

# Die Bedeutung von VitK2 in der Blutgerinnung in Verbindung mit Blutverdünnern (Antikoagulanzen)

Ziel dieser Arbeit ist, den aktuellen Kenntnisstand von VitK2 bei Patienten unter Antikoagulationstherapie zu interpretieren:

- Besteht eine Notwendigkeit einer VitK1-armen Diät bei Patienten unter Antikoagulationstherapie?
- Soll auf eine VitK2-Substitution bei Patienten unter Antikoagulationstherapie verzichtet werden?
- Welche Auswirkungen hat ein Verzicht von VitK1 und VitK2 bei Patienten unter Einnahme von Blutgerinnungshemmern?

## 1. Einleitung

### 1.1 Die Bedeutung von Vitamin K

#### 1.1.1 Vitamin K1 (*Phyllochinon*)

VitK1 aktiviert die Gerinnungsfaktoren in der Leber und ermöglicht eine funktionierende Blutgerinnung. Somit führt ein Mangel an VitK1 zum Versagen der Gerinnungskaskade und somit zu höheren Blutungen. VitK1-Mangelscheinungen sind selten, da über eine ausgewogene Ernährung eine Aufnahme von VitK1 über pflanzliche Nahrung (Salat, Blattgemüse, Kohl, Avocado) sichergestellt werden kann. Eine VitK1-Überdosierung, auch unter hohen Dosen von VitK1, existiert nicht und führt auch bei Patienten, die keine Blutverdünner zu sich nehmen, zu keiner Änderung der Blutgerinnung.

Auf die Verwendung von Blutgerinnungshemmern (VitK-Antagonisten) als sogenannte Cumarinderivate, wie Phenoprocoumon (Marcumar®) und Warfarin (Coumadin®), wird noch näher eingegangen.

#### 1.1.2 Vitamin K2 (Menachinon)

Im Gegensatz zu VitK1 kann VitK2 im Darmtrakt von Bakterien synthetisiert werden. Neben der Möglichkeit der eigenen VitK2-Produktion im Darm, besteht die Möglichkeit, über die Ernährung von Bio-Fleisch (Produktion der Darmbakterien Grünpflanzenfressender Tiere!) VitK2 aufzunehmen.

Eine weitere VitK2-Quelle ist das sogenannte Natto, ein fermentiertes Sojaprodukt. Wegen seines starken Geschmacks ist diese Form von VitK2 als MK7 außerhalb Japans nicht sehr geschätzt. Da diese MK7-Form die reichste Nahrungsquelle für VitK2 darstellt, kann sie durch Extraktion von Natto-Lebensmitteln hergestellt werden. Die MK7-Form von VitK2 hat wesentlich höhere Halbwertszeiten im Blut als die kurzkettigen MK4-Formen.

Während VitK1 in der Leber unter anderem die Gerinnungsfaktoren aktiviert, ist die Bedeutung von VitK2 im Calciumstoffwechsel unentbehrlich. Auch die Versorgung mit VitK2 unter Substitution von VitD3 ist bekannt. Den Transport von Calcium aus dem Darm in das Blut kann - vereinfacht dargestellt – VitD3 nur unter Zuhilfenahme von VitK2 leisten. VitK2 Mangelerscheinungen sind häufig und führen u. a. zu Calciumablagerungen an Gefäßwänden. Ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko unter Supplementierung von Calcium ohne Zugaben von VitK2 ist belegt.

## 1.2 Bedarf an Vitamin K

Es liegen nur Vermutungen vor, dass durch die Nahrungsaufnahme und den Beitrag der Synthese durch Darmbakterien der VitK1- und VitK2-Bedarf gedeckt scheint. Da die Bioverfügbarkeit von Vitamin K aus der Nahrung gering erscheint (Resorptionsrate von Spinat lediglich 4 %), kann auf eine Supplementierung nicht verzichtet werden.

Da über die Nahrung aufgenommenes Vitamin K den Blutgerinnungsschutz nur unwesentlich beeinflusst, erfordert die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten keine Vitamin K-arme Diät. Die Empfehlung, dass Patienten sich unter einer Antikoagulationstherapie einer strengen Vitamin K-armen Diät unterziehen sollten, kann nicht unterstützt werden (Studie 1). Auf die Problematik von starken Schwankungen des INR-Wertes bei undefinierter, variabler Aufnahme von Vitamin K über die Nahrung wird noch später eingegangen.

Empfehlungen legen einen Vitamin K-Bedarf von 1µg/kg Körpergewicht zugrunde. Andere Empfehlungen gehen davon aus, dass die tägliche Zufuhr von 80µg Vitamin K nicht unterschritten werden sollte. Folgen bei einem Vitamin K-Mangel sind erhöhte Blutungsneigungen.

## 1.3 Aktivierung der Gerinnungsfaktoren

Vitamin K ist daran beteiligt, die Blutgerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, Protein C und S) in ihre gerinnungswirksame Form zu überführen. Die noch inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren sind in der Leber synthetisiert worden, Vitamin K übernimmt bei dieser Reaktion die Rolle eines Coenzym. In den Leberzellen findet die Hydroxylierung des Vitamin K in seine biologisch aktive Form statt.

Für die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren ist die  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase zuständig. Vitamin K wirkt als Co-Faktor der  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase. Während der Umsetzung wird Vitamin K umgewandelt und in zwei Schritten wieder zu hydroxyliertem Vitamin K reduziert. Somit kann es erneut für die Carboxylierung der Gerinnungsvorstufen zur Verfügung stehen. Durch diesen Vorgang ist die Carboxylierung der Vorstufen aller Vitamin K-abhängigen Gerinnungsproteine abgeschlossen und in ihre gerinnungswirksame Form überführt.

In der Leber werden über den gleichen Mechanismus Protein C und S durch Mitwirkung von Vitamin K carboxyliert. Protein C hat starke antikoagulatorische Eigenschaften und wird unter Beteiligung von Protein S aktiviert. Protein C spaltet die aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und hemmt den Ablauf der Gerinnung. Die zyklische Regeneration von Vitamin K und die Fähigkeit des Wechsels von der aktiven in die inaktive Form gilt als Grund für den niedrigen, physiologischen Tagesbedarf von Vitamin K.

## 1.4 Blutstillung und Blutgerinnung

Äußere und innere Verletzungen im Gefäßsystem sind dafür verantwortlich, dass auch kleinste Blutungen abgedichtet werden müssen. Mehrere Mechanismen sorgen dafür, dass eine Blutstillung und Blutgerinnung in Gang gesetzt werden:

- Gefäßreaktion
- Thrombozytenaggregation
- Gerinnungskaskade und deren Auslösung durch Gerinnungsfaktoren

Bei der ersten Phase der Blutstillung nach einer Verletzung kommt es zu einer Gefäßverengung (Vasokonstriktion) durch Kontraktion der Gefäßwände. Durch Thrombozytenanlagerung und Aktivierung der Blutplättchen kommt es zur Bildung eines Thrombus (Blutgerinnsel).

Die Blutgerinnung, auch als Koagulation bezeichnet, zeichnet sich durch eine Umwandlung des Plasmaproteins Fibrinogen zu Fibrin aus. Die Blutgerinnung, bei der insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren beteiligt sind, kann auf zwei verschiedenen Wegen ausgelöst werden: exogene und endogene Aktivierung.

Bei der exogenen Aktivierung wird durch eine Gewebsverletzung Gewebsthromboplastin freigesetzt, welches für den Start der Gerinnung sorgt. Die endogene Aktivierung entsteht durch Gewebsverletzungen auf der Innenseite eines Gefäßes und kann somit die Gerinnungskaskade auslösen.

Beim exogenen sowie endogenen Mechanismus kommt es zu einer Aktivierung des Enzyms Thrombokinase. Dieses Enzym wird aus Thrombozyten oder aus dem verletzten Gewebe freigesetzt. Thrombokinase kann nun in Anwesenheit von Calciumionen Prothrombin in Thrombin verwandeln. Anschließend verwandelt Thrombin Fibrinogen in Fibrin um.

Auf die genaue Blutgerinnungskaskade soll hier nicht näher eingegangen werden. Erwähnenswert ist hier aber noch einmal die Vitamin K-abhängige Synthese folgender Gerinnungsfaktoren:

- Faktor II (Prothrombin)
- Faktor VII (Proconventin)
- Faktor IX (antihämophiles Globulin B), auch als Christmas-Faktor bezeichnet
- Faktor X (Stuart Power-Faktor)

### **1.5 Antikoagulantien (Hemmstoffe der Blutgerinnung)**

Zwei Gruppen der Antikoagulantien finden in der Thromboseprophylaxe Anwendung:

1. Cumarinderivate
2. Heparin/Heparinoide

Folgende Ursachen für das Auftreten von Thrombosen sind:

- Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
- Fehlende Patientenmobilisation
- Gefäßwandveränderungen
- Übergewicht
- Erhöhter Fibrinspiegel bei Rauchern

Cumarin als Pflanzenstoff hat selbst keine antikoagulatorische Wirkung. Die Cumarinderivate (Dicumarole) besitzen eine strukturelle Ähnlichkeit mit Vitamin K. Dicumarole besitzen daher die Fähigkeit, Vitamin K zu verdrängen und somit einen Vitamin K-Mangel auszulösen; die Blutgerinnung wird gehemmt. Therapeutisch relevante Cumarinderivate sind in Deutschland Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin (Coumadin®). Marcumar® (3mg/Tablette) wirkt nach 48 bis 72 Stunden über eine Wirkdauer von 7 bis 10 Tagen. Diese oralen Antikoagulantien hemmen die Vitamin K-Wirkung und somit die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren.

## 1.6 Blutgerinnungstests

Bei einer Therapie mit Antikoagulanzen muss regelmäßig die Gerinnungsfähigkeit des Blutes getestet werden. Beim Quick-Test wird Plasma mit  $\text{Ca}^{2+}$  ungerinnbar gemacht und Gewebsthromboplastin (Faktor III) zur Probe hinzugegeben. Diese Gerinnungszeit wird mit der Gerinnungszeit von Verdünnungsreihen von normalem Plasma verglichen (Thromboplastinzeit TPZ). Ein Quick-Wert von 50 % heißt, dass das Testplasma die gleiche Zeit der Gerinnung benötigt, wie ein 1:1 verdünntes Normalplasma. Ist die Thromboplastinzeit TPZ verlängert, ist der Quick-Wert erniedrigt. Mit der TPZ wird die Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems geprüft. Der Quick-Wert wird häufig durch den INR (International Normalized Ratio) ersetzt. Ein INR-Wert von 1,0 entspricht einem Quick-Wert von 100 %. Ein INR-Wert von 2,0 entspricht einem Quick-Wert von 50 %. Die Blutgerinnungszeit ist verdoppelt. Während der Antikoagulationstherapie werden die Patienten, je nach Indikation, auf einen INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 eingestellt.

## 2. Fragestellung

Wie ist nun der aktuelle Stand – durch Studien belegt – bzgl. der Vitamin K-Aufnahme durch die Nahrung und der VitK2-Supplementierung bei Patienten unter Antikoagulationstherapie? Ist die Empfehlung einer VitK1-armen Diät und der Verzicht einer Supplementierung von VitK2 bei Patienten unter Antikoagulationstherapie noch aktuell?

## 3. Diskussion

Bei Patienten, die keine Gerinnungshemmer zu sich nehmen, wurden bei einer Dosierung von 45  $\mu\text{g}$  (4 500ng!) VitK2 täglich keine negativen Auswirkungen auf die Blutgerinnung festgestellt (Studie 2).

Bei Patienten unter Antikoagulationstherapie führte eine Supplementierung von VitK2-MK7 in einer Dosierung von 45  $\mu\text{g}$  täglich zu einem Absinken des INR-Wertes bis zu 40 % (Studie 2).

Eine andere Studie (Studie 3) zeigt allerdings, dass die tägliche Gabe von unter 50 $\mu\text{g}/\text{d}$  nicht zu klinisch relevanten Störungen der Antikoagulationstherapie führte. Die Empfehlung ist hier eine tägliche Gabe von 50  $\mu\text{g}$ , was zu einer tolerierbaren Störung des INR-Wertes von 10 % führen kann. Eine regelmäßige Einnahme von MK7 mit seiner langen Halbwertszeit kann mit entsprechend angepasster Marcumar®-Dosierung zu stabilen INR-Werten führen.

Die Problematik zeichnet sich in der variablen täglichen Vitamin K-Zufuhr von Patienten unter Antikoagulationstherapie über die Nahrung ab. Eine undefinierte, variable tägliche Einnahme von Vitamin K über die Nahrung, auch bei einer empfohlenen Vitamin K-armen Ernährung, kann zu instabilen Antikoagulationsreaktionen führen. Selbst kleine Änderungen in der Vitamin K-Aufnahme können zu größeren Schwankungen in der Produktion von aktiven Gerinnungsfaktoren führen und somit zu instabilen INR-Werten bei Patienten unter Antikoagulationstherapie mit Warfarin führen.

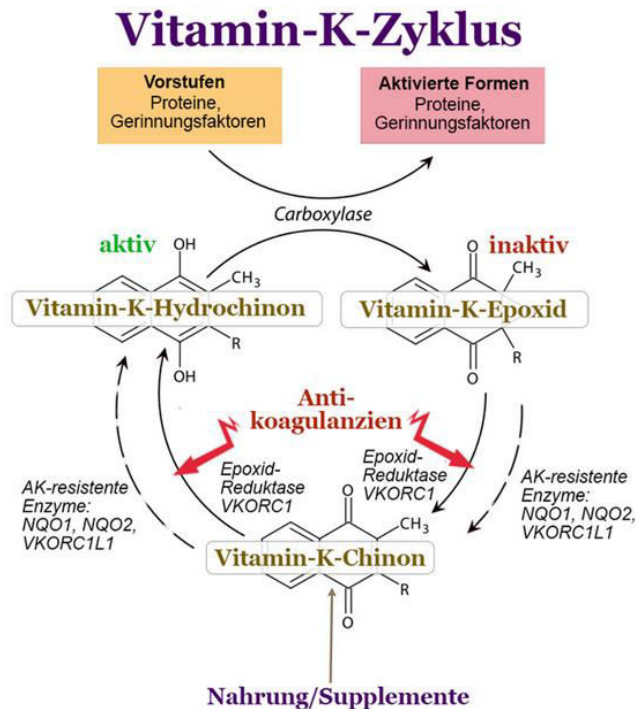
Veränderungen in der Nahrungsaufnahme von Vitamin K bei Patienten mit niedrigem Vitamin K-Status führen zu stärkeren Wirkungen auf die Antikoagulationsreaktion als bei Patienten mit stabilem Vitamin K-Status. Diese These wird durch Studie 4 unterstützt. Diese belegt, dass eine tägliche Dosis von 25 µg/dK2 für 4 Wochen bei Patienten mit variabler Vitamin K-Zufuhr den INR-Wert reduziert und somit die Notwendigkeit einer Warfarin-Dosis-Erhöhung beinhaltet. Bei Patienten mit einer stabilen, gleichmäßigen VitK2-Zufuhr von 25µg/d zeigen sich keine nennenswerten Schwankungen des INR-Wertes.

In derselben Studie 4 wird beschrieben, dass bei Patienten mit einer instabilen Antikoagulation eine Tagesdosis von sogar 100µg/dK2 zu einer Stabilisierung und gleichmäßigen Aktivierung von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren führt; somit auch zu einer besseren Kontrolle der Antikoagulation, ohne starke Schwankungen des INR-Wertes bei leichter Erhöhung der Warfarin-Dosis.

Bei einer anderen Kontrollgruppe mit einer täglichen Gabe von 150µg VitK2 musste die Warfarin-Dosis lediglich um 16 % erhöht werden, um stabile Antikoagulationsergebnisse zu erzielen. Bei Patienten unter Warfarin-Therapie ist für den Schutz vor thromboembolischen Ereignissen eine stabile Antikoagulation wichtig. Die Risiken von Blutungskomplikationen, subduraler Hämatomen und intrakranieller Blutungen werden somit minimiert. Die Wahrscheinlichkeit, einen ischämischen Schlaganfall unter Warfarin-Therapie zu entwickeln, ist bei instabilen INR-Werten signifikant erhöht.

Eine Empfehlung, bei Patienten unter Antikoagulationstherapie auf die Einnahme von VitK2 zu verzichten, kann nicht unterstützt werden. Da K2 für die korrekte Verwertung des Calciums (Aktivierung von Osteokalzin im Knochen und Matrix-GLA-Protein in Knorpel und Gefäßwand. Die GLA-Reste bilden Calcium-Bindungsstellen und dienen somit dem Calciumtransport aus dem Gewebe und Blut in den Knochen) verantwortlich ist, beugt die VitK2-Gabe einer Osteoporose und vaskulären Kalzifikation vor. Eine Therapie mit Antikoagulantien ohne eine VitK2-Gabe kann in Studien ein erhöhtes Risiko für Osteoporose (Studie 5 und 6), Arteriosklerose (Studie 7) und vaskuläre Kalzifikation (Studien 8, 9 und 10) beinhalten.

Die Supplementierung mit VitK2 unter Antikoagulationstherapie wird sogar empfohlen (Studie 11). Die Schwankungen des INR-Wertes, bedingt durch eine sporadische Vitamin K-Zufuhr über die Nahrung, kann sogar über eine konstante Vitamin K-Gabe stabilisiert werden (Studien 12 bis 16). Neue Ansätze sehen also vor, eine feste VitK2-Dosis unter Einnahme von Blutverdünnern einzunehmen und die Blutverdünner auf die gewünschte Dosis einzustellen (Studie 17).



Indirekte Antikoagulantien können nun ein Enzym, die Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKORC1), blockieren und somit das Vitamin K-Recycling unterbrechen. Da die Hemmung nicht vollständig ist, kann die Medikamentenmenge so eingestellt werden, dass der INR-Wert annähernd konstant gehalten werden kann.

Bedeutender ist vor allem die VitK-Aktivierung über das Enzym VKORC1L1 (Studien 18 bis 21). Dieses Enzym kann auch unter Antikoagulationstherapie seine Funktion beibehalten.

Das Enzym VKORC1 wirkt primär auf die Blutgerinnung. Das Enzym VKORC1L1 wirkt primär nicht auf die Blutgerinnung, sondern eher auf die Aktivierung von Matrix-GLA-Protein, Osteokalzin und anderen VitK-abhängigen Stoffen (Studie 21). Die Vitamin K-abhängigen Reaktionen können also durch das Enzym VRORC1L1 aufrechterhalten werden, ohne die durch Antikoagulantien bedingte Blutgerinnung zu beeinflussen!

Eine moderne Antikoagulationstherapie mit indirekten Blutgerinnungshemmern (Marcumar®) kann somit auch unter VitK2-Supplementierung aufrechterhalten werden.

Nachdem ein konstanter Vitamin K-Spiegel über VitK2-Supplementierung erreicht wurde, werden die Antikoagulationsmedikamente so eingestellt, dass der gewünschte INR-Wert erreicht wird.

Neben den indirekten Koagulantien als Vitamin K-Antagonisten existieren noch sogenannte direkte Antikoagulantien, welche die Blutgerinnung hemmen, ohne den Vitamin K-Zyklus zu beeinflussen. Diese neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wie Pradexa® oder Xarelto® wirken durch eine direkte Hemmung der Gerinnungsfaktoren (Faktor II a v. XA) und beeinflussen somit nicht den Vitamin K-Zyklus. Die anscheinende Problematik einer VitK2-Supplementierung wie bei den Vitamin K-Antagonisten stellt sich also nicht.

#### **4. Fazit**

Statt auf die Zufuhr von VitK2 zu verzichten, sollte bei der Therapie mit indirekten Antikoagulantien wie Warfarin auf eine konstante VitK2-Zufuhr Wert gelegt werden. Somit kann der INR-Wert dauerhaft stabilisiert und ein geringes Risiko für Folgeerkrankungen erreicht werden.

Instabile INR-Werte können bei Patienten unter Warfarin-Therapie zu thromboembolischen Reaktionen führen. Weiterhin führen Schwankungen des INR-Wertes bei diesen Patienten zu erhöhten Blutungskomplikationen und erhöhten Risiken eines ischämischen Schlaganfalls.

Da VitK2 für die korrekte Verwertung des Calciums verantwortlich ist, beugt die VitK2-Gabe einer Osteoporose und vaskulärer Kalzifikation sowie Arteriosklerose vor.

Trotz einer unzureichenden Anzahl von Studien über eine VitK2-Supplementierung unter Warfarin-Therapie kann eine Empfehlung ausgesprochen werden. Bei Patienten unter Warfarin-Therapie kann bei engmaschiger Kontrolle des INR-Wertes eine Gabe von 50 – 100 µg K2 MK7 empfohlen werden.



## 5. Literaturverzeichnis / Quellen

**Studie 1:** „Erfordert die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten eine Vitamin K-arme Diät“ von Dipl. oec. troph. Wiebke Franz, Dipl. oec. troph. Hans-Helmut Martin

**Studie 2:** <http://www.altmedrev.com/publications/10/1/24.pdf>

**Studie 3:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530987>

**Studie 4:** Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F (2007) Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood 109:2419-2423 DOI: 10.1182/blood-2006-09-049262 <http://www.bloodjournal.org/content/109/6/2419?sso-checked=true>

**Studie 5:** Tufano A, Coppola A, Contaldi P, Franchini M, Minno GD (2015) Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? Semin Thromb Hemost 41:382-388 [PMID: 25703521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703521/)

**Studie 6:** Pearson DA (2007) Bone health and osteoporosis: the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr 22:517-544 [PMID: 17906277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906277/)

**Studie 7:** Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, et al (2015) Long-term warfarin-therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. BBA Clin 4:76-80 [PMCID: PMC4661704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4661704/)

**Studie 8:** Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, et al (2007) Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart Vessels 32:977-982 [PMID: 28233091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233091/)

**Studie 9:** Poterucha TJ, Goldhaber SZ (2016) Warfarin and Vascular Calcification. Am J Med 129:635.e1-4 [PMID:26714212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714212/)

**Studie 10:** Chatrou MLL, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperer CP, Schurgers LJ (2012) Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin-K-antagonists. Blood Rev 26:155-166 [PMID: 22520397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520397/)

**Studie 11:** Stafford DW, Roberts HR, Vermeer C (2007) Vitamin K supplementation during oral anticoagulation: cautions: Blood 109:3607-3607

**Studie 12:** Leblanc C (2016) Anticoagulation à la warfarine: influence de l'apport alimentaire de vitamine K.

**Studie 13:** Kramps M, Flanagan A, Smaldone A (2013) The use of vitamin K supplementation to achieve INR stability: a systematic review and meta-analysis. J Am Assoc Nurse Pract 25:535:544 [PMID:24170485](#)

**Studie 14:** Gebuis EPA, Rosendaal FR, van Meegen E, van der Meer FJM (2011) Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. Haematologica 96:583-589 [DOI: 10.3324/haematol.2010.035163](#)

**Studie 15:** Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H (2010) Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. Br J Clin Pharmacol 70:164-170 PMCID: [PMC2911546](#)

**Studie 16:** Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F (2007) Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. [Blood 109:2419-2423 DOI: 10.1182/blood-2006-09-049262](#)

**Studie 17:** Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA (2017) US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. Nutr Rev 75:553-578 [PMID: 28838081](#)

**Studie 18:** Lacombe J, Rishavy MA, Berkner KL, Ferron M (2018) VKOR paralog VKORC1L1 supports vitamin K-dependent protein carboxylation in vivo. JCI Insight. doi: 10.1172/jci.insight.96501 [PMID: 29321368](#)

**Studie 19:** Oldenburg J, Watzka M, Bevans CG (2015) VKORC1 and VKORC1L1: Why do Vertebrates Have Two Vitamin K 2,3-Epoxy Reductases? Nutrients 7:6250-6280 PMCID: [PMC 4555119](#)

**Studie 20:** Caspers M, Czogalla KJ, Liphardt K, Müller J, Westhofen P, Watzka M, Oldenburg J (2015) Two enzymes catalyze vitamin K 2,3-epoxy reductase activity in mouse: VKORC1 is highly expressed in brain. Thromb Res 135:977-983 [PMID: 25747820](#)

**Studie 21:** Hammel A, Matagrín B, Spohn G, Prouillac C, Benoit F, Lattard V (2013) VKORC1L1, an Enzyme Rescuing the Vitamin K 2,3-Epoxy Reductase Activity in Some Extrahepatic Tissues during Anticoagulation Therapy. J Biol Chem 288:28733-28742 [PMCID: PMC3789970](#)