

Vitamine K: miskend in de klinische praktijk

Waarom deze vergeten vitamine meer aandacht verdient

SAMENVATTING

Vitamine K wordt vooral geassocieerd met bloedstolling, maar heeft een veel bredere rol in het lichaam. Vitamine K-afhankelijke eiwitten beïnvloeden ook botgezondheid, vaatwandintegriteit, longfunctie en immuunrespons. Subklinische tekorten, vaak onopgemerkt met standaardtesten, dragen bij aan onder meer osteoporose, vaatverkalking, neurodegeneratie en longschade. Risicogroepen zijn ouderen, IC-patiënten en mensen met malabsorptie en/of polyfarmacie. Nieuwe biomarkers en vooral suppletie met vitamine K2 bieden kansen voor betere preventie en behandeling.

Marjolein Drent, Michelle Paulus, Aalt Bast, Arthur van Zanten

prof. (em.) dr. M. Drent, longarts niet-praktiserend, gast-senior onderzoeker, St. Antonius Ziekenhuis, ILD Expertisecentrum, Nieuwegein; emeritus hoogleraar interstitiële longaandoeningen, Universiteit Maastricht, FHML, Maastricht; voorzitter ILD care foundation, Ede

drs. M.C. Paulus, basisarts kindergeneeskunde; PhD-kandidaat IC, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

prof. (em.) dr. A. Bast, farmacoloog/toxicoloog, emeritus-hoogleraar farmacologie en toxicologie, Universiteit Maastricht, FHML, Maastricht

prof. dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede; hoogleraar voeding bij metabole stress, Wageningen University & Research, Wageningen

Algemene inleiding

In de dagelijkse praktijk worden tekorten aan bijvoorbeeld vitamine D en B relatief laagdrempelig herkend en behandeld. Vitamine K blijft daarentegen opvallend vaak buiten beeld. Dat is opmerkelijk, aangezien subklinische tekorten frequent voorkomen en klinisch relevant zijn, vooral bij ouderen, patiënten met polyfarmacie, malabsorptie, ernstige ziekte of verblijf op de intensive care.¹ Vitamine K wordt in de praktijk vaak gereduceerd tot de

rol in de bloedstolling. Hierdoor blijven bredere fysiologische functies en functionele tekorten onopgemerkt. In deze forumbijdrage voor *PiL* bepleiten wij een herwaardering van vitamine K, met praktische aanknopingspunten voor apothekers en huisartsen.

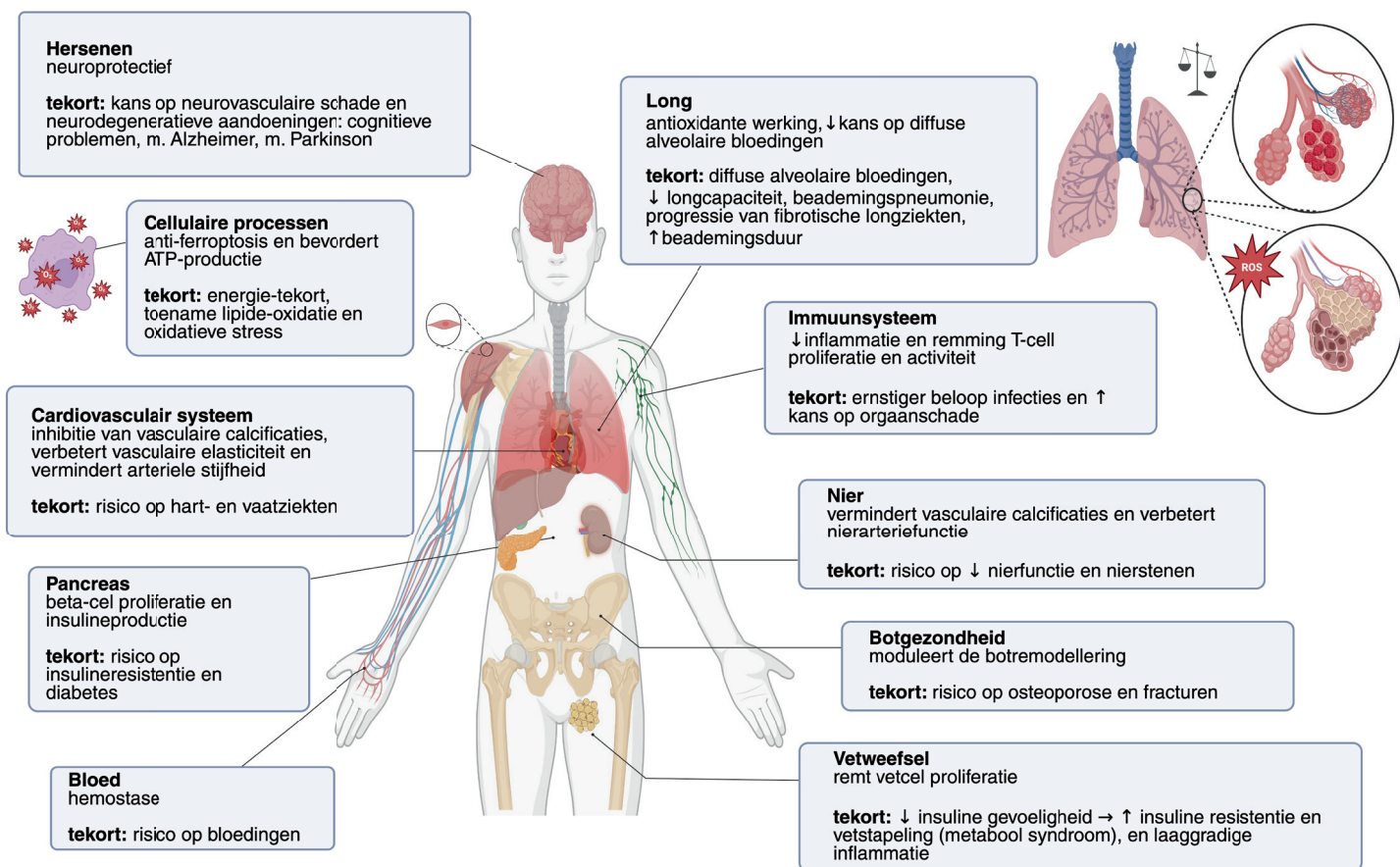
Vitamine K: meer dan stolling

Vitamine K is betrokken bij meerdere orgaansystemen (tabel 1 en figuur 1).¹⁻⁴ Een tekort beperkt zich niet tot stollingsstoornissen, maar kan bijdragen aan vaatverkalking, osteoporose en fracturen, longschade (microbloedingen en fibrose), ernstiger infectiebeloop, nierfunctieverlies, metabole ontregeling, neurodegeneratie en mogelijk cognitieve achteruitgang.^{3,5,6} De klinische expressie is vaak multisysteemisch en sluipend, wat herkenning in de praktijk lastig maakt.

Vitamine K is een vetoplosbare vitamine die voorkomt in twee hoofdvormen:

1. **fylochinon (vitamine K1)**, voornamelijk uit groene bladgroenten;
2. **menaquinonen (vitamine K2)**, deels geproduceerd door darmbacteriën en aanwezig in gefermenteerde voedingsmiddelen.

Beide vormen zijn betrokken bij de vitamine K-cyclus, waarin het enzym vitamine K-epoxide-reductase (VKOR)



Figuur 1 Fysiologische functies van vitamine K. Vitamine K is cruciaal voor bloedstolling, botgezondheid en cardiovasculaire functie. Bij ernstig zieke patiënten kan een tekort leiden tot problemen in allerlei organen, waaronder verminderde stolling, verhoogd risico op ongecontroleerde bloedingen en microbloedingen in de longen, wat bijdraagt aan longfibrose via oxidatieve stress en ontstekingsreacties. Bron: gemaakt met BioRender.com.

vitamine K telkens opnieuw activeert.^{4,7} Deze cyclus is essentieel voor de carboxylering van zogenoemde Gla-eiwitten. Zonder deze carboxylering verliezen deze eiwitten hun biologische functie. In de lever betreft dit de klassieke stollingsfactoren (II, VII, IX en X) en antistollings-eiwitten (C, S en Z). Buiten de lever vervullen Gla-eiwitten echter eveneens cruciale functies:

- ◆ **osteocalcine** bevordert correcte calciumbouw in bot;⁶
- ◆ **Matrix Gla Proteïne (MGP)** remt vaatverkalking en elastineafbraak.

Een functioneel vitamine K-tekort leidt tot ongecarboxyleerde, inactieve eiwitten en kan bijdragen aan botontkalking, vasculaire calcificatie en weefselschade.^{1,4}

Subklinische tekorten blijven onzichtbaar

Vitamine K-tekorten ontstaan zelden door één oorzaak. Medicatie (met name coumarines en antibiotica), malabsorptie, leverziekte, eenzijdige voeding, parenterale voeding, ernstige ziekte (zoals sepsis of IC-opname), ouderdom en genetische variatie kunnen het tekort induceren of versterken (tabel 2).^{1,8,9} In de praktijk stapelen risicofactoren zich vaak op, vooral bij kwetsbare patiënten. De INR verandert pas bij ernstige hepatische vitamine K-deficiëntie, waardoor extrahepatische tekorten – relevant voor bot, vaatwand en longweefsel – vaak onopgemerkt blijven. Dit kan resulteren in langdurige schade zonder afwijkingen in routinematig laboratoriumonderzoek, wat mede verklaart waarom vitamine K in de klinische praktijk weinig aandacht krijgt, ondanks de brede fysiologische betekenis.

De rol van medicatie

Medicatie is een belangrijke, vaak onderschatte determinant van de vitamine K-status.⁸

- ◆ **Coumarinderivaten** remmen de vitamine K-cyclus direct. Dit kan leiden tot instabiele INR-waarden en verhoogd bloedingsrisico, waaronder diffuse alveolaire microbloedingen. Herhaalde microbloedingen kunnen bijdragen aan littekenvorming en longfibrose.¹⁰
- ◆ **Breedspectrumantibiotica** verminderen de endogene productie van vitamine K2 door de darmflora.¹
- ◆ **Cefalosporines, vetabsorptieremmers en cholesterolabsorptieremmers** kunnen opname of recycling van vitamine K verstoren.^{4,8}

Daarnaast beïnvloeden genetische variaties in **VKORC1** en **CYP2C9/CYP2C19** de efficiëntie van de vitamine K-cyclus.^{11,12} Sommige patiënten zijn hierdoor gevoeliger voor functionele tekorten of vertonen wisselende INR-waarden, zonder dat standaardstollingstesten dit verklaren.¹²

Onderschatte rol in de long- en infectiegeneeskunde

Naast bot en vaatwand speelt vitamine K waarschijnlijk ook een rol in longweefsel en immuunregulatie. Matrix Gla Proteïne (MGP) is aanwezig in longweefsel en beschermt tegen elastineafbraak. Chronische microbloedingen en verminderde weefselbescherming kunnen bijdragen aan structurele longschade. Tekorten worden geassocieerd met diffuse alveolaire schade, fibrosevorming, COPD en slechtere prognose bij ARDS en COVID19.^{10,11,13} Patiënten met ernstige COVID-19 of sepsis hebben vaak hogere spiegels van ongecarboxyleerd MGP, een marker van een functioneel vitamine K-tekort.¹⁴ Daarnaast is recent aangetoond dat vitamine K via Ferroptosis Suppressor Protein-1 (FSP1) kan functioneren als krachtige lipidenantioxidant. Dit mechanisme remt ferroptose (ijzerafhankelijke celdood) en ondersteunt weefselbescherming bij inflammatie en infectie.¹⁵ Deze bevindingen plaatsen vitamine K ook in een breder kader van infectie- en longgeneeskunde.^{11,16}

Tabel 1 Overzicht functies vitamine K en mogelijke gezondheidseffecten per orgaansysteem van vitamine K-tekort.

domein	belangrijkste rol vitamine K	gevolg van tekort
stolling (leverfunctie)	carboxylering van factoren II, VII, IX, X; proteïne C, S, Z	hypoprotrombinemie, verhoogd bloedingsrisico
vaatgezondheid	actief Matrix Gla Proteïne (MGP) remt vaat- en klepverkalking	arteriële stijfheid, hart- en vaatziekten
botgezondheid	carboxylering van osteocalcine	osteoporose, fracturen
longen	preventie elastineafbraak, beperking microbloedingen	diffuse alveolaire bloeding, fibrose
immuunregulatie en ontsteking	Gas6/Axl-systeem, remming oxidatieve stress en ferroptose	ernstiger beloop bij infecties, meer orgaan disfunctie
nieren	regulatie calciumhomeostase in de nieren, preventie van calciumneerslag en MGP-activering	nefrocalkinose, nierfunctie verlies, nierstenen
metabole gezondheid	regulatie insulinegevoeligheid	insulineresistentie, diabetesrisico
farmacogenetische gevoeligheid	VKORC1- en CYP2C9/2C19-polymorfismen beïnvloeden vitamine K-metabolisme	variabele respons op antistolling en verhoogd tekortrisico
cognitie	cofactor bij synthese van sfingolipiden en sulfatiden (myeline-integriteit, neuronale membranen); regulatie van synaptische plasticiteit en neurotransmissie; Gas6/Axl-signaalroute voor neuroprotectie en celoverleving	geheugenstoornissen, cognitieve achteruitgang, verhoogd risico op dementie
neurodegeneratie	Gas6/Axl-systeem beschermt neuronen tegen apoptose; remt oxidatieve stress, ferroptose en neuro-inflammatie; reguleert genexpressie en celgroei in CZS en ontsteking in neuronen	verhoogd risico op M. Alzheimer, M. Parkinson; snellere progressie van cognitieve achteruitgang

Gas6 = Growth arrest-specific protein 6; Axl = AXL receptor tyrosinekinase;

VKORC1 = vitamin K epoxide reductase complex subunit 1; CYP2C9/2C19 = cytochroom P450 2C9 en 2C19;

CZS = centrale zenuwstelsel.

Tabel 2 Factoren die vitamine K-tekort kunnen induceren of versterken.

categorie	mechanisme	voorbeelden
medicatie	remming van de vitamine K-cyclus (VKORC1) of verminderde intestinale opname	coumarinederivaten, cefalosporines met NMTT-groep, ezetimib, orlistat
antibiotica	verminderde productie van menaquinonen (vitamine K2) door darmflora	breedspectrumantibiotica (ceftriaxon, ciprofloxacine)
malabsorptie	bepaalde vetresorptie en transport via chylomicronen	coeliakie, inflammatoire darmziekten, chronische pancreatitis, pancreasinsufficiëntie, cystische fibrose
leverfunctiestoornis	verminderde opslag en activatie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren	levercirrose, hepatitis, acute leverinsufficiëntie
voeding	lage inname fyloquinon (K1: groene bladgroenten) of menaquinon (K2: gefermenteerde voeding)	eenzijdig dieet, onvoldoende inname van groene bladgroenten of gefermenteerde producten
parenterale voeding	ontbreken van vetoplosbare vitamines in voeding of onvoldoende suppletie	langdurig totale parenterale voeding zonder vitamine K-suppletie
omgevingsfactoren	interferentie met VKORC1-cyclus of mitochondriale enzymen	chronische blootstelling aan organochloorpesticiden, oxidatieve stress, toxische stoffen (bijv. dioxines)
ziekten en klinische omstandigheden	verminderde absorptie, verhoogde afbraak of verhoogd verbruik	nefrotisch syndroom, cystische fibrose, cholestatische leverziekte, ernstige infecties of sepsis, langdurig antibiotische therapie, ziekenhuisopname, IC-patiënten, ouderdom
genetische factoren	polymorfismen in VKORC1 of CYP2C9 beïnvloeden vitamine K-metabolisme	VKORC1-1639G>A-variant, CYP2C9-variant

Gas6 = VKORC1 = vitamin K epoxide reductase complex subunit 1; NMTT = N-methyl-thiotetrazol; IC = intensive care; CYP2C9 = cytochroom P450 2C9; VKORC1-1639G>A-variant = promotorvariant in het vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-gen.

Tabel 3 Vaststellen van een vitamine K-tekort en genetische beïnvloeding.

domein	diagnostische marker/ bepaling	opmerking
routinebepalingen	klassieke stollingstests: INR en protrombintijd detecteren alleen ernstige hepatische deficiëntie	onvoldoende gevoelig voor extrahepatische tekorten
specifieke biomarkers	<ul style="list-style-type: none"> PIVKA-II (Protein induced by vitamin K absence or antagonist II; ook bekend als des-γ-carboxy-protrombine dp-ucMGP (dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla Proteïne) 	betrouwbare marker voor hepatische vitamine K-status marker extrahepatische status, vooral vaatwand en weke delen
nieuwe markers	ucOC (undercarboxylated osteocalcin)	indicatief voor botgezondheid
farmacogenetica	VKORC1-, CYP2C9- en CYP2C19-polymorfismen	beïnvloeden efficiëntie vitamine K-cyclus en predisponeren voor functioneel tekort, vooral bij coumarinetherapie
toekomst	integratie van functionele combinatie biomarkerbepaling (PIVKA-II en dp-ucMGP) en farmacogenetisch profiel	totaalbeeld hepatisch en extrahepatisch, geschikt voor diagnostiek in risicogroepen (ouderen, IC, polyfarmacie)

VKORC1 = vitamin K epoxide reductase complex subunit 1; CYP2C9 en CYP2C19 = cytochroom P450 2C9 en 2C19.

Beleid bij regelmatig doorgeschoten INR

Bij patiënten met recidiverende of onverklaarde INR-schommelingen kan een relatief vitamine K-tekort een rol spelen, zelfs bij ogenschijnlijk adequate voeding. Vroege herkenning van een vitamine K-tekort en gerichte suppletie, met name met vitamine K2, bieden kansen om progressieve schade te beperken en de zorg beter af te stemmen op de individuele patiënt. Een lage, stabiele dosering vitamine K kan de fysiologische buffer ondersteunen, de INR stabiliseren en langdurige weefselschade mogelijk helpen voorkomen, mits dit zorgvuldig gebeurt in overleg met voorschrijver en trombosedienst.

Wat betekent dit voor de praktijk?

- ◆ Denk aan vitamine K-tekort bij onverklaarde of recidiverende INR-schommelingen, vooral bij polyfarmacie.
- ◆ Een normale INR sluit een extrahepatisch vitamine K-tekort niet uit.
- ◆ Subklinische tekorten blijven vaak onzichtbaar bij standaarddiagnostiek.
- ◆ Overweeg aanvullende diagnostiek (zoals dp-ucMGP of PIVKA-II) bij risicogroepen.¹⁴
- ◆ Gerichte lage, stabiele suppletie (1 à 2 mg/dag) kan stabiliserend werken, mits zorgvuldig afgestemd met voorschrijver en trombosedienst.

Waarom meten we het dan zo weinig?

De focus op de INR als enige maat voor de vitamine K-status is begrijpelijk, maar beperkt. De INR weerspiegelt uitsluitend de hepatische functie van vitamine K en zegt niets over extrahepatische tekorten.

Diagnostiek: voorbij de INR

Routinematige stollingstests, zoals INR en protrombinetijd, detecteren uitsluitend ernstige hepatische vitamine K-deficiëntie en zijn onvoldoende gevoelig voor extrahepatische tekorten (tabel 3). Specifieke biomarkers bieden meer inzicht: Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) weerspiegelt de hepatische status, terwijl dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-proteïne (dp-ucMGP) een marker is voor extrahepatische vitamine K-insufficiëntie (met name vaatwand en weke delen).¹⁷ Aanvullend kan ondergecarboxyleerd osteocalcine (ucOC) informatie geven over botgezondheid. Farmacogenetische varianten in VKORC1 en CYP2C9/2C19 beïnvloeden de efficiëntie van de vitamine K-cyclus en verhogen het risico op een functioneel tekort, vooral bij coumarinetherapie. Integratie van biomarkers en farmacogenetische profielen kan helpen bepalen welke patiënten baat hebben bij gerichte suppletie en wie extra monitoring verdient.^{4,6}

Functionele tekorten worden beter zichtbaar met specifieke biomarkers:

- ◆ PIVKA-II: marker voor hepatische vitamine K-deficiëntie;

- ◆ **dp-ucMGP:** marker voor extrahepatische vitamine K-status (met name vaatwand).

Integratie van farmacogenetische profielen (VKORC1, CYP2C9/CYP2C19) kan helpen identificeren welke patiënten mogelijk baat hebben bij gerichte suppletie.

Therapie en registratie

In Nederland en België is vitamine K voornamelijk beschikbaar als voedingssupplement. Suppletie kan tekorten corrigeren en calcificatie en botverlies mogelijk verminderen. Vitamine K2 heeft een langere halfwaardetijd en sterkere extrahepatische werking dan K1, wat toepassing bij extrahepatische functies ondersteunt.⁸ Een bredere registratie als geneesmiddel zou gebruik bij risicogroepen kunnen faciliteren en een meer gepersonaliseerde benadering mogelijk maken, bijvoorbeeld bij IC-patiënten, ouderen en patiënten met chronische medicatie. Integratie van farmacogenetische risicoprofielen kan helpen bij het identificeren van patiënten die baat hebben bij suppletie (tabel 1, zie www.prelumacademy.nl).

Een uitnodiging tot herwaardering

Gerichte aandacht voor vitamine K is vooral relevant bij:

- ◆ ouderen met polyfarmacie;
- ◆ patiënten met bot- of vaatproblemen;
- ◆ malabsorptie of ondervoeding;
- ◆ patiënten met neurodegeneratie;
- ◆ IC-patiënten met metabole stress.

Functionele biomarkers kunnen hierbij preventief en diagnostisch waardevolle informatie bieden.^{1,3,4,17,18}

Conclusie

Vitamine K is een ondergewaardeerde vitamine met brede klinische relevantie. Een eenzijdige focus op stolling laat subklinische tekorten onopgemerkt, terwijl deze kunnen bijdragen aan botverlies, vaatverkalking, longschade, neurodegeneratie en een ontregelde immuunrespons. Medicatie, genetische variatie en ziekte versterken dit risico. Voor apothekers en huisartsen ligt hier een duidelijke kans en uitdaging: structurele aandacht voor vitamine K in anamnese, diagnostiek en beleid kan preventie versterken en progressieve schade mogelijk voorkomen. Het is tijd om vitamine K uit de schaduw te halen.

Literatuur

1. Paulus MC, Drent M, Kouw IWK, et al. Vitamin K: a potential missing link in critical illness—a scoping review. *Crit Care* 2024;28:212.
2. Fusaro M, Gallieni M, Porta C, et al. Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health. *J Nephrol* 2020;33:239-49.
3. Diachenko AI, Rodin IA, Krasnova TN, et al. The role of vitamin K in the development of neurodegenerative diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2024;89:S57-S70.
4. Dupuy M, Bondonno NP, Pokharel P, et al. Vitamin K: Metabolism, genetic influences, and Chronic Disease Outcomes. *Food Sci Nutr* 2025;13:e70431.
5. Tybjerg Wegge V, Kjaer Torbensen M, Linneberg A, et al. The role of vitamin K deficiency in chronic kidney disease—A scoping review. *Nutrients* 2025;17(15):2559.
6. Xie C, Gong J, Zheng C, et al. Effects of vitamin K supplementation on bone mineral density at different sites and bone metabolism in the middle-aged and elderly population. *Bone Joint Res* 2024;13:750-63.
7. Qu Y, Zhao S, Cai X, et al. Vitamin K nutritional status and disease risk - a Mendelian randomization analysis. *J Diet Suppl* 2025;22:775-94.
8. Zhang T, O'Connor C, Sheridan H, Barlow JW. Vitamin K2 in health and disease: a clinical perspective. *Foods* 2024;13(11):1646.
9. Li Y, Chen B, Zhang J, et al. Combined effects of dietary faba bean water extract and vitamin K3 on growth performance, textural quality, intestinal characteristics, oxidative and immune responses in grass carp. *PeerJ* 2023;11:e15733.
10. Wijnen PA, Verschakelen JA, Bast A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in coumarin users: a fibrosing interstitial pneumonia trigger? *Lung* 2013;191:53-9.
11. Drent M, Wijnen P, Bast A. Pharmacogenetic variants and vitamin K deficiency: a risk factor or trigger for fibrosing interstitial pneumonias? *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:287-95.
12. Huang D, Xie F, Xiao S, et al. Application of rapid genotyping of Warfarin individualized pharmacogenetic variants in Warfarin therapy. *Sci Rep* 2024;4:31639.
13. Jespersen T, Kampmann FB, Dantoft TM, et al. The association of vitamin K status with lung function and disease in a general population. *ERJ Open Res* 20239(5):00208-2023.
14. Mulder MMG, Schellens J, Sels JEM, et al. Higher levels of circulating desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein over time are associated with worse survival: the prospective Maastricht Intensive Care COVID cohort. *J Intensive Care* 2023;11(1):63.
15. Mishima E, Ito J, Wu Z, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature* 2022;608:778-83.
16. Bast A, Drent M. The role of vitamin K in the etiology of diffuse alveolar hemorrhage. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019;36:251-52.
17. Rapp N, Brandenburg VM, Kaesler N, et al. Hepatic and vascular vitamin K Status in patients with high cardiovascular risk. *Nutrients* 2021;13(10):3490.
18. Drent M, Wijnen P, Bekers O, Bast A. Is a Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism a risk factor for nephrolithiasis in sarcoidosis? *Int J Mol Sci* 2024; (8):4448.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.