

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.

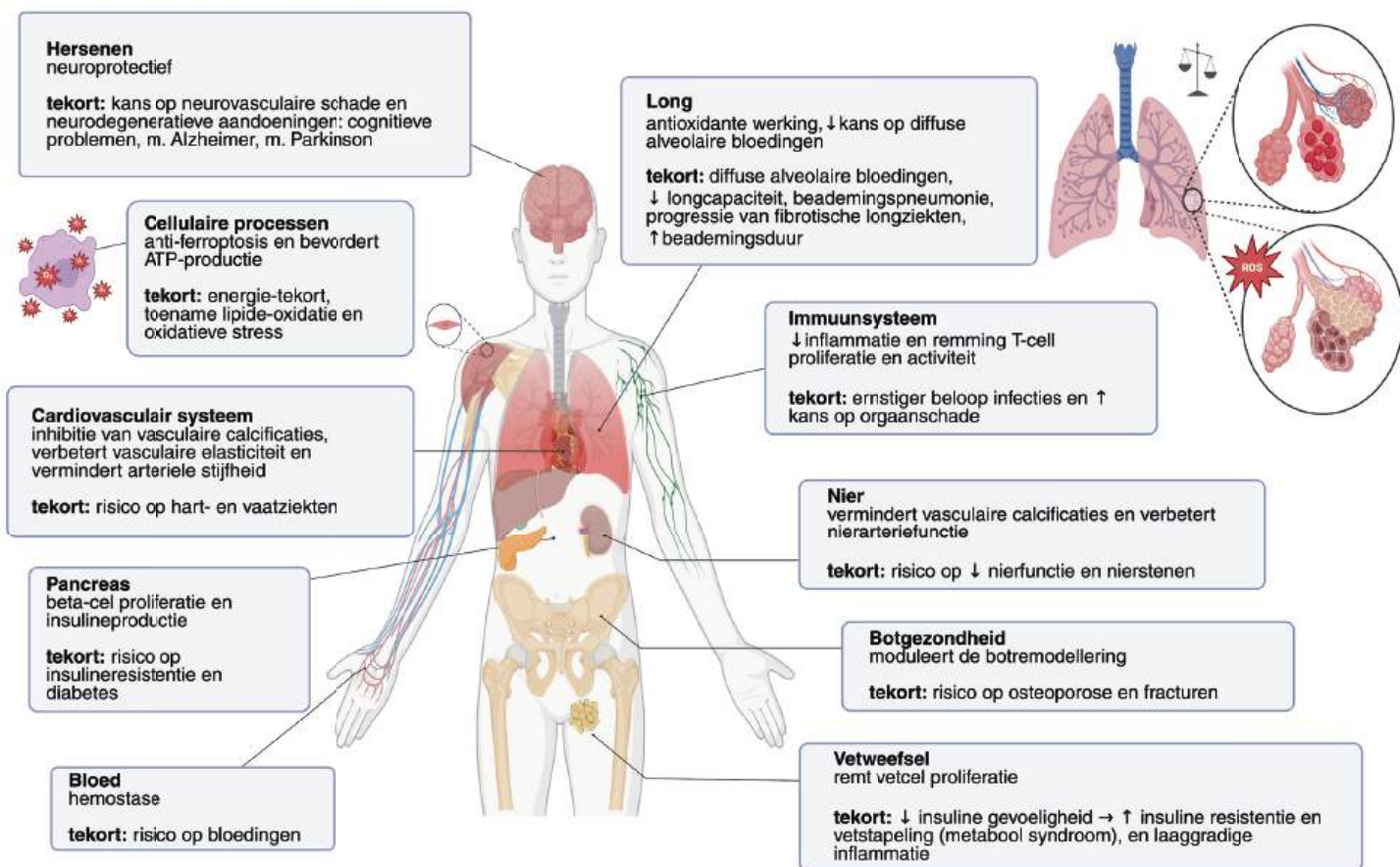
Vitamine K: meer dan stolling

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 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 infectiegeneskunde

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, nierfunctieverlies, 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 2C19 = 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.

Vitamin K: in der klinischen Praxis missverstanden

Warum dieses vergessene Vitamin mehr Aufmerksamkeit verdient

ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin K ist zwar primär an der Blutgerinnung beteiligt, spielt aber im Körper eine viel umfassendere Rolle. Vitamin-K-abhängige Proteine beeinflussen unter anderem die Knochengesundheit, die Integrität der Gefäßwände, die Lungenfunktion und die Immunantwort. Subklinische Mängel, die oft durch Standardtests nicht nachweisbar sind, tragen zu Osteoporose, Arteriosklerose, neurodegenerativen Erkrankungen und Lungenschäden bei. Zu den Risikogruppen zählen ältere Menschen, Intensivpatienten sowie Personen mit Malabsorption und/oder Polypharmazie. Neue Biomarker, insbesondere die Vitamin-K2-Supplementierung, bieten Möglichkeiten für eine verbesserte Prävention und Behandlung.

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

Prof. em. Dr. M. Drent, nicht praktizierender Pneumologe, Gastwissenschaftler, St. Antonius Hospital, ILD Kompetenzzentrum, Nieuwegein; Emeritus Professor für interstitielle Lungenerkrankungen, Universität Maastricht, FHML, Maastricht; Vorsitzender der ILD Care Foundation, Ede

Dr. MC Paulus, Allgemeinarzt für Pädiatrie; Doktorand in Intensivmedizin, Gelderse Vallei Hospital, Ede

Prof. em. Dr. A. Bast, Pharmakologe/Toxikologe, Emeritus Professor für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Maastricht, FHML, Maastricht

Prof. Dr. ARH van Zanten, Internist-Intensivarzt, Gelderse Vallei Hospital, Ede; Professor für Ernährung bei metabolischem Stress, Wageningen University & Research, Wageningen

Allgemeine Einführung

In der täglichen Praxis werden Mängel, beispielsweise an Vitamin D und B, relativ häufig erkannt und behandelt. Vitamin K hingegen wird auffallend oft übersehen. Dies ist bemerkenswert, da subklinische Mängel häufig auftreten und klinisch relevant sind, insbesondere bei älteren Menschen, Patienten mit Polypharmazie, Malabsorption, schweren Erkrankungen oder auf der Intensivstation.¹ In der Praxis wird Vitamin K oft auf die

Sie spielt eine Rolle bei der Blutgerinnung. Infolgedessen bleiben weitergehende physiologische Funktionen und Funktionsdefizite unentdeckt. In diesem Forumbeitrag für *PilleWir* plädieren für eine Neubewertung von Vitamin K mit praktischen Anhaltspunkten für Apotheker und Allgemeinmediziner.

Vitamin K: mehr als nur Blutgerinnung

Vitamin K ist an mehreren Organsystemen beteiligt (Tabelle 1 und Abbildung 1).¹⁻⁴ Ein Mangel beschränkt sich nicht auf Gerinnungsstörungen, sondern kann auch zu Arteriosklerose, Osteoporose und Knochenbrüchen, Lungenschäden (Mikroblutungen und Brüchigkeit), einem schwereren Verlauf von Infektionen, Verlust der Nierenfunktion, Stoffwechselstörungen, Neurodegeneration und möglicherweise kognitivem Abbau beitragen.^{3,5,6} Das klinische Bild ist oft multisystemisch und schleichend, was die Erkennung in der Praxis erschwert.

Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, das in zwei Hauptformen vorkommt:

1. **Phyllochinon (Vitamin K1)** hauptsächlich aus grünem Blattgemüse;
2. **Menachinonen (Vitamin K2)**, wird teilweise von Darmbakterien produziert und ist in fermentierten Lebensmitteln enthalten.

Beide Formen sind am Vitamin-K-Zyklus beteiligt, in dem das Enzym Vitamin-K-Epoxidreduktase (VKOR)

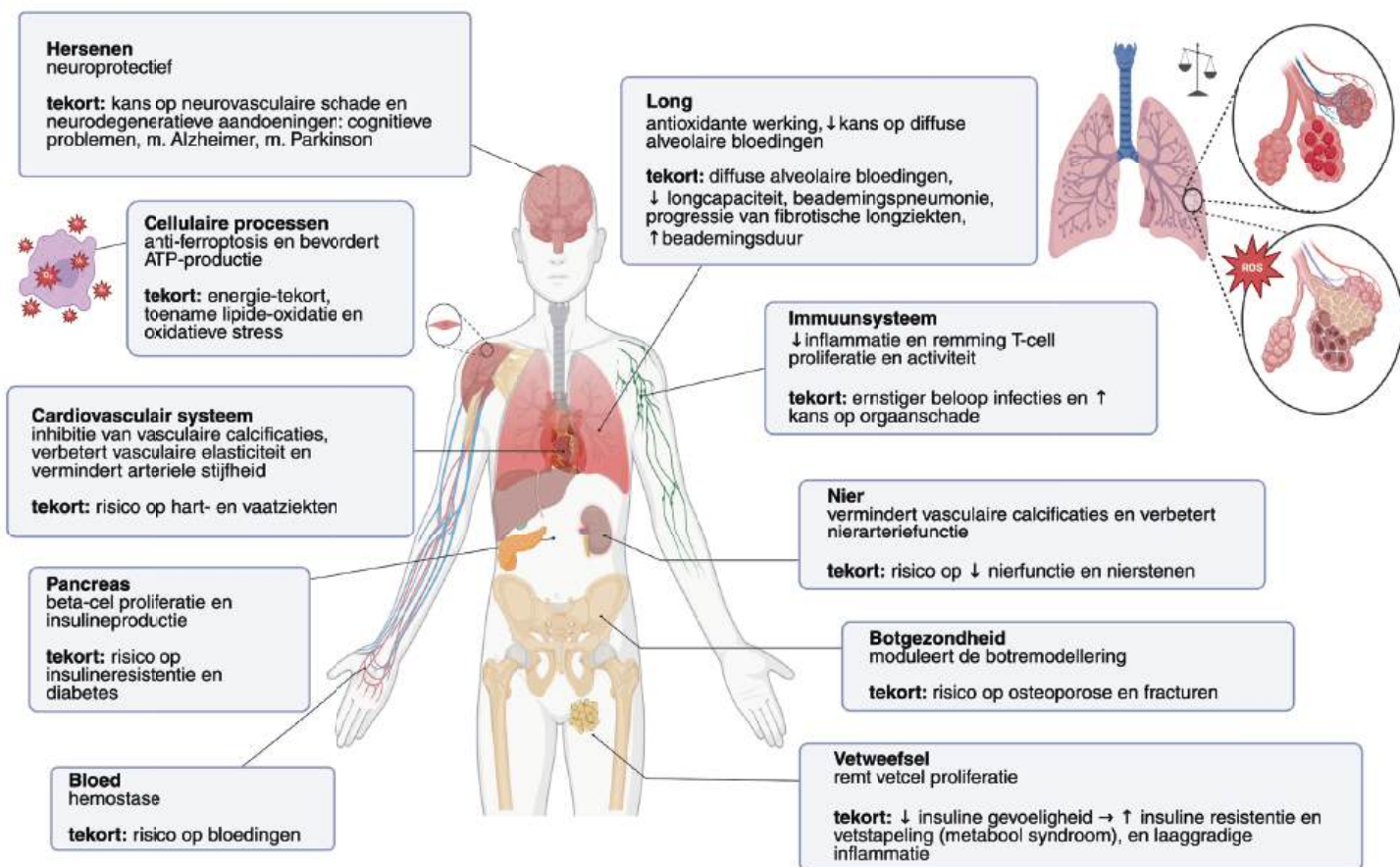


Abbildung 1 Physiologische Funktionen von Vitamin K. Vitamin K ist essenziell für die Blutgerinnung, die Knochengesundheit und die Herz-Kreislauf-Funktion. Bei schwerkranken Patienten kann ein Mangel zu Problemen in verschiedenen Organen führen, darunter Gerinnungsstörungen, ein erhöhtes Risiko für unkontrollierte Blutungen und Mikroblutungen in der Lunge, was über oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen zur Lungenfibrose beiträgt. Quelle: erstellt mit BioRender.com.

aktiviert Vitamin K immer wieder.^{4,7} Dieser Zyklus ist essenziell für die Carboxylierung der sogenannten Gla-Proteine. Ohne diese Carboxylierung verlieren diese Proteine ihre biologische Funktion. In der Leber betrifft dies die klassischen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) sowie die Antikoagulanzen (C, S und Z). Außerhalb der Leber erfüllen Gla-Proteine jedoch auch wichtige Funktionen:

- ◆ **Osteocalcin** fördert den ordnungsgemäßen Einbau von Kalzium in den Knochen;⁶
- ◆ **Matrix-Gla-Protein (MGP)** Hemmt Arteriosklerose und Elastinabbau.

Ein funktioneller Vitamin-K-Mangel führt zu uncarboxylierten, inaktiven Proteinen und kann zur Knochendemineralisierung, Gefäßverkalkung und Gewebeschädigung beitragen.^{1,4}

Subklinische Defizite bleiben unsichtbar

Vitamin-K-Mangelzustände entstehen selten durch eine einzige Ursache. Medikamente (insbesondere Cumarine und Antibiotika), Malabsorption, Lebererkrankungen, unausgewogene Ernährung, parenterale Ernährung, schwere Erkrankungen (wie Sepsis oder Aufnahme auf die Intensivstation), hohes Alter und genetische Variationen können den Mangel auslösen oder verschlimmern (Tabelle 2).^{1,8,9} In der Praxis häufen sich Risikofaktoren häufig an, insbesondere bei prädisponierten Patienten. Der INR-Wert ändert sich nur bei schwerem Vitamin-K-Mangel in der Leber, der zu extrahepatischen Mangelerscheinungen führt – relevant für Knochen, Gefäßwände und Lungengewebe.

– bleiben oft unentdeckt. Dies kann zu Langzeitschäden führen, ohne dass bei routinemäßigen Laboruntersuchungen Auffälligkeiten festgestellt werden, was teilweise erklärt, warum Vitamin K in der klinischen Praxis trotz seiner breiten physiologischen Bedeutung wenig Beachtung findet.

Die Rolle der Medikamente

Medikamente sind ein wichtiger, oft unterschätzter Faktor für den Vitamin-K-Status.⁸

- ◆ **Cumarinderivate** Sie hemmen direkt den Vitamin-K-Zyklus. Dies kann zu instabilen INR-Werten und einem erhöhten Blutungsrisiko, einschließlich schwerer alveolärer Mikroblutungen, führen. Wiederholte Mikroblutungen können zu Vernarbungen und einer erhöhten Lungenfragilität beitragen.¹⁰
- ◆ **Breitbandantibiotika** die körpereigene Produktion von Vitamin K₂ im Darm verringern.¹
- ◆ **Cephalosporine, Fettsorptionshemmer und Cholesterinabsorptionshemmer** kann die Aufnahme oder das Recycling von Vitamin K beeinträchtigen.^{4,8}

Darüber hinaus gibt es genetische Variationen in **VKORC1** und **CYP2C9/CYP2C19** die Effizienz des Vitamin-K-Zyklus.^{11,12} Infolgedessen sind manche Patienten anfälliger für funktionelle Defizite oder weisen schwankende INR-Werte auf, ohne dass dies durch Standard-Gerinnungstests erklärt werden kann.¹²

Unterschätzte Rolle in der Pneumologie und Infektionsmedizin

Neben Knochen und Gefäßwänden spielt Vitamin K wahrscheinlich auch eine Rolle im Lungengewebe und bei der Immunregulation. Matrix-Gla-Protein (MGP) ist im Lungengewebe vorhanden und schützt vor Elastinabbau. Chronische Mikroblutungen und ein verminderter Gewebeschutz können zu strukturellen Lungenschäden beitragen. Ein Mangel an MGP ist mit unverhältnismäßigen Schäden an den Alveolen verbunden. Brüchigkeit, COPD und schlechtere Prognose bei ARDS und COVID-19.^{10,11,13} Bei Patienten mit schwerem COVID-19 oder Sepsis treten häufig höhere Konzentrationen von uncarboxyliertem MGP auf, einem Marker für einen funktionellen Vitamin-K-Mangel.¹⁴ Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass Vitamin K über das Ferroptose-Suppressorprotein-1 (FSP1) als starkes Lipid-Antioxidans wirken kann. Dieser Mechanismus hemmt die Ferroptose (eisenabhängigen Zelltod) und unterstützt den Gewebeschutz bei Infiltration und Infektion.¹⁵ Diese Erkenntnisse rücken Vitamin K auch in einen breiteren Kontext von Infektionskrankheiten und Lungenheilkunde.^{11,16}

Tabelle 1 Überblick über die Funktionen von Vitamin K und mögliche gesundheitliche Auswirkungen eines Vitamin-K-Mangels pro Organsystem.

Domain	wichtigste Rolle von Vitamin K	Folge des Mangels
Blutgerinnung (Leberfunktion)	Carboxylierung der Faktoren II, VII, IX, X; Protein C, S, Z	Hypoprothrombinämie, erhöhtes Blutungsrisiko
Gefäßgesundheit	Aktives Matrix-Gla-Protein (MGP) hemmt die Gefäß- und Klappenverkalkung	arterielle Steifigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankung
Knochengesundheit	Carboxylierung von Osteocalcin	Osteoporose, Frakturen
Lunge	Vorbeugung des Elastinabbaus, Begrenzung von Mikroblutungen	diffuse alveoläre Hämorrhagie, Fibrose
Immunregulation und Entzündung	Gas6/Axl-System, Hemmung von oxidativem Stress und Ferroptose	Schwererer Infektionsverlauf, stärkere Organfunktionsstörung
Nieren	Regulierung der Kalziumhomöostase in den Nieren, Verhinderung von Kalziumablagerungen und MGP-Aktivierung	Nephrokalzinose, Verlust der Nierenfunktion, Nierensteine
Stoffwechselgesundheit	Regulierung der Insulinsensitivität	Insulinresistenz, Diabetesrisiko
pharmakogenetisch Empfindlichkeit	Polymorphismen von VKORC1 und CYP2C9/2C19 beeinflussen den Vitamin-K-Stoffwechsel.	variable Reaktion auf Antikoagulation und erhöhtes Defizitrisiko
Erkenntnis	Kofaktor bei der Synthese von Sphingolipiden und Sulfatiden (Myelinintegrität, neuronale Membranen); Regulation der synaptischen Plastizität und Neurotransmission; Gas6/Axl-Signalweg für Neuroprotektion und Zellüberleben	Gedächtnisstörungen, kognitiver Abbau, erhöhtes Demenzrisiko
Neurodegeneration	Das Gas6/Axl-System schützt Neuronen vor Apoptose; hemmt oxidativen Stress, Ferroptose und Neuroinflammation; reguliert die Genexpression und das Zellwachstum im ZNS sowie Entzündungen in Neuronen.	erhöhtes Risiko für Alzheimer und Parkinson; schnelleres Fortschreiten des kognitiven Abbaus

Gas6=Wachstumsarrestspezifisches Protein 6; *Ax*=AXL-Rezeptor-Tyrosinkinase; *VKORC1*=Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex-Untereinheit 1; *CYP2C9/2C19* = Cytochrom P450 2C9 und 2C19; *ZNS*=Zentralnervensystem.

Tabelle 2 Faktoren, die einen Vitamin-K-Mangel auslösen oder verschlimmern können.

Kategorie	Mechanismus	Beispiele
Medikamente	Hemmung des Vitamin-K-Zyklus (VKORC1) oder verminderte intestinale Absorption	Cumarinderivate, Cephalosporine mit NMTT-Gruppe, Ezetimib, Orlistat
Antibiotika	verminderte Produktion von Menachinonen (Vitamin K2) durch die Darmflora	Breitspektrum-Antibiotika (Ceftriaxon, Ciprofloxacin)
Malabsorption	begrenzte Fettaufnahme und -transport über Chylomikronen	Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Pankreatitis, Pankreasinsuffizienz, Mukoviszidose
Leberfunktionsstörung	reduzierte Speicherung und Aktivierung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren	Leberzirrhose, Hepatitis, akutes Leberversagen
Stromversorgung	geringe Zufuhr von Phyllochinon (K1: grünes Blattgemüse) oder Menachinon (K2: fermentierte Lebensmittel)	unausgewogene Ernährung, unzureichender Verzehr von grünem Blattgemüse oder fermentierten Produkten
parenterale Ernährung	Mangel an fettlöslichen Vitaminen in der Ernährung oder unzureichende Supplementierung	langfristige totale parenterale Ernährung ohne Vitamin-K-Supplementierung
Umweltfaktoren	Beeinträchtigung des VKORC1-Zyklus oder mitochondrialer Enzyme	chronische Exposition gegenüber Organochlorpestiziden, oxidativer Stress, toxische Substanzen (z. B. Dioxine)
Krankheiten und klinische Umstände	verminderte Absorption, verstärkter Abbau oder erhöhter Verbrauch	nephrotisches Syndrom, Mukoviszidose, cholestatiche Lebererkrankung, schwere Infektionen oder Sepsis, Langzeit-Antibiotikatherapie, Krankenhausaufenthalt, Intensivpatienten, hohes Alter
genetische Faktoren	Polymorphismen in VKORC1 oder CYP2C9 beeinflussen den Vitamin-K-Stoffwechsel.	VKORC1-1639G>A-Variante, CYP2C9-Variante

Gas6=VKORC1 = Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex-Untereinheit 1; *NMTT*=N-Methylthiotetrazol; *IC*=Intensivstation; *CYP2C9*=Cytochrom P450 2C9; *VKORC1-1639G>A-Variante*=Promotorvariante im Gen der Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex-Untereinheit 1.

Tabelle 3 Diagnose von Vitamin-K-Mangel und genetischen Einflüssen.

Domain	diagnostischer Marker/Bestimmung	Bemerkung
Routinebestimmungen	Klassische Gerinnungstests: INR und Prothrombinzeit können nur eine schwere Leberinsuffizienz nachweisen.	unzureichend empfindlich gegenüber extrahepatischen Defiziten
spezifisch Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> PIVKA-II (Protein induziert durch Vitamin-K-Mangel oder -Antagonisten II; auch bekannt als Des-γ-Carboxyprothrombin) dp-ucMGP (dephosphoryliertes, uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein) 	zuverlässiger Marker für den Vitamin-K-Status der Leber Marker für extrahepatische Erkrankungen, insbesondere der Gefäßwände und des Weichgewebes
neue Marker	ucOC (untercarboxyliertes Osteocalcin)	Hinweis auf die Knochengesundheit
Pharmakogenetik	Polymorphismen von VKORC1, CYP2C9 und CYP2C19	die Effizienz des Vitamin-K-Zyklus beeinflussen und zu funktionellen Mängeln prädisponieren, insbesondere bei der Cumarin-Therapie.
Zukunft	Integration des funktionellen Kombinationsbiomarker-Assays (PIVKA-II und dp-ucMGP) und des pharmakogenetischen Profils	Umfassendes Bild der Leber- und extrahepatischen Parameter, geeignet für die Diagnostik bei Risikogruppen (ältere Patienten, Intensivstation, Polypharmazie).

VKORC1=Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex-Untereinheit 1; *CYP2C9* und *2C19*=Cytochrom P450 2C9 und 2C19.

Richtlinie bezüglich regelmäßig überhöhter INR-Zahlen

Bei Patienten mit wiederkehrenden oder unerklärlichen INR-Schwankungen kann ein relativer Vitamin-K-Mangel eine Rolle spielen, selbst bei scheinbar ausreichender Ernährung. Die frühzeitige Erkennung eines Vitamin-K-Mangels und eine gezielte Supplementierung, insbesondere mit Vitamin K2, bieten die Möglichkeit, fortschreitende Schäden zu begrenzen und die Behandlung besser auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Eine niedrige, stabile Vitamin-K-Dosis kann die physiologische Pufferfunktion unterstützen, den INR-Wert stabilisieren und potenziell dazu beitragen, langfristige Gewebeschäden zu verhindern, sofern dies in sorgfältiger Absprache mit dem behandelnden Arzt und der Thromboseabteilung erfolgt.

Warum messen wir es dann so wenig?

Die Fokussierung auf den INR-Wert als alleiniges Maß für den Vitamin-K-Status ist zwar verständlich, aber begrenzt. Der INR-Wert spiegelt ausschließlich die Leberfunktion von Vitamin K wider und sagt nichts über extrahepatische Mängel aus.

Diagnostik: mehr als nur der INR-Wert

Routinemäßige Gerinnungstests wie INR und Prothrombinzeit erfassen ausschließlich einen schweren Vitamin-K-Mangel in der Leber und sind für extrahepatische Mängel nicht ausreichend sensitiv (Tabelle 3).

Spezifische Biomarker bieten weitere Einblicke: Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) spiegelt den Leberstatus wider, während dephosphoryliertes-uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (dp-ucMGP) ein Marker für extrahepatischen Vitamin-K-Mangel (insbesondere in der Gefäßwand und im Weichgewebe) ist.¹⁷

Darüber hinaus kann untercarboxyliertes Osteocalcin (ucOC) Aufschluss über die Knochengesundheit geben. Pharmakogenetische Varianten in VKORC1 und CYP2C9/2C19 beeinflussen die Effizienz des Vitamin-K-Zyklus und erhöhen das Risiko eines Funktionsmangels, insbesondere bei einer Cumarintherapie. Die Integration von Biomarkern und pharmakogenetischen Profilen kann helfen, zu bestimmen, welche Patienten von einer gezielteren Supplementierung profitieren und bei wem eine engmaschigere Überwachung erforderlich ist.^{4,6}

Funktionelle Defizite werden durch spezifische Biomarker deutlicher sichtbar:

- ◆ PIVKA-II: Marker für Vitamin-K-Mangel in der Leber;

Was bedeutet das in der Praxis?

- ◆ Bei unerklärlichen oder wiederkehrenden INR-Schwankungen, insbesondere bei Polypharmazie, sollte ein Vitamin-K-Mangel in Betracht gezogen werden.
- ◆ Ein normaler INR-Wert schließt einen extrahepatischen Vitamin-K-Mangel nicht aus.
- ◆ Subklinische Defizite bleiben mit Standarddiagnostik oft unsichtbar.
- ◆ Bei Risikogruppen sollten zusätzliche diagnostische Tests (wie dp-ucMGP oder PIVKA-II) in Betracht gezogen werden.¹⁴
- ◆ Eine gezielte, niedrige und stabile Supplementierung (1 bis 2 mg/Tag) kann eine stabilisierende Wirkung haben, vorausgesetzt, sie wird sorgfältig mit dem verschreibenden Arzt und dem Thrombosedienst abgestimmt.

- ◆ **dp-ucMGP:** Marker für den extrahepatischen Vitamin-K-Status (insbesondere in der Gefäßwand).

Die Integration pharmakogenetischer Pro-CYP2C9/ CYP2C19-Daten kann zur Identifizierung beitragen. Patienten könnten von gezielter Nahrungsergänzung profitieren.

Therapie und Registrierung

In den Niederlanden und Belgien ist Vitamin K hauptsächlich als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Die Einnahme von Vitamin-K-Präparaten kann einen Mangel beheben und möglicherweise Verkalkungen und Knochenabbau reduzieren. Vitamin K2 hat eine längere Halbwertszeit und eine stärkere extrahepatische Wirkung als Vitamin K1, was seine Anwendung für extrahepatische Funktionen unterstützt.⁸ Eine breitere Zulassung als Arzneimittel könnte die Anwendung in Risikogruppen erleichtern und einen individuelleren Ansatz ermöglichen, beispielsweise bei Intensivpatienten, älteren Menschen und Patienten mit chronischer Medikation. Die Integration pharmakogenetischer Risikoprofile kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die von einer Supplementierung profitieren würden (Tabelle 1, siehe www.prelumacademy.nl).

Eine Einladung zur Neubewertung

Eine gezielte Vitamin-K-Zufuhr ist besonders relevant bei:

- ◆ ältere Menschen mit Polypharmazie;
- ◆ Patienten mit Knochen- oder Gefäßproblemen;
- ◆ Malabsorption oder Mangelernährung;
- ◆ Patienten mit Neurodegeneration;
- ◆ Intensivpatienten mit metabolischem Stress.

Funktionelle Biomarker können in diesem Zusammenhang wertvolle präventive und diagnostische Informationen liefern.^{1,3,4,17,18}

Abschluss

Vitamin K ist ein unterschätztes Vitamin mit breiter klinischer Relevanz. Die einseitige Fokussierung auf die Blutgerinnung führt dazu, dass subklinische Mängel unentdeckt bleiben, obwohl diese zu Knochenschwund, Arteriosklerose, Lungenschäden, Neurodegeneration und einer gestörten Immunantwort beitragen können. Medikamente, genetische Variationen und Erkrankungen erhöhen dieses Risiko. Für Apotheker und Allgemeinmediziner bietet dies eine klare Chance und Herausforderung: Die gezielte Berücksichtigung von Vitamin K in Anamnese, Diagnostik und Therapie kann die Prävention stärken und potenziell fortschreitende Schäden verhindern. Es ist an der Zeit, Vitamin K mehr Aufmerksamkeit zu verschaffen.

Literatur

1. Paulus MC, Drent M, Kouw IWK, et al. Vitamin K: ein potenziell fehlendes Glied in der Behandlung kritischer Erkrankungen – eine Übersichtsarbeit. *Crit Care* 2024;28:212.
2. Fusaro M, Gallieni M, Porta C, et al. Auswirkungen von Vitamin K auf die menschliche Gesundheit: Neue Erkenntnisse über die Knochen- und Herz-Kreislauf-Gesundheit hinaus. *J Nephrol* 2020;33:239-49.
3. Diachenko AI, Rodin IA, Krasnova TN, et al. Die Rolle von Vitamin K bei der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen. *Biochemistry (Mosc)* 2024;89:S57-S70.
4. Dupuy M, Bondonno NP, Pokharel P, et al. Vitamin K: Metabolismus, genetische Einflüsse und Auswirkungen auf chronische Erkrankungen. *Food Sci Nutr* 2025;13:e70431.
5. Tybjerg Wegge V, Kjaer Torbensen M, Linneberg A, et al. Die Rolle des Vitamin-K-Mangels bei chronischer Nierenerkrankung – eine Übersichtsarbeit. *Nutrients* 2025;17(15):2559.
6. Xie C, Gong J, Zheng C, et al. Auswirkungen einer Vitamin-K-Supplementierung auf die Knochenmineraldichte an verschiedenen Stellen und den Knochenstoffwechsel bei Menschen mittleren und höheren Alters. *Bone Joint Res* 2024;13:750-63.
7. Qu Y, Zhao S, Cai X, et al. Vitamin-K-Versorgungsstatus und Krankheitsrisiko – eine Mendelsche Randomisierungsanalyse. *J Diet Suppl* 2025;22:775-94.
8. Zhang T, O'Connor C, Sheridan H, Barlow JW. Vitamin K2 in Gesundheit und Krankheit: eine klinische Perspektive. *Foods* 2024;13(11):1646.
9. Li Y, Chen B, Zhang J, et al. Kombinierte Effekte von Ackerbohnen-Wasserextrakt und Vitamin K3 im Futter auf Wachstumsleistung, Texturqualität, Darmmerkmale sowie oxidative und Immunreaktionen bei Graskarpfen. *Peer J* 2023;11:e15733.
10. Wijnen PA, Verzenden JA, Bast A, et al. Diffuse Alveolarblutung bei Cumarinkonsumenten: Ein Auslöser einer fibrosierenden interstitiellen Pneumonie? *Lunge* 2013;191:53-9.
11. Drent M, Wijnen P, Bast A. Pharmakogenetische Varianten und Vitamin-K-Mangel: ein Risikofaktor oder Auslöser für fibrosierende interstitielle Pneumonien? *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:287-95.
12. Huang D, Xie F, Xiao S, et al. Anwendung der schnellen Genotypisierung individualisierter pharmakogenetischer Varianten von Warfarin in der Warfarin-Therapie. *Sci Rep* 2024;4:31639.
13. Jespersen T, Kampmann FB, Dantoft TM, et al. Der Zusammenhang zwischen Vitamin-K-Status und Lungenfunktion sowie Lungenerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. *ERJ Open Res* 20239(5):00208-2023.
14. Mulder MMG, Schellens J, Sels JEM, et al. Höhere Konzentrationen von zirkulierendem desphospho-uncarboxyliertem Matrix-Gla-Protein im Laufe der Zeit sind mit einem schlechteren Überleben verbunden: die prospektive Maastricht Intensive Care COVID-Kohorte. *J Intensive Care* 2023;11(1):63.
15. Mishima E, Ito J, Wu Z, et al. Ein nicht-kanonischer Vitamin-K-Zyklus ist ein potenter Ferroptose-Suppressor. *Nature* 2022;608:778-83.
16. Bast A, Drent M. Die Rolle von Vitamin K in der Ätiologie der diffusen alveolären Hämorrhagie. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019;36:251-52.
17. Rapp N, Brandenburg VM, Kaesler N, et al. Leber- und Gefäß-Vitamin-K-Status bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. *Nutrients* 2021;13(10):3490.
18. Drent M, Wijnen P, Bekers O, Bast A. Ist ein Polymorphismus der Vitamin-K-Epoxidreduktase-Komplex-Untereinheit 1 (VKORC1) ein Risikofaktor für Nephrolithiasis bei Sarkoidose? *Int J Mol Sci* 2024; (8):4448.

Die Autoren haben keine finanziellen Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie, erhalten keine Forschungsgelder von kommerziellen Parteien und haben keine geschäftlichen Interessen oder sonstige finanzielle Beziehungen in Bezug auf dieses Thema.