
Vitamine K tekort: risicofactor bij longfibrose?

Diffuse ofwel interstitiële longaandoeningen (ILD) kunnen met verschillende stadia van fibrose gepaard gaan. De oorzaak van deze groep ziektebeelden is veelal nog onbekend. Bij de meeste aandoeningen worden een genetische basis, omgevingsfactoren en bepaalde triggers genoemd als mogelijke risicofactoren. Er zijn verschillende studies verricht die een associatie aantonen tussen genetische polymorfismes, of de aanwezigheid van bepaalde variant allelen, en het voorkomen en/of de progressie van ILD van onbekende oorsprong.

DOOR: PROF. DR. MARJOLEIN DRENT

Longfibrose is na sarcoïdose één van de meest voorkomende interstitiële longziekten. Het precieze aantal mensen dat jaarlijks door longfibrose getroffen wordt, is onbekend. Hoewel longfibrose op iedere leeftijd kan voorkomen, treedt de aandoening vooral op bij personen van middelbare en hogere leeftijd. Er zijn vele vormen van longfibrose, de oorzaken lopen uiteen. Er bestaan ook familiale vormen van longfibrose, deze kunnen zich ook op jongere leeftijd presenteren.¹

De presentatie wordt mede bepaald door omstandigheden, blootstellingen en aanleg. Het ontstaan van longfibrose kan te maken hebben blootstelling aan allerlei schadelijke stoffen tijdens het werk of bij het uitvoeren van bepaalde hobby's, of het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Beroepen waarbij de werknemers worden blootgesteld aan stoffen als metalen, vezels (bijvoorbeeld asbest, steenwol en glasvezels) of

steenstof (silica), kunnen, in sommige gevallen, bij hen tot longfibrose leiden. Het inademen van deze stoffen kan beschadiging van het longweefsel veroorzaken, vooral van de kleine luchtwegen en alveoli, en daardoor uiteindelijk leiden tot fibrosevorming. Ook arbeiders in de agrarische sector kunnen een dergelijke aandoening krijgen. Organische stoffen, zoals bepaalde schimmels uit vochtig hooi, kunnen een soort allergische reactie in de longen veroorzaken. Deze reactie wordt boerenlong genoemd en kan, indien de blootstelling voortduurt, uiteindelijk ook tot longfibrose leiden. Deze ziekten, extrinsieke allergische alveolitis (EAA) of de hypersensitivity pneumonitis (HP), worden meestal genoemd naar de (beroeps)groep waarbij ze veel voorkomen, zoals de duivenmelkers- en champignonkwekerslong. Daarnaast kunnen ook infectieuze pathogenen, zoals bacteriën en schimmels een rol spelen in het pathofysiologische proces van longfibrose. Stoornissen van het afweersysteem, waaronder bindweefselaandoeningen, kunnen als begeleidend verschijnsel ook longfibrose vertonen. De belangrijkste gegeneraliseerde bindweefselziekten zijn



Marjolein Drent is hoogleraar interstitiële longziekten (ILD), afdeling Farmacologie en Toxicologie, FHML, Universiteit Maastricht, en als longarts verbonden aan het ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, locatie Nieuwegein. Haar oratie was getiteld: 'Adembenemende contacten'. Zij begeleidt onderzoekers, verzorgt onderwijs, is betrokken bij allerlei (internationale) organisaties en patiëntenverenigingen en auteur van meer dan 300 wetenschappelijke publicaties. Ze is de oprichter en voorzitter van de ild care foundation. email: m.drent@antoniusziekenhuis.nl.

reumatoïde artritis, systemische sclerose, dermatomyositis, polymyositis, 'mixed connective tissue disease' (MCTD), de ziekte van Sjögren en systemische lupus erythematoses (SLE). Deze ziekten komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. In de meeste gevallen verloopt de fibrose bij dergelijke systeemaandoeningen minder ernstig.

Veelal blijft de oorzaak echter onbekend, dan spreekt men van idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Het klinisch beloop van IPF is erg wisselend, veel patiënten blijven ogenschijnlijk stabiel voor langere tijd, zelfs zonder gerichte therapie, terwijl anderen een snelle achteruitgang vertonen. Maar veelal is het een ernstige, chronische, progressieve en meestal levensbekortende aandoening. Bij sommige patiënten wisselen periodes van stabiliteit zich af met acute respiratoire verslechtering, ook wel acute exacerbatie IPF genoemd. De eerste beschrijving van longfibrose zonder aanwijsbare oorzaak dateert uit 1935 op naam van Hamman en Rich. Zij beschreven voor het eerst het optreden van een snel progressieve vorm van longfibrose bij vier patiënten. Het destijds beschreven syndroom van Hamman-Rich wordt nu onderscheiden van IPF en wordt tegenwoordig acute interstitiële pneumonie (AIP) van onbekende oorzaak genoemd.²

Acute verslechtering: diffuus alveolaire hemorragie

Een acute exacerbatie van IPF toont histopathologisch kenmerken van diffuse alveolaire damage (DAD) of hemorragie (DAH), vermoedelijk door een acuut beschadigende trigger.^{2,3} Een DAH beeld kan worden

versterkt door een vitamine K tekort.⁴ Een vitamine K tekort komt voor bij zo'n 40 % van de Nederlandse en Vlaamse bevolking.⁵ Op dit moment is de meest betrouwbare methode het meten van inactief MGP (dp-ucMGP). Aangevoerd is dat de vitamine K status op deze manier gemeten voor 40% van de bevolking zo laag is dat dit klinische consequenties heeft, zoals verhoogd risico op hart- en vaatziekten en verlaagde levensverwachting.^{6,7} Er zijn verschillende omstandigheden die het risico op een klinisch relevant tekort versterken, waaronder het gebruik van orale antistolling of antibiotica, naast verminderde intake in darmen door allerlei oorzaken. Acute exacerbaties hebben een hoge mortaliteit. Opvallend is dat acute verslechtering bijna altijd gepaard gaat met een DAH beeld.^{2,3} Recent vonden Noth en collega's bovendien dat warfarines geen voordeel opleverden voor patiënten en met IPF en dat het gebruik zelfs schadelijk kon zijn en de mortaliteit verhoogde. Zij raadden dan ook af om preventief antistolling te geven aan IPF patiënten.⁸

Polymorfismes in het cytochroom P450 (CYP) systeem en andere systemen kunnen aanleiding geven tot onbegrepen reacties op medicatie, bijwerkingen of zelfs toxische reacties. In een studie van onze groep werd aangetoond dat DAH onder meer als complicatie van orale antistollingstherapie kan optreden.⁹ De hypothese was dat dit geassocieerd zou kunnen zijn met een polymorfisme in het vitamine K epoxide reductase complex1 (VKORC1) gen en de aanwezigheid van variant allelen in het CYP2C9 gen en, in het geval van

acenocoumarol-gebruik ook met CYP2C19 varianten. Bij de aanwezigheid van zo'n variant is het enzym verminderd werkzaam of, in het geval van VKORC1, gevoeliger voor coumarines. Retrospectief werden patiënten, die coumarines gebruikten en tenminste één DAH episode hadden doorgemaakt, over een periode van zeven jaar verzameld. Bij 62 van de 63 bestudeerde patiënten was er of een VKORC1, of een CYP2C9 variant allel, of beiden aanwezig. Hieruit werd geconcludeerd dat het zinvol is om voorafgaand aan de behandeling met orale antistolling te genotyperen om met deze informatie zoveel mogelijk het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder DAH, trachten te beperken.⁹ Om een veiligere en meer persoonlijke antistollingstherapie te garanderen wordt deze werkwijze reeds aanbevolen door de Amerikaanse federale Food and Drug Administration (FDA). Bovendien blijkt met de toevoeging van vitamine K het relatief ontstane vitamine K tekort te worden opgeheven wat weer leidt tot een veel stabielere International Normalized Ratio (INR) zonder uitschieters, met minder frequente noodzakelijke controles en uiteindelijk dus ook minder bloedingscomplicaties. Deze categorie patiënten lopen een nog hoger risico tijdens gebruik van antibiotica in verband met infecties aangezien er dan minder vitamine K via de darmen wordt opgenomen. De nieuwe generatie orale anticoagulantia, de directe protrombine en Xa remmers (NOACs) werken op een andere manier. Antistolling wordt hier bereikt zonder de vitamine K status te beïnvloeden. Dat neemt niet weg dat bij gebruik van deze middelen patiënten via verminderde recycling van vitamine K toch in de problemen kunnen komen zonder extra vitamine K inname.¹⁰

Vervolgens speculeerden we over de mogelijkheid dat het optreden van episodes van DAH ook een rol kan spelen bij het ontstaan van fibrotiserende interstitiële pneumonieën (IPs), waaronder idiopatische pulmonaire fibrose (IPF) en nonspecifieke interstitiële pneumonie

(NSIP). In de pathofysiologie van idiopatische interstitiële pneumonieën (IIPs) wordt oxidatieve schade van het longweefsel als een mogelijke trigger genoemd. DAH veroorzaakt een enorme oxidatieve stress en zou dus het ontstaan van fibrose in de long kunnen triggeren, mede veroorzaken of versterken. In een groep van 65 patiënten die minstens één bevestigde episode van DAH hadden doorgemaakt werd deze veronderstelling vervolgens getoetst.¹¹ Van deze 65 patiënten bleken er uiteindelijk 31 (48%) een fibroserende IP te hebben ontwikkeld binnen 3 jaar nadat de DAH diagnose bevestigd was. Van de uiteindelijk groep overleden er 41 (63%) binnen $3,0 \pm 0,9$ (range 1,3-4,7) jaar na de diagnose DAH. Tweeëntwintig van de overledenen (54%) bleken uiteindelijk een fibroserende IP ontwikkeld te hebben. Concluderend kan dus gesteld worden dat bijna de helft van een groep DAH patiënten een fibroserende IP ontwikkelden en de hypothese dat DAH een mogelijke oorzaak of trigger van deze aandoening is, wordt hiermee aannemelijk gemaakt.¹¹

In een cohort longfibrosepatiënten viel op dat een belangrijk percentage longfibrose ontwikkelden, nadat er gestart was met anti-coagulantia i.v.m. cardiovasculair lijden. Verder onderzoek wees uit dat deze groep patiënten frequenter polymorfismes had. Ook bleek dat er in deze groep regelmatig sprake was geweest van een ontregeling van de INR. Deze groep patiënten werden frequenter gecontroleerd en moesten ook vaker de dosering aanpassen.¹¹ In een studie van Kreuter et al. werd beschreven dat het gebruik van orale anticoagulantia een ongunstig effect bleek te hebben op de prognose van IPF patiënten.¹²

Rol van vitamine K

Therapeutische mogelijkheden voor fibrotische longprocessen zijn beperkt. De beschikbare antifibrotische middelen voor IPF remmen de progressie af, maar

kunnen de fibrose niet herstellen.¹³ Voor veel andere fibrotische longprocessen is nog geen adequate therapie. Er wordt groot belang gehecht aan ondersteunende therapie of wel 'supportive care'. Zo wordt het gebruik van adequate maagzuurremmers, goede infectiepreventie - waaronder pneumococcon vaccinatie - en het gebruik van anti-oxidanten zinvol geacht. Het belang van vitamine K voor de preventie van weefseldegeneratie door verstijving en afbraak van collageen en elastine, en de preventie van ectopische verkalkingen, wordt steeds duidelijker. Helaas is een mogelijke positieve bijdrage van vitamine K bij het afremmen van de progressie van longfibrose tot op heden onvoldoende onderzocht. Het lijkt echter raadzaam om de vitamine K status en relevante polymorfismen van patiënten met IPF (waar in de pathogenese verhoogde kwetsbaarheid van het alveolair epitheel een cruciale rol speelt) te meten en dieet adviezen te geven gericht op verbetering van de vitamine K status.

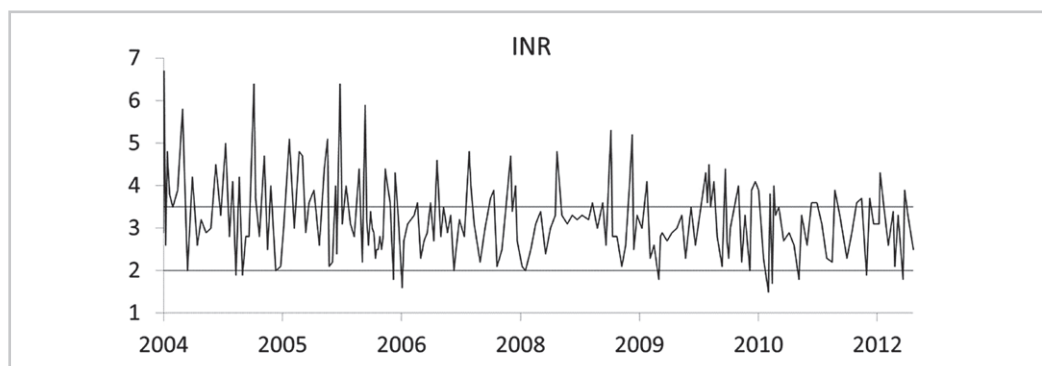
Vitamine K zou, denkend vanuit de pathofysiologie en onderliggende mechanismes, een mooie aanvulling zijn, niet alleen ter voorkoming van episodes van DAH maar ook vanwege de antioxidante werking.¹⁴⁻¹⁷ Het kan veilig worden gegeven ook in geval van antistolling gebruik

mits dat goed met alle betrokken partijen en behandelaars wordt afgestemd.^{10, 18,19}

Om DAH of in ieder geval de gevolgen ervan zoveel mogelijk te voorkomen zou er dus overwogen moeten worden om bij het gebruik van antistolling (coumarines) te testen op CYP2C9, CYP2C19 en VKORC1. Coumarines komen ook voor in andere vormen en zijn bijvoorbeeld in hoge concentraties aanwezig in sommige voedingsmiddelen, zoals kaneel (dus ook stroopwafels, ontbijtkoek, appeltaart en bijvoorbeeld pepernoten), aardbeien, kersen, abrikozen, zoethout/drop en rode klaver. Daarnaast kan er ook een relatief vitamine K tekort ontstaan waardoor de vitamine K cyclus verstoord kan raken en het risico op het ontwikkelen van DAH groter wordt. Dit relatieve tekort kan bijvoorbeeld ontstaan door verminderde opname in de darmen door antibiotica gebruik of minder intake via de voeding.

Voorbeelden uit de praktijk

Een 68-jarige vrouw met een Hodgkin lymfoom (nodulair scleroserend, stadium IV B) werd behandeld met ABVD (Doxorubicine, A; Bleomycine; Vinblastine; Dacarbazine) kuren. Na zes kuren was op een controle



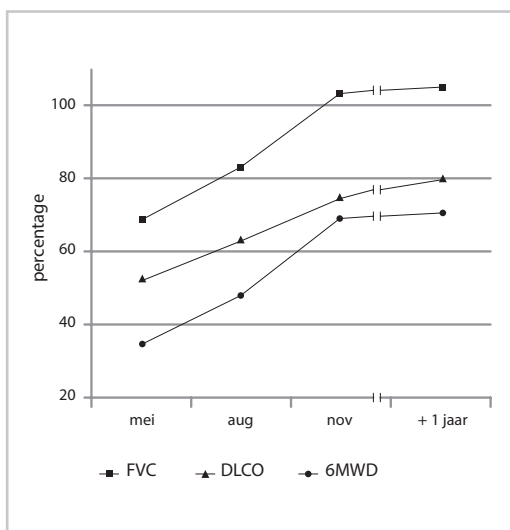
Figuur 1. Voorbeeld van het International Normalized Ratio (INR) beloop van een patiënt met IPF. In 2011 is gestart met vitamine K 1mg dd, voordien was er regelmatig sprake van een doorschoten INR, nadien was de INF veel stabielier binnen de therapeutisch breedte. Opvallend was dat sindsdien de longfunctie stabiel bleef; terwijl die voorheen steeds verder achteruit was gegaan en ook de afwijkingen op de HRCT bleven min of meer stabiel.

PET-scan sprake van een complete metabole remissie van het Hodgkin lymfoom. Een aantal dagen nadat ze de zesde kuur had gehad, werd bij haar een diep veneuze trombose bij de Port-a-Cath vastgesteld en gestart met acenocoumarol. Een week later kreeg zij last van toenemende kortademigheid, koorts en was de CRP opgelopen naar 67 mg/L. Op de thoraxfoto werden dubbelzijdig infiltratieve afwijkingen gezien. Dit werd geduid als een pneumonie. In verband met de verslechterende klinische toestand werd ze opgenomen en gestart met antibiotica. Ze ging verder achteruit en werd uiteindelijk in verband met respiratoire insufficiëntie overgeplaatst naar de intensive care. De werkdiagnose was een toxische reactie op bleomycine en er werd overwogen om de twee nog noodzakelijke ABVD-kuren niet meer te geven. Op de foto waren inmiddels forse afwijkingen te zien verdacht voor een DAH beeld. Tevens had ze meerdere malen een doorgeschoten INR tot zelfs >10 (effectieve range: 2,0-3,5) en Hb dalingen. De acenocoumarol had samen met de antibiotica geleid tot een relatief vitamine K tekort. Er

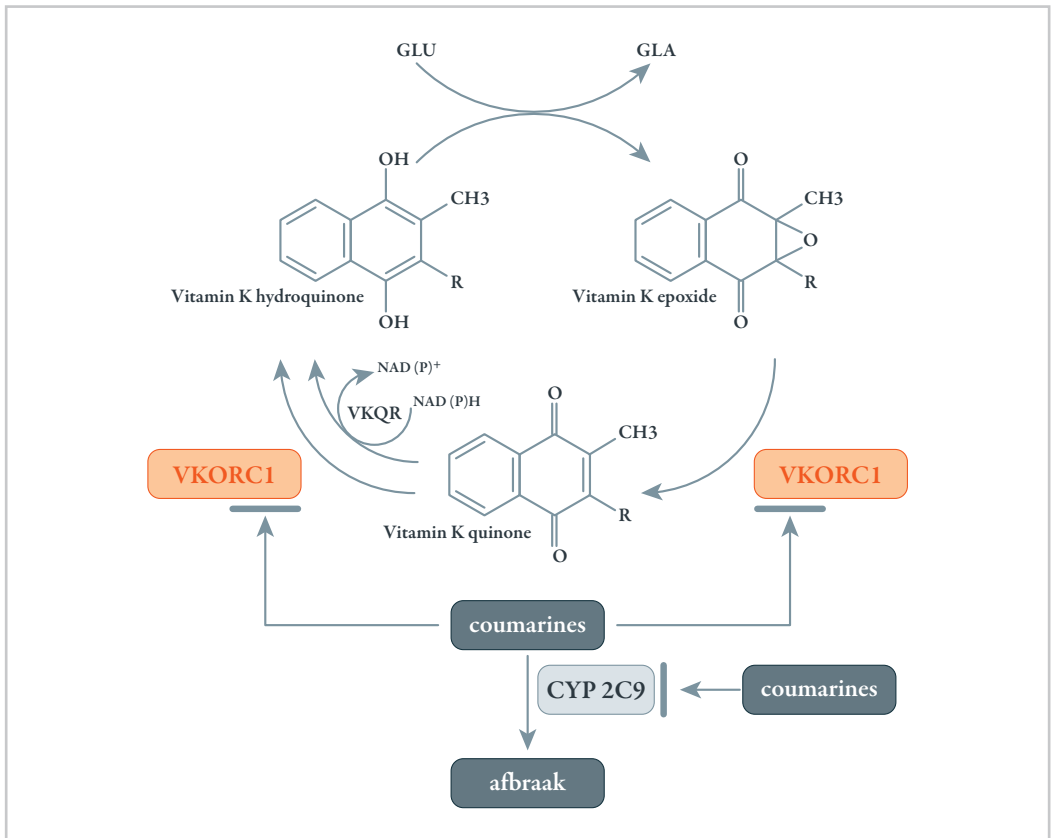
werd besloten om met vitamine K suppletie te starten en 30 mg prednison per dag in combinatie met 3x 600 mg N-acetylcysteïne (NAC). De antibiotica werden gestaakt aangezien geen infectie was aangetoond. Dit resulteerde in een snelle klinische verbetering. De afwijkingen op de foto namen aanzienlijk af.

Ingezette genotypering wees uit dat er bij haar sprake was van een verlaagd metabolisme van CYP2C9 (CYP2C9 *1/*2) en een licht verhoogde coumarine gevoeligheid (VKORC1 *1/*2). Geconcludeerd werd dat het hier niet om een irreversibele bleomycine reactie ging en dat de kuren konden worden afgemaakt. Dat had belangrijke consequenties voor het verdere beloop. Ze is drie jaar later nog steeds in complete remissie. Haar longfunctie en inspanningscapaciteit zijn duidelijk verbeterd. Op een controle hoge resolutie CT scan (HRCT) van de thorax was sprake van een aanzienlijke afname van de bilaterale matglasverdichtingen, eerder zichtbaar ten tijde van de opname op de IC, met wat geringe fibrotische restafwijking met tractiebronchiectasieën. Ook de longfunctie en inspanningscapaciteit verbeterde aanzienlijk (zie figuur 2). Het advies luidt dan ook levenslang 1 mg vitamine K per dag te blijven gebruiken in overleg met de trombosedienst, de INR is sindsdien stabiel binnen de therapeutische range en heeft voornog geen uitschieters meer vertoond.

Deze patiënte vertoonde progressieve pulmonale afwijkingen na het starten van orale antistolling en de klinische situatie verslechterde dramatisch toen zij daarnaast ook nog antibiotica kreeg in verband met de verdenking op een pneumonie. Daar bleek echter geen sprake van te zijn. Ze had een DAH beeld ontwikkeld, progressief onder antibiotische therapie. Na het starten van vitamine K en glucocorticosteroiden trad snel klinische verbetering op. De vitamine K suppletie is bedoeld om schommelingen door verminderende opname



Figuur 2. Verloop van de longfunctietesten (FVC en DLCO) en 6 minuten looptest afstand uitgedrukt in percentage van de norm waarden.

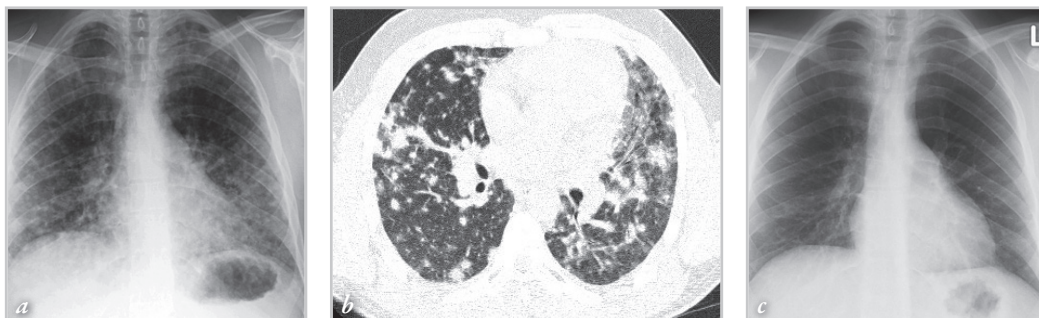


Figuur 3. De vitamine K cyclus kan door (natuurlijk voorkomende) coumarines verstoord raken, maar ook door verminderd aanwezig zijn van vitamine K. CYP2C9 is bij de aanwezigheid van een polymorfisme verminderd werkzaam en kan daarnaast ook geremd worden door, met name (natuurlijk voorkomende) coumarines. Maar bij cocaïne- of marihuana-gebruik is dit enzym ook extra belast en is de coumarine-afbraak verstoord. Vooral bij oraal antistollingsgebruik is zo'n verminderde afbraak niet wenselijk, aangezien dit tot een forsere antistolling en mogelijk bloedingen kan leiden, dan de bedoeling is.

of intake op te vangen. Verder kunnen dieet adviezen bijdragen om op een natuurlijke wijze vitamine K aan te vullen. Het zit ondermeer naast in de al bovengenoemde voedingsstoffen in koolsoorten, spinazie, sperziebonen en spruitjes. Zo wordt de oxidatieve stress zoveel mogelijk beperkt en een risicofactor voor de ontwikkeling van fibroserende IP's geminimaliseerd.

Naast de hierboven beschreven oorzaken kan ook de inhibitie van CYP2C9 en CYP2C19 door bijvoorbeeld cocaïnegebruik een rol spelen, want met name CYP2C9 speelt een sleutelrol in de detoxificatie van veel xenobiotica waaronder cocaïne, marihuana en hun metabolieten (figuur 3).¹⁷ Dit wordt geïllustreerd met behulp van het volgende voorbeeld. Een 22-jarige

student meldde zich met progressieve kortademigheid, niet-productieve hoest, spierpijn en sinds 4 dagen koorts. Hij was nooit eerder ziek geweest. Hij rookte sinds een paar jaar. Tevens rookte hij regelmatig marihuana en had af en toe cocaïne gebruikt de afgelopen maanden. Op de röntgenfoto van de longen was een diffuus infiltratief beeld te zien (figuur 4a) en de HRCT scan toonde een diffuus reticulonodulair patroon (figuur 4b). Ingezette genotypering wees uit dat er bij hem sprake was van een verlaagd metabolisme van CYP2C19 (CYP2C19 *1/*2) en een licht verhoogde coumarine gevoeligheid (VKORC1 *1/*2). Na het starten van corticosteroiden op verdenking van een 'drug-induced' pneumonitis knapte hij snel op. De controle foto van de thorax na 2 weken vertoonde geen afwijkingen meer (figuur 4c).²⁰



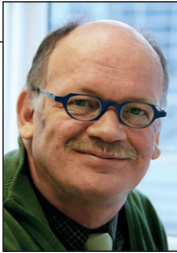
Figuur 4. Röntgenfoto van de borst bij presentatie met een nodulair patroon met voorkeur midden en onderste zones van de longen (a); HRCT scan met een diffuus reticulonodulair patroon (b) en control röntgenfoto 2 weken na presentatie (genormaliseerd (c)).

Voor de praktijk

Op dit moment bestaat er geen adequate therapie voor mensen met een ernstige vorm van longfibrose. Er zou daarom veel meer dienen te worden geïnvesteerd in het voorkomen van deze progressieve aandoening. Het ondersteunen van patiënten met maatregelen om en ze te beschermen tegen exacerbaties en zo de kwaliteit van leven te bevorderen verdient alle aandacht. Vitamine K zou een waardevolle aanvulling kunnen zijn ter voorkoming van DAD of DAH, meestal de oorzaak van acute klinische ontsparing. Het doel hiervan is ook progressie zoveel mogelijk af te remmen. Een relatief tekort aan vitamine K kan tot allerlei gezondheidsproblemen leiden. Daarentegen is gecontroleerd suppleren in overleg met de trombosedienst, indien van toepassing, veilig. Vitamine K zal vooral zinvol zijn bij mensen die regelmatig infecties doormaken (antibiotica gebruik), orale antistolling gebruiken en/of contact hebben met stoffen die ook invloed kunnen hebben op de stolling zoals bacteriën, schimmels, cocaïne en coatings. In geval van antistolling gebruik dient de suppletie goed te worden afgestemd met de trombosedienst en alle begeleidende artsen.

Referenties

1. Travis WD, et al. Update of the International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
2. Collard HR, et al. Acute exacerbations of IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(7): 636-43.
3. Oda K, et al. Autopsy analyses in acute exacerbation of IPF. *Respir Res* 2014; 15:109,
4. Drent M, et al. Association of diffuse alveolar haemorrhage with vitamin-K deficiency. *Respiration* 2000; 67: 697.
5. Liu Y-P, et al. Inactive Matrix Gla Protein is causally related to health outcomes: a Mendelian randomization study in a Flemish population. *Hypertension* 2015; 65: 463-70.
6. Van den Heuvel EG, et al. Circulating uncarboxylated Matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014; 77: 137-41.
7. Riphagen IJ, et al. Prevalence and effects of functional vitamin K insufficiency: The PREVENTD Study. In: IJ Riphagen: Diet-Sensitive Prognostic Markers for Cardiovascular and Renal Disease. Thesis, Groningen. ISBN 978-90-367-8557-0; 2016:119-37.



Expert-opinion

Steeds weer worden er van bekende stoffen nieuwe werkingen ontdekt. Dit geldt voor geneesmiddelen die soms nieuwe toepassingen krijgen. Maar zeker geldt het ook voor allerlei stoffen die we in de voeding vinden. Vitamine K is ook zo'n voorbeeld. In 1943 werd de Nobelprijs uitgereikt aan de Deense biochemicus Henrik Dam (1895-1976) voor de ontdekking van vitamine K (het 'Koagulations Vitamin'). Het vitamine K of fylochinon is van belang voor een goede bloedstolling (de bloed coagulatie). Te weinig vitamine K leidt tot een vertraagde bloedstolling. Nu weten we dat dit vitamine een rol speelt in aanmaak van botten. Eigenlijk is vitamine K een verzamelnaam voor verschillende vormen van deze stof. Vitamine K1 dat vooral in bladgroente zit wordt door de bacteriën in de dikke darmen omgezet tot het sterk werkzame vitamine K2. Kaas, ei, vlees en melkproducten bevatten vitamine K2. Er zijn geen nadelige effecten van vitamine K uit de voeding bekend. De goede effecten worden in dit nummer uitgebreid beschreven. Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken moeten wel opletten dat de vitamine K opname niet sterk varieert en dus niet plotseling extra vitamine K gaan slikken. Meer dan een halve eeuw na de ontdekking van vitamine K is er opnieuw aandacht voor deze stof. Heel erg boeiend!

Prof. dr. Aalt Bast, decaan Campus Venlo en Hoofd Afdeling Farmacologie en Toxicologie, FHML, Universiteit Maastricht, e-mail: a.bast@maastrichtuniversity.nl.

8. Noth I, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 88-95.
9. Wijnen PA, et al. Variant VKORC1 and CYP2C9 alleles in patients using coumarin based anticoagulants associated with risk of diffuse alveolar haemorrhage. *Molecular Diagn Therapy* 2010; 14: 23-30.
10. Caluwé R, et al. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J* 2016; 9(2): 273-79.
11. Wijnen PA, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in coumarin users: A fibrosing interstitial pneumonia trigger? *Lung* 2013; 191: 53-59.
12. Kreuter M, et al. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in IPF. *Eur Respir J* 2016; 47: 1776-1784.
13. Spagnolo P. Novel treatments for IPF: doubts and certainties ild care today 2016; 16: 12-16.
14. Vervoort LM, et al. The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle in microsomal lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1997; 54(8): 871-76.
15. Wu J, et al. Vitamin K3-2, 3-epoxide induction of apoptosis with activation of ROS-dependent ERK and JNK protein phosphorylation in human glioma cells. *Chem Biol Interact* 2011; 193(1): 3-11.
16. Tanaka S, et al. Vitamin K3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of nuclear factor-kappaB activation. *Clin Exp Immunol* 2010; 160(2): 283-92.
17. Drent M, et al. Interstitial lung damage due to cocaine abuse: pathogenesis, pharmacogenomics and therapy. *Curr Med Chem* 2012; 19: 5607-11.
18. Crowther MA, et al. Oral vitamin K effectively treats international normalised ratio (INR) values in excess of 10. Results of a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2010; 104 (1): 118-121.
19. Holbrook A, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest* 2012; 141 (2; Suppl): e152S-e184S.
20. Wijnen PA, et al. Development of cocaine-induced ILD in two CYP2C and VKORC1 variant allele carriers. *Mol Diagn Ther* 2011; 15: 177-80.