



| | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| AWMF-Register Nr. | 024/022 | Klasse: | S2k |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|

**Gemeinsame Leitlinie der
Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI),
Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),
Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin (DGPM)
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), des
Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) und des
Deutschen Hebammenverbandes**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/022 Entwicklungsstufe: S2k

Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB) bei Neugeborenen

| | |
|---|-----------|
| 1. Abkürzungen und Erklärungen | 2 |
| 2. Zielsetzung der Leitlinie | 2 |
| 3. Geschichte der hämorrhagischen Erkrankung des Neugeborenen | 2 |
| 4. Wesentliche Vitamin-K-Formen | 3 |
| 5. Einteilung der VKMB bei Neugeborenen und Säuglingen | 4 |
| 6. Vitamin-K-Konzentrationen beim Neugeborenen | 5 |
| 7. Toxizität von Vitamin K₁..... | 6 |
| 8. Diagnostik und Therapie einer VKMB..... | 6 |
| 9. Prophylaxe von VKMB, Übersicht über die einschlägige Literatur | 6 |
| 9.1. Parenterale Gabe Vitamin K ₁ (i.m. oder i.v.) | 6 |
| 9.2. Orale Gabe von Vitamin K ₁ | 7 |
| 10. Empfehlungen für die Prophylaxe von VKMB bei Neugeborenen und Säuglingen | 10 |
| 10.1. Medizinischer Standard – Grundsatz | 10 |
| 10.2. Empfehlungen für gesunde Neugeborene..... | 11 |
| 10.3. Empfehlung für kranke Neugeborene und Neugeborene in schlechtem Allgemeinzustand..... | 12 |
| 10.4. Empfehlungen für Frühgeborene | 12 |
| 10.5. Empfehlung bei pränataler mütterlicher Medikation, die mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel interferiert..... | 12 |
| 11. Literaturverzeichnis..... | 13 |

1. Abkürzungen und Erklärungen

| | |
|------------------|--|
| ATP | According to Protocol |
| ESPED | Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| PIVKA | Proteins Induced by Vitamin-K-Absence |
| RDI | recommended daily intake |
| Säuglingsnahrung | hier als Überbegriff für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung im Sinne der Richtlinie 2006/141/EG der EU verwendet |
| VKMB | Vitamin-K-Mangel-Blutungen |

Wenn im Text bei der Beschreibung von Unterschieden das Wort „scheint“ verwendet wird, soll damit angezeigt werden, dass hier allenfalls ein Trend vorliegt, dass die Unterschiede aber keine statistische Signifikanz erreichen.

2. Zielsetzung der Leitlinie

Gesunde Neugeborene und Säuglinge können durch physiologisch geringe Spiegel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren schwere Blutungen und insbesondere Gehirnblutungen entwickeln. Die Vitamin-K-Prophylaxe hat zum Ziel, diese Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB) zu verhindern.

3. Geschichte der hämorrhagischen Erkrankung des Neugeborenen

Hämorrhagische Erkrankungen der Neugeborenen¹ wurde erstmalig 1894 von Charles Townsend systematisch erfasst und beschrieben.² Er beschrieb eine Blutungserkrankung, die bei 0,6% der Neugeborenen am 2. oder 3. Lebenstag auftrat und somit der heute als klassischer VKMB definierten Erkrankung (siehe 4.) entsprach. Besonders waren die Haut, der Magen-Darm-Trakt und das Gehirn betroffen. Die Mortalität betrug 62%. Die überlebenden Kinder erholten sich innerhalb von ca. 5 Tagen. Damals war es noch nicht möglich, eine Blutung im Rahmen einer schweren Sepsis von einer reinen VKMB zu differenzieren.

Angaben zur Häufigkeit der VKMB streuen zwischen 0,25 %³, 0,33%⁴ bis zu 13,9% (sekundäre Blutungen nach Zirkumzision)⁵ der untersuchten Neugeborenen.

Die pathophysiologische Grundlage für das Verständnis der Erkrankung schuf der Biochemiker Hendrik Dam, der 1929 bei Hühnerküken erstmalig ein Koagulations-Vitamin (Vitamin K) beschrieb⁶. In der Folge wurde von mehreren Arbeitsgruppen der Prothrombinmangel bei Neugeborenen mit VKMB beschrieben.⁷⁻¹⁴ Waddell und Mitarbeiter zeigten, dass durch die Gabe von Vitamin K, ohne Angabe der Herkunft, die hämorrhagische Erkrankung des Neugeborenen verhindert werden konnte¹⁵. Die Synthese von Vitamin K gelang 1939¹⁶. Die Ernährungskommission der Amerikanischen Akademie für Kinderheilkunde empfahl erstmalig 1961 die postnatale Prophylaxe von klassischen VKMB mit 0,5-1,0 mg Vitamin K parenteral oder 1,0-2,0 mg oral für alle Neugeborenen¹⁷. Wichtig ist zu erwähnen, dass die Inzidenz von VKMB in

den USA in den Jahren vor dieser Empfehlung bereits deutlich gesunken war, möglicherweise durch den Rückgang des Stillens in der Zeit von 1930-1960, denn Kuhmilch und Flaschennahrung enthalten mehr Vitamin K als Frauenmilch und klassische VKMB treten überwiegend bei gestillten Kindern auf^{18,19}. Die Empfehlung von 1961 wurde 1993²⁰ bestätigt. Zuletzt wurde 2003 ausschließlich die intramuskuläre (i.m.) Prophylaxe mit 0,5-1mg Vitamin K empfohlen²¹.

Etwa 1966 fielen in Thailand erstmals Kinder im 2. Lebensmonat mit einer späten Form der VKMB auf. Bhanhet und Mitarbeiter²² haben diese Fälle zusammengefasst und 93 überwiegend gestillte (93%) Säuglinge mit einer hohen Inzidenz an Gehirnblutungen (63%) beschrieben. Ohne Vitamin-K-Prophylaxe wurden in England, Deutschland und Thailand 4,4, 7,2 bzw. 72 späte Hirnblutungen pro 100.000 Säuglinge beschrieben²³. Die VKMB scheint bei asiatischen Populationen häufiger vorzukommen als bei Kaukasiern. Ursächlich hierfür könnte das häufigere Vorkommen einer Gallengangshypoplasie bzw. -atresie (1:3.100 in Asien gegenüber 1:18.000 in Westeuropa) sein²⁴.

Bei Neugeborenen von Müttern, die vorgeburtlich mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt worden waren, fiel eine erhöhte Inzidenz von frühen VKMB innerhalb der ersten 24 Lebensstunden auf²⁵⁻²⁷. Auch wenn neuere Arbeiten diesen Zusammenhang kritisch hinterfragen, lässt er sich nicht ausschließen²⁸⁻³⁰. Die pränatale prophylaktische Vitamin-K-Gabe an die Mutter wurde 1982 als Prävention empfohlen³¹. Dieses Konzept ist aber umstritten, und es gibt keine Untersuchungen, die deren Wirksamkeit bestätigen³². Die beiden wesentlichen Arbeiten, die die Inzidenz früher VKMB bei Kindern von mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten Müttern prospektiv untersuchten, beschrieben weder eine erhöhte Inzidenz an frühen VKMB, noch wurde pränatal Vitamin K eingesetzt. Alle Kinder erhielten postnatal 1 mg Vitamin K i.m.^{29,30}. Die orale Prophylaxe wurde bei diesen Kindern nicht systematisch untersucht. Die Amerikanische Akademie für Neurologie riet in ihrer Stellungnahme von 2009 von der pränatalen Vitamin-K-Gabe an die Mutter ab, da die Wirksamkeit nicht bewiesen wurde³³. Derzeit ist die sofortige postnatale i.m. Gabe von Vitamin K bei diesen Neugeborenen die einzige systematisch untersuchte Option, eine VKMB zu verhindern^{29,30}.

4. Wesentliche Vitamin-K-Formen

Vitamin K ist eine Familie fettlöslicher 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone, die sich in einer Seitenkette unterscheiden^{18,34}. Vitamin K ist essentieller Cofaktor der γ -Karboxylierung der Gerinnungsfaktoren Faktor II, VII, IX, X sowie von Protein C und Protein S. Glutamatreste werden hierbei in γ -Kerboxyglutamat umgewandelt. Die Glutamat-Vorstufen der Vitamin-K-abhängigen Proteine fasst man unter dem Oberbegriff PIVKA (Proteins Induced by Vitamin-K-Absence) zusammen. Z.B. ist die Glutamat-Vorstufe von Prothrombin (Faktor II) PIVKA-II. Darüber hinaus gibt es noch andere Vitamin-K-abhängige Proteine, wie z.B. Osteokalzin oder Matrix Gla Protein, deren Funktion weniger klar ist.

Vitamin-K-Formen

- Phylloquinon (Vitamin K₁), welches von Pflanzen synthetisiert wird,

- Menaquinone (Vitamin K₂), welche von Bakterien wie den Darmbakterien synthetisiert werden und z.B. in fermentiertem (reifem) Käse, Ei, Hühner- und Rindfleisch, Leber, aber auch in fermentiertem Gemüse wie Sauerkraut enthalten sind und
- das synthetisch hergestellte, wasserlösliche Menadion (Vitamin K₃), das nicht mehr zur oralen Vitamin-K-Prophylaxe verwendet wird, da hierunter hämolytische Anämien bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel beschrieben wurden.

Mit der Nahrung wird im wesentlichen Phylloquinon (Vitamin K₁) aufgenommen, das zu 80% resorbiert wird und das wesentliche Vitamin K im Blut ist¹⁸. Im Blut findet man weiter in geringer Menge Menaquinone (Vitamin K₂). Unklar ist, wie viel davon über die Nahrung zugeführt und resorbiert wurde und wie viel von der Darmflora produziert wurde. Menaquinone sind die wesentliche hepatische Speicherform von Vitamin K bei Erwachsenen. Phylloquinon hat daran nur einen Anteil von etwa 10%³⁵. Funktionell scheinen Menaquinone für die Bildung von Gerinnungsfaktoren eine untergeordnete Rolle zu spielen, weil ein diätetischer Phylloquinonmangel ohne Änderung der hepatischen Menaquinone-Speicher zu klinischem Vitamin-K-Mangel führt³⁶. Eventuell können mikrosomale γ -Glutamyl-Karboxylasen auf subzellularer Ebene nicht auf den wesentlichen Teil der hepatischen Menaquinone zugreifen³⁵. Neugeborene weisen keine Menaquinone auf³⁷⁻³⁹. Noch mit einem Jahr liegen die Konzentrationen der Menaquinone in der Leber unter der des Erwachsenen^{37,39}.

Während der Schwangerschaft besteht ein hoher transplazentarer Vitamin-K-Gradient zwischen mütterlicher und fetaler Zirkulation¹⁸. Diese Plazentabariere verursacht sehr niedrige Vitamin-K-Konzentrationen im Feten und in der Folge eine eingeschränkte Syntheseleistung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch die Leber bis zum Ende der Schwangerschaft. Zum Zeitpunkt der Geburt ist das plasmatische Hämostasepotential erniedrigt. So lassen sich bei 10-50% der gesunden Neu- und Frühgeborenen erhöhte PIVKA-II Spiegel (>10 ng/ml) im Nabelschnurblut nachweisen^{40,41}. Durch Vitamin- K₁-Gabe an die Mutter lassen sich die fetalen Vitamin- K₁-Spiegel zumindest vorübergehend gering anheben, allerdings ohne Effekt auf die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Eventuell liegt hier eine reduzierte mRNA-Transkription oder Translation vor¹⁸. Die pränatale Gabe von Vitamin K₁ an die Mutter eignet sich damit nicht zur Prävention von VKMB.

5. Einteilung der VKMB bei Neugeborenen und Säuglingen

Bei VKMB werden entsprechend dem Zeitpunkt der klinischen Symptomatik 3 Formen unterschieden^{18,42}, die 1999 vom Paediatric and Perinatal Subcommittee der International Society on Thrombosis and Haemostasis so übernommen wurden⁴³. Es gibt keine Arbeiten, die Angaben machen zur relativen Häufigkeiten früher, klassischer und später VKMB ohne Vitamin K Prophylaxe. Eine regionale Kohortenstudie der 90er Jahre aus Malaysia beschrieb 42 Kinder, die in einem 2-Jahres-Zeitraum in die einzige vorhandene Universitätskinderklinik eingeliefert wurden und so eine untere Abschätzung der Häufigkeiten zuließ⁴⁴. Bei gestillten Kindern ohne Vitamin-K-Prophylaxe betrug die Inzidenz von frühen, klassischen und späten VKMB mindestens 1/7000, 1/4000 und 1/8000, so dass sich die relativen Häufigkeiten 8:14:7 verteilen.

Klassifikation der VKMB bei Säuglingen⁴⁵

| Form | Zeitpunkt des Auftretens | Lokalisation der Blutungen ^{31,42,46} | Ursachen |
|-----------------|--|--|--|
| Frühe VKMB | 0-24 Stunden | Schädelknochen subperiostal (Kephalhämatom), Hirnhäute, Gehirn, intrathorakal, intraabdominell | Im Wesentlichen mütterl. Medikamente (z.B. enzyminduzierende Antiepileptika, Cumarine, Tuberkulostatika) ^{27,31,47-49} |
| Klassische VKMB | 2.-7. Lebenstag ² | Gastrointestinaltrakt, Haut, Nebennieren, Nase, Wunde nach Zirkumzision, intrakranial | Überwiegend idiopathisch, mütterliche Medikamente ^{17,46,50,51} |
| Späte VKMB | 2.-12. Lebenswoche ^{23,52-55} | Intrakranial, gastrointestinal | Idiopathisch, Erkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen können (α -1-Antitrypsin Mangel, Mukoviszidose, Gallengangsatresie) |

6. Vitamin-K-Konzentrationen beim Neugeborenen

Während die Vitamin-K₁-Serumkonzentration bei Geburt noch sehr gering ist, liegt sie schon ab dem 3.-4. Lebenstag im Bereich des Erwachsenen^{56,57}. Im Unterschied zu gestillten Kindern weisen mit Säuglingsnahrung ernährte Kinder mit 3-4 Tagen signifikant höhere Vitamin-K₁-Spiegel auf. Die Vitamin-K₁-Konzentration in Frauenmilch ist im Mittel mit 2.5 µg/l (0,85-9,2) deutlich geringer als in Säuglingsnahrungen^{58,59}. Im Durchschnitt liegt die Zufuhr von Vitamin-K₁ bei gestillten Kindern innerhalb der ersten 6 Monate unter 1 µg pro Tag. Sie war damit etwa 100-fach geringer als bei mit Säuglingsnahrung ernährten Kindern⁶⁰. Die deutlich unterschiedlichen Vitamin-K₁-Spiegel zwischen gestillten und nicht gestillten Kindern machen sich nicht bei der Untersuchung globaler Gerinnungsparameter bemerkbar^{56,60}. Gestillte Kinder wiesen aber signifikant häufiger PIVKA auf^{57,61}. Säuglingsnahrungen enthalten durch Supplementierung mehr Vitamin K als Frauenmilch, so dass die angestrebte Zufuhr (RDI) von 1 µg/kg/Tag³⁴ erreicht bzw. deutlich überschritten wird. Durch Stillen kann diese Zufuhr nicht generell sichergestellt werden.

Frühe VKMB treten, wie oben beschrieben, im Wesentlichen bei mütterlicher vorgeburtlicher Therapie mit den Vitamin-K₁-Metabolismus beeinträchtigender Medikation wie z.B. mit enzyminduzierenden Antiepileptika auf. Der wesentliche Risikofaktor für die klassische VKMB ist eine niedrige Vitamin-K-Konzentration im Blut. Ursächlich dafür ist meist eine inadäquat niedrige Aufnahme von Vitamin K bei ausschließlicher Ernährung mit Frauenmilch. Wie bereits ausgeführt, ist zum Zeitpunkt der Geburt das plasmatische Hämostasepotential erniedrigt. Im Nabelschnurblut lassen sich bei 10 bis 50% der gesunden Neu- und Frühgeborenen erhöhte PIVKA II Spiegel (>10 ng/ml) nachweisen^{40,41}. Mit 4-5 Tagen weisen dann bis zu 70% der gestillten Kinder PIVKA auf⁶². Kinder, die darüber hinaus auch noch eine geringe Faktor II- und VII-Aktivität aufwiesen, hatten bis zum 3.-4. Lebenstag noch keine Stillmenge von 100

ml/kg/Tag erreicht⁶². Nach oraler oder intramuskulärer Gabe von 1 mg Vitamin K direkt postnatal kommt es zu einem raschen Abfall der PIVKA-Spiegel in den ersten Lebenstagen⁶³⁻⁶⁵.

Wesentlicher Risikofaktor für die späte VKMB ist wiederum eine inadäquat niedrige Aufnahme von Vitamin K₁ bei ausschließlicher Ernährung mit Frauenmilch gemeinsam mit einer zumindest transienten cholestatischen Lebererkrankung^{66,67}. Die Cholestase kann dabei gering, subklinisch und selbst limitierend verlaufen⁶⁷. Eine regionale Fall-Kontroll-Studie aus Ägypten suchte nach weiteren Risikofaktoren, um die trotz i.m. Prophylaxe lokal sehr hohe Inzidenz an späten intrazerebralen VKMB von 13,24/100.000 erklären zu können. Die Kinder waren beim Auftreten der Blutung im Durchschnitt 42 Tage alt. Späte intrazerebrale VKMB nach i.m. Vitamin-K-Prophylaxe waren mit Gastroenteritiden, die über 1 Woche dauerten, oder antibiotischer Behandlung assoziiert⁶⁸. Es ist unklar, welche Schlussfolgerungen aus diesen Daten für Mitteleuropa gezogen werden müssen. Weiter ist unklar, ob ein orales Prophylaxe-Regime diese Blutungen verhindern hätte können.

7. Toxizität von Vitamin K₁

In-vitro-Untersuchungen im Tiermodell ergaben Hinweise, dass hohe fetale Vitamin-K₁-Konzentrationen beim Feten mit einer erhöhten Rate von DNA-Veränderungen und chromosomalen Schäden einhergehen können. Somit wird dem relativen Vitamin-K-Mangel des sich entwickelnden Feten eine natürliche, protektive Bedeutung zugesprochen. Golding und Mitarbeitern publizierten 1992 Hinweise für eine Assoziation zwischen intramuskulärer Vitamin-K₁-Gabe und der Entwicklung von Leukämien bzw. soliden Tumoren im Kindesalter⁶⁹. Sie haben dadurch die Entwicklung oraler Alternativkonzepte nachhaltig angeregt. Später konnte diese Assoziation in großen epidemiologischen Studien und in einer Metaanalyse weder bestätigt noch eindeutig widerlegt werden^{70,71}.

8. Diagnostik und Therapie einer VKMB

Die Diagnostik der VKMB erfolgt in der Regel im Rahmen eines typischen Blutungsereignisses (s. o.). Niedriger Quick-Wert, normale Thrombozytenzahl, normales Fibrinogen, Nachweis von PIVKA und Anstieg des Quickwertes innerhalb von 30 Minuten bis zwei Stunden nach intravenöser (i.v.) Injektion von Vitamin K₁^{72,73}, sind diagnostisch wegweisend, so dass auf die Gabe von Frischplasma im Allgemeinen verzichtet werden kann⁴⁵. Bei bedrohlichen Blutungen bei Neugeborenen oder Säuglingen mit schwerem Vitamin-K-Mangel ist die sofortige Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat PPSB angezeigt⁷⁴.

9. Prophylaxe von VKMB, Übersicht über die einschlägige Literatur

9.1. Parenterale Gabe Vitamin K₁ (i.m. oder i.v.)

Seit 1961 wird von der American Academy of Pediatrics die frühe postnatale Vitamin-K-Prophylaxe empfohlen¹⁷. 2003 wurde in den USA die postnatale Gabe von 1 mg Vitamin K₁ i.m. als Standard definiert²¹. Die Ernährungskommission der DGKJ hat sie 2013 als wirksamste Form der Vitamin K Prophylaxe eingestuft⁷⁵. Epidemiologische

Studien zeigten, dass die unmittelbar postnatale Injektion von 1 mg Vitamin K₁ i.m. die klassische und auch die späte Form der VKMB des Neugeborenen fast vollkommen verhinderte (Risiko < 0.2/100.000)^{23,76-78}. In Einzelfällen treten unter diesem Regime dennoch VKMB auf^{45,79,80}. Eine Kohortenstudie aus Thailand zeigt anschaulich, wie unter zunehmend flächendeckender Vitamin-K₁-Prophylaxe die Inzidenz an VKMB abnimmt. Im weiteren Verlauf traten aber sowohl nach oraler als auch nach i.m. Injektion weiter VKMB in geringer Inzidenz (4,2-7,8 pro 1.000.000 Geburten) auf⁸¹. In einer großen Fallsammlung später VKMB (n=120, 1990-2006) wurde nicht beschrieben, wie geprüft wurde, wie und ob die Neugeborenen Vitamin K erhalten hatten⁸². Die Autoren gingen davon aus, dass alle 81 Kinder, die im Krankenhaus geborenen worden waren, Vitamin K i.m. erhalten hatten, wie es in der Türkei Praxis sei. Wegen dieses methodischen Mangels eignet sich diese Arbeit nicht als Beweis dafür, dass nach i.m. Applikation von Vitamin K viele späte Blutungen auftreten. Zudem ist nicht bekannt, auf welche Zahl von Neugeborenen die Fallzahl von 120 bezogen werden muss.

Bezüglich einer intravenösen Applikation verweisen wir auf die Kapitel 10.3. und 10.4..

9.2. Orale Gabe von Vitamin K₁

Die Entwicklung oraler Alternativkonzepte wurde nachhaltig durch die von Golding und Mitarbeitern 1992 publizierte Assoziation zwischen intramuskulärer Vitamin-K₁-Gabe und der Entwicklung von Leukämien bzw. soliden Tumoren im Kindesalter⁶⁹ angeregt. Später konnte diese Assoziation nicht bestätigt werden^{70,71}.

Orale Vitamin-K₁-Applikationsschemata wie 1-2 x 1-2 mg oder 3x1 mg können die klassische VKMB erfolgreich verhindern. Im Vergleich zur einmaligen 1 mg i.m. Injektion scheinen sie späte VKMB nicht so zuverlässig zu verhindern^{23,77,83,84}.

In Europa haben sich drei Formen der Vitamin-K-Prophylaxe etabliert. Keine wurde in randomisierten Studien untersucht, so dass bezüglich der Effektivität auf Surveillanceuntersuchungen zurückgegriffen werden muss. Die folgende Tabelle beschreibt die Inzidenz von VKMB bei Kindern, die die jeweilige Prophylaxe tatsächlich und vollständig erhalten haben (Therapieversager). Das entspricht einer Auswertung According to Protocol (ATP). Kinder mit VKMB ohne Vitamin-K-Prophylaxe wurden nicht erfasst.

Effektivität aktueller Schemata zur VKMB-Prophylaxe (Therapieversager, entspricht einer ATP Auswertung)

| Schema | Praktiziert in | N | Risiko für klassische und späte VKMB (pro 100.000) |
|--|----------------|------------------|--|
| 3 x 2mg oral (postnatal, am 3.-10. Lebensstag und mit 4-6 Wochen) | Deutschland | 1.817.769 | 0,44 (95% CI 0,19-0,87) ⁸⁵ ; berücksichtigt man die mittlere ESPED Erfassungsquote von 57% (38%-76%) ⁸⁶ liegt das Risiko bei etwa 0,77 (95%CI 0,37-1,17) |
| | Schweiz | 458.184 | 0,0 (95% CI 0,00-0,81) ⁸⁷ |
| Metaanalyse für | | 2.275.953 | 0,35 (95% CI 0,16-0,69)^{85,87} |

| | | | |
|--|--------------------------------------|------------------|---|
| 3 x 2 mg oral | | | |
| 1 mg i.m. postnatal | Neuseeland | ca. 654.000 | 0,16 (95% CI 0-0,46) ⁷⁸ |
| Kein einheitliches Schema, Überwiegend 1 mg i.m. ^{79,88-91} | Großbritannien | 1.700.000 | 0,24 (95% CI 0-0,35) ⁷⁹ |
| Metaanalyse für 1 mg i.m. | | 2.354.000 | 0,21 (95% CI 0,06-0,5)^{78,79} |
| Nicht mehr verwendete Schemata | | | |
| 1 mg oral postnatal; 25 µg/d oral Woche 2-13 | Niederlande (bis 2011) ⁹² | 187.910 | 3,2 (95% CI 1,2-6,9) ⁹³ |
| 2 mg oral postnatal; 1 mg/Wo oral für 3 Mo | Dänemark (bis 2000) ^{94,95} | 400.000 | 0 (95% CI 0-0,9) ⁹⁶ |

In Deutschland wurde unter der oralen Gabe von 3 x 2 mg Vitamin K₁ in der ESPED Erhebung der Jahre 1997-2002 eine Inzidenz später VKMB von 0,44/100.000 (95% CI 0,19-0,87/100.000) beschrieben⁸⁵. Berücksichtigt man allerdings eine mittlere ESPED Erfassungsquote von 57% (38%-76%)⁸⁶, errechnet sich ein Risiko von etwa 0,77/100.000 (95% CI 0,37-1,17). In der Schweiz wurden bei 458.184 Neugeborenen in den Jahren 2005-11 eine frühe (Alter 18 Stunden) und 4 späte VKMB beobachtet⁸⁷. Alle Kinder wurden gestillt. Die Vitamin-K-Prophylaxe war in allen Fällen verweigert worden, oder, bei einem Kind mit später VKMB unvollständig (nur erste beiden Dosen gegeben). Alle Kinder mit später VKMB wiesen eine Cholestase auf. Auf Grundlage von 458.184 Neugeborenen in diesem Zeitraum errechnet sich bei vollständig applizierter oraler Vitamin-K-Prophylaxe ein Risiko für klassische und späte VKMB von 0/100.000 (95% CI 0-0,81/100.000)⁸⁷. Die mittlere Erfassungsquote ist nicht bekannt. Bei einem weiteren voll gestillten Kind trat im Alter von 24 Wochen eine sehr späte intestinale VKMB auf, ohne dass eine Cholestase vorlag. In der Summe haben 8 von 2.275.953 Kindern unter oraler Prophylaxe mit 3x2 mg Vitamin K eine VKMB entwickelt. Bei allen Fällen, die unter diesem oralen Regime eine späte Blutung erlitten hatten, bestand die Kombination von unentdeckter Cholestase und Frauenmilchernährung. Bei Kindern mit Cholestase (konjugierter Hyperbilirubinämie) kann die Resorption von Vitamin K₁ ungenügend sein⁹⁷.

Das Vorgehen in den Niederlanden bis 2011 (1 mg postnatal; 25 µg/d für 3 Mo) scheint entgegen früherer Annahmen^{77,98} im Vergleich zum Vorgehen in Deutschland oder dem früheren Vorgehen in Dänemark mit einer höheren Inzidenz von VKMB assoziiert zu sein.⁹³ Vier der sechs in dieser Erhebung betroffenen Kinder wiesen eine Gallengangsatresie auf, alle waren gestillt, eines hatte einen Frauenmilchkiterrus. Dieses Schema sah vor, etwa die Hälfte der Dosis, die mit Säuglingsnahrung ernährte Kinder über die Milch täglich erhalten, gestillten Kindern in einer Dosis täglich zu geben und hohe Spitzenspiegel, wie sie nach i.m. Injektion regelmäßig auftreten, zu vermeiden. Nachdem in den weiteren Jahren etwa 5 gestillte Kinder pro Jahr mit cholestatischen Erkrankungen in den Niederlanden schwerwiegende Blutungen entwickelten, wurde die täglich empfohlen Zufuhr von 25 µg auf 150 µg von Woche 2 bis 13 angehoben⁹². Dieses Vorgehen wurde aber noch nicht systematisch evaluiert.

Unter einer wöchentlichen oralen Prophylaxe mit 2 mg bei Geburt und dann 1 mg/Woche wurde in Dänemark⁹⁹ bei insgesamt 400.000 Neugeborenen im Zeitraum von 9 Jahren keine späte VKMB beobachtet (Inzidenz 0/100.000)⁹⁶. Auch bei Kindern mit unerkannter Gallengangsatresie scheint dieses Vorgehen ähnlich effektiv wie die unmittelbar postnatale i.m. Gabe von 1 mg Vitamin K₁ zu sein¹⁰⁰. Allerdings war die Fallzahl dieser Erhebung mit 400.000 deutlich geringer als die der Deutschen ESPED Erhebung mit 1.8 Millionen, so dass nicht gefolgert werden kann, dass dieses Vorgehen effektiver ist als die orale Prophylaxe mit 3 x 2 mg Vitamin K₁. Die wöchentlichen Gaben über 3 Monate erfordern eine höhere Compliance der Eltern als das gegenwärtige Vorgehen in Deutschland (U1, U2, U3). Am 23. Mai 2000 empfahl das Dänische Gesundheitsministerium nach Evaluation der Literatur, zur alten Empfehlung, postnatal 1 mg Vitamin K₁ i.m. zu geben, zurückzukehren⁹⁴. Wesentliche Argumente waren, dass die i.m. Injektion sicherer vor Spätblutungen schützt und dass sich die vermutete Assoziation der i.m. Gabe mit kindlichen Tumoren nicht belegen ließ. Weiter scheint eine mangelnde Verfügbarkeit eines geeigneten Präparates eine Rolle gespielt zu haben⁷⁹. Im Jahr 2011 wurde diese Empfehlung noch einmal bestätigt⁹⁵.

In Großbritannien wurde 2006 für gesunde reife Neugeborene die unmittelbare postnatale Gabe von 1 mg Vitamin K₁ i.m. zur Prophylaxe der VKMB als effektiver und kostengünstiger im Vergleich mit oralen Applikationsschemata bewertet⁹¹. Alternativ wird eine orale Prophylaxe entweder durch 2 Gaben von Vitamin K₁ (je 2mg Konaktion® MM) in der ersten Lebenswoche (Geburt, Tag 4-7) und eine 3. Gabe (2mg Konaktion® MM) bei mit Frauenmilch ernährten Kindern am Ende des ersten Lebensmonats oder entsprechend dem in Dänemark untersuchten Schema (1mg Vitamin K₁ oral nach Geburt und wöchentliche Wiederholung bis zur 12. Woche) empfohlen^{101,102}. Der überwiegende Teil der Kliniken in Großbritannien empfiehlt die i.m. Prophylaxe (ca. 72%) oder stellt sie zur Wahl (ca. 20%).⁷⁹ Da nur 2 der 4 in die oben genannte Berechnung (siehe Tabelle) eingegangenen Kinder mit VKMB eine i.m. Prophylaxe erhalten haben, wird ihre Versagerquote somit überschätzt⁷⁹. In Neuseeland lag die Inzidenz von VKMB unter i.m. Prophylaxe bei 0,16 pro 100.000. Zusammen haben 5 von 2.354.000 Neugeborene in diesen Ländern mit i.m. Prophylaxe eine VKMB entwickelt.

Aktuelle Empfehlungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz

- In der Schweiz wurde 2002 die VKMB Prophylaxe mit 3 x 2 mg Vitamin K oral empfohlen¹⁰³. Andererseits urteilten die Autoren, dass die i.m. Prophylaxe praktisch zu 100% schützt und dass dagegen das in Deutschland übliche Vorgehen (3 x 2 mg oral) die Inzidenz von Spätblutungen nicht völlig eliminieren kann.⁸⁵ Sie beriefen sich auf die Druckfahne der 2003 publizierten deutschen ESPED Erhebung.
- Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin kam zu dem eindeutigen Urteil, dass die wirksamste Form der Vitamin K-Prophylaxe die einmalige i.m. Gabe von 1 mg Vitamin K rasch nach der Geburt ist⁷⁵. Sie empfahl dennoch die orale Prophylaxe mit 3 x 2 mg, da sie effektiv sei, ohne diese Entscheidung näher zu begründen.

- Die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfahl zuletzt 2014 die orale Prophylaxe mit 3 x 2 mg Vitamin K und bewertete die Evidenz folgendermaßen: „Nach wie vor gilt die i.m. Vitamin-K- Prophylaxe mit 1 mg Vitamin K nach der Geburt als Goldstandard, da sie praktisch alle Fälle einer späten Vitamin-K-Mangel-Blutung verhindern dürfte. Dies ist aus epidemiologischen Studien gut belegt^{76,77}, wurde aber nie in einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht.“¹⁰⁴ Als gravierende Nachteile der i.m. Prophylaxe werden die geringere Akzeptanz bei den Eltern, die Gefahr eines lokalen Traumas und einer Infektion und die hohen Vitamin-K-Plasmaspiegel mit potentiell toxischen Effekten angeführt, ohne dass diese Argumente anhand epidemiologischer Studien belegt werden¹⁰⁴.

Alle 3 Gesellschaften empfehlen die orale Prophylaxe, obwohl sie die i.m. Prophylaxe übereinstimmend als wirksamer einstufen, ohne dass dazu evidenzbasierte Daten vorliegen.

Nur 2 der in obiger Tabelle zitierten Schemata werden für die Prophylaxe von VKMB in Europa derzeit noch empfohlen: 1 x 1 mg i.m. und 3 x 2 mg oral. VKMB traten bei 8 von 2.275 Mio. Kindern unter Prophylaxe mit 3 x 2 mg oral und bei 5 von 2,354 Mio. Kindern unter Prophylaxe mit 1 i.m. auf. Dieser nicht signifikante epidemiologische Trend zugunsten der i.m. Prophylaxe wurde auch von anderen Autoren beschrieben^{76,77,85} und fiel auch in großen britischen Erhebungen auf⁸⁸. Bisher wurde nicht in randomisierten kontrollierten Studien geprüft, welches der verschiedenen Prophylaxeregime in Bezug auf die Häufigkeit der späten Form der VKMB am wirksamsten ist. Aufgrund der geringen Inzidenz der VKMB unter den aktuellen Regimen wird es diese Studien wahrscheinlich auch in Zukunft nicht geben. Zusammenfassend lassen die verfügbaren Daten keine valide Aussage zu, welcher Form der Vitamin-K-Prophylaxe der Vorzug gegeben werden soll. Sowohl 3 x 2 mg oral als auch 1 mg i.m. sind nach derzeitigem Kenntnisstand gleichwertige, gangbare Alternativen für gesunde Neugeborene.

10. Empfehlungen für die Prophylaxe von VKMB bei Neugeborenen und Säuglingen

10.1. Medizinischer Standard – Grundsatz

Zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Blutungen durch Vitamin-K-Mangel ist es im Sinne der vorbeugenden Gesundheitsfürsorge unabdingbar, dass alle Neugeborenen so bald wie möglich nach der Geburt, also noch im Kreißsaal, Vitamin K₁ erhalten.

Die Einzelheiten der Prophylaxe sind in der Klinik von der/dem verantwortlichen Ärztin/Arzt in einer Dienstanweisung zu bestimmen. Freiberuflichen Ärztinnen, Ärzten und Hebammen wird empfohlen, für sich einen Standard oder eine Selbstverpflichtung zu formulieren. Folgende Punkte sollten geregelt werden: Individuelles Vorgehen, Aufklärung, Einverständniserklärung der Eltern und Dokumentation. Die Dokumentation der Vitamin-K-Prophylaxe und deren Applikation (oral oder parenteral) im gelben Kinder-Untersuchungsheft ist erforderlich. Eine umfassende, dokumentierte

Aufklärung der Eltern ist bei nicht erteilter Einwilligung zweckmäßig, da immer wieder Spätblutungen beschrieben werden¹⁰⁵.

In Deutschland stehen für die Prophylaxe gegenwärtig 2 Präparate zur Verfügung. Konaktion® MM (Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen), ein mischmizelläres Präparat, kann oral, i.m. oder i.v. gegeben werden. Ka-Vit® Tropfen (Infectopharm, 64646 Heppenheim) sind für die orale Gabe zugelassen. Der theoretische Vorteil einer Mischmizellenpräparation von Vitamin K₁ (Konaktion® MM, Roche) in der enteralen Resorption gegenüber herkömmlichen Tropfenzubereitung (Ka-Vit®) konnte bisher nicht in Studien bewiesen werden⁸³. Pharmakokinetische Daten sprechen für eine bessere orale Bioverfügbarkeit, es wurden aber nur 3 Kinder mit Cholestase untersucht¹⁰⁶. In einer randomisierten Studie an 156 Neugeborenen war die orale Gabe von 3 x 2mg Konaktion MM^R der einmaligen i.m. Applikation eines herkömmlichen Vitamin K₁ Präparates bezüglich Plasmaspiegel, Quick-Wert und PIVKA II nicht unterlegen⁴¹. In den ESPED-Erhebungen zum Auftreten von späten VKMB der Jahre 1997-2000 zeigte sich ein Trend zugunsten des mischmizellären Präparates (RR 0,58; 95% CI 0,23-1,47)⁸⁵. Aufgrund der Seltenheit von späten VKMB (18 Fälle) reichte selbst die Fallzahl von knapp 3,2 Millionen Kindern nicht aus, um einen signifikanten Unterschied zu finden⁸⁵.

Bei der Wahl der Applikation (i.m. oder oral oder i.v.) ist neben der Wirksamkeit auch zu berücksichtigen, dass die i.m. Injektion von Vitamin K₁ schmerzhaft ist und keine systematisch erhobenen Daten zu möglichen Nebenwirkungen vorliegen. Im Gegensatz zur i.m. Applikation ist die Akzeptanz der oralen Gabe bei Eltern und Ärzten vermutlich höher, weil sie nicht invasiv ist. Risiken der oralen Prophylaxe sind:

- mögliche Resorptionsstörung bei gastrointestinalen Fehlbildungen,
- cholestatische Erkrankung oder andere Gründe für eine unzureichende enterale Resorption fettlöslicher Vitamine,
- eine unklare Compliance (repetitive Gaben erforderlich),
- eventuell unvollständige Gaben (Spucken der Kinder erfordert eine Wiederholung der Gabe),
- ein nicht sicherer Zugang zum Gesundheitssystem (z.B.: ist bei Kindern von Asyl suchenden oder sozial benachteiligten Eltern und Flüchtlingen unklar, ob 3 zeitgerechte orale Gaben sichergestellt werden können),
- eine mütterliche pränatale Therapie mit Medikamenten, die den Vitamin K Metabolismus beeinträchtigen (da hier nur Daten zur i.m. Prophylaxe vorliegen).

In Bezug auf die Effizienz (Kosten und Aufwand) ist die i.m. Prophylaxe (1 x 1 mg) der oralen (3 x 2 mg) überlegen⁹¹.

10.2. Empfehlungen für gesunde Neugeborene

Aufgrund der Datenlage und der oben diskutierten Argumente ergeben sich für das lokal festzulegende Vorgehen bei gesunden Neugeborenen (Leitlinie, Dienstanweisung, Standard oder Selbstverpflichtung) unter Berücksichtigung medizinischer und sozialer Faktoren, sowie der Akzeptanz seitens der Sorgeberechtigten folgende gleichwertige Alternativen:

- a) Verabreichung von Vitamin K p.o. jeweils 2 mg unmittelbar postnatal sowie bei U2 und U3 und parallel Definition von Ausnahmen, die von einer i.m. Applikation profitieren könnten.
- b) Verabreichung von 1 mg Vitamin K i.m. unmittelbar postnatal.
- c) Individuelle Aufklärung der Eltern über beide Möglichkeiten und Entscheidung über die Form der Prophylaxe (p.o. oder i.m.) durch die Eltern (vermutlich die zeitaufwändigste Lösung).

10.3. Empfehlung für kranke Neugeborene und Neugeborene in schlechtem Allgemeinzustand

- Mangels epidemiologischer oder randomisierter kontrollierter Studien zur Prophylaxe von VKMB bei kranken Neugeborenen können für diese Kinder keine evidenzbasierten Empfehlungen gegeben werden.
- Bei Kindern ohne venösen Zugang scheint die einmalige i.m. Injektion von 1 mg Vitamin K₁ unmittelbar postnatal die Methode der Wahl zu sein.

Möglich ist auch die intravenöse oder intramuskuläre Injektion von 0,1-0,2 mg/kg Vitamin K₁ (maximal 1 mg) unmittelbar postnatal, gefolgt von einer ausreichenden täglichen Vitamin K₁ Zufuhr (enteral/parenteral ca. 0,008-0,01 mg/kg/d) bis zur Gesundung. Die vom Hersteller empfohlene Initialdosis von 0,4 mg/kg i.v. erscheint, gemessen am Plasmaspiegel, den Bedarf zu übersteigen¹⁰⁷. Die orale Folgegabe von 2 mg Vitamin K zur U2 kann bei obigem Vorgehen entfallen. Sofern die Initialdosis nicht 1 mg i.m. war, hat zum Zeitpunkt der U3, eine weitere Gabe von Vitamin K (z.B. 2 mg oral) zu erfolgen. Anzumerken ist, dass Konaktion^R MM gemäß Herstellerangabe nicht verdünnt werden sollte/darf (siehe Fachinformation).

10.4. Empfehlungen für Frühgeborene

- Für Frühgeborene gibt es ebenfalls keine kontrollierten randomisierten Studien zur VKMB Prophylaxe.
- Bei vollständig enteral ernährten Frühgeborenen wird ein Vorgehen wie bei reifen Neugeborenen empfohlen.
- Bei kranken Frühgeborenen, Frühgeborenen mit Blutungsrisiko und Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g reicht postnatal eine Dosis von 200 µg/kg^{108,109} Vitamin K₁ i.m. oder i.v. aus, gefolgt von ausreichender weiterer Zufuhr (enteral 1 mg/Woche oder parenteral ca. 0,008-0,01 mg/kg/d)¹¹⁰. Mindestens aber ist im Alter von 1 Monat (U3) eine Ergänzung durch eine orale Vitamin-K-Gabe erforderlich¹⁰⁹. Anzumerken ist, dass Konaktion^R MM gemäß Herstellerangabe nicht verdünnt werden sollte/darf (siehe Fachinformation).

10.5. Empfehlung bei pränataler mütterlicher Medikation, die mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel interferiert

Betroffen sind im Wesentlichen enzyminduzierende Antikonvulsiva, orale Antikoagulantien (Warfarin oder Phenprocoumon – sie werden in den letzten Schwangerschaftsmonaten im Allgemeinen nicht mehr gegeben) und einzelne Tuberkulostatika

(Rifampicin, Isoniazid). Bezüglich der einzelnen Präparate muss auf die einschlägige Literatur verwiesen werden. Zu den betroffenen enzyminduzierenden Antikonvulsiva gehören u.a. Phenytoin, Carbamazepin, Ethosuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Primidon, Topiramat, Vigabatrin und Zonisamid (Rückfrage Embryotox.org Stand 5/2015); nicht aber z.B. Lamotrigin.

- Bei gesunden Neugeborenen einmalige i.m. Injektion von 1 mg Vitamin K₁ unmittelbar postnatal. Im weiteren Verlauf ist die orale Gabe von jeweils 2 mg Vitamin K₁ zwischen dem 3.-10. Lebenstag und mit 4-6 Wochen zu empfehlen.

11. Literaturverzeichnis

1. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:63-5.
2. Townsend CW. The haemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr* 1894;11:652-3.
3. Smith CH. *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. St. Louis: Mosby; 1960.
4. Aballi AJ, Lopez Banus V, De Lamerens S, Rozengvaig S. Coagulation studies in the newborn period; alterations of thromboplastin generation and effects of vitamin K in full-term and premature infants. *AMA J Dis Child* 1957;94:589-600.
5. Vietti TJ, Murphy TP, James JA, Pritchard JA. Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. *J Pediatr* 1960;56:343-6.
6. Dam H, Schönheyder F, Tage-Hansen H. Cholesterolfstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Z* 1929;215:475-92.
7. Brinkhous KM, Smith BK, Warner BW. Plasmaprotein level in normal infancy and hemorrhagic disease of the newborn. *Am J Med Sci* 1937;193:475-80.
8. Dam H, Schonheyder F, Tage-Hansen E. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem J* 1936;30:1075-9.
9. Dam H, Dyggve H, Larsen H, Plum P. The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Adv Pediatr* 1952;5:129-53.
10. Dam H, Tage-Hansen E. Vitamin-K lack in normal and sick infants. *Lancet* 1939;2:1157-62.
11. Hellmann LM, Shettles LB. Factors influencing plasma prothrombin in the newborn infant I. Prematurity and Vitamin K. *Bull Hopkins Hosp* 1939;65:138-41.
12. Owen A. Blood coagulation during infancy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939;41:181-8.
13. Shettles LB, Delfs E, Hellmann LM. Factors influencing plasma prothrombin in newborn infants. II. Antepartum and neonatal ingestion of Vitamin K concentrate. *Bull Hopkins Hosp* 1939;65:419-26.
14. Quick AJ, Grossmann AM. The nature of the hemorrhagic disease of the newborn: Delayed restoration of the prothrombin level. *Am J Med Sci* 1940;199:1-9.
15. Waddell WW, Guerry D, Bray WE, LKelley OR. Possible effects of Vitamin K on prothrombin and clotting time in newly-born infants. *J Path and Bact* 1937;44.
16. Almquist HJ, Close AA. Synthetic and natural antihemorrhagic compounds. *Am J Chem Soc* 1939;61.
17. American Academy of Pediatrics. Report of the committee on nutrition: Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. *Pediatrics* 1961;28:501-6.
18. Shearer MJ. Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev* 1992;6:92-104.
19. McNinch AW, Orme RL, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn returns. *Lancet* 1983;1:1089-90.

20. American Academy of Pediatrics Vitamin K Ad Hoc Task Force: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993;91:1001-3.
21. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.
22. Bhanchet P, Tuchinda S, Hathirat P, Visudhiphan P, Bhamaraphavati N, Bukkavesa S. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency: a survey of 93 affected infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1977;16:992-8.
23. von Kries R, Hanawa Y, subcommittee) ft. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Perinatal Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993;69:293-5.
24. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet journal of rare diseases* 2006;1:28.
25. Evans AR, Forrester RM, Discombe C. Neonatal haemorrhage following maternal anticonvulsant therapy. *Lancet* 1970;1:517-8.
26. Laosombat V. Hemorrhagic disease of the newborn after maternal anticonvulsant therapy: a case report and literature review. *J Med Assoc Thai* 1988;71:643-8.
27. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS. Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet* 1970;1:265-8.
28. Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F208-10.
29. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549-53.
30. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:882-3.
31. Deblay MF, Vert P, Andre M, Marchal F. Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. *Lancet* 1982;1:1247.
32. Rezvani M, Koren G. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? *Can Fam Physician* 2006;52:721-2.
33. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247-55.
34. FAO, WHO. Vitamin K. In: Nantel G, Tontisirin K, eds. Human mineral and vitamin requirements. Rome: Food and Nutrition Division FAO; 2001:133-50.
35. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 1995;15:399-417.
36. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanou T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:846-52.
37. Shearer MJ, McCarthy PT, Crampton OE, Mattock MB. The assessment of human vitamin K status from tissue measurements. In: Suttie JW, ed. *Current Advances in Vitamin K Research*. New York: Elsevier; 1988:437-52.
38. Kayata S, Kindberg C, Greer FR, Suttie JW. Vitamin K1 and K2 in infant human liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:304-7.
39. Shirahata A, Nakamura T, Ariyoshi N. Vitamin K1 and K2 in contents in blood, stool, and liver tissues of neonates and young infants. In: Suzuki S, Hathaway WE,

Bonnar J, Sutor AH, eds. Perinatal thrombosis and hemostasis. Tokyo: Springer-Verlag; 1991:213-23.

40. Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117-22.
41. Greer FR, Marshall SP, Severson RR, et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1998;79:300-5.
42. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351-9.
43. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTEH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999;81:456-61.
44. Choo KE, Tan KK, Chuah SP, Ariffin WA, Gururaj A. Haemorrhagic disease in newborn and older infants: a study in hospitalized children in Kelantan, Malaysia. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:231-7.
45. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009;23:49-59.
46. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *BMJ* 1991;303:1105-9.
47. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, Eskes T, Motohara K, Monnens L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:884-8.
48. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, et al. Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anticonvulsant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:923-8.
49. Thorp JA, Parriott J, Ferrette-Smith D, Meyer BA, Cohen GR, Johnson J. Antepartum vitamin K and phenobarbital for preventing intraventricular hemorrhage in the premature newborn: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994;83:70-6.
50. von Kries R. Vitamin K prophylaxis--a useful public health measure? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:7-13.
51. Sutherland JM, Glueck HI, Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967;113:524-33.
52. Chaou WT, Chou ML, Eitzman DV. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. *J Pediatr* 1984;105:880-4.
53. Hanawa Y, Maki M, Matsuyama E, et al. The third nationwide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1990;32:51-9.
54. Loughnan P, McDougall PM. The duration of Vitamin K1 efficacy: Is intramuscular vitamin K1 acting as a depot preparation? In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. *Vitamin K in infancy*. Stuttgart, New York: Schattauer; 1995.
55. Sutor AH, Dages N, Niederhoff H. Late form of vitamin K deficiency bleeding in Germany. *Klin Padiatr* 1995;207:89-97.
56. Pietersma-de Bruyn AL, van Haard PM, Beunis MH, Hamulyak K, Kuijpers JC. Vitamin K1 levels and coagulation factors in healthy term newborns till 4 weeks after birth. *Haemostasis* 1990;20:8-14.
57. Widdershoven J, Lambert W, Motohara K, et al. Plasma concentrations of vitamin K1 and PIVKA-II in bottle-fed and breast-fed infants with and without vitamin K prophylaxis at birth. *Eur J Pediatr* 1988;148:139-42.

58. Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, Gunn WG, McEnery G, Barkhan P. The content of phylloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982;112:1105-17.
59. Vitamin K. In: IOM, ed. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academy Press; 2001:162-96.
60. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:95-103.
61. von Kries R, Kreppel S, Becker A, Tangermann R, Göbel U. Acarboxyprothrombin concentration [corrected] after oral prophylactic vitamin K. *Arch Dis Child* 1987;62:938-40.
62. von Kries R, Becker A, Göbel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on acarboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity. *Eur J Pediatr* 1987;146:123-7.
63. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effect of vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *Lancet* 1985;2:242-4.
64. Sharma RK, Marwaha N, Kumar P, Narang A. Effect of oral water soluble vitamin K on PIVKA-II levels in newborns. *Indian Pediatr* 1995;32:863-7.
65. Ulusahin N, Arsan S, Ertogan F. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:295-300.
66. von Kries R, Reifenhauer A, Göbel U, McCarthy P, Shearer MJ, Barkhan P. Late onset haemorrhagic disease of newborn with temporary malabsorption of vitamin K1. *Lancet* 1985;1:1035.
67. Matsuda I, Nishiyama S, Motohara K, Endo F, Ogata T, Futagoishi Y. Late neonatal vitamin K deficiency associated with subclinical liver dysfunction in human milk-fed infants. *J Pediatr* 1989;114:602-5.
68. Elalfy MS, Elagouza IA, Ibrahim FA, AbdElmessieh SK, Gadallah M. Intracranial haemorrhage is linked to late onset vitamin K deficiency in infants aged 2-24 weeks. *Acta Paediatr* 2014;103:e273-6.
69. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;305:341-6.
70. 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;89:1228-31.
71. Roman E, Fear NT, Ansell 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.
72. Flood VH, Galderisi FC, Lowas SR, Kendrick A, Boshkov LK. Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatric blood & cancer* 2008;50:1075-7.
73. Sutor AH, Kuenzer W. Time interval between vitamin K administration and effective hemostasis. In: Suzuki S, Hathaway WE, Bonnar J, Sutor AH, eds. Perinatal thrombosis and hemostasis. Tokyo: Springer Verlag; 1991.
74. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 ed: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014.
75. Bühner C, Genzel-Boroviczeny O, Jochum F, et al. Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen. Empfehlungen der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:351-3.

76. 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.
77. 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;156:126-30.
78. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health* 2011;47:460-4.
79. 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;98:41-7.
80. Ciantelli M, Bartalena L, Bernardini M, et al. Late vitamin K deficiency bleeding after intramuscular prophylaxis at birth: a case report. *J Perinatol* 2009;29:168-9.
81. Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P. Vitamin K deficiency bleeding in Thailand: a 32-year history. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:649-54.
82. Ozdemir MA, Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patisroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2012;28:247-51.
83. von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S183-6.
84. Schubiger G, Berger TM, Weber R, Bänziger O, Laubscher B, Swiss Paediatric Surveillance U. 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.
85. 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:F109-12.
86. von Kries R, Heinrich B, Hermann M. [German paediatric surveillance unit (ESPED)] Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). *Monatsschr Kinderheilkd* 2002;149:1191-7.
87. Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, Swiss Paediatric Surveillance U. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2013;172:357-60.
88. 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.
89. Vitamin K. In: *Pediatric Formula Committee*, ed. *BNF for children*. London: Pharmaceutical Press and PCPCH Publications; 2013:chapter 9.96 pages 486-7.
90. *Pediatric Formulary Committee*. *BNF for Children* (online). London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and PCPCH Publications; 2014.
91. Routine postnatal care of women and their babies. NICE clinical guideline 37 2006. (Accessed 7th of Feb, 2015, at <http://www.nice.org.uk/guidance/cg37/evidence/cg37-postnatal-care-full-guideline3>.)

92. de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM, et al. [New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A936.
93. 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;167:165-9.
94. 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. Danish National Board of Health, 2010. (Accessed 7th of Feb, 2015, at http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Off_Medd/official_meddelelse_k_vitamin1.pdf.)
95. Sundhedsstyrelsens vejledning til sundhedspersonale vedrørende vitamin- og jerntilskud til børn. Danish National board of health, 2010. (Accessed 7th of Feb., 2015, at http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2010/cff/jern/vejledning_jern_og_vitaminer.pdf.)
96. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:802-5.
97. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phyloquinone (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:F113-8.
98. Cornelissen EA, Kollee LA, van Lith TG, Motohara K, Monnens LA. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:301-5.
99. Hansen KN, Ebbesen F. Neonatal vitamin K prophylaxis in Denmark: three years' experience with oral administration during the first three months of life compared with one oral administration at birth. *Acta Paediatr* 1996;85:1137-9.
100. van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121:e857-63.
101. Vitamin K (chapter 9.96 pages 486-7) in Paediatric Formulary Committee. . BNF for Children [2013-2014]. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications; [2013]; 2013-2014.
102. Committee PF. BNF for Children (online). London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications; 2013.
103. Schubiger G, Laubscher B, Banziger O. Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen: Neue Empfehlungen. *Schweizerische Ärztezeitung* 2003;84:673-6.
104. Hauer AC, Haiden N, Male C, et al. Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen - Upsate 2013. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162:64-7.
105. Centers for Disease C, Prevention. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis--Tennessee, 2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2013;62:901-2.
106. Amedee-Manesme O, Lambert WE, Alagille D, De Leenheer AP. Pharmacokinetics and safety of a new solution of vitamin K1(20) in children with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:160-5.
107. Raith W, Fauler G, Pichler G, Muntean W. Plasma concentrations after intravenous administration of phyloquinone (vitamin K(1)) in preterm and sick neonates. *Thrombosis research* 2000;99:467-72.
108. Clarke P. Vitamin K prophylaxis for preterm infants. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:17-20.

109. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006;118:e1657-66.

110. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook*. 6 ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009:79-112.

11. Verfahren zur Konsensbildung

Erarbeitet von Walter Mihatsch (GNPI, DGKJ) federführend, Axel Heep (GNPI), Frank Pohlandt (GNPI), Susanne Steppat (DHV), Sven Kehl (DGGG), Uwe Schneider (DGPM) und Burkhard Lawrenz (BVKJ)

Konsentiert in 4 Runden einer Delphi-Konferenz (32 Teilnehmer, einberufen vom Vorstand der GNPI) mit 20 Ja-Stimmen in der 4. Runde, bei 1 Nein-Stimme und 1 ungültigen Stimme.

Verabschiedet vom Vorstand der GNPI (09.03.2016) und Zustimmung der Vorstände der

DGGG

DGKJ (9.2.2016)

DGPM

DHV (5.1.2016)

BVKJ (12.1.2016)

Erstellungsdatum: 03/2016

Nächste Überprüfung geplant: 03/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**