



**Dr. Han Siem** is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en DeVitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

# Vitamine K taboe bij sommige geneesmiddelen

Het verbaast me soms dat bepaalde geneesmiddelen niet regulier geregistreerd staan en uitsluitend complementair beschikbaar zijn. Vitamine K is zo'n product. Alleen vitamine K1 staat geregistreerd; vitamine K2 wordt in het geheel niet toegepast als geneesmiddel. De meesten van mijn reguliere collega's zullen zelfs niet weten waar vitamine K2 voor wordt ingezet, ondanks vele wetenschappelijke bewijzen en diverse indicaties. Bij de toepassing van vitamine K, en vooral in combinatie met reguliere geneesmiddelen, zijn er echter enkele klinisch relevante interacties waar u rekening mee moet houden.

**Vitamine K** omvat een groep chemisch identieke, vet-oplosbare stoffen, naphthoquinonen genoemd.<sup>[1]</sup> Synoniemen voor vitamine K1 zijn onder andere phytonadione, phylloquinone en phytomenadione; voor vitamine K2 is dat enaquinone (*MK1 t/m 13*). Vitamine K is een essentiële voedingsstof. Onderzoek suggereert dat de meeste mensen een subklinisch tekort aan vitamine K hebben, vooral K2.<sup>[2]</sup> Vitamine K1 wordt voornamelijk door de lever opgenomen en zorgt voor activering van stollingsfactoren en is essentieel voor de bloedstolling, terwijl vitamine K2 onder andere in de vaatwand actief is. Een chronisch tekort kan een risicofactor zijn voor degeneratieve ziekten zoals osteoporose, hart- en vaatziekten en kanker.<sup>[2,3]</sup>

## Welke antistollingsmiddelen zijn er?

### Trombocyten-aggregatieremmers

- ▶ Acetylsalicylzuur
- ▶ Clopidogrel
- ▶ Prasugrel (Efient®)
- ▶ Ticagrelor (Brilique®)
- ▶ Dipyridamol

### Stollingscascaderemmers

- ▶ (Heparine)
- ▶ LMWH
- ▶ Vitamine K-antagonisten
  - ▶ Fenprocoumon
  - ▶ Acenocoumarol
- ▶ **DOAC's**
  - ▶ Rivaroxaban
  - ▶ Dabigatran
  - ▶ Apixaban
  - ▶ Edoxaban

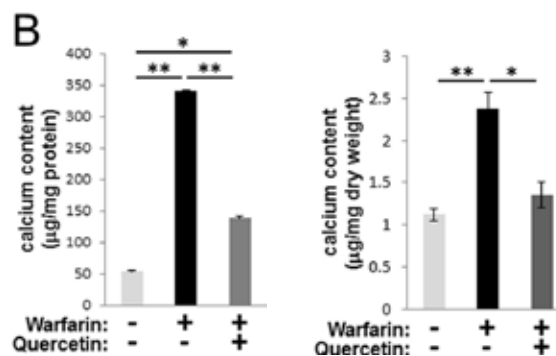
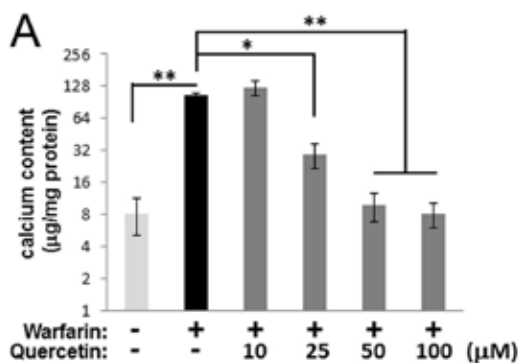
TABEL: Overzicht van de verschillende antistollingsmiddelen toegepast in Nederland en België

**Vitamine K1 wordt regulier** onder andere gebruikt ter preventie en behandeling van hypoprothrombinemie, als antidotum bij coumarine-gebruik en bij pasgeborenen als profylaxe van bloedingen door vitamine K-deficiëntie. Vitamine K2 is regulier (*nog*) niet geregistreerd en wordt als supplement onder andere ingezet bij osteoporose, hart- en vaatziekten, insulineresistentie en diabetes 2.

Wie in het Farmacotherapeutisch Kompas zoekt op vitamine K vindt maar 2 geregistreerde geneesmiddelen: Konaktion (*vitamine K1 in injectievorm*) en vitamine K1 als drank voor toepassing bij pasgeborenen en als antidotum bij het gebruik van vitamine K-antagonisten ofwel de reguliere antistollingsmiddelen van het type coumarine. Een belangrijke functie van vitamine K is het activeren van GLA-eiwitten die de calciumhuishouding reguleren (*samen met vitamine D3*) en artherosclerose en botontkalking tegengaan.<sup>[4]</sup> Zo bleek uit een studie onder 244 gezonde, postmenopauzale vrouwen tussen de 55-65 jaar dat onder invloed van vitamine K2 (*180 mcg/dag*) de vaatstijfheid verminderde. Na drie jaar was de vaatstijfheid in de vitamine K2-groep verminderd door een verbetering van de vaatwandflexibiliteit.<sup>[5]</sup>

**Er zijn zonder recept** diverse supplementen verkrijgbaar waar vitamine K (*K1 en/of K2*) in zit, zowel enkelvoudig als in een multivitaminerepreparaat. De doseringen kunnen variëren en bevatten bijvoorbeeld 45-200 mcg vitamine K2 en in sommige multivitaminerepreparaten kan vitamine K1 zitten in een concentratie van 10-1000 mcg per tablet. Veel patiënten en wellicht ook therapeuten realiseren zich niet altijd dat er vitamine K1 en/of K2 in een multivitaminerepreparaat kan zitten en dit kan problemen geven als een patiënt bepaalde antistollingsmiddelen gebruikt. Welk type is hierbij essentieel en bepalend of er wel of geen klinisch relevante interactie kan ontstaan?

**Regulier worden er verschillende** soorten antistollingsmiddelen toegepast en in een eerdere aflevering van deze rubriek heb ik hier al over geschreven.<sup>[6]</sup> Is de combinatie van vitamine K nu wel of niet veilig met antistollingsmiddelen, en met welke dan wel en welke niet? In het overzicht (*zie tabel*) treft u de verschillende groepen anticoagulantia aan die regulier in Nederland in de handel zijn. Er is echter maar één groep anticoagulantia die u nimmer mag combineren met vitamine K 1 en K2 en dat zijn de vitamine K-antagonisten.



FIGUUR: Doorsnede van een aorta (van links naar rechts), een door warfarine gecalificeerde aorta en een door quercetine voorkomen schade aan de aorta door warfarinegebruik. Grafiek A en B brengen dit grafisch in beeld.<sup>[12]</sup>

## ‘interactie kan fatale gevolgen hebben dus zorgvuldigheid is vereist’

In Nederland zijn alleen fenprocoumon en acenocoumarol geregistreerd; in het buitenland is ook warfarine in gebruik. Combinatie van vitamine K1 en K2 met een vitamine K-antagonist blokkeert het antistollingseffect van deze geneesmiddelen. De consequentie hiervan is dat er een groter risico bestaat op trombose en dus een grotere kans op een infarct bij de gebruiker. Dit blokkerende effect is acuut en treedt dus niet geleidelijk in. Van deze eigenschap wordt regulier-medisch gebruik gemaakt als bijvoorbeeld een patiënt met een vitamine K-antagonist te ver is doorgeschooten in zijn antistolling.

De trombosedienst controleert structureel de International Normalized Ratio (*INR Waarde*) bij de patiënt die is ingesteld op een vitamine K-antagonist en checkt of de INR-waarde bij de patiënt binnen de streefwaarde van 2-3 zit. Indien die waarde bijvoorbeeld ten gevolge van een klinische interactie met een ander geneesmiddel of voedingsstof of -supplement is gestegen tot (*ver*) buiten de streefwaarde, dan geeft de arts vitamine K1 als antidotum om de INR waarde weer snel te laten dalen tot binnen de streefwaarde. Vitamine K1 kan al vanaf 150 mcg en vitamine K2 (*MK-7*) vanaf 10 mcg een klinisch relevante verlaging geven van de INR-waarde en dat zijn doseringen die regelmatig in supplementen voorkomen.<sup>[8]</sup> Een INR-waarde > 6 geeft een sterk verhoogde kans op bloedingen.

**Alle overige bloedverdunders geven** geen enkele interactie met vitamine K1 en K2 die klinisch van betekenis is en zijn dus veilig te combineren. Maar het is essentieel dat u weet dat dit dus niet veilig is met de vitamine K-antagonisten fenprocoumon, acenocoumarol en warfarine.

Overige interacties zijn de wisselwerking van vitamine K1 met antidiabetica vanwege de grotere kans op hypo-

glykemie door een verhoogde insulinegevoeligheid onder invloed van vitamine K1.<sup>[8]</sup>

**Co-enzym Q10 is chemisch** verwant met vitamine K2 en kan het blokkerende effect op de vitamine K-antagonist versterken.<sup>[9]</sup> Dus als in een multivitaminenpreparaat naast vitamine K ook co-enzym Q10 zit dan is dit een extra risico voor een gevaarlijke interactie met de vitamine K-antagonisten. Hoge doses vitamine E (>800 E per dag) verminderen de absorptie van vitamine K. Vitamine E bindt zich aan vitamine K-afhankelijke enzymen. Zo verhindert vitamine E hun werking.<sup>[10]</sup>

Tot slot is er ook nog een interessante positieve interactie wetenschappelijk onderzocht en wel de combinatie van quercetine met warfarine. Chronisch gebruik van warfarine leidt tot een verhoogde kalkafzetting in de vaatwand, door activatie van bètacatenine. Een complicatie die je juist niet wil bij een patiënt die preventief wordt behandeld met bloedverdunders en dus een hart-vaatpatiënt is. Maar quercetine is vermoedelijk in staat om de activatie van bètacatenine te remmen en zodoende de verhoogde kalkafzetting in de vaten onder invloed van vitamine K-antagonisten te verminderen (*zie figuur*).<sup>[11,12]</sup>

**De combinatie met bloedverdunders** blijft altijd een precare zaak en twijfelt u aan de veiligheid van uw ingezette combinatie? Laat u dan goed adviseren door een deskundige op interactiegebied.

[www.devitamieapotheek.nl](http://www.devitamieapotheek.nl)

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 41 van dit tijdschrift en op [www.orthofyto.com](http://www.orthofyto.com) bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.