

0614 NL

71

S273

MEDISCH-BIOLOGISCHE-SECTIE

Een onderzoek naar de invloed van 2 mg vitamine K₁ bij vroeggeborenen *)

door J. I. de Bruijne **) en A. R. Bloemena ***)

UDC 519.2 : 612.392.01

S u m m a r y

An investigation on the influence of a dosage of 2 mg vitamin K₁ in premature infants

An investigation is described, which was designed to answer two questions: 1) whether a dosage of 2 mg vitamin K₁ applied to premature infants is sufficient to warrant a rapid decrease of the prothrombintime during the first days of life, and 2) whether the dosage is innocuous with regard to the bilirubin content of the blood and the possibility of nuclear jaundice.

Onder de vele problemen, die zich bij de behandeling van te vroeg geboren kinderen voordoen, zijn er twee die een zekere samenhang vertonen, nl. de neiging tot het optreden van bloedingen in de eerste levensdagen en voorts het optreden van geelzucht, de zgn. icterus van de vroeggeborenen. Beide verschijnselen zijn ook kenmerkend voor het voldragen pasgeboren kind, maar ze zijn bij te vroeg geboren kinderen sterker uitgesproken. De verhoogde neiging tot het optreden van bloedingen bij de pasgeborenen ontstaat waarschijnlijk zowel tengevolge van het onvermogen van de lever van de pasgeborenen om bepaalde stoffen in voldoende hoeveelheid te maken, die bij de stolling van het bloed een rol spelen, als ook tengevolge van een tekort aan het zgn. stollingsvitamine, het vitamine K. Met behulp van dit vitamine K bouwt de lever bepaalde bloedstollingsfactoren, nl. het prothrombine en het proconvertine op. Mogelijk speelt daarnaast ook nog een rol een grotere broosheid van de bloedvatwand bij pasgeborenen dan bij oudere kinderen.

Men kan een tekort aan deze bloedstollingsfactoren op de eenvoudigste wijze aantonen door de bepaling van de zgn. prothrombinetijd. Hierbij wordt bloed tijdens het afnemen onstolbaar gehouden door de calcium-ionen te onttrekken door toevoeging van natriumcitraat. Brengt men vervolgens een kleine hoeveelheid van dit onstolbaar gemaakte bloed tezamen met een stof, die thromboplastine genoemd wordt en die in vele weefsels voorkomt, en

*) Voordracht, gehouden op de Statistische Dag 1960.

**) Verloskundige kliniek en Kinderkliniek van de Universiteit van Amsterdam.

***) Statistische Afdeling, Mathematisch Centrum, Amsterdam (rapport S 273).

voegt daarna wederom calcium toe, dan hangt het in hoofdzaak van het gehalte aan prothrombine en proconvertine in het te onderzoeken bloed af hoe snel de stolling van het bloed optreedt. Met een stopwatch wordt deze prothrombinetijd in seconden afgelezen. Het is gebleken dat de prothrombinetijd op de tweede en derde levensdag van het kind langer is dan bij de geboorte en voorts is aangetoond dat vitamine K direct na de geboorte toegediend, deze zgn. physiologische verlenging van de prothrombinetijd kan tegengaan.

Men heeft dan ook algemeen de veronderstelling aanvaard dat vlak na de geboorte van het kind een tekort aan vitamine K optreedt. De oorzaak hiervan zoekt men in het feit dat in de darm van de pasgeborene, waarin zich in de eerste dagen nog weinig voedsel bevindt en de darmbacteriën zich pas na enige uren gaan vestigen, nog onvoldoende vitamine K wordt gevormd. Hierdoor kan de lever van de pasgeborene niet voldoende prothrombine vormen. Ondanks deze neiging tot het optreden van bloedingen, die bij alle gezonde pasgeborenen bestaat, treden ernstige bloedingen bij pasgeborenen niet frequent op. Men is er daarom nooit algemeen toe overgegaan aan iedere gezonde pasgeborene vitamine K toe te dienen. Het is echter wel de gewoonte geworden alle *vroeggeborenen* vitamine K te geven. Nu is het merkwaardig, dat de eerste onderzoeken over het effect van toediening van vitamine K aan pasgeborenen, zoals door Sells in 1941, Hardwicke in 1944, werden verricht, aantoonde dat zeer lage doseringen van de toen gebruikte synthetische vitamine K-preparaten voldoende waren om de daling van het prothrombine-gehalte van het kind te voorkomen. Deze doseringen lagen in de orde van 2—5 μ .gram. Toch is men in de meeste landen er toe overgegaan veel hogere doseringen te gebruiken, nl. in de orde van 10 tot 50 mg, in de veronderstelling dat deze hoge doseringen van het vitamine K niet schadelijk voor het organisme konden zijn. Het is dan ook nog slechts ongeveer twee jaren geleden dat hier te lande het vitamine K alleen in ampullen van 10 mg per m.l. en in tabletten van 10 mg te verkrijgen was en pas nu zijn er op speciaal verzoek ampullen van 1 mg in de handel.

Dat het vitamine K in hoge doseringen niet onschadelijk is, is bij bestudering van een geheel ander gebied gebleken. Ik noemde U reeds de geelzucht van de pasgeborene en ook hier weer toont de vroeggeborene dit verschijnsel in versterkte mate. Over de oorzaak hiervan is men het lange tijd niet eens geweest, maar het is wel gebleken dat de lever van de pasgeborene nog niet in staat is de bilirubine, ontstaan door de normale afbraak van het bloed, op normale wijze uit te scheiden.

In ieder geval zullen factoren, die tot een sterkere afbraak van bloed leiden, ook tot een verhoogde bloedspiegel van het bilirubine aanleiding geven. Nu is het de laatste jaren gebleken, dat bilirubinegehalten boven 20 mg% beslist

niet ongevaarlijk zijn. Bij vroeggeborenen, die op de 5de—8ste dag stierven, en die zeer geel geweest waren, werden afwijkingen in de hersenen gevonden in de vorm van gele verkleuringen van vele zenuwkernen. Deze gele kleurstof werd herkend als bilirubine. Eenzelfde verschijnsel, dat men kernicterus noemde, kende men bij kinderen, die na de geboorte snel geel werden als gevolg van een onverenigbaarheid van de bloedgroepen van moeder en kind, maar bij de betreffende vroeggeborenen was er geen sprake van een dergelijk bloedgroepantagonisme. Deze kinderen vertoonden tijdens hun leven reeds de typische verschijnselen van kernicterus. Meestal overlijden zij; indien zij in leven blijven tonen zij veelal ernstige storingen in de motoriek, zijn vaak doof, en blijven in geestelijke ontwikkeling achter.

Terwijl alle gezonde pasgeborenen tussen de 2e en 5e levensdag een wat verhoogd gehalte aan bilirubine hebben, bereikt de bloedspiegel van het bilirubine bij deze kinderen nooit de grenswaarde boven welke het gevaar voor hersenbeschadiging begint. Bij vroeggeborenen echter is de uitscheidingsfunctie van de lever nog zo onvoldoende, dat bij deze kinderen het gevaar dat de bilirubinespiegel van het bloed de 20 mg% overschrijdt, wel bestaat. Dit gevaar is nog groter, indien nog andere factoren, zoals bijv. zuurstoftekort, de levercellen in hun functie belemmeren en ook indien er factoren aanwezig zijn, die de afbraak van bloed bevorderen. Het is nu de laatste jaren gebleken dat het vitamine K, indien het in hoge doseringen wordt toegediend, leidt tot een versterkte afbraak van bloed en het geeft daardoor ook aanleiding tot het vóórkomen van hogere bloedspiegels van het bilirubine. Dit betekent dus een verhoogde kans tot het optreden van kernicterus.

Ook in de Vrouwenkliniek en in de Kinderkliniek te Amsterdam zijn dergelijke gevallen waargenomen van kernicterus bij vroeggeborenen en er werd naar aanleiding van de berichten uit de literatuur reeds eind 1955 toe overgegaan belangrijk minder vitamine K te geven dan voorheen en in 1957 tot een dosis van 1 mg. Nu men de laatste jaren meer algemeen is overgegaan tot het geven van lagere doseringen vitamine K, in de orde van 1 tot 2½ mg, deed zich enerzijds de vraag voor of deze lage doseringen nog tot een versterkte hyperbilirubinaemie aanleiding gaven, m.a.w. onschuldig waren voor de pasgeborene. Anderzijds was het de vraag of deze lage dosering, zoals dus eigenlijk al in 1941 was aangegeven, nog wel een gunstige invloed op de prothrombinetijd van de pasgeborenen had.

Tussen april en oktober 1958 werd in de Verloskundige kliniek en in de Kinderkliniek van de Universiteit van Amsterdam getracht dit na te gaan bij een aantal gezonde kinderen met een geboortegewicht tussen 1700 en 2500 gram. Uitgesloten van het onderzoek werden kinderen, wier algemene toestand het onderzoek niet toeliet, met name voor de allerkleinste vroeggeborenen werd

het onderzoek te vermoeiend geacht en voorts bij kinderen bij wie een versterkte bloedafbraak om andere redenen kon worden verwacht. De kinderen kregen om en om vitamine K₁ en niets toegediend. Het vitamine K (Konakion) werd ons welwillend ter beschikking gesteld door de firma Hoffmann-La Roche te Basel.

Het vitamine K₁ werd vlak na de geboorte in een dosering van 2 mg intramusculair ingespoten. Gedurende de eerste, derde en zesde levensdag werd door middel van een hieprijk capillairbloed verkregen en hierin werd het totale bilirubinegehalte en de prothrombinetijd bepaald, resp. volgens de methode van Hsia, Hsia en Gellis en volgens de zgn. one-stage method van Quick.

Bij het bestuderen van de waarnemingen is allereerst nagegaan of de indeling van de kinderen in twee groepen zo is geschied, dat de beide groepen niet systematisch verschillen ten aanzien van een aantal factoren, die wel van invloed zijn op de resultaten, maar waarmee in het onderzoek niet expliciet rekening gehouden kan worden. Zo werden o.a. de volgende factoren bestudeerd:

1. geboortegewicht
2. bilirubinegehalte op de eerste dag
3. de tijd tussen de geboorte en afname van het bloed op de eerste dag
4. prothrombinetijd op de eerste dag.

In tabel I zijn de gemiddelden vermeld met tussen haakjes het aantal waarnemingen, waarop dit gemiddelde is gebaseerd.

TABEL I
Gemiddelden van waarnemingen op de eerste dag

	geen vitamine K	wel vitamine K
geboortegewicht	2249 g (28)	2188 g (25)
bilirubinegehalte op eerste dag	3,2 mg% (25)	2,9 mg% (23)
tijd tot afname eerste bloed	12,0 uur (26)	10,4 uur (24)
prothrombinetijd eerste dag	21,5 sec (28)	18,5 sec (25)

Uit tabel I blijkt bijv. dat het gemiddelde geboortegewicht niet precies gelijk is voor beide groepen van kinderen. De vraag rijst nu of dit verschil uitsluitend veroorzaakt is door toevallige omstandigheden, of dat ook moet worden aangenomen, dat systematische invloeden aanwezig geweest zijn. Men kan een antwoord op deze vraag krijgen door een statistische toets toe te passen. Men stelt dan een zgn. nulhypothese, inhoudende dat er geen verschil is tussen de werkelijke geboortegewichten, en berekent vervolgens de kans, (de „overschrijdingskans”) door toevallige omstandigheden een evengrote of

grotere afwijking van de nulhypothese te vinden, als uit de waarnemingen blijkt. Is deze kans $< 0,05$, dan zegt men vaak dat het resultaat significant is. Als $k = 0,05$ zal een dergelijke uitspraak nu in ongeveer 1 op de 20 gevallen onjuist zijn: men concludeert tot het bestaan van een verschil, terwijl er in werkelijkheid geen verschil bestaat. Is $k = 0,05$, dan verdient het voorkeur te spreken van het bestaan van een aanwijzing dat er een systematisch verschil aanwezig is.

Op de details van de toetsen zal hier niet worden ingegaan. Wij zullen aangeven welke toets is toegepast, waar deze in de literatuur beschreven is, en welke overschrijdingskans gevonden werd.

De toets, die is toegepast om na te gaan of de aselectering inderdaad het gewenste resultaat heeft gehad is de twee-steekproeventoets van *W i l c o x o n* (zie bijv. *C o n s t a n c e v a n E e d e n* en *Chr. L. R ü m k e*, 1958). De gevonden overschrijdingskansen zijn resp. 0,37, 0,07, 0,29 en 0,48, zodat er geen enkele reden is aan te nemen dat de gebruikte methode van indelen tot systematische onjuistheden heeft geleid.

Een andere kwestie is, dat een klein verschil tussen de gemiddelde prothrombinetijd op de eerste dag van de twee groepen pasgeborenen van veel invloed kan zijn op de uitkomst, ook al is het verschil in gemiddelde, statistisch gezien, weinig belangrijk. Indien, zoals hier, de groep van de vroeggeborenen, die vitamine K kregen, een lager gemiddelde van de prothrombinetijd heeft op de eerste dag dan de andere groep, mag verwacht worden dat als vitamine K geen invloed heeft, de kinderen die vitamine gehad hebben gemiddeld iets eerder het normale niveau van de prothrombinetijd zullen bereiken. Teneinde een dergelijk schijneffect uit te sluiten, zijn de waarnemingen van de prothrombinetijden in drie groepen gesplitst met als criterium de prothrombinetijd op de eerste dag. Binnen ieder van deze groepen is toen de invloed van vitamine K bestudeerd.

Wat het bilirubinegehalte van het bloed betreft zijn de resultaten verkregen, die in tabel II zijn samengevat.

TABEL II

Serum bilirubine bij kinderen met geboortegewicht 1700—2500 gram

levensdag	2 mg vitamine K ₁			Geen vitamine K		
	gemiddelde	laagste en hoogste waarden	aantal waarnemingen	gemiddelde	laagste en hoogste waarden	aantal waarnemingen
1ste	3,0	0,4—6,8	22	3,2	0,6—5,9	25
3de	8,3	0,9—16,2	23	8,1	0,8—14,0	27
6de	7,5	0,9—16,1	22	7,4	0,8—15,3	26

De twee groepen van waarnemingen van het bilirubinegehalte op de zesde dag zijn vergeleken met behulp van de toets van Wilcoxon. De eenzijdige overschrijdingskans bedroeg hier 0,59.

Ook zijn voor ieder kind de toenamen van het bilirubinegehalte tussen eerste en derde dag, eerste en zesde dag, en derde en zesde dag berekend en deze toenamen zijn vergeleken met de toets van Wilcoxon. Uiteraard zijn deze toetsen sterk afhankelijk; men dient hiermee dus zeker rekening te houden bij de interpretatie van de resultaten. De gevonden eenzijdige overschrijdingskansen zijn resp. 0,24, 0,41 en 0,61. Hieruit blijkt wel dat er geen enkele reden is de conclusie te trekken, dat het bilirubinegehalte beïnvloed wordt door het vitamine K. Om aan te geven wat deze conclusie inhoudt kan men stellen: indien bij de waarnemingen van het bilirubinegehalte van kinderen, die vitamine K kregen, op de derde dag 1,3 en op de zesde dag 1,7 wordt opgeteld, dan pas zou men van een *zwakke* aanwijzing kunnen spreken, dat de stijging van het bilirubinegehalte tussen eerste en derde dag, resp. tussen eerste en zesde dag groter is.

De beoordeling van de mogelijke invloed van het vitamine K₁ op de prothrombinetijd is moeilijker, niet alleen omdat er een grotere variatie van de waarden op de eerste levensdag gevonden werd, maar ook omdat de bepaling van de prothrombinetijd altijd moet geschieden tegen de achtergrond van een controle-waarde van een gezonde volwassene.

Zo spreekt men bijv. van 18—18½ sec. bij een duplobepaling met een controle van 14—14½ sec. Deze controle-waarden verschillen een weinig van dag tot dag, aangezien men met organische stoffen werkt. Uit het statistische onderzoek naar de variabiliteit in de controlewaarden bleek dat men niet van een verlengde prothrombinetijd mocht spreken, indien het verschil tussen de gevonden waarde en de controlewaarde minder dan 2 seconden bedroeg. Men kan dus nu het aantal kinderen vergelijken dat wel of geen vitamine K kreeg toegediend en op de eerste, derde en zesde dag een normale, niet-verlengde, prothrombinetijd vertoonde.

groep I: kinderen met een normale of licht verlengde prothrombinetijd, d.w.z. prothrombinetijd eerste dag < controle waarde + 5 sec.

groep II: kinderen met een matig verlengde prothrombinetijd, d.w.z. prothrombinetijd eerste dag ≥ controle + 5 sec, maar < controle + 10 sec.

groep III: kinderen met een sterk verlengde prothrombinetijd, d.w.z. prothrombinetijd eerste dag ≥ controle + 10 sec.

De waarnemingen zijn op deze wijze ingedeeld in tabel III.

TABEL III

Daling van de prothrombinetijd tot normale waarde

geen vitamine K	normaal op derde dag	normaal na derde, maar voor of op zesde dag	normaal na zesde dag
groep I	2	4	8
groep II	0	2	6
groep III	0	2	4
totaal 28 kinderen	2	8	18

wel vitamine K	normaal op derde dag	normaal na derde, maar voor of op zesde dag	normaal na zesde dag
groep I	16	0	0
groep II	2	3	0
groep III	1	0	2
totaal 24 kinderen	19	3	2

Het is in een oogopslag duidelijk dat het vitamine K₁ in deze dosering het normaal worden van de prothrombinetijd bevordert, wanneer wij zien dat in de groep der kinderen, die geen vitamine K kreeg slechts 2 van de 28 een normale waarde had op de derde levensdag en van die kinderen, die wel vitamine K kregen 19 van de 24.

Toch laat deze onderverdeling van groepen nog iets anders zien, nl. dat bij de kinderen met een sterk verlengde prothrombinetijd op de eerste levensdag de invloed van het vitamine K niet beduidend is en dit zijn eigenlijk de kinderen bij wie het normaal worden van de prothrombinetijd het meest wenselijk was.

De conclusies, uit dit onderzoek getrokken, zijn dus dat de toediening van 2 mg. vitamine K₁ geen gevaren in zich bergt voor de vroeggeborenen met het oog op het optreden van kernicterus; daarnaast bevordert deze dosering de normalisering van de prothrombinetijd en verkleint daarmee de kans op het optreden van bloedingen bij deze kinderen.

Tot slot nog enige opmerkingen. Tijdens de periode van het onderzoek hebben zich bij geen der kinderen tekenen van kernicterus voorgedaan en evenmin werden ernstige bloedingen gezien. Het spreekt wel vanzelf dat er bij de geringste aanwijzingen van een deze ernstige verschijnselen ingegrepen zou zijn.

Als medicus moet men zich steeds afvragen of men met een bepaalde opstelling van een onderzoek de patient nadeel zou kunnen berokkenen. Een om en om onderzoek als dit was dan ook alleen maar mogelijk, omdat men tevoren al een globale indruk van de onschuld der lage doseringen vitamine K,

wat betreft de invloed op het bilirubinegehalte had gekregen en deze indruk was versterkt door enkele mededelingen uit de literatuur, voor de aanvang van het onderzoek verschenen.

Doorgaans zal de medicus in een moeilijker parket verkeren dan in het hier beschreven geval, omdat, wanneer hij eenmaal denkt dat één behandeling de voorkeur verdient boven de andere, hij niet meer gerechtigd is die andere behandeling toe te passen. Dit is ook de reden dat geen vergelijkend onderzoek is verricht tussen lage en hoge doseringen vitamine K₁. Voor ons was het voldoende om na te gaan of de lage dosering inderdaad zo onschuldig was als men aannam, met behoud van de gunstige werking op de prothrombinetijd.

Literatuur

Constance van Eeden and Chr. L. Rümke, (1958): Wilcoxon's two-sample test, *Statistica Neerlandica*, **12**, 275.