

Kwaliteit en management van behandeling met vitamine-K-antagonisten bij kinderen in Nederland

Quality and management of treatment with vitamin K antagonists in children in the Netherlands

G. Boeynaems¹, M.C. Nierman², M. Peters³, C.H. van Ommen⁴

SAMENVATTING

In Nederland wordt de antistollingsbehandeling met vitamine-K-antagonisten (VKA) bij kinderen, net als die bij volwassenen, gemonitord door de trombosedienst. Om inzicht te krijgen in het aantal kinderen met VKA in Nederland, alsmede de indicaties, kwaliteit en management van VKA-behandeling, is in 2017 een vragenlijst verstuurd naar alle trombosediensten in Nederland. Een identieke vragenlijst was in 2009 verstuurd. In 2017 stuurden 34 van de 50 trombosediensten (68,0%) in totaal 279 vragenlijsten terug. In 2009 was dit 79,3% (46 van de 58 trombosediensten) en betrof het 243 kinderen. Acenocoumarol werd het meest voorgeschreven. Het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische ranges was respectievelijk 67,1% (2009: 76,8%) voor de lage therapeutische range en 64,8% (2009: 71,6%) voor de hoge therapeutische range. De frequentie van capillaire bloedafnames steeg van 60,1% naar 88,9% in 2017 en de bloedafname werd steeds vaker door ouders en/of kinderen verricht (2009: 55,4%; 2017: 70,6%). Daarentegen was er een afname in het zelfdosereren van de medicatie (2009: 27,5%; 2017: 11,8%). Concluderend is de kwaliteit van VKA-behandeling bij kinderen in Nederland goed. Zelfmanagement, met name zelfdosereren, na goede educatie en onder goede supervisie van een gespecialiseerde trombosedienst, kan mogelijk de VKA-behandeling bij kinderen nog verder optimaliseren.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:223-9)

SUMMARY

In the Netherlands, pediatric patients treated with vitamin K antagonists (VKA) are monitored by specialized anticoagulation clinics as in adults. To evaluate the number of pediatric patients, the indications, the quality and management of VKA therapy in children, a questionnaire was sent to all coagulation clinics in 2017. An identical questionnaire was sent in 2009. In 2017, 34 of the 50 anticoagulation clinics (68.0%) returned information about 279 patients. In 2009 this percentage was 79.3% (46 out of the 58 anticoagulation clinics) with information about 243 patients. Acenocoumarol was the preferred VKA. The percentage of patients with an INR in the low and high therapeutic range was 67.1% (2009: 76.8%) and 64.8% (2009: 71.6%), respectively. Blood samples were more frequently collected through capillary sampling in 2017 (88.9%) than in 2009 (60.1%). The number of blood samples collected by parents and/or patients themselves increased (2009: 55.4%; 2017: 70.6%). In contrast, self-dosing decreased (2017: 11.8%; 2009: 27.5%). In conclusion, the overall quality of VKA therapy in children is good in the Netherlands. Improving self-management, especially self-dosing, under supervision of a specialized anticoagulation clinic may further advance quality of therapy.

¹kinderarts in opleiding, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ²arts trombosezorg, afdeling Trombosezorg, Atalmedial Medisch Diagnostische Centra, ³kinderhematoloog, afdeling Kinderhematologie, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie AMC, ⁴kinderhematoloog, afdeling Kinderhematologie, Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan mw. C.H. van Ommen, kinderhematoloog, afdeling Kinderhematologie, Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, tel.: 010 703 66 91, e-mailadres: c.vanommen@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: 'international normalized ratio' (INR), kind, kwaliteit, trombosedienst, vitamine-K-antagonisten, zelfmanagement

Keywords: anticoagulation center, child, international normalized ratio (INR), quality, self-management, vitamin K antagonists

ONTVANGEN 18 NOVEMBER 2018, GEACCEPTEERD 25 MAART 2019.

INLEIDING

In 2016 gebruikten in Nederland meer dan 440.000 kinderen en volwassenen dagelijks antistollingsmedicatie in de vorm van vitamine-K-antagonisten (VKA), voornamelijk fenprocoumon of acenocoumarol.¹ Doordat deze middelen een relatief smalle therapeutische breedte hebben, worden patiënten bij deze behandeling begeleid door een van de trombosediensten met frequente controles van de 'international normalized ratio' (INR).¹ Deze situatie in Nederland is uniek ten opzichte van de rest van de wereld en heeft gezorgd voor een optimale behandeling en veiligheid.

Het doseren van VKA bij kinderen vraagt specifieke expertise.² Om inzicht te krijgen in het aantal kinderen met VKA in Nederland, alsmede de indicaties, kwaliteit en management van VKA-behandeling in deze jonge patiëntengroep, zijn in 2017 bij de trombosediensten in Nederland vragenlijsten uitgezet met dezelfde indicatoren als een eerdere enquête in 2009. De resultaten van beide enquêtes worden in dit artikel vergeleken om eventuele verschuivingen in de indicaties, kwaliteit en management van de huidige VKA-behandeling bij kinderen in Nederland te evalueren.

PATIËNTEN EN METHODEN

Het betreft een cross-sectionele studie, waarbij de trombosediensten in Nederland werden aangeschreven om, per kind <18 jaar die VKA gebruikten, anoniem een vragenlijst in te vullen. Een identieke vragenlijst was in 2009 aan dezelfde trombosediensten opgestuurd. In de vragenlijst werd verzocht om de volgende informatie: leeftijd, geslacht, type anticoagulans, antistollingsindicatie, behandelduur, de gewenste therapeutische range, de laatst gemeten INR, manier van INR-meting (capillair of veneus) en gegevens over (zelf) management. Voor de analyse van de kwaliteit van de ingestelde antistollingstherapie werd gebruikgemaakt van de cross-sectionele proportie (CSP)-methode zoals eerder beschreven.³⁻⁵

Voor de gehele groep patiënten werd in dit onderzoek de laatst gemeten INR op het moment van invullen van de vragenlijst gebruikt om te zien of deze waarde onder, binnen of boven de therapeutische range lag. De uitkomsten zijn uitgedrukt als percentages. Aangezien het een geanonimiseerde vragenlijst betrof, was het onderzoek niet WMO-plichtig en was toestemming van ouders of de medisch ethische toetsingscommissie niet noodzakelijk.

STATISTISCHE ANALYSE

Gegevens in tekst en tabellen worden weergegeven als aantallen en percentages. Leeftijd wordt weergegeven als gemiddelde \pm standaarddeviatie. Alle analyses zijn uitgevoerd met IBM SPSS versie 23.

RESULTATEN

PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

In 2017 stuurden 34 van de 50 trombosediensten (responspercentage 68,0%) in totaal 279 vragenlijsten terug. In 2009 bedroeg het responspercentage 79,3% (46 van de 58 trombosediensten) en het aantal geïncludeerde kinderen bedroeg 243 (zie *Tabel 1*). De gemiddelde leeftijd en verdeling van jongens en meisjes was vergelijkbaar in beide jaren. Op beide meetmomenten werd acenocoumarol meer voorgeschreven dan fenprocoumon (2009: 59,7%, 2017: 52,7%).

INDICATIES EN DUUR VAN VKA-THERAPIE

Bij meer dan 80% is er een arteriële indicatie voor de behandeling met VKA (zie *Tabel 1*). Er is wel een duidelijk verschil zichtbaar in de antistollingsindicaties tussen beide jaren. In 2009 was een kunstklep van de aorta de meest voorkomende indicatie voor het gebruik van VKA (21,8%) en in 2017 was dit een Fontan-circulatie (26,9%). Het absolute aantal kinderen dat werd behandeld in verband met een Fontan-circulatie is toegenomen. Ongeveer een derde van de kinderen heeft

DEELNEMENDE TROMBOSEDIENSTEN

Trombosedienst Franciscus Gasthuis & Vlietland; Trombosedienst Noord-Limburg (TNL); INR Trombosedienst Arnhem, Nijmegen, Overbetuwe; Starlet Diagnostisch Centrum; Trombosedienst Westfriesgasthuis; Stichting Trombosedienst Oostelijk Zuid-Limburg; Stichting Trombosedienst Regio Eindhoven; Stichting Trombosedienst Leiden; Trombosedienst Zeeland; Trombosedienst Apeldoorn-Zutphen, Gelre Ziekenhuizen; Lab West B.V., Afd. Trombosedienst; Saxenburgh Groep, Röpcke-Zweers Ziekenhuis Hardenberg, Trombosedienst; Trombosedienst Treant Zorggroep; Certe Trombosedienst; Trombosedienst Groene Hart Diagnostisch Centrum; Trombosedienst St. Anna Ziekenhuis; Result Lab., Trombosedienst Dordrecht, Gorinchem; Trombosedienst Ziekenhuis Rivierenland; Trombosedienst Zeeuws-Vlaanderen; Trombosedienst Bernhoven Diagnostisch Centrum; Atalmedial; Star-SHL; Stichting Trombosedienst 's Hertogenbosch e.o.; Salto; Meander Medisch Centrum, Trombosedienst; Trombosedienst Curaçao; Trombosedienst NW-Veluwe; Stichting Trombosedienst voor het Gooi e.o.; Trombosedienst Isala.

TABEL 1. Uitgangskarakteristieken.

Patiëntkarakteristieken	2009	%	2017	%
Aantal (n)	243		279	
Leeftijd, jaar (SD)	11,1 ± 5,2		10,8 ± 5,0	
0-1 jaar	8	3,3	9	3,2
2-5 jaar	36	14,8	46	16,5
6-12 jaar	87	35,8	99	35,5
13-18 jaar	112	46,1	125	44,8
Geslacht				
Man	135	55,6	150	53,8
Vrouw	107	44,0	129	46,2
Onbekend	1	0,4	0	0
Vitamine-K-antagonist				
Warfarine	3	1,2	6	2,1
Fenprocoumon	94	38,7	125	44,8
Acenocoumarol	145	59,7	147	52,7
Onbekend	1	0,4	1	0,4
Indicatie				
Fontan-circulatie	27	11,1	75	26,9
Kunstklep mitralispositie	36	14,8	44	15,8
Kunstklep aortapositie	53	21,8	27	9,7
Veneuze trombose	40	16,5	40	14,3
Anders	87	35,8	93	33,3
Duur van de behandeling				
0-3 maanden	3	1,2	10	3,6
4-6 maanden	10	4,1	11	3,9
>6 maanden	209	86,0	238	85,3
Onbekend	21	8,7	20	7,2
SD=standaarddeviatie.				

TABEL 2. Therapeutische ranges per behandeljaar.

	2009, n=243			2017, n=279		
	Range	n	%	Range	n	%
Laag	2,0-3,5	101	41,6	2,0-3,0	146	52,3
Hoog	2,5-4,0	72	29,6	2,5-3,5	90	32,3
Afwijkend		70	28,8		42	15,0
Onbekend					1	0,4

een overige indicatie: een centrale veneuze lijn (2017: n=8), pulmonale hypertensie (2017: n=10) en status na coronaire vaatchirurgie (2017: n=7). De duur van de antistollingsbehandeling bedroeg bij 85,3% van de kinderen langer dan zes maanden en was vergelijkbaar met het percentage in 2009 (86,0%).

THERAPEUTISCHE RANGE

In de afgelopen acht jaar zijn de therapeutische ranges voor antistolling bij kinderen veranderd conform internationale en nationale richtlijnen.⁶ Sinds 2017 is de definitie van een lage intensiteit een INR tussen 2,0 en 3,0 en bij hoge intensiteit een INR tussen 2,5 en 3,5.² In 2009 waren de ranges respectievelijk 2,0-3,5 en 2,5-4,0 (zie Tabel 2). In 2017 was bij 84,6% van de patiënten behandeling geadviseerd binnen een van deze therapeutische ranges. Dit is een toename ten opzichte van 2009 (71,2%).

INR-BEPALING EN DOSERING

In 2017 werd bij 88,9% van de patiënten een capillaire INR-bepaling verricht (zie Tabel 3). Dit is een duidelijke stijging ten opzichte van 2009 (60,1%), die geldt voor elke leeftijdscategorie (zie Figuur 1). In 2017 werd bij 70,6% van de patiënten bloed voor de INR-bepaling door de ouders of de patiënt zelf geprikt (2009: 55,4%). Het zelfdoseren van de VKA door ouders of patiënt nam af van 66 (27,5%) patiënten in 2009 naar 33 patiënten (11,8%) in 2017.

KWALITEIT VAN DE THERAPIE

Als maat voor de kwaliteit van de therapie werd gekeken naar het percentage patiënten met een INR binnen de vooraf gestelde therapeutische range. In 2017 was dat percentage voor de lage intensiteit 67,1% en voor de hoge intensiteit 64,8%. In 2009 was dit respectievelijk 76,8% en 71,6%. Het percentage patiënten met een INR binnen de overige therapeutische ranges was 56,1% in 2017 en 57,6% in 2009 (zie Tabel 4, pagina 228).

DISCUSSIE

Dit onderzoek geeft een beeld over de huidige behandeling van VKA bij kinderen in Nederland. Er werden in 2017 279 kinderen met VKA door trombosediensten begeleid; dit betekent ongeveer 1 op de 10.000 kinderen jonger dan 18 jaar. Het betreft daarmee een klein deel van de populatie van de Nederlandse trombosediensten.¹ Aangezien het responspercentage van de vragenlijsten in 2017 68,0% was, zal het werkelijke aantal behandelde kinderen waarschijnlijk hoger liggen. De meeste kinderen die werden behandeld met VKA hadden een arteriële indicatie, zoals een kunstklep of een Fontan-circulatie. Enkele kinderen werden behandeld vanwege een centrale veneuze lijn. Dit is geen standaardindicatie voor het starten met een VKA. Indien echter sprake is van onder andere langdurige toediening van parenterale voeding of een eerdere trombusvorming kan hiertoe worden besloten.⁷ Hierin bestond in 2017 een grote spreiding aan therapeutische grenzen, maar desondanks werd meer dan 85% van de patiënten conform de geldende richtlijnen behandeld binnen de standaard therapeutische range, te weten de lage therapeutisch range (2,0-3,0) en de hoge therapeutische grenzen (2,5-3,5).²

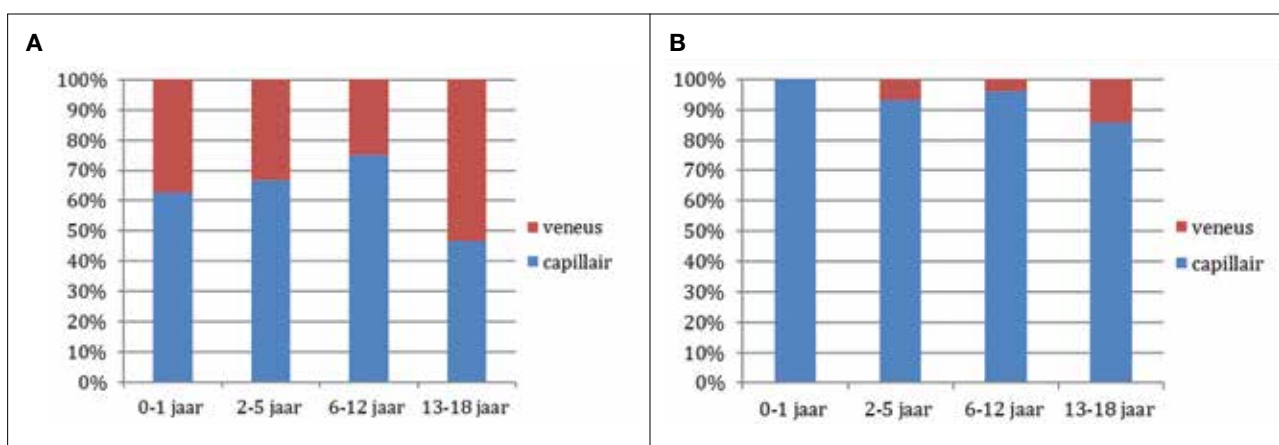
De INR kan door diverse oorzaken buiten de therapeutische range komen te liggen, bijvoorbeeld door comedatie, bijkomende ziekten en een wisselend dieet. Vooral bij jonge kinderen is het moeilijk om de INR-uitslagen lange tijd in de therapeutische range te houden, ondanks frequente controles. Het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range is een van de maten om de medische kwaliteit van de VKA-behandeling weer te geven. Vóór 2015 werd aan de kwaliteitseis voldaan als ten minste 70% en 65% van de langer behandelde patiënten (>6 maanden) in respectievelijk de lage en hoge intensiteitsgroep een INR binnen de therapeutische range had. In 2017 waren de percentages van patiënten met INR-uitslagen in de therapeutische range lager dan in 2009. De voornaamste verklaring hiervoor is de aanpassing van de Nederlandse richtlijnen aan de

TABEL 3. Afnamemethode en doseren.

Manier van afname	2009		2017	
	n=243	%	n=279	%
Capillair	146	60,1	248	88,9
Veneus	95	39,1	24	8,6
Onbekend	2	0,8	7	2,5
Persoon van afname				
Ouders/patiënt zelf	133	55,4	197	70,6
Trombosedienst	105	43,8	67	24,0
Onbekend	5	0,8	15	5,4
Doseren van de medicatie				
Ouders/patiënt zelf	66	27,5	33	11,8
Trombosedienst	96	40,0	238	85,3
Onbekend	81	32,5	8	2,9

internationale standaarden in 2016.⁸ In 2009 waren de therapeutische ranges 30% breder met een bovengrens die 0,5 INR-punt hoger lag dan in 2017. In 2017 werden dan ook andere kwaliteitsindicatoren vastgesteld: minimaal 65% van de patiënten met INR's in de therapeutische range voor de lang behandelde patiënten in de lage intensiteitsgroep en 55% in de hoge intensiteitsgroep.⁸ Er zijn verschillende methoden beschreven waarmee de kwaliteit van de VKA-behandeling kan worden bepaald. De

bekendste methode is de lineaire interpolatie (LI)-methode volgens Rosendaal, waarbij de INR-waarden lineair met elkaar worden verbonden. Hierdoor kan worden berekend in welk percentage tijd de INR zich binnen, onder of boven de therapeutische range bevindt.⁹ Een andere methode voor het berekenen van de kwaliteit is met behulp van de CSP-methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van de laatste INR van iedere patiënt.^{3,5} Zoals Van den Besselaar et al. en Biedermann et al. in hun artikelen hebben beschreven, zijn



FIGUUR 1. A. Afnamemethode per leeftijd 2009. **B.** Afnamemethode per leeftijd 2017.

TABEL 4. Percentage patiënten met INR in therapeutische range per behandeljaar (in %).

Range	2009			2017		
	Onder	IN	Boven	Onder	IN	Boven
Laag	7,4	76,8	15,8	18,5	67,1	14,4
Hoog	11,9	71,6	16,5	22,0	64,8	13,2
Rest	27,1	57,6	15,3	26,8	56,1	17,1

beide methoden geschikt om de kwaliteit van de VKA-behandeling te meten en hoewel beide methoden voor- en nadelen hebben, is de correlatie tussen beide goed.^{4,10} De CSP-methode is dan wel niet geschikt om een TTR op patiënt-niveau (gemiddelde individuele TTR) uit te rekenen, maar deze methode is wel uiterst betrouwbaar om de gemiddelde therapeutische instelling van een patiëntengroep mee aan te tonen.^{5,10} Binnen de FNT werden beide methoden gedurende meerdere jaren parallel aangehouden. Hier bleek de CSP-methode een zeer betrouwbare kwaliteitsmaat die goed overeenkwam met de TTR van de lineaire interpolatie van Rosendaal en daarom gebruiken we in het huidige onderzoek de bovengenoemde CSP-methode om de kwaliteit van de gebruikte antistollingstherapie te bepalen.

Recent gepubliceerde Nederlandse gegevens, waarbij werd gekeken naar de TTR bij kinderen na 3-12 maanden VKA-behandeling, laten zien dat bij fenprocoumon een TTR werd bereikt van 64,7 tot 69,1% en bij acenocoumarol van 65,8 tot 75,4%.¹¹ Dit is ongeveer gelijk aan de gemiddelde TTR van 63,8%, die een Engels onderzoek rapporteerde bij Engelse kinderen die warfarine gebruikten en aan de gemiddelde TTR bij volwassenen met VKA in een meta-analyse van Erkens et al. (54-75%).^{12,13} Het eerdere Nederlandse onderzoek en het huidige pragmatische onderzoek laten zien dat ook voor kinderen geldt dat aan de kwaliteitseisen wordt voldaan.

Gezien de expertise die nodig is om bij kinderen een stabiele antistollingsbehandeling te krijgen, is een goede samenwerking tussen de trombosediensten, behandelaars, ouders en patiënten van essentieel belang. Dit vanwege de vele factoren die van invloed zijn op het bereiken en behouden van een goede INR-instelling. Zelfmanagement is belangrijk bij de verbetering van de kwaliteit van de VKA-behandeling. Onderzoeken bij kinderen laten zien dat zelfmanagement niet alleen de TTR verbetert, maar ook de patiënttevredenheid, de kwaliteit van leven, kennis en begrip over de aandoening bij de patiënten en de therapietrouw.¹⁴⁻¹⁶ In 2017 werd de INR door ruim 70% van de ouders of patiënten zelf

bepaald. Dit is een toename van ruim 15% ten opzichte van 2009. Het percentage ouders of patiënten dat zelf doseerde was echter afgenomen tot slechts 12%. Verbetering van de kwaliteit van de VKA-behandeling bij kinderen lijkt daarom mede te kunnen worden bereikt door toename van zelfmanagement, in het bijzonder door toename van het doseren door de ouders of het kind zelf. Ouders kennen hun kind het beste en in de loop van de tijd weten zij precies hoe hun kind reageert op intermitterende ziektes en eventuele comedicatie. Belangrijk voor zelfmanagement is een goede opleiding van zowel ouder als kind over alle facetten van de antistolling, zoals de invloed van dieet, ziekte en comedicatie op VKA, het belang van het halen van de therapeutische ranges, het herkennen, melden en behandelen van mogelijke complicaties van VKA-behandeling en uiteindelijk het doseren aan de hand van een algoritme. E-health kan daarbij een rol spelen. Een voorbeeld hiervan is het KIDCLOT-programma van het Stollery kinderziekenhuis in Edmonton, Canada (www.kidclot.com). Gezien het kleine aantal kinderen met VKA in Nederland, lijkt het zinvol om de zorg voor kinderen met VKA te concentreren bij één of enkele gespecialiseerde trombosediensten.

Naast de kwaliteit van de therapie is in dit onderzoek ook gekeken naar de voorwaarden waaronder de controles werden verricht. Een gunstige ontwikkeling is dat het aantal INR-bepalingen die met behulp van een vingerprik en een 'point of care'-apparaat werd gemeten, is gestegen van 60% naar bijna 90%. Ondanks deze enorme verbetering worden anno 2017 nog steeds (onnodig veel) venapuncties bij kinderen verricht.

TOEKOMST

Met de ontwikkelingen van directe orale anticoagulantia (DOAC's) verandert de rol van de trombosedienst aangezien DOAC's niet hoeven te worden gedoseerd aan de hand van INR-controles. In 2016 werden DOAC's in de behandelrichtlijnen voor veneuze trombo-embolie en atriumfibrilleren opgenomen.^{7,17} De effectiviteit en veiligheid van DOAC's bij kinderen worden momenteel in internationale onderzoeken

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Kinderen die worden behandeld met vitamine-K-antagonisten vormen een minderheid van de populatie van de trombosedienst en verdienen speciale aandacht.**
- 2 De kwaliteit van VKA-behandeling door de trombosediensten in de pediatrische populatie in Nederland is goed, maar kan nog verder worden verbeterd.**
- 3 Zelfmanagement heeft een positief effect op de kwaliteit van de antistollingstherapie en de kwaliteit van leven bij kinderen met VKA-behandeling en dient te worden gestimuleerd.**

onderzocht voor de behandeling van veneuze trombose bij kinderen en voor preventieve behandeling bij kinderen met Fontan-circulatie. Het zal nog geruime tijd duren voordat de richtlijnen voor behandeling bij kinderen zullen worden aangepast.¹ Daarom is behoud van kennis van antistollings-behandeling met VKA essentieel aangezien naast de pediatrische populatie ook een aantal andere patiëntengroepen, zoals patiënten met kunstkleppen, niet met DOAC's kunnen worden behandeld.^{18,19}

CONCLUSIE

In Nederland worden de meeste kinderen met VKA volgens de geldende richtlijnen behandeld en is de kwaliteit van de therapie goed. Om dit ook in de toekomst te garanderen is het essentieel om de goede samenwerking tussen de trombosediensten, behandelaars, ouders en kinderen in stand te houden. Zelfmanagement na goede educatie en onder goede supervisie van een gespecialiseerde trombosedienst lijkt de sleutel tot betere kwaliteit van de behandeling bij kinderen.

REFERENTIES

1. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Jaarverslag 2016. Te raadplegen via <https://www.fnt.nl/algemeen/jaarverslag-2016> (geraadpleegd op 12-06-2018).
2. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie van het doseren van vitamine K-antagonisten. Te raadplegen via <https://www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren> (geraadpleegd op 03-03-2019).
3. Van den Besselaar AM. Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy. Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:316-7.
4. Van den Besselaar AM, et al. Control of anticoagulation with vitamin K antagonists: overestimation of median time in therapeutic range when assessed by linear interpolation. *Thromb Haemost* 2016;116:679-86.
5. Van den Besselaar AM, et al. Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in The Netherlands. *Am J Clin Pathol* 1988;90:685-90.
6. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. FNT-Normen. Te raadplegen via <https://www.fnt.nl/kwaliteit/fnt-veldnorm> (geraadpleegd op 03-03-2019).
7. Richtlijn Antitrombotisch beleid, Nederlandse Internisten Vereniging; 2015. Te raadplegen via https://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/Trombo%20Embolie/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid_def.pdf (geraadpleegd op 03-03-2019).
8. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
9. Rosendaal FR, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
10. Biedermann JS, et al. Control of anticoagulation with VKAs: overestimation of median TTR when assessed by linear interpolation: reply. *Thromb Haemost* 2017;117:820-1.
11. Maagdenberg H, et al. Characteristics and quality of oral anticoagulation treatment in pediatric patients in the Netherlands based on the CAPS cohort. *J Thromb Haemost* 2018;16:116-24.
12. Biss TT, et al. Comparison of 'time within therapeutic INR range' with 'percentage INR within therapeutic range' for assessing long-term anticoagulation control in children. *J Thromb Haemost* 2011;9:1090-2.
13. Erkens PM, et al. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e42269.
14. Christensen TD, et al. Self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Haemost* 2011;106:391-7.
15. Bauman ME, et al. EMPoWARed: Edmonton pediatric warfarin self-management study. *Thromb Res* 2015;136:887-93.
16. Bruce AA, et al. Development and preliminary evaluation of the KIDCLOT PAC QL: a new health-related quality of life measure for pediatric long-term anticoagulation therapy. *Thromb Res* 2010;126:e116-21.
17. Van den Donk M, et al. NHG standpunt anti-coagulatie, cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. *Huisarts en wetenschap* 2016;59:4.
18. Van de Werf F, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163:931-7 e1.
19. Newall F, et al. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost* 2018;16:196-208.