en de toen geldende richtlijn voor borstgevoede zuigelingen van dagelijks 25 microgram naar dagelijks 150 microgram te verhogen.¹ De aanleiding hiervoor was dat er in Nederland vergeleken met het buitenland meer bloedingen voorkwamen bij borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname. De minister heeft dit advies van de Gezondheidsraad overgenomen², waarna het ook werd gevolgd in de nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeriatrie (NVK).³ De minister heeft de betrokken beroepsgroepen, waaronder de NVK, gevraagd om de effectiviteit van het nieuwe toedieningsbeleid te monitoren.

Onlangs is gerapporteerd over de effecten van de bijgestelde richtlijn.⁴ De onderzoekers concluderen dat het huidige toedieningsschema voor de borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname nog steeds

^a Onder flesvoeding wordt kunstmatige voeding verstaan. Gekolfde borstvoeding die met de fles wordt gegeven, wordt in dit advies als borstvoeding gezien.

onvoldoende bescherming biedt. De NVK vroeg naar aanleiding hiervan om een nieuwe beoordeling van het vitamine K-toedieningsbeleid. Tegen deze achtergrond verzocht de minister de Gezondheidsraad te adviseren over de actuele stand van kennis over vitamine K toediening bij zuigelingen van nul tot drie maanden en over eventuele aanpassing van de richtlijn.

1.1 Aanpak

De Commissie Voeding heeft zich over deze vraag gebogen en heeft conform het verzoek van de minister bij de opstelling van dit advies partijen geraadpleegd die er in de praktijk mee te maken hebben, zoals kinderartsen, verloskundigen, jeugdartsen en huisartsen. Twee kinderartsen, dr. P.M. van Hasselt en prof. dr. H.J. Verkade hebben, met het oog op hun expertise op dit terrein, deelgenomen aan een commissievergadering. In aanvulling hierop is dr. M.J. Shearer van het St Thomas' Hospital in Londen geraadpleegd – een internationaal erkend expert op het gebied van vitamine K. Het advies is getoetst in de beraadsgroepen Gezondheidszorg en Volksgezondheid. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aan de minister aangeboden.

1.2 Leeswijzer

De commissie zet eerst kort uiteen welke overwegingen een rol hebben gespeeld bij de formulering van het eerdere advies uit 2010, welke onzekerheden daarbij aan de orde waren en welke daarvan nu nog bestaan.



Vervolgens bespreekt de commissie het recent verschenen onderzoek dat aanleiding heeft gevormd voor de adviesaanvraag en brengt zij in kaart wat momenteel bekend is over vitamine K-toediening. Tot slot formuleert zij haar advies.

02 de bestaande Nederlandse richtlijn

Volgens de huidige Nederlandse richtlijn moet worden begonnen met een startdosis van één milligram vitamine K oraal direct na de geboorte voor alle (zowel borstgevoede als flesgevoede) zuigelingen. Deze is effectief om vitamine K-deficiëntiebloedingen in de eerste 24 uur na de geboorte (vroegbloedingen) en in de eerste week na de geboorte (klassieke bloedingen) te voorkomen.³ Ook na de eerste week bestaat de kans dat er vitamine K-deficiëntiebloedingen optreden (late bloedingen), in het bijzonder bij borstgevoede zuigelingen. Anders dan klassieke bloedingen, komen deze late bloedingen relatief vaak voor in de hersenen, met potentieel een hoge ziektelast voor de rest van het leven of zelfs overlijden tot gevolg.⁵ In het bijzonder borstgevoede zuigelingen lopen het risico om een vitamine K-tekort te ontwikkelen, omdat vitamine K slechts in lage concentratie in borstvoeding zit.⁵ Daarom krijgen zij vanaf de achtste dag tot en met het moment dat ze drie maanden oud zijn dagelijks 150 microgram

van deze vetoplosbare vitamine oraal toegediend tijdens de voeding.³ Vitamine K in flesvoeding biedt daarentegen voldoende bescherming tegen late bloedingen.⁶ Daarom hebben flesgevoede zuigelingen na de startdosis geen extra vitamine K nodig.³ Welke hoeveelheid flesvoeding minimaal voldoende is om zuigelingen te beschermen tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen is niet bekend. In de richtlijn van de NVK wordt de grens van 500 milliliter gehanteerd.³

De dagelijkse dosering voor borstgevoede zuigelingen werd in 2011 verhoogd van 25 naar 150 microgram omdat de oude dosis niet afdoende bleek om de late vorm van vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen, voornamelijk bij borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname.⁶ Deze groep neemt de vitamine K onvoldoende op, waardoor ze een groter risico lopen op een tekort en dus op bloedingen; daarom spreekt de commissie in dit advies van een risicogroep. Een verstoorde vetopname wordt veelal veroorzaakt door een cholestatische leveraandoening, waarbij gal moeilijk of helemaal niet van de lever naar de darmen kan worden getransporteerd. Dit type aandoening komt voor bij ongeveer 1 op de 5.000 zuigelingen.⁷ Een beperkt deel van deze zuigelingen is vroeg op te sporen aan de hand van geelheid van de huid, waarschuwingbloedingen rondom de navel, neusbloedingen of bloed bij de ontlasting, en/of een blankere ontlasting en (donker)gele urine. Er zijn tot op heden geen mogelijkheden voor andere vormen van vroege diagnostiek.^{8,9} Onder het oude regime van 25 microgram per dag bleken jaarlijks ongeveer vijf zuigelingen met een dergelijke onderliggende leveraandoening



ernstige bloedingen te krijgen.¹⁰

Bij de keuze voor toediening van vervolgdoses van 150 microgram per dag voor borstgevoede zuigelingen werd voor de hoogte van de dosering aangesloten bij de effectieve orale praktijk die tot 2000 in Denemarken werd gehanteerd, waarbij zuigelingen één milligram vitamine K per week kregen.¹ Vanaf 2000 geldt in Denemarken een intramusculair beleid, mede omdat het orale preparaat (cremofor) niet langer beschikbaar was.^{11,12} Voor de frequentie van toediening werd aangesloten bij het Nederlandse beleid voor vitamine K (en D), in de verwachting dat dit de therapietrouw zou bevorderen. Bovendien zouden zo pieken in de plasmaconcentratie van vitamine K worden voorkomen. Er werd in 2010 geen aanbeveling gegeven over het type preparaat.¹ In de praktijk kunnen ouders vitamine K op oliebasis bij de drogist kopen, en maken gezondheidsprofessionals ook wel gebruik van Konakion MM of Fytomenadion-drink die door de apotheek worden verkocht.

Bij de keuze voor de vervolgdoses speelde een aantal onzekerheden een rol. De belangrijkste was het gebrek aan wetenschappelijke gegevens over de beste manier om vitamine K-deficiëntiebloedingen te voorkomen. Dit kan verklaren waarom de vitamine K-toediening per land verschilt. Zo is er onderscheid in toedieningsroute (oraal of intramusculair) en verschillen orale toedieningsschema's in frequentie, dosering en gebruikt preparaat. Ook ontbraken gegevens over eventuele gunstige of ongunstige effecten van hogere doseringen vitamine K en piekconcentraties in het bloed op de botkwaliteit, vaatwandfunctie of hersenfunctie bij gezonde zuigelingen.¹

03 effectiviteit van vitamine K-toedieningsregimes

De commissie stelt vast dat de bijstelling van het Nederlandse vitamine K-beleid in 2011 wel heeft geleid tot een daling van het aantal late bloedingen veroorzaakt door vitamine K-tekort, maar niet het beoogde effect heeft gehad bij de risicogroep. Onderzoek in Nederland en Denemarken bij de risicogroep laat zien dat er gunstiger resultaten worden geboekt met eenmalige intramusculaire toediening. Dit wordt bevestigd in onderzoek op basis van surveillancegegevens uit het buitenland, dat ook uitwijst dat daarnaast een oraal alternatief bestaat dat beter lijkt dan het huidige Nederlandse beleid.

3.1 Effectiviteit huidig Nederlands en Deens beleid bij borstgevoede zuigelingen met verstoorde vetopname

Witt en collega's hebben medio 2016 de uitkomsten gepresenteerd van de monitoring van het huidige Nederlandse toedieningsbeleid bij zuigelingen bij wie de vetopname is verstoord door de cholestatische leveraan-doening galgangatresie^{a,4} Zij vergelijken de cijfers over het huidige Nederlandse beleid (over de periode 2011-2015) met cijfers over het oude Nederlandse beleid (over de periode 1991-2011) en met het intramuscu-

^a Deze aandoening komt bij ongeveer 1 op de 20.000 zuigelingen voor.



laire beleid dat momenteel in Denemarken wordt gevoerd (over de periode 2000-2014).

Het onderzoek wijst uit dat onder het oude Nederlandse beleid bij 82 procent van de borstgevoede zuigelingen met galgangatresie een late vitamine K-deficiëntiebloeding optrad (bij 45 van de 55 onderzochte gevallen). Onder het huidige Nederlandse beleid is dit percentage onveranderd: ondanks vitamine K-toediening trad bij 9 van de 11 onderzochte borstgevoede zuigelingen met galgangatresie een late bloeding op als gevolg van vitamine K-tekort.⁴ Hoewel het om een klein aantal gevallen gaat, vindt de commissie de conclusie gerechtvaardigd dat het bijgestelde toedieningsbeleid niet het beoogde effect heeft gehad bij borstgevoede zuigelingen met galgangatresie. Het intramusculaire beleid dat sinds 2000 in Denemarken wordt toegepast scoort duidelijk beter. Daar krijgen zuigelingen eenmalig één milligram intramusculair vlak na de geboorte¹¹, waarna bij één van de 25 onderzochte borstgevoede zuigelingen met galgangatresie (vier procent) een late bloeding optrad.⁴

Volgens de commissie is niet goed te verklaren waardoor het effect van het nieuwe Nederlandse beleid in de risicogroep achterblijft ten opzichte van het oude Deense orale beleid waarop dit geënt was. Mogelijk speelt het verschil in de spreiding van de dosering een rol; waar in Denemarken zuigelingen één keer in de week vitamine K kregen, is in Nederland gekozen voor dagelijkse doses. Ook kan het type preparaat een verklarende factor zijn.

3.2 Effectiviteit huidig Nederlands beleid bij hele populatie zuigelingen

Het nieuwe Nederlandse toedieningsbeleid heeft wel geleid tot een daling van het aantal late bloedingen onder de hele populatie zuigelingen. Uit surveillancegegevens van het Nationale Signaleringscentrum Kinderneeskunde (NSCK) blijkt het om een halvering van het aantal gevallen te gaan: van 3,2 per 100.000 in 2005¹⁰ naar 1,8 per 100.000 in de periode 2014 tot augustus 2016 (persoonlijke mededeling dr. P.M. van Hasselt op basis van recente niet gepubliceerde gegevens). Ook het aantal hersenbloedingen is gedaald, blijkt uit de evaluatie van intensiverecare-units voor kinderen (PICE): voor de invoering van het huidige regime (2008 tot februari 2011) was het aantal hersenbloedingen als gevolg van vitamine K-tekort 3,1 per 100.000 geboortes, na de invoering (maart 2011 tot 2015) was dit 1,2 per 100.000 geboortes (persoonlijke mededeling dr. P.M. van Hasselt op basis van recente niet gepubliceerde gegevens). Ondanks deze daling is het aantal gevallen van late vitamine K-deficiëntiebloedingen in Nederland onder het huidige toedieningsbeleid nog altijd hoger dan in Westerse landen waar andere toedieningschema's en -vormen worden gehanteerd (bijlage A).

3.3 Effectiviteit van buitenlands beleid bij hele populatie zuigelingen

Hoewel geen enkel bestaand buitenlands toedieningsbeleid alle gevallen van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij zuigelingen lijkt te voorkomen,



bevestigen surveillance-onderzoeken onder de algemene populatie zuigelingen de gunstige resultaten van de eenmalige intramusculaire vitamine K-toediening vlak na de geboorte (incidentie 0,24 tot 1,40 per 100.000 geboortes).¹³⁻¹⁶ Daarnaast beschrijven deze onderzoeken een bestaande orale toedieningsvorm die eveneens een betere bescherming lijkt te bieden dan het huidige Nederlandse beleid.¹² Dit betreft de aanpak die onder meer in Duitsland en Zwitserland wordt gehanteerd van drie keer twee milligram (bij de geboorte, na 4 tot 6 dagen en na 4 tot 6 weken) (incidentie 0,87 tot 0,92 per 100.000 geboortes (bijlage A)).^{17,18} Dit orale regime is echter niet in de risicogroep onderzocht.

04 overwegingen bij intramusculaire en orale toediening

De commissie overweegt dat eenmalige intramusculaire toediening van vitamine K een betere bescherming biedt aan borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname dan het huidige Nederlandse beleid, en overweegt dat een orale toedieningsroute die in het buitenland wordt gehanteerd mogelijk ook effectiever is.

4.1 Intramusculaire toediening

Zoals beschreven levert de eenmalige intramusculaire toedieningsroute

een goede bescherming tegen late vitamine K-deficiëntiebloedingen in zowel de risicogroep als de algehele populatie zuigelingen.^{4,13-16} Er spelen echter ook andere belangrijke overwegingen bij deze toedieningsroute zoals de acceptatie door de ouders en de kans op bijwerkingen. Ouders kunnen kritisch staan tegenover injectie van een pasgeborene, bijvoorbeeld omdat deze pijnlijk is, en daarom toediening van vitamine K weigeren. In het buitenland lijkt dit echter geen groot probleem. Onderzoeken in landen waar intramusculaire toediening wordt aangeboden laten zien dat een groot aantal zuigelingen vitamine K via injectie krijgt toegediend. Percentages variëren van 93 procent in Nieuw-Zeeland, waar het merendeel van de bevallingen door een verloskundige wordt begeleid, tot ruim 99 procent in Canada waar het grootste deel van de bevallingen door een arts wordt begeleid.¹⁹⁻²¹ Veel landen bieden naast intramusculaire vitamine K een orale variant aan voor ouders die hun kind niet willen laten injecteren. In Engeland werd een aanwijzing gevonden dat het weigeren van enige vorm van vitamine K-toediening minder vaak voorkomt wanneer ouders een keuze wordt geboden voor een toedieningsvariant.¹³ Weigeren van intramusculaire toediening komt in Nieuw-Zeeland en Australië vaker voor bij moeders die thuis of in een geboortecentrum een normale bevalling hadden onder begeleiding van een verloskundige.^{20,21} Bezwaren van ouders in de VS tegen intramusculaire toediening waren vooral zorgen om synthetische componenten in de injectie, de hoge dosis en eventuele bijwerkingen.²² Daarbij laat de groep die vitamine K zowel intramusculair als oraal weigert, het kind vaak ook niet vaccineren.¹⁹



Er bestaan nog steeds vragen over eventuele gunstige of ongunstige effecten van piekconcentraties van vitamine K in het bloed. Echter, vitamine K wordt al decennialang intramusculair toegediend in verschillende Westerse landen aan miljoenen zuigelingen¹², zonder aanwijzingen dat intramusculaire toediening van vitamine K tot problemen leidt. Bijwerkingen worden slechts zeer sporadisch gemeld. De fabrikant beschrijft in de bijsluiter dat intramusculaire toediening kan leiden tot irritatie op de injectieplaats, hoewel dit onwaarschijnlijk is vanwege het kleine injectievolumen (0,1 milliliter). Zeer zelden is deze reactie ernstiger in de vorm van ontsteking en weefselschade op de plek van injectie.²³⁻²⁵ In de loop van de jaren zijn incidenteel gevalsbeschrijvingen van bijwerkingen gepubliceerd. Zo werden in de jaren '90 bij kinderen met een verstoorde bloedstolling gevallen gerapporteerd van intramusculaire bloedingen.²⁴ In 2014 is één geval beschreven van anafylactische shock zonder blijvende schade bij een zuigeling na intramusculaire toediening van vitamine K.²⁶ In het verleden is ook gerapporteerd dat intramusculaire toediening van vitamine K bij zuigelingen het risico op acute lymfoblastische leukemie zou verhogen.^{27,28} De studies naar dit onderwerp zijn echter methodologisch van lage kwaliteit vanwege de retrospectieve dataverzameling. Latere studies concluderen dat er geen overtuigend bewijs is voor deze samenhang.^{5,29,30} Bovendien blijkt acute lymfoblastische leukemie in landen waar vitamine K intramusculair wordt toegediend niet vaker voor te komen dan in landen waar men vitamine K via de orale route toedient.³¹⁻³⁴ De commissie concludeert op basis van deze drie argumenten dat de

samenhang onwaarschijnlijk is. Tot slot zijn er enkele gevalsbeschrijvingen waarbij vitamine K verwisseld werd met medicijnen voor de moeder. Het gaat dan met name om toediening na de bevalling van efedrine, een stof die dodelijk kan zijn voor de zuigeling. Om dit risico te minimaliseren moet de ampul met vitamine K er duidelijk anders uit zien dan de medicijnen voor de moeder.³⁵

Eind jaren '90 werd een onderzoek gepubliceerd naar de bijwerkingen van een micellair vitamine K-preparaat (een oplossing met lecithine en galzouten, dat zowel via injectie als oraal kan worden toegediend) gebaseerd op wereldwijd aan de fabrikant gerapporteerde gevallen. Daarin zijn bij volwassenen zeventien gevallen van bijwerkingen beschreven, waarvan drie ernstig, op 66 miljoen patiënten die een dosis van tien tot twintig milligram hadden gekregen (onbekend was of toediening oraal of via injectie ging). Dat komt neer op 0,026 bijwerkingen per 100.000 patiënten en 0,0045 ernstige bijwerkingen per 100.000 patiënten.³⁶

4.2 Orale toediening

De commissie neemt in haar overwegingen bij een orale toedieningsroute effectiviteit, de kans op bijwerkingen en therapietrouw mee. De effectiviteit van het bestaande orale alternatief voor intramusculaire toediening is niet onderzocht in de risicogroep. Bij deze groep bestaan onzekerheden over de werkzaamheid van orale regimes omdat deze kinderen vitamine K moeilijk opnemen via het spijsverteringskanaal. Surveillance-onderzoeken onder de algemene populatie zuigelingen wijzen uit dat de aanpak die



onder meer in Duitsland en Zwitserland wordt gehanteerd van drie keer twee milligram (bij de geboorte, na 4 tot 6 dagen en na 4 tot 6 weken) effectiever lijkt dan het huidige Nederlandse beleid (bijlage A).¹² Hierbij wordt een micellair preparaat gebruikt. Zoals hierboven beschreven zijn bijwerkingen van het micellaire preparaat bij volwassenen zeer zeldzaam. In een studie naar het micellaire preparaat bij 1 tot 2 miljoen zuigelingen en kinderen zijn geen bijwerkingen gemeld na orale toediening van tweemaal twee milligram.³⁶

Onderzoek naar de opname van vitamine K in vetdruppels en vitamine K in micellaire vorm (Konakion MM) in het geval van een verstoorde vetopname is beperkt uitgevoerd. Er is één dierstudie waarin de micellaire vorm van vitamine K iets beter lijkt te worden opgenomen in de darmen van ratten met een verstoorde vetopname dan vitamine K opgelost in vetdruppels, maar het verschil was niet statistisch significant.³⁷ De mate waarin de micellaire vorm wordt opgenomen is over het algemeen lager bij zuigelingen met een verstoorde vetopname in vergelijking met gezonde zuigelingen, daarbij varieert de mate van opname sterk tussen zuigelingen met een verstoorde vetopname.³⁸

Er kunnen problemen ontstaan met de werking van het orale preparaat als de zuigeling de dosis uitspuugt of veel diarree heeft.^{5,12} Ook is gebrekkige therapietrouw een risico bij een oraal beleid. Hierbij moet namelijk meerdere keren een dosis vitamine K toegediend worden, over een langere periode.⁵ Vaak wordt de startdosis gegeven door de gezondheidsprofessional die betrokken is bij de geboorte. De vervolgdoses worden in

sommige landen door ouders zelf gegeven, zoals in Denemarken (onder het oude orale beleid).⁶ In andere landen doen gezondheidsprofessionals dit, bijvoorbeeld tijdens de gezondheidscontroles van de zuigelingen. Het komt ook voor dat toediening van de vervolgdoses een gedeelde verantwoordelijkheid is van ouders en gezondheidsprofessionals.³⁹

05 advies

In de wetenschap dat geen enkel bestaand toedieningsbeleid alle gevallen van vitamine K-deficiëntiebloedingen bij borstgevoede zuigelingen lijkt te voorkomen en bij gebrek aan direct vergelijkende studies naar het optimale vitamine K-toedieningsbeleid, baseert de commissie haar advies primair op inzichten uit onderzoek bij de risicogroep, aangevuld met surveillance-onderzoek op populatieniveau en praktische overwegingen.

Omdat bij de geboorte niet te voorspellen is welke borstgevoede zuigelingen tot de risicogroep behoren, en eventuele bloedingen (zeker als ze in de hersenen plaatsvinden) tot blijvende invaliditeit kunnen leiden, adviseert de commissie over te gaan op eenmalige intramusculaire toediening van één milligram vitamine K aan alle borstgevoede zuigelingen vlak na de geboorte. Deze toedieningsvorm is bewezen effectief in de risicogroep en gegevens uit surveillance-onderzoeken in de algehele populatie zuigelingen bevestigen dit (bijlage A).^{4,12} Een belangrijke prakti-



sche overweging daarbij is dat met intramusculaire toediening de onzekerheid rondom het optimale preparaat en het daarmee samenhangende opnameprobleem bij borstgevoede zuigelingen met een verstoorde vetopname wordt vermeden. Bovendien volstaat een enkele dosis, waardoor therapietrouw geen rol speelt.

Ouders die hun kind niet willen laten injecteren, adviseert de commissie een oraal alternatief aan te bieden. Omdat alleen het Nederlandse orale regime, maar geen van de andere huidige orale regimes zijn onderzocht in de risicogroep, baseert zij zich op surveillance-onderzoek waarin de bestaande orale praktijk zoals onder meer in Duitsland en Zwitserland effectiever lijkt dan de Nederlandse. De commissie adviseert te kiezen voor drie maal twee milligram vitamine K in micellaire vorm: bij de geboorte, na 4 tot 6 dagen en na 4 tot 6 weken. Voor zuigelingen die binnen 4 tot 6 weken overgaan van borstvoeding naar (niet-gehydrolyseerde) flesvoeding kunnen de vervolgdoses komen te vervallen vanaf het moment dat de voeding voor minimaal 500 milliliter uit flesvoeding bestaat. Omdat voor de opname van vitamine K in de darm gal nodig is⁵, dat wordt afgescheiden als vet voedsel de darm bereikt, is de aanbeveling orale vitamine K tijdens de borstvoeding te geven. De commissie adviseert de therapietrouw van dit alternatief te bevorderen door de gezondheidsprofessionals die standaard betrokken zijn bij de zorg voor de zuigeling in te zetten om de doses vitamine K te geven (kraamverzorgenden, verloskundigen, kinderartsen en consultatiebureau medewerkers).

De commissie adviseert, in aansluiting met het huidige Nederlandse

beleid, zuigelingen die vanaf de geboorte enkel (niet-gehydrolyseerde) flesvoeding krijgen één milligram oraal vlak na de geboorte. Onderzoek wijst uit dat dit regime deze kinderen voldoende bescherming biedt.^{6,9} Zuigelingen die gehydrolyseerde flesvoeding (hypoallergene voeding) krijgen lopen een hoger risico op vitamine K-tekort dan zuigelingen die normale flesvoeding krijgen.⁴⁰ Daarom adviseert de commissie voor deze groep zuigelingen aan te sluiten bij het advies voor borstgevoede zuigelingen: één milligram intramusculair of drie keer twee milligram vitamine K in micellaire vorm als oraal alternatief. Indien voor het orale alternatief is gekozen, beveelt de commissie aan borstgevoede zuigelingen die binnen 4 tot 6 weken overgaan op gehydrolyseerde voeding dus ook alle vervolgdoseringen te geven.

Schematisch ziet de verandering in aanbeveling er als volgt uit:

<i>Geadviseerde regime</i>	
Borstgevoede zuigelingen + zuigelingen die gehydrolyseerde flesvoeding krijgen	Flesgevoede zuigelingen ^a
<i>Voorkeur:</i> 1 mg intramusculair vlak na de geboorte	1 mg oraal vlak na de geboorte
<i>Alternatief:</i> 2 mg oraal vlak na de geboorte + 2 mg oraal na 4-6 dagen ^b + 2 mg oraal na 4-6 weken ^b	
<i>Huidige regime</i>	
Borstgevoede zuigelingen	Flesgevoede zuigelingen ^a
1 mg oraal vlak na de geboorte + dagelijks 150 µg vanaf dag 8 tot 3 maanden	1 mg oraal vlak na de geboorte

^a Onder flesvoeding wordt kunstmatige voeding verstaan. Gekolfde borstvoeding die met de fles wordt gegeven, wordt in dit advies als borstvoeding gezien.

^b Wanneer de zuigeling minimaal 500 milliliter flesvoeding krijgt kan deze dosis achterwege worden gelaten.



Naar verwachting kunnen ten opzichte van het huidige Nederlandse regime twee tot vijf gevallen van late vitamine K-deficiëntiebloedingen per jaar worden voorkomen wanneer wordt overgegaan naar het geadviseerde regime (de berekening waarop deze schattingen zijn gebaseerd heeft de commissie uitgewerkt in een achtergronddocument).

Aanbevelingen

De commissie beveelt aan om de keuze voor de toedieningsroute al tijdens de zwangerschap met de aanstaande ouders te bespreken en vast te leggen, zodat de betrokken gezondheidsprofessional vitamine K op de gewenste manier kan toedienen bij de geboorte.

Voor het implementeren van het geadviseerde toedieningsschema vindt de commissie een goede voorlichting van zwangeren en gezondheidsprofessionals die een rol spelen bij de zorg voor zuigelingen belangrijk. Bij het voorlichten van de ouders dient daarbij aandacht te zijn voor de gevaren van vitamine K-gebrek voor de zuigeling, de symptomen van een verstoorde vetopname, en voor- en nadelen van de verschillende toedieningsroutes.

Op wetenschappelijke gronden zijn aanwijzingen dat flesgevoede zuigelingen met één milligram vitamine K via de orale route voldoende beschermd zijn tegen vitamine K-deficiëntiebloedingen.^{6,9} Deze dosering wijkt af van de dosis in het geadviseerde alternatieve orale regime voor borstgevoede zuigelingen. Dit zou bij de uitvoering op praktische problemen kunnen stuiten. Daarom kan de minister overwegen om voor

flesgevoede zuigelingen een eenmalige orale dosis van twee milligram aan te houden.

In een enkele publicatie wordt subcutane toediening van vitamine K gesuggereerd.⁵ Voordeel van deze manier van toedienen is dat het minder pijnlijk is dan intramusculaire toediening. Het is echter onbekend of subcutane toediening van vitamine K dezelfde effectiviteit heeft als intramusculaire toediening. De commissie beveelt daarom aan onderzoek te laten doen naar subcutane toediening van vitamine K als mogelijk alternatief voor intramusculaire toediening.

De commissie heeft eventuele consequenties voor de kosten en financiering van de vitamine K-toediening niet meegewogen. Zij beveelt verder aan de monitoring van het toedieningsbeleid voort te zetten, bijvoorbeeld via de reeds bestaande monitoring van de NVK.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Briefadvies over Vitamine K-suppletie bij zuigelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/11.
- ² Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Advisering gebruik vitamine K voor pasgeboren borstgevoede baby's*. Den Haag 2011; VGP/VC 3035513.
- ³ Winter JP de, Joosten KFM, IJland MM, Verkade HJ, Offringa M, Dorrius D, e.a. *Nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening aan voldragen pasgeborenen*. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155: A936.
- ⁴ Witt M, Kvist N, Hørby Jørgensen M, Hulscher JBG, Verkade HJ. *Prophylactic dosing of vitamin K to prevent bleeding*. Pediatrics 2016; 137(5): e20154222.
- ⁵ Shearer MJ. *Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy*. Blood Rev 2009; 23(2): 49-59.
- ⁶ Hasselt PM van, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R, e.a. *Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Breastfed Infants: Lessons From the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries*. Pediatrics 2008; 121(4): e857-e63.
- ⁷ Kneepkens CMF, Manrique ML, George EK, Bouwman DE. *Neonatale Cholestase*. Praktische Kindergeneeskunde. Maag-, darm- en leverziekten bij kinderen: 204. Houten: 2003. <https://books.google.nl/books?id=XSU9cx-EQ5sC&pg=PA204&lpg=PA204&dq=incidentie+chol> estase+zuigelingen&source=bl&ots=oJE5IK1Peh&sig=qwNTqBmMoQTCfaSMYE8niR9sDOE&hl=nl&sa=X&ved=0ahUKEwin26uEq6PSAhVII MAKHV-_AZMQ6AEIGjAA#v=onepage&q=incidentie%20cholestase%20zuigelingen&f=false. Geraadpleegd: 09/03/2017.
- ⁸ McNinch A, Tripp J. *Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study*. BMJ 1991; 303: 1105-9.
- ⁹ Sutor AH, Von Kries R, Cornelissen EA, McNinch A, Andrew M. *Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy*. Thromb Haemost 1999; 81: 456-61.
- ¹⁰ 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): 165-9.
- ¹¹ Krag E, Skak-Iversen L. Sundhedsstyrelsen. *Meddelelse af 23. maj 2000 om ændrede retningslinier vedr. anvendelse af K-vitamin til nyfødte og spæde børn Til landets fødesteder, jordemødre, sundhedsplejersker og alment praktiserende læger*. København, 2000. http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Off_Medd/officiel_meddelelse_k_vitamin1.pdf. Geraadpleegd: 09/03/2017.
- ¹² Mihatsch W, Braegger C, Bronsky J, Compoy C, Domellöf M, Fewtrell M, e.a. *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): 123-9.
- ¹³ 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): 41-7.
- ¹⁴ 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): 235-8.
- ¹⁵ Canadian Paediatric Surveillance Program. *Vitamin K injection - best prevention for newborns. Paediatr Child Health* 2002; 7(8): 588-9.
- ¹⁶ 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): 460-4.
- ¹⁷ 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): F109-12.
- ¹⁸ Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, Swiss Paediatric Surveillance Unit. *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): 357-60.
- ¹⁹ Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. *Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. Pediatrics* 2014; 134(3): 497-503.
- ²⁰ 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): 665-8.
- ²¹ 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): 573-6.
- ²² Hamrick HJ, Gable EK, Freeman EH, Dunn LL, Zimmerman SP, Rusin MM, e.a. *Reasons for Refusal of Newborn Vitamin K Prophylaxis: Implications for Management and Education. Hospital Pediatrics* 2016; 6(1): 15-21.
- ²³ Roche. *Bijsluiter: informatie voor de gebruiker. Konakion MM voor kinderen 2mg/0,2ml oplossing voor injectie en oraal gebruik. Woerden, 2014. http://www.roche.nl/wp-content/uploads/2014/12/Konakion_paed_QRDv3_27nov14_B.pdf. Geraadpleegd: 09/03/2017.*
- ²⁴ Sutor AH. *Vitamin K Deficiency Bleeding in Infants and Children. Semin Thromb Hemost* 1995; 21(03): 317-29.
- ²⁵ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *Konakion MM voor kinderen 2mg/0,2ml oplossing voor injectie en oraal gebruik. 2016. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h03809.pdf>. Geraadpleegd: 09/03/2017.*
- ²⁶ Koklu E, Taskale T, Koklu S, Ariguloglu EA. *Anaphylactic shock due to vitamin K in a newborn and review of literature. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27(11): 1180-1.
- ²⁷ Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. *Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. BMJ* 1992; 305: 341-6.
- ²⁸ 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): 189-93.



- ²⁹ Fear NT, Roman E, Ansell P, Simpson J, Day N, Eden OB, e.a. *Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study*. Br J Cancer 2003; 89(7): 1228-31.
- ³⁰ Roman E, Fear NT, Ansell P, Bull D, Draper G, McKinney P, e.a. *Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies*. Br J Cancer 2002; 86(1): 63-9.
- ³¹ Integraal Kankercentrum Nederland. *Cijfers over kanker: Incidentie lymfoblataire leukemie/lymfoom*. http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img58a423130089a. Geraadpleegd: 02/02/2017.
- ³² Australian Institute of Health and Welfare. *Australian Cancer Incidence and Mortality books: Acute lymphoblastic leukaemia*. <http://www.aihw.gov.au/acim-books/>. Geraadpleegd: 03/02/2017.
- ³³ Association of Population-Based Cancer Registries and Robert Koch Institute. *Cancer in Germany*. 2016. http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2011_2012/cancer_children.pdf;jsessionid=61D7A4E1798049EDEBFDB7D9467D17AB.2_cid363?_blob=publicationFile. Geraadpleegd: 03/02/2017.
- ³⁴ American Cancer Society. *Childhood and adolescent cancer incidence rates, 2009-2013*. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/data-analysis/ChildIncRate>. Geraadpleegd: 02/02/2017.
- ³⁵ Seidelin J, Pedersen BL, Mogensen TS. *Risk management by reporting critical incidents. Vitamin K and ephedrine mix-up at a birthing unit*. Ufeskr Laeger 2001; 163(39): 5365-7.
- ³⁶ Pereira SP, Williams R. *Adverse Events Associated with Vitamin K1: Results of a Worldwide Postmarketing Surveillance Programme*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1998; 7(3): 173-82.
- ³⁷ Hasselt PM van, Minderhoud TC, Slot TK, van der Ham M, Janssens GEPJ, de Sain M, e.a. *The influence of the gastric environment on the absorption of vitamin K from orally administered mixed micelles under physiological and bile deficient conditions*. Vitamin K prophylaxis revisited: Focus on risk factors (Thesis): 108-25. Utrecht: van Hasselt, P.M.; 2009.
- ³⁸ Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mierli-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): F113-8.
- ³⁹ Auckland District Health Board. *Vitamin K prophylaxis and vitamin K deficiency bleeding*. <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm>. Geraadpleegd: 09/03/2017.
- ⁴⁰ Hasselt PM van, de Vries W, de Vries E, Kok K, Cranenburg EC, de Koning TJ, e.a. *Hydrolysed formula is a risk factor for vitamin K deficiency in infants with unrecognised cholestasis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51(6): 773-6.
- ⁴¹ Statista Das Statistik-Portal. *Anzahl der Geburten in Deutschland von 1991 bis 2015*. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/235/umfrage/anzahl-der-geburten-seit-1993/>. Geraadpleegd: 02/02/2017.



bijlage



A Effectiviteit toedieningsregimes in het buitenland bij hele populatie zuigelingen

De tabel laat het aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen zien bij verschillende bestaande toedieningsschema's op basis van surveillance-onderzoeken in de hele populatie zuigelingen. Omdat in de praktijk een deel van de zuigelingen geen vitamine K krijgt, is waar mogelijk onderscheid gemaakt tussen het totaal aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen tijdens de onderzoeksperiode (ongeacht of vitamine K was toegediend) en het aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen waarbij de zuigeling vitamine K had gekregen. Bij alle toedieningsschema's is het aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen beperkt, al lijkt geen enkel bestaand schema het optreden van late vitamine K-deficiëntiebloedingen helemaal te kunnen voorkomen. Zonder extra vitamine K is de incidentie van late vitamine K-deficiëntiebloedingen tussen de 4-7 gevallen per 100.000 geboortes.⁵



Tabel 1. Aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen bij twee orale toedieningschema's en een intramusculair toedieningschema (met oraal alternatief) in de hele populatie zuigelingen

Land	Aantal geboortes	Incidentie per 100.000 (95%betrouwbaarheidsinterval)	Aantal late vitamine K-deficiëntiebloedingen			
			Totaal	Met vitamine K (toedieningsroute)	Onvolledige hoeveelheid vitamine K	Zonder vitamine K ^a
<i>Oraal één milligram bij alle zuigelingen met vervolgdoses van 150 microgram bij borstgevoede zuigelingen</i>						
Nederland 2014-2016	333.333 ^b	1,8	6 ^c	5	-	1
<i>Oraal drie keer twee milligram bij alle zuigelingen</i>						
Duitsland ¹⁷ 1997-2000	3.138.695	0,92 ^d	29 ^e	17 ^c	2	7
Zwitserland ¹⁸ 2005-2011	458.184	0,87 (0,24-2,24)	4 ^c	0	1	3
<i>Intramusculair één milligram bij alle zuigelingen met oraal alternatief</i>						
Engeland ¹³ 2006-2008	1.700.000	0,24 (0,00-0,35) ^f	4 ^c	1 (intramusculair)	1	2
Canada ¹⁴ 1997-2000	1.360.000	0,37	5 ^c	3 (1 oraal; 2 intramusculair)	-	2
Australië ¹⁵ 1995-2000	1.500.000 ^b	0,60	9 ^g	6 (3 oraal; 3 intramusculair)	-	3
Nieuw-Zeeland ¹⁶ 1998-2008	642.857 ^b	1,40 (0,64-2,65)	9 ^c	1 (intramusculair)	-	8

^a Geen vitamine K omdat ouders vitamine K weigerden of het per abuis niet gegeven is.

^b Schatting van aantal geboortes op basis van aantal late bloedingen en incidentiecijfer.

^c Alle gevallen borstgevoed, onderliggende leverziekte aanwezig bij vier van de zes Nederlandse gevallen, veertien van de zeventien Duitse gevallen, vier van de vier Zwitserse gevallen, twee van de vier Engelse gevallen, één van de vijf Canadese gevallen (orale vitamine K) en zes van de negen Nieuw-Zeelandse gevallen.

^d Eigen berekening op basis van gegevens uit het artikel in combinatie met het aantal geboortes in Duitsland in die periode.⁴¹ In de groep zuigelingen die vitamine K in micellaire vorm volgens de voorschriften kregen bedroeg de incidentie 0,44 per 100.000.

^e Van drie kinderen is onbekend of ze vitamine K kregen.

^f Twee gevallen van late bloedingen worden in het artikel niet meegerekend in de incidentie omdat ze plaatsvinden na drie maanden (het internationale afkappunt voor late vitamine K-deficiëntie bloedingen), het gaat om één flesgevoede zuigeling met onderliggende leverziekte die 0,5 milligram vitamine K intramusculair had gekregen en één voornamelijk borstgevoede zuigeling zonder leverziekte die 0,3 milligram vitamine K intramusculair had gekregen.

^g Geen informatie over type voeding en onderliggende leverziekte.



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 Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. 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 www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vitamine K bij zuigelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017;
publicatienr. 2017/04.

Auteursrecht voorbehouden

