

# trombose en antistolling



46<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 3 • 2018



## Voorwoord

Het einde van het jaar 2018 komt in zicht, een jaar waarin op het gebied van antistolling veel is gebeurd. De antistollingszorg is fors in beweging en dat merkt u allen dagelijks. En dan is het goed om te zien dat in december net zoals alle andere jaren het derde nummer van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling op de mat ploft.

Deze editie bevat twee interessante artikelen plus een aantal korte bijdragen van de sprekers van de Applicatiecursus.

Het eerste artikel heeft de intrigerende titel 'Waarom we onze wonden likken'. En waarom we dat doen, overigens net als vele dieren, dat leggen Guus Sturk en zijn collega's u uit. Maar zij geven aan dat de bevindingen ook nog een ander belang kunnen hebben. Nieuwsgierig geworden? Lees dan vooral dit artikel!

Daarna gaat Hedy Maagdenberg in op de karakteristieken en de kwaliteit van orale antistollingsbehandeling bij kinderen in Nederland gebaseerd op het CAPS-cohort. Het gebruik van vitamine K-antagonisten bij kinderen is zeldzaam en informatie over de kwaliteit en de veiligheid van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon is beperkt. Doel van dit artikel is het bepalen van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon tijdens het eerste jaar bij kinderen in Nederland.

Tot slot treft u van een zestal voordrachten tijdens de FNT-Applicatiecursus een korte samenvatting of 'take home message' aan.

De redactie hoopt dat u deze editie met plezier zult lezen. We wensen u allen heel fijne feestdagen en een voorspoedig 2019!

# inhoud



- 01 Voorwoord
- 02 Waarom we onze wonden likken
- 09 Karakteristieken en de kwaliteit van orale antistollingsbehandeling bij kinderen in Nederland gebaseerd op het CAPS-cohort
- 20 **Samenvattingen presentaties Applicatiecursus 2018**
  - 20 DVT / longembolie, behandeling en duur
  - 21 Perioperatief beleid bij DOACs
  - 21 Indicaties voor het gebruik van Vitamine K-antagonisten
  - 22 Stollingsteam moet trombose en bloeding helpen voorkomen
  - 23 TTR en de slecht instelbare patiënt
  - 23 Het FRAIL-AF onderzoek: Optimale anticoagulantia bij kwetsbare ouderen

## Waarom we onze wonden likken

Y. Yu<sup>1</sup>, R.J. Berckmans<sup>1</sup>, A. Sturk<sup>1</sup>, A.D. Barendrecht<sup>2</sup>, C. Maas<sup>2</sup>, R. Nieuwland<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorium experimentele klinische chemie en Vesicle observation centre van het Universitair Medisch Centrum Amsterdam, locatie AMC, Amsterdam.

<sup>2</sup> Afdeling klinische chemie en hematologie, Universitair medisch centrum Utrecht, Utrecht.

Corresponderende auteur:

R. Nieuwland, BI-234, UMC-A, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, Tel. 020-5664851, E-mail: r.nieuwland@amc.nl

### Samenvatting

Cellen scheiden vanaf hun oppervlak en van binnenuit diverse blaasjes ("vesicles") af in hun omgeving. Deze vesicles spelen een grote rol bij diverse processen in het lichaam, waaronder de hemostase. In alle tot nu toe door ons onderzochte lichaamsvloeistoffen, waaronder speeksel, komen vesicles voor die stollingsactief weefselfactor (tissue factor, TF) op hun oppervlak hebben en daarmee het stollingssysteem kunnen activeren. In bloed van gezonde mensen komen deze stollingsactief TF-exposerende vesicles echter niet voor. Dit impliceert dat alle stollingsfactoren behalve TF zich in plasma bevinden maar niet in speeksel, terwijl de voornaamste stollingsactivator, TF, juist in speeksel zit. In 2011 hebben wij de aanwezigheid van de stollingsactief TF-exposerende, vesicles in speeksel gepubliceerd. Zeer recent hebben wij gepubliceerd dat deze vesicles via hun CD24 aan P-selectine op geactiveerde bloedplaatjes binden en van daaruit het stollingssysteem activeren. Beide studies zullen in dit artikel kort worden besproken. Uit deze bevin-

dingen kan worden geconcludeerd dat wij, evenals vele dieren, onze wonden onder andere likken om het TF uit het speeksel in contact te brengen met het bloed en daarmee de wond zo snel mogelijk via de geactiveerde stolling dicht te krijgen. En dit niet alleen om bloedverlies te bespreken maar ook om de kans op binnendringende micro-organismen te verkleinen.

De bevindingen hebben echter ook een ander belang. Er zijn aanwijzingen dat geactiveerde bloedplaatjes via het bij hun activatie in de buitenmembraan terechtgekomen P-selectine de vesicles binden middels de P-selectine liganden PSGL-1 en/of CD24 op de vesicles. Dit zou een mechanisme kunnen zijn waarmee vesicles van tumorcellen, die ook stollingsactief TF op hun oppervlak kunnen hebben, hun TF concentreren op plaatsen waar activatie van bloedplaatjes plaatsvindt en daar de stollingscascade activeren, een mogelijk mechanisme dat ten grondslag ligt aan de pro-trombotische conditie van patiënten met tumoren.

## Inleiding

Het stollen van bloed is een complex en zeer goed gereguleerd proces waarbij stollingsfactoren, calciumionen, een membraanoppervlak dat fosfatidylserine exposeert en als voornaamste activator weefselfactor (tissue factor, TF) een rol spelen. TF bevindt zich met name in de gladde spiercellen, die zich onder de endotheelcellen bevinden. De endotheelcellen vormen de cellaag die de vaatwand bekleedt. TF bevindt zich dus in de vaatwand maar buiten het vat en komt pas bij een vaatbeschadiging in contact met het bloed waarna de stollingsactivatie kan optreden. TF eiwit bevindt zich ook in lage concentratie in het bloed van gezonde personen, maar dit TF is niet stollingsactief. Onder pathologische omstandigheden kunnen grote aantallen vesicles met stollingsactief TF op hun oppervlak, in het bloed worden aangetroffen, bijvoorbeeld afkomstig van monocytten die diffuse intravasale stolling veroorzaakten in een patiënt met meningococce sepsis<sup>(1)</sup>, in pericardbloed tijdens open hart chirurgie<sup>(2)</sup> en in patiënten met tumoren<sup>(3,4,5)</sup>. In 2009 toonden Thomas en medewerkers in een muizenmodel aan dat vesicles afkomstig van een tumor, die TF en P-selectine ligand-1 (PSGL-1) exposeerden, via PSGL-1 aan P-selectine bonden op de plaats van een vaatwond en daar een trombus induceerden<sup>(6)</sup>. P-selectine is een membraan eiwit dat zich bij niet-geactiveerde bloedplaatjes in de membraan van de zgn.  $\alpha$ -granula van de bloedplaatjes bevindt. Dit zijn de granula in de bloedplaatjes waarin zich alle eiwitten bevinden die bij de activatie van bloedplaatjes naar buiten worden uitgestoten, de secretie reactie. Bij de secretie reactie versmelt de  $\alpha$ -granulaire membraan met de plasmamembraan, waardoor P-selectine bij geactiveerde bloedplaatjes op het plasmamembraan wordt gelokaliseerd maar bij niet-geactiveerde bloedplaatjes op het plasmamembraan afwezig is. De vaatwond induceert de activering van de bloedplaatjes, waarna P-selectine zijn werk kan doen middels, in die publicatie, PSGL-1.

Bloed en andere lichaamsvloeistoffen bevatten diverse typen van cellen afkomstige vesicles<sup>(7)</sup>. Deze spelen een rol bij de hemostase<sup>(8)</sup>, immuunrespons<sup>(9,10)</sup> en tumorprogressie<sup>(11,12)</sup>. Al 80 jaar geleden werd gerapporteerd dat speeksel de stollingscascade activeert<sup>(13)</sup> en dit even efficiënt doet als slangengif<sup>(14,15)</sup>. In de 90-er jaren werd aangetoond dat het TF eiwit aanwezig is in speeksel. In ons eerste artikel dat hier wordt besproken, hebben wij onderzocht of TF in speeksel op vesicles voorkomt en of dit TF de stollingsactivatie component is<sup>(16)</sup>.

P-selectine heeft als liganden niet alleen PSGL-1 maar ook CD24<sup>(17,18)</sup>. CD24 werd voor het eerst in de muis gevonden en "heat shock antigen" genoemd omdat het sterk resistent was tegen verhitting<sup>(19)</sup>. Het bestaat uit een kleine eiwitkern van 27 aminozuren, is sterk geglycosyleerd en wordt aan de membraan gebonden via een fosfatidylinositol anker<sup>(20,21)</sup>. Het komt in

de mens vooral voor op B-cellen<sup>(22)</sup> en granulocyten<sup>(20,23)</sup>. Nadat we hadden aangetoond dat TF zich in speeksel op vesicles bevindt en dit de stolling activerende component is hebben wij in het tweede artikel dat hier besproken wordt<sup>(24)</sup> onderzocht van welke cellen de vesicles afkomstig zijn die TF op hun oppervlak hebben, of deze vesicles ook de P-selectine liganden PSGL-1 en/of CD24 op hun oppervlak hebben, of deze vesicles via deze liganden in een volbloed-perfusiemodel aan geactiveerde bloedplaatjes binden en daar de stollingscascade in gang zetten.





## Methoden

Voor de details van de gebruikte materialen en technieken wordt verwezen naar de beide eerdere artikelen<sup>(16,24)</sup>.

Voor het aantonen van de aanwezigheid van de TF-exposerende, stollingsactieve vesicles in speeksel werden kort samengevat de volgende stappen ondernomen<sup>(16)</sup>:

### *Bloed- en speekselverzameling*

Van tien gezonde vrijwilligers die overnacht niet hadden gegeten werd, na verkrijgen van informed consent en met toestemming van de medisch ethische commissie, veneus citraat bloed en speeksel afgenomen. Beide werden 20 minuten bij 1.550g en 4°C (speeksel) of 20°C (bloed) gecentrifugeerd om de cellen te verwijderen. Celvrij plasma en speeksel werden op ijs bewaard voor de uitvoering van de experimenten.

Uit het celvrij plasma en speeksel werden micropartikel- en exosoomfracties geïsoleerd middels centrifugeren gedurende 30 minuten (4°C) bij 18.890g en het supernatant 1 uur bij 154.000g. In dit artikel wordt verder niet op deze fracties ingegaan. Het uiteindelijke supernatant is het vesiclevrije plasma en speeksel.

### *Meting van de stollingsfactoren*

Het TF eiwit en de stollingsactiviteit van de factoren II, V, VII, VIII, IX en X werden in het plasma en celvrije speeksel gemeten.

### *Meting van de stollingsactiviteit van speeksel in de fibrine gene-ratie test*

De fibrine generatie test (FGT) werd als volgt uitgevoerd. Autoloog celvrij plasma (70 µL), met daarin dus de plasma vesicles, werd 5 minuten bij 37°C met celvrij speeksel (20 µL) en fysiologisch zout (3 µL) in een microtiterplaat geïncubeerd (n=10). Ook werd autoloog vesiclevrij plasma met celvrij speeksel (20 µL) of vesiclevrij speeksel geïncubeerd. In een aantal experimenten werden antistoffen tegen factor VII(a) of XII(a) experimenten toegevoegd i.p.v. het fysiologisch zout. De stolling werd geïnitieerd door toevoegen van 0,1 M CaCl<sub>2</sub> (15 µL) en gemeten bij 405 nm.

Voor het aantonen dat vesicles uit speeksel via hun CD24 aan P-selectine op geactiveerde bloedplaatjes binden en van daaruit met hun TF het stollingssysteem activeren werden kort samengevat de volgende stappen ondernomen<sup>(24)</sup>:

### *Speekselverzameling*

Van 5 gezonde vrijwilligers die overnacht niet hadden gegeten werd speeksel afgenomen, dat eerst 10 minuten werd gecentrifugeerd (4°C) om cellen te verwijderen en het supernatant vervolgens 20 minuten bij 1.550g (4°C) om resterende cellen en celdebris te verwijderen. Het celvrije speeksel werd op ijs bewaard tot gebruik.

### *Flow cytometrie analyse van de vesicles in speeksel*

De vesicles werden uit het celvrije speeksel gepelleeteerd door

1 uur centrifugeren bij 18.900g (4°C), met fysiologisch zout/citraat verdund tot een concentratie van  $1,6 \times 10^6$  vesicles/ml en 2 uur in het donker geïncubeerd (20°C) met gelabelde antistoffen tegen CD8 (T-cellen), CD19 (B-cellen), CD24 (P-selectine ligand), CD56 (NK-cellen), CD61 (bloedplaatjes), CD66b (granulocyten), CD146 (endotheelcellen), CD162 (PSGL-1) of controle antistoffen. De aankleuring werd afgestopt met fysiologisch zout/citraat en de monsters gemeten op een Apogee A60 Micro Flow Cytometer (Apogee Flow Systems, Northwood, VK), een flowcytometer die geschikt is voor de meting van vesicles met een diameter > 170 nm<sup>(2-26)</sup>.

### *Immuundepletie van CD24<sup>+</sup> vesicles*

Celvrij speeksel werd m.b.v. een µ kolom (Miltenyi Biotec, Leiden) en een biotine-gelabelde anti-CD24 antistof gefractioneerd in CD24<sup>+</sup> speeksel en de CD24<sup>+</sup> vesicle fractie.

### *Meting van de stollingsactiviteit van de vesicles*

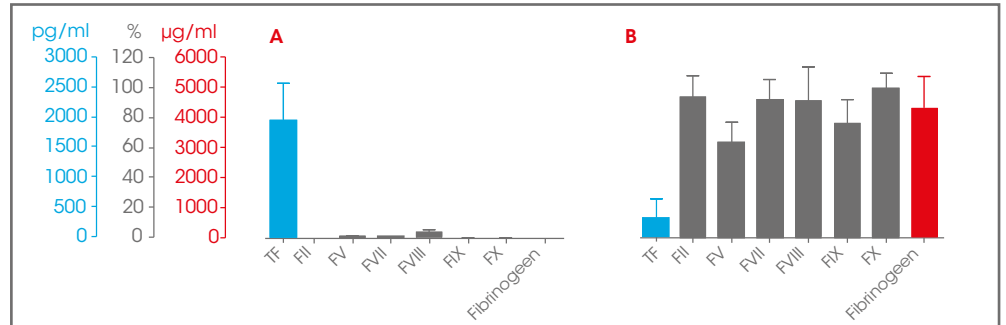
Om de stollingsactiviteit van de vesicles en subfracties te bepalen werd de FGT uitgevoerd zoals bovenstaand beschreven, met vesiclevrij plasma dat verkregen werd door gepoold humaan plasma 20 minuten te centrifugeren bij 18.900 g (20°C).

### *Biologische activiteit van TF<sup>+</sup>/CD24<sup>+</sup> vesicles uit speeksel in een volbloed-flow-model*

PPACK-PENTA ontsteld veneus bloed werd van gezonde vrijwilligers afgenomen met toestemming van de medisch ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Glazen dekglasjes voor de volbloed-perfusiekamer werden met collageen gecoat. Het bloed werd 3 minuten bij kamertemperatuur en een shear rate van  $1.600 \text{ sec}^{-1}$  over de dekglasjes gevoerd (binding van bloedplaatjes aan collageen en activatie van de bloedplaatjes), gevolgd door perfusie van de dekglasjes met speeksel of ander monster (binding van de vesicles aan de geactiveerde bloedplaatjes), afspoelen van de dekglasjes met HEPES/Tyrode buffer (pH 7,4) en tenslotte perfusie met gercalcificeerd citraat poolplasma (activatie van de stolling door de TF op de vesicles, gebonden aan de geactiveerde bloedplaatjes) waar de plasmavesicles uit verwijderd waren door 1 uur centrifugeren bij 150.000g (4°C) en waaraan toegevoegd Alexa488-gelabeld tissue plasminogen activator (tPA) om de stolling te visualiseren. Vesiclevrij speeksel werd bereid overeenkomstig vesiclevrij pool plasma. Speeksel + anti-CD24 werd bereid door speeksel 20 minuten bij 37°C te incuberen met een CD24-remmende antistof. Als antistof controle werd een CD11b antistof gebruikt. Het experiment werd continu gemonitord met een omgekeerde microscoop (Zeiss) middels video opnamen. De tijd tot begin van de fibrinedraadvorming is in dit artikel weergegeven. Voor de video opnamen wordt verwezen naar het oorspronkelijk artikel<sup>(24)</sup>.

## Figuur 1. Aanwezigheid van TF, stollingsfactoren en fibrinogeen in human speeksel en plasma.

Blauw: de eiwitconcentratie TF; grijs: de activiteit van de stollingsfactoren versus pool plasma; oranje: de eiwitconcentratie fibrinogeen in speeksel (A) en plasma (B). Gemiddelde en SD weergegeven, n=10.



## Resultaten

*Speeksel bevat geen stollingsfactoren of fibrinogeen maar wel TF*  
Het celvrije speeksel van alle gezonde vrijwilligers (n=10) bevatte hoge hoeveelheden TF, maar geen detecteerbare hoeveelheden stollingsfactoren. Plasma daarentegen bevatte alle stollingsfactoren en een lage concentratie TF eiwit (fig. 1).

### Speeksel activeert factor VII-afhankelijk de stollingscascade

Eerst werd in de FGT het vermogen van speeksel getest om de stolling te activeren van autoloog (plasma vesicles bevattend) plasma (n=5). Toevoeging van speeksel verkortte de stoltijd van  $1274 \pm 197$  sec naar  $176 \pm 42$  sec ( $p < 0,0001$ , fig. 2A). Omdat het plasma van gezonde humane vrijwilligers lage aantallen stollingsactieve vesicles bevatte, werd het plasma middels ultracentrifugatie ontdaan van de vesicles. In fig. 2B en 2C zijn de resultaten weergegeven van een experiment met vesiclevrij plasma en speeksel van dezelfde vrijwilliger. Recalcificering van het vesiclevrije plasma gaf geen stollingsactivatie gedurende minstens 3.600 sec. Toevoeging van speeksel verkortte de stoltijd naar  $228 \pm 95$  sec ( $p < 0,0001$ ). De speeksel-geïnduceerde verkorting van de stoltijd werd volledig teniet gedaan door de antistof tegen factor VII(a) en werd niet beïnvloed door de antistof tegen factor XII(a) ( $233 + 101$

sec,  $p = 0,587$ ). Uit deze resultaten blijkt dat speeksel in staat is om de stollingsactivatie middels TF/factor VII te bewerkstelligen.

Speeksel dat vesiclevrij werd gemaakt middels ultracentrifugatie was echter niet in staat de stoltijd van het vesiclevrije plasma te verkorten ( $> 3.600$  sec). Hieruit blijkt dat de verkorting van de stoltijd moet worden toegeschreven aan TF dat zich op vesicles in speeksel bevindt.

### Eiwitten aan het oppervlak van speeksel vesicles

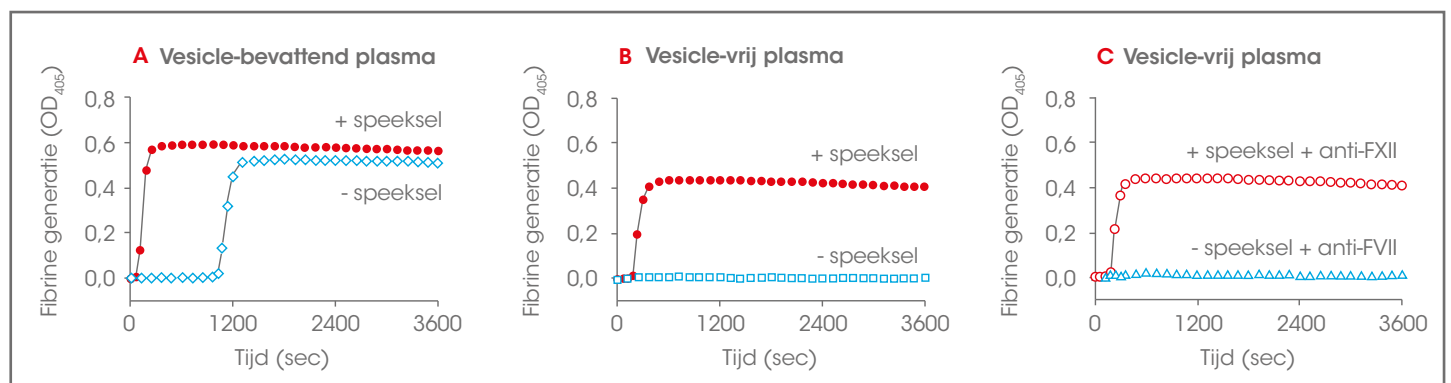
De geïsoleerde speeksel vesicles werden met diverse antistoffen aangekleurd zoals beschreven in de Methoden sectie (fig. 3). Het P-selectine ligand CD24 (B-cellen en granulocyten marker) en CD66b (granulocytenmarker) gaven de meeste aankleuring, hetgeen aangeeft dat de meeste vesicles in speeksel van granulocyten afkomstig zijn. Het P-selectine ligand PDGL-1 kon niet worden aangetoond. Deze resultaten werden bevestigd met de Surface plasmon resonance imaging (SPRI) techniek (zie 24).

### Aanwezigheid van CD24 en TF op de speeksel vesicles

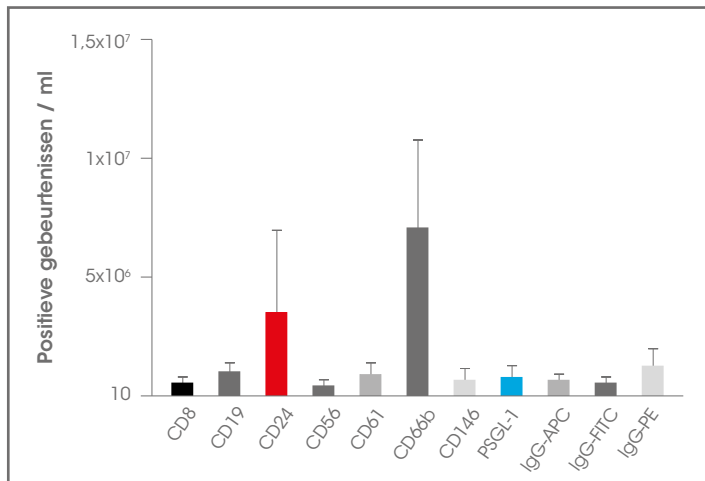
Wij onderzochten middels immunodepletie van de speeksel vesicles met anti-CD24 of CD24 en TF op dezelfde vesicles

## Figuur 2. De invloed van speeksel op de stolling van plasma.

Humaan plasma met daarin de plasma vesicles werd geïncubeerd met of zonder speeksel (A). Humaan vesiclevrij plasma werd geïncubeerd met of zonder speeksel (B) en met speeksel in aanwezigheid van anti-FVII of anti-FXII (C). Resultaten uit één experiment, representatief voor nog zes experimenten, zijn getoond. OD Optische dichtheidsmeting bij 405 nm.



**Figuur 3. Analyse m.b.v. flow cytometrie van de speeksel vesicles.** Data zijn weergegeven als gemiddelde en SD (n=5).



voorkomen. In de FGT gaven de speeksel vesicles een duidelijke stollingsactivatie, terwijl vesiclevrij speeksel dit niet deed (fig. 4A). De speeksel vesicles waar de CD24<sup>+</sup> vesicles uit waren verwijderd gaven geen stollingsactivatie, de geïsoleerde CD24<sup>+</sup> vesicles wel (fig. 4B). De stollingsactivatie door de CD24<sup>+</sup> vesicles werd geremd door anti-VII(a) maar niet door anti-XII(a) (fig. 4C). De resultaten geven aan dat het stollingsactieve TF zich op de CD24<sup>+</sup> speeksel vesicles bevindt. Deze resultaten werden bevestigd met immun-transmissie electronenmicroscopie (zie 24).

*Speeksel vesicles leveren stollingsactief TF af op geactiveerde bloedplaatjes via CD24*

Tenslotte onderzochten wij in een volbloed-perfusiemodel of de vesicles met TF middels CD24, als ligand voor P-selectine, op de geactiveerde bloedplaatjes werd afgeleverd en daar stolling kon activeren (fig. 5). Het model zoals omschreven in de Methoden sectie is schematisch weergegeven in fig. 5A. De resultaten, weergegeven als de tijd tot de start van de vorming

van de fibrinedraden, zijn weergegeven in fig. 5B. Speeksel gaf een zeer snelle vorming van de fibrinedraden. Vesiclevrij speeksel en speeksel waaraan anti-CD24 was toegevoegd gaven een veel tragere start van de fibrinevorming. Voor de videoresultaten wordt verwezen naar het oorspronkelijke artikel (zie 24). Deze resultaten geven aan dat CD24<sup>+</sup> speeksel vesicles door hun CD24 het stollingsactieve TF op geactiveerde bloedplaatjes afleveren waarna daar de stolling wordt geïnitieerd.

**Discussie**

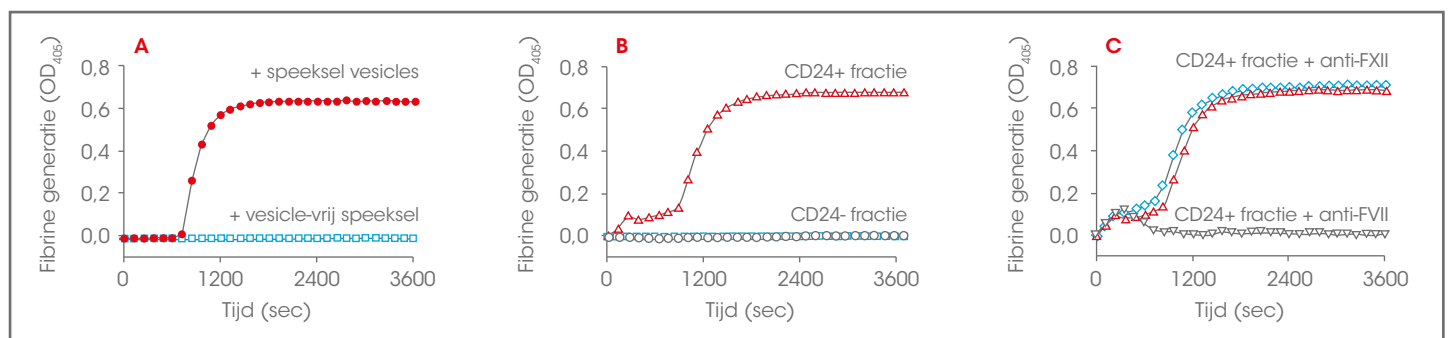
De interactie tussen CD24 en P-selectine is uitgebreid bestudeerd m.b.v. getransfecteerde cellijnen, remmende antistoffen en bindingsexperimenten (17, 25-28). In een flowmodel werd aangetoond dat deze moleculen het rollen van borstkankercellen over endotheelcellen ondersteunen (18). In dit artikel laten we zien dat speeksel TF-exposerende vesicles heeft dat stollingsactief is, dat deze vesicles ook het P-selectine ligand CD24 op hun oppervlak hebben, dat deze vesicles in een volbloed-flow model CD24-afhankelijk aan geactiveerde bloedplaatjes binden en daar de stolling TF-afhankelijk initiëren. Hoewel daarbij de rol van P-selectine van de geactiveerde bloedplaatjes waarschijnlijk is hebben wij dit niet kunnen bewijzen omdat de P-selectine remmende antistof niet tot onze beschikking kon komen.

Wat betreft de cellulaire oorsprong van de CD24<sup>+</sup>TF<sup>+</sup> vesicles is bekend dat speeksel granulocyten bevat (29,30). In hier niet gerapporteerde experimenten (zie 24) toonden wij aan dat de cellen in speeksel inderdaad in grote mate granulocyten zijn, dat die CD24 exposeren en dat endotoxinen in staat zijn om geïsoleerde granulocyten CD66b<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup> vesicles te laten aanmaken.

De functie van TF-exposerende vesicles is uitgebreid zowel in vitro als in vivo onderzocht (31, 2-15,31-34). Van tumoren afkomstige, TF-exposerende vesicles induceren aggregatie van bloedplaatjes (32). Ook is aangetoond dat TF-exposerende vesicles van tumoren de

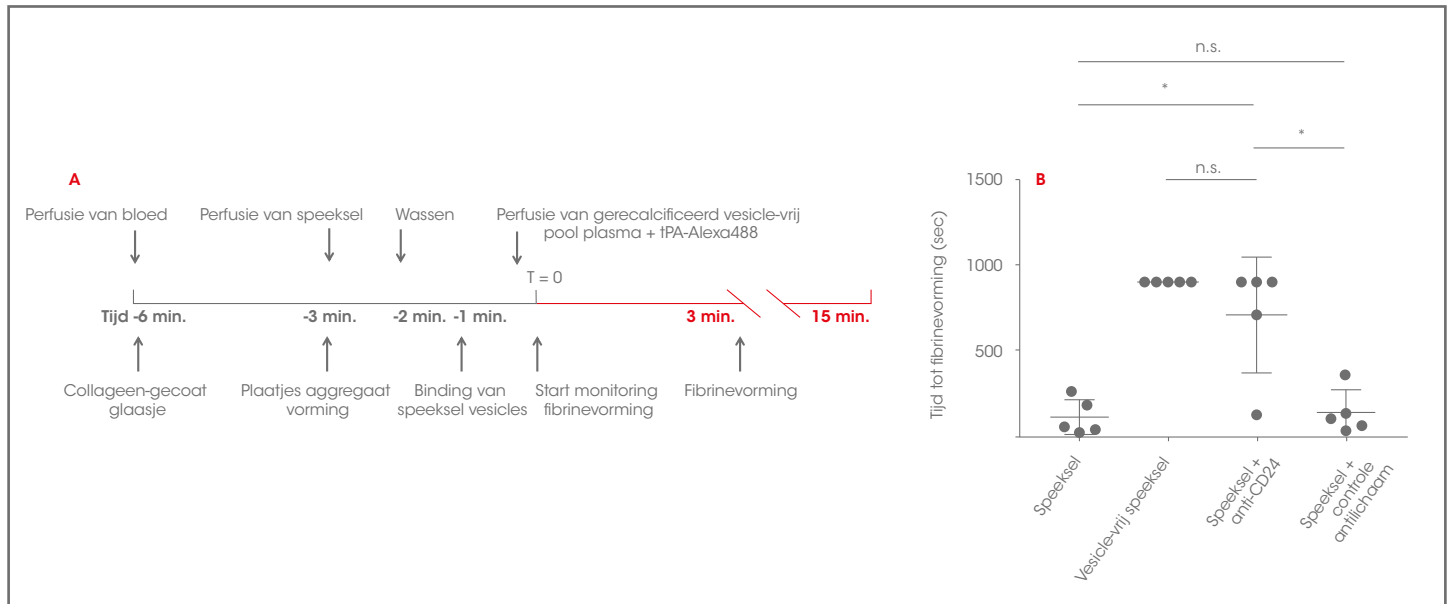
**Figuur 4. De stollingsactiviteit van speeksel vesicles zonder en met CD24 expressie in de FGT.**

Speeksel met en zonder vesicles werd getest als controle (A), de vesicle fractie ontdaan van CD24<sup>+</sup> vesicles en de CD24<sup>+</sup> vesicle fractie werden getest (B) en de CD24<sup>+</sup> vesicle fractie in aanwezigheid van anti-VII(a) of anti-XII(a) werden getest (C). Resultaten uit één experiment, representatief voor nog vier experimenten, zijn getoond. OD Optische dichtheidsmeting bij 405 nm.



## Figuur 5. CD24-afhankelijke binding van speeksel vesicles aan geactiveerde bloedplaatjes in een volbloed-flowmodel met activatie van de stolling door het op de vesicles aanwezige TF.

Een schematische weergave van de experimenten is weergegeven in **A**. In **B** wordt de tijd tot start fibrinevorming weergegeven, met gemiddelde en SD (n=5). \* p < 0,05, n.s. niet significant.

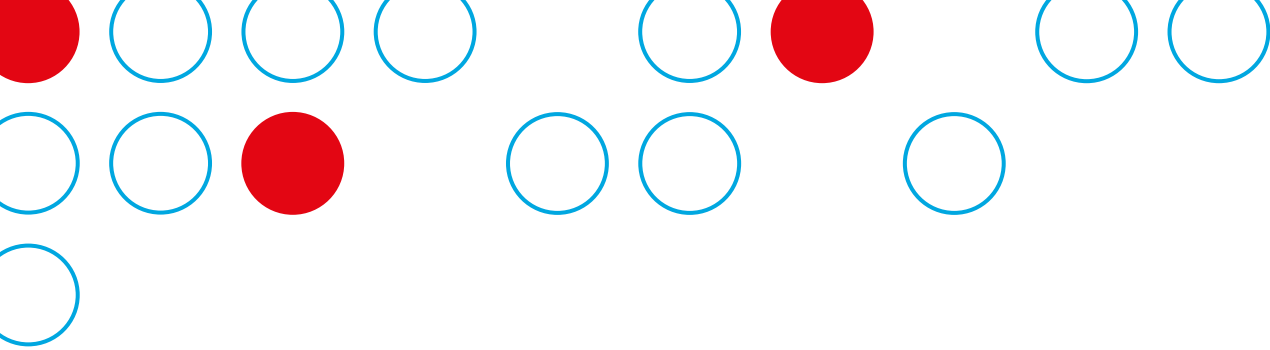


grootte van veneuze stolsels in muizenmodellen vergroten middels binding van het PSGL-1 op het oppervlak van de vesicles met P-selectine op het oppervlak van geactiveerde bloedplaatjes<sup>(15,33,35)</sup>. Ook werd recent gepubliceerd dat TF-exposerende vesicles van een humane pancreastumorceldlijn verhoogde trombose-neiging gaf in een muizenmodel. Omdat deze vesicles CD24 exposeren en niet PSGL-1 is het waarschijnlijk dat ook hier CD24 bij de interactie tussen de CD24<sup>+</sup>TF<sup>+</sup> vesicles en de beschadigde vaatwand betrokken is<sup>(32)</sup>. Het is echter momenteel nog onbekend of deze vesicles in het bloed van patiënten met een pancreastumor circuleren en dan een rol spelen bij de verhoogde trombose-neiging in deze patiënten.

In het eerste artikel dat ten grondslag ligt aan dit artikel<sup>(16)</sup> werd een lage concentratie TF eiwit in plasma van gezonde vrijwilligers aangetoond (zie **fig. 1**). Ook werd een stollingsbevorderende activiteit in plasma gevonden waar de vesicles nog niet uit waren verwijderd (zie **fig. 2**). Uit recente, nog niet gepubliceerde experimenten is echter gebleken dat het TF in plasma van gezonde vrijwilligers niet stollingsactief is en de stollingsactiverende werking op de factor XII-afhankelijke contactactivatie heeft berust, waarbij de vesicles middels de expositie van fosfatidylserine aan hun oppervlak het stollingsproces faciliteren. Met alle noodzakelijke stollingsfactoren, behalve TF aanwezig in het bloed en stollingsactief TF op de vesicles in speeksel, kan de stollingsactivatie dus op gang worden gebracht zodra er een oppervlakkige wond is ontstaan en wij onze wonden likken. ●

## Referenties

1. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95:930-5.
2. Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC et al. Cell derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. *Circulation* 1997;96:3534-41.
3. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009;15:6830-40.
4. Tesselaar ME, Romijn FP, van der Linden I, et al. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1421-3.
5. Yokota N, Koizume S, Miyagi E, et al. Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 2009;101:2023-9.
6. Thomas GM, Panicot-Dubois L, Lacroix R et al. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J Exp Med* 2009;206:1913-1927.
7. Pol E van der, Böing AN, Harrison P et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharm Rev* 2012;64:676-705.
8. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood* 2013;122:1873-80.



9. Kouwaki T, Okamoto M, Tsukamoto H et al. Extracellular vesicles deliver host and virus RNA and regulate innate immune response. *Int J Mol Sci* 2017;18:666.
10. Shigemoto-Kuroda T, Oh JY, Kim DK et al. MSC-derived extracellular vesicles attenuate immune responses in two autoimmune murine models: Type 1 diabetes and uveoretinitis. *Stem Cell Rep* 2017;8:1214-25.
11. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015;527:329-35.
12. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": the premetastatic niche. *Cancer Res*. 2006;66:11089-93.
13. Glazko AJ, Greenberg DM. The mechanism of the action of saliva in blood coagulation. *Am J Physiol* 1938;125:108-112.
14. Kang DH, Lee PH. Effect of human saliva on blood coagulation. *Yonsei Med J* 1960;1:17-21.
15. Doku HC. The thromboplastic activity of human saliva. *J Dent Res* 1960;39:1210-21.
16. Berckmans RJ, Sturk A, Tienen LM van, et al. Cell-derived vesicles exposing tissue factor in saliva. *Blood* 2011;117:3172-80.
17. Aigner S, Sthoeger ZM, Fogel M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood*. 1997;89:3385-95.
18. Aigner S, Ramos CL, Hafezi-Moghadam A, Lawrence MB, et al. CD24 mediates rolling of breast carcinoma cells on P-selectin. *Faseb J*. 1998;12:1241-51.
19. Springer T, Galfre G, Secher DS, Milstein C. Monoclonal xenogeneic antibodies to murine cell surface antigens: identification of novel leukocyte differentiation antigens. *Eur J Immunol* 1978;8:539-51.
20. Pirruccello SJ, Lebien TW. The human B-cell-associated antigen CD24 is a single chain sialoglycoprotein. *J Immunol* 1986;136:3779-84.
21. Fischer GF, Majdic O, Gadd S et al. Signal transduction in lymphocytic and myeloid cells via CD24, a new member of phosphoinositol-anchored membrane molecules. *J Immunol* 1990;144:638-41.
22. Kay R, Rosten P, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B-cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor. *Exp Hematol* 1991;147:1412-6.
23. Williams LA, Hock BD, Hart DNJ. Human T lymphocytes and hematopoietic cell lines express CD24-associated carbohydrate epitopes in the absence of CD24 mRNA or protein. *Blood* 1996;88:3048-55.
24. Yu Y, Berckmans RJ, Coumans FAW et al. Extracellular vesicles from human saliva promote hemostasis by delivering coagulant tissue factor to activated platelets. *J Thromb Haemost* 2018;16:1153-1163.
25. Friederichs J, Zeller Y, Hafezi-Moghadam A, et al. The CD24/P-selectin binding pathway initiates lung arrest of human A125 adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:6714-6722.
26. Chen C, He Z, Sai P, Faridi A et al. Inhibition of human CD24 binding to platelet-bound P-selectin by monoclonal antibody. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:28-29.
27. Baumann P, Cremers N, Kroese F, et al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2005;65:10783-93.
28. Sammar M, Aigner S, Hubbe M et al. Heat-stable antigen (CD24) as ligand for mouse P-selectin. *Int Immunol* 1994;6:1027-36.
29. Gillum T, Kuennen M, McKenna Z, et al. Exercise does not increase salivary lymphocytes, monocytes, or granulocytes, but does increase salivary lysozyme. *J Sport Sci* 2017;35:1294-9.
30. Lakschevitz FS, Glogauer M. High-purity neutrophil isolation from human peripheral blood and saliva for transcriptome analysis. *Methods Mol Biol* 2014;1124:469-83.
31. Thomas GM, Brill A, Mezouar S et al. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2015;13:1310-9.
32. Hisada Y, Ay C, Auriemma AC, Cooley BC, Mackman N. Human pancreatic tumors grown in mice release tissue factor-positive microvesicles that increase venous clot size. *J Thromb Haemost* 2017;15:2208-17.
33. del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, Lopez JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood* 2005;106:1604-11.
34. Cohen JG, Prendergast E, Geddings JE et al. Evaluation of venous thrombosis and tissue factor in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:146-52.
35. Falati S, Liu QD, Gross P et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med* 2003;197:1585-98.



# Karakteristieken en de kwaliteit van orale antistollingsbehandeling bij kinderen in Nederland gebaseerd op het CAPS-cohort

Hedy Maagdenberg<sup>1</sup>, Marc B. Bierings<sup>2</sup>, Heleen van Ommen<sup>3</sup>, Felix J.M. van der Meer<sup>4</sup>, Inge M. Appel<sup>4</sup>, Rienk Y.J. Tamminga<sup>5</sup>,  
Anthonius de Boer<sup>1</sup> en Anke H. Maitland-van der Zee<sup>1,6</sup>

- <sup>1</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht, Utrecht;
- <sup>2</sup> Afdeling kinderstemceltransplantatie, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie/ Wilhelmina kindziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht;
- <sup>3</sup> Afdeling Kinderoncologie/hematologie, Sophia kindziekenhuis, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam;
- <sup>4</sup> Afdeling Thrombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden;
- <sup>5</sup> Afdeling kinderhematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen;
- <sup>6</sup> Afdeling longziekten, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Corresponderende auteur:

Anthonius de Boer, Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht, Postbus 80.082, 3508 TB, Utrecht. Tel.: +31 30 2537320, E-mail: a.deboer@uu.nl

Oorspronkelijk artikel:

Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH 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.

## Samenvatting

**Achtergrond:** Het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA's) bij kinderen is zeldzaam en informatie over de kwaliteit en de veiligheid van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon is beperkt.

**Doel:** Bepalen van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon tijdens het eerste jaar bij kinderen in Nederland.

**Methoden:** De *Children Anticoagulation and Pharmacogenetics Study (CAPS)* is opgezet als een multicenter retrospectieve follow-up studie. Patiënten die acenocoumarol of fenprocoumon gebruikten toen zij 18 jaar of jonger waren, werden geselecteerd in vier kindziekenhuizen en één trombosedienst in Nederland. De kwaliteit van de behandeling werd bepaald aan de hand van het percentage van de tijd in de therapeutische INR range (TTR) in de eerste maand en in elke drie maanden gedurende het eerste behandeljaar.

Effectiviteit en veiligheid werden bepaald door het aantal trombo-embolische events en bloedingen.

**Resultaten:** In totaal namen 213 patiënten deel waarvan 187 (155 acenocoumarol; 32 fenprocoumon) werden geïnccludeerd in deze analyse. De gemiddelde TTR was in de eerste maand van gebruik 47,0% en 51,4% voor respectievelijk acenocoumarol en fenprocoumon. Na de eerste drie maanden was de gemiddelde TTR voor beide VKA's boven de 64%. In 14,6% (acenocoumarol) en 31,3% (fenprocoumon) van de patiënten trad een bloeding op tijdens het eerste behandeljaar. Er werden geen trombo-embolische events gemeld.

**Conclusie:** De kwaliteit van de antistollingsbehandeling was laag gedurende de eerste maand en laat ruimte voor verbetering. Na de eerste maand nam de kwaliteit toe tot een acceptabel niveau. Echter kwamen bloedingen frequent voor gedurende het eerste jaar.



## Introductie

Vitamine K-antagonisten (VKA's) worden gebruikt in kinderen om trombo-embolische events te behandelen of te voorkomen<sup>[1]</sup>. Anders dan in volwassenen zijn in kinderen aangeboren hartafwijkingen en de complicaties hiervan de meest frequente indicatie voor het gebruik van VKA's. Wereldwijd is warfarine de meest voorgeschreven VKA. Hierdoor heeft VKA-gerelateerd onderzoek zich veelal gefocust op het gebruik van warfarine in volwassenen. Echter een aantal landen waaronder Nederland, Duitsland en Spanje gebruiken acenocoumarol en/of fenprocoumon.

In relatie tot de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen, is het algemeen bekend dat kinderen niet kunnen worden beschouwd als kleine volwassenen<sup>[2]</sup>. Het metabole en hemostatisch systeem zijn nog volop in ontwikkeling, wat de reactie op VKA's beïnvloedt. De meeste kennis van de kinetiek en effectiviteit van VKA's is verkregen door onderzoek bij volwassen patiënten. Hierdoor zijn de richtlijnen voor het gebruik van VKA's bij kinderen gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit<sup>[1,3,4]</sup>. Dit maakt het uitdagend om de benodigde dosering van VKA's in kinderen te bepalen, wat mogelijk de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van de behandeling beperkt.

Het percentage van de tijd in therapeutische INR range (TTR) is een frequent gebruikte parameter voor de kwaliteit van de behandeling met VKA's. De kwaliteit wordt gedefinieerd als slecht wanneer de TTR onder de 60-65% is, omdat onder deze range VKA's en trombocytenaggregatieremmers een vergelijkbare antitrombotische effectiviteit hebben laten zien in een populatie van volwassen patiënten met atriumfibrilleren<sup>[5]</sup>. De kwaliteit van de VKA-behandeling is gedefinieerd als hoog door de Europese vereniging voor cardiologie, wanneer de TTR boven de 70% is<sup>[6]</sup>. Deze definities van de kwaliteit van de antistollingsbehandeling zijn allemaal gebaseerd op studies in volwassenen. Aangezien er voor kinderen geen informatie beschikbaar is, is dit momenteel de enige definitie die kan worden gebruikt om de kwaliteit in kinderen te classificeren.

De gerapporteerde TTR in kinderen die VKA's gebruiken, voornamelijk warfarine, varieert tussen de 39% en 92,9%<sup>[7-14]</sup>. De hoogte van de TTR is sterk afhankelijk van de verschillen in patiëntpopulaties (o.a. leeftijd en genetische samenstelling) en de vorm van management van de VKA-behandeling (zelf meten door de patiënt, zelf meten en doseren door de patiënt, management door een trombosedienst of algemene zorgstrategieën)<sup>[7,15]</sup>. Verder spelen ook andere factoren een rol, zoals de methode van het berekenen van de TTR, het type VKA, of de TTR ook de eerste weken van de VKA-behandeling omvat of niet en de therapeutische INR range (TR)<sup>[16-18]</sup>.

Dit artikel laat de karakteristieken zien van de *Children Anti-coagulation and Pharmacogenetics Study (CAPS)*. Tot op heden zijn acenocoumarol en fenprocoumon niet uitgebreid bestudeerd. We hebben de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van acenocoumarol en fenprocoumon bepaald tijdens het eerste behandeljaar in Nederland.

## Methode

### Studieopzet

Het studieprotocol van CAPS werd goedgekeurd door de UPPER Institutional Review Board van de afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie van de Universiteit Utrecht. CAPS is een multicenter retrospectieve follow-up studie in vier kinderziekenhuizen in Amsterdam, Utrecht, Rotterdam en Groningen en de trombosedienst Leiden en omstreken. CAPS is opgezet om de farmacogenetica van acenocoumarol en fenprocoumon bij kinderen te bestuderen. Kinderen van 18 jaar of jonger, die na 1 januari 1995 één van deze twee VKA's gebruikten, werden uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Patiënten (en/of hun ouders of wettelijke voogden, indien van toepassing voor de leeftijd van de patiënt) die schriftelijk *informed consent* verstrekten, kwamen in aanmerking voor deelname. De patiënten werden gevolgd tot de datum van dataverzameling bij de trombosedienst (tussen 11 januari 2014 en 10 maart 2016), tot zij 19 jaar werden, tot zij stopten met de VKA of wanneer zij *lost-to-follow-up* waren. Voor deze eerste analyses werd alleen het eerste jaar van het gebruik van de VKA bekeken. Patiënten werden uitgesloten van deze analyses wanneer de startdatum van de VKA onbekend was of wanneer geen (valide) INR-informatie beschikbaar was gedurende het eerste jaar. Alle gegevens werden verzameld met behulp van een digitaal formulier in de studiedatabase. Er was geen gestandaardiseerde methode voor het verzamelen van de informatie beschikbaar, omdat elk ziekenhuis een ander systeem had voor het opslaan van de gegevens (op papier/elektronisch). INR-waarden, doseerinformatie, indicatie, TR en gewicht en lengte werden allemaal retrospectief verzameld vanuit de patiëntendossiers in het ziekenhuis en de trombosedienst(en) die betrokken waren bij de VKA-behandeling van de patiënt. Verder werd informatie verzameld op het moment van het geven van *informed consent* met behulp van een korte vragenlijst, waarbij onder andere gevraagd werd naar het gewicht en de lengte van de patiënt op het moment dat de VKA werd gestart.

### Kwaliteitsbeoordeling

Voor de primaire beoordeling van de kwaliteit van de behandeling werden alleen patiënten meegenomen die acenocoumarol of fenprocoumon voor het eerst gebruikten. Om de kwaliteit van de behandeling te beoordelen, werden vier parameters berekend: de tijd tot een INR in TR, de TTR en het percentage tijd onder en boven TR. Bovendien werd het aantal INR-metingen en het aantal veranderingen van meer dan 10% in

**Tabel 1. Criteria voor het berekenen van de kwaliteitsparameters**

	Tijd tot INR in TR	TTR + aantal INR-metingen			Aantal dosisveranderingen van >10%
		Eerste maand	Maand 1-3	Maand 4-6/ 7-9/ 10-12	
INR binnen 5 dagen	x	x	x	-	-
Geen missende dosis of INR informatie voor $\geq$ 7 dagen gedurende de overgang van ziekenhuis naar trombosediens	x	x	x	-	-
Minimaal aantal INR-waarden/maand	-	$\geq 3$	$\geq 2$	$\geq 1$	-
Geen ziekenhuisopname voor operatie	-	x	x	-	-
$\geq 90\%$ van de dagelijkse doseringen zijn beschikbaar gedurende de periode	-	-	-	-	x

Afkortingen: INR international normalized ratio; TR therapeutische INR range; TTR percentage tijd in TR  
 X nodig; - niet nodig.

de gemiddelde dagelijkse dosis tussen twee INR-metingen berekend. De parameters werden berekend voor de eerste maand en elke 3 maanden gedurende het eerste behandeljaar. Patiënten moesten voldoen aan de criteria die in **tabel 1** zijn gespecificeerd om te worden meegenomen in de berekening van de opgegeven parameter. De TTR werd berekend met behulp van de Rosendaal-methode<sup>[19]</sup>. Bij deze methode wordt uitgegaan van een lineair verband tussen twee INR-metingen. Wanneer er 28 dagen of meer tussen twee INR-metingen zaten, werd het lineaire verband niet langer aangenomen en de tijd tussen deze twee INR-metingen werd geëxcludeerd voor de berekening van de TTR. Voor classificatie van de kwaliteit met behulp van de TTR hebben we gebruik gemaakt van de definities beschikbaar voor volwassenen, welke al eerder zijn aangegeven in de introductie, waarbij een TTR van minder dan 60-65% wordt beschouwd als laag en een TTR van boven de 70% als hoog. Wij hebben hieraan toegevoegd dat een TTR in het tussenliggende gebied wordt beschouwd als acceptabel.

*Beoordeling van de veiligheid en effectiviteit*

De werkzaamheid en veiligheid werden tijdens het eerste jaar van de behandeling beoordeeld aan de hand van het aantal INR-waarden onder de 2 (geen therapeutisch effect) of boven de 6 (verhoogd risico op bloedingen<sup>[20]</sup>), het gebruik van vitamine K en door de vrije tekst van de patiëntendossiers van de trombosediens te doorzoeken op vermelding van zowel het optreden van bloedingen of trombo-embolische events binnen en buiten het ziekenhuis. Bovendien werd in het ziekenhuis de correspondentie over poliklinische consulten, ontslagbrieven en notities tijdens een ziekenhuisopname doorzocht op de vermelding van één van deze complicaties. Trombo-embolische events werden gedefinieerd als nieuwe (recidiverende) trombo-embolische events na het begin van de VKA. Bloedingen werden gedefinieerd als alle abnormale bloedingen ergens in het lichaam. Alle bloedingen en trombo-embolische events werden handmatig gegroepeerd op basis van de locatie in het lichaam.

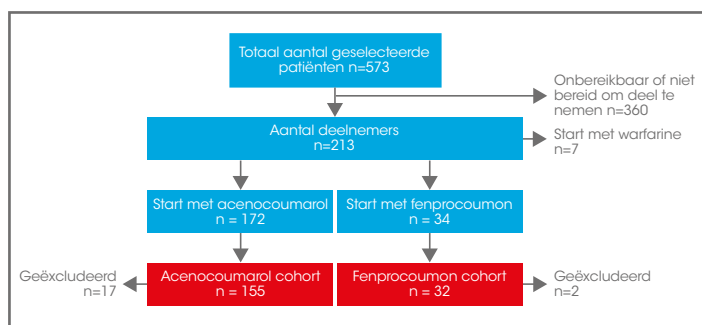
*Statistische analyse*

Om de kenmerken van de patiënten in het acenocoumarol- en fenprocoumoncohort te vergelijken, werd een chi-kwadraattoets, een ongepaarde t-toets of een Mann-Whitney U-test gebruikt. Spearman-correlatie, ongepaarde t-test of een one-way ANOVA werden gebruikt om de associaties te bepalen van het aantal INR-metingen, het aantal dosisveranderingen van meer dan 10%, de leeftijd, TR en het zelftesten van de patiënt met de TTR. Vanwege het kleine aantal patiënten werden deze analyses op alle patiënten uitgevoerd, zonder onderscheid te maken tussen de twee VKA's. Ook werd het verschil in percentage tijd onder, binnen en boven de TR tussen patiënten met en zonder een bloeding getest met behulp van een ongepaarde t-toets. De gegevens werden geanalyseerd met behulp van de statistische software SPSS versie 23.

**Resultaten**

In totaal werden 573 kinderen die een VKA gebruikten, geïdentificeerd en schriftelijk uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. We kwamen in contact met 485 patiënten, en van deze patiënten gaven 213 toestemming voor deelname. Van deze patiënten waren 172 met acenocoumarol, 34 met fenprocoumon en zeven met warfarine gestart (**zie figuur 1**).

**Figuur 1. Stroomschema van patiënten geïncludeerd in het acenocoumarol- en fenprocoumoncohort.**



**Tabel 2. Karakteristieken van de patiënten die starten met acenocoumarol of fenprocoumon.**

	Acenocoumarol (n=155)		Fenprocoumon (n=32)		p-waarde
Geslacht (vrouw), n (%)	75	(48,4)	17	(53,1)	0,625
Leeftijd bij de start van de VKA in jaren, n (%)					0,001
<1	24	(15,5)	8	(25,0)	
1-3	37	(23,9)	7	(21,9)	
4-6	22	(14,2)	1	(3,1)	
7-9	17	(11,0)	0	(0)	
10-12	18	(11,6)	0	(0)	
13-15	22	(14,2)	5	(15,6)	
16-18	15	(9,7)	11	(34,4)	
Europese etniciteit, n (%)	131	(84,5)	29	(90,6)	0,580
Indicatie voor antistolling, n (%)					<0,001
Fontan procedure	40	(25,8)	5	(15,6)	
Prothetische hartklep	32	(20,6)	0	(0)	
Gedilateerde cardiomyopathie	18	(11,6)	7	(21,9)	
Diep veneuze trombose/ longembolie	48	(31,0)	13	(40,6)	
Aneurysma	4	(2,6)	0	(0)	
Pulmonaire hypertensie	2	(1,3)	0	(0)	
Cerebraal*	4	(2,6)	2	(6,3)	
Profylactisch na operatie†	0	(0)	5	(15,6)	
Andere cardiale indicatie‡	6	(3,9)	0	(0)	
Antifosfolipiden syndroom	1	(0,6)	0	(0)	
BMI bij de start van de VKA§, mediaan (IQR)	15,7	(14,2-17,6)	16,4	(15,1-21,1)	0,064
BSA bij de start van de VKA§¶, mediaan (IQR)	0,80	(0,57-1,31)	1,25	(0,61-1,83)	0,109
TR, n (%)					0,770
Extra laag (2.0-2.5)	9	(5,8)	2	(6,3)	
Laag (2.0-3.0)	27	(17,4)	4	(12,5)	
Standaard (2.0-3.5)	82	(52,9)	21	(65,6)	
Hoog (2.5-4.0)	33	(21,3)	5	(15,6)	
Extra hoog (3.5-4.5 (5))	4	(2,6)	0	(0,0)	
Gebruiksduur, n (%)					0,005
<3 maanden	20	(12,9)	10	(31,3)	
3-6 maanden	33	(21,3)	8	(25,0)	
6-12 maanden	10	(6,5)	3	(9,4)	
>1 jaar	90	(58,1)	9	(28,1)	
Onbekend	2	(1,3)	2	(6,3)	
Zelfmeten door patiënt, n (%)	67	(43,3)	11	(34,4)	0,433
Zelfmeten en doseren door patiënt, n (%)	12	(7,7)	0	(0)	0,225
Switch tussen VKA's, n (%)	17	(11,0)	2	(6,3)	0,167

VKA, vitamine K-antagonist; BMI, body mass index; IQR, interkwartielafstand; BSA, body surface area; TR, therapeutische range.

\* bestaat uit sinus trombose, cerebrovasculair accident, cerebrovasculaire insufficiëntie met hersenstaminfarct. † bestaat uit profylactisch gebruik na plaatsing van een stent (n=2) of orthopedische operatie (n=3). ‡ bestaat uit supraventriculaire tachycardie, aritmie, Blalock-Taussig shunt en verminderde linker ventrikelfunctie. § bekend voor n=151 (acenocoumarol) en n=29 (fenprocoumon).

¶ berekend met behulp van de formule van Haycock.



Zeventien patiënten die acenocoumarol gebruikten en twee patiënten die fenprocoumon gebruikten werden uitgesloten als gevolg van een onbekende startdatum en/of geen (valide) beschikbare INR-metingen gedurende het eerste behandeljaar. Bovendien werden de zeven patiënten uitgesloten die met warfarine waren gestart. **Tabel 2** geeft een overzicht van de patiëntkenmerken van het acenocoumarol- en fenprocoumon-cohort. De twee cohorten verschilden statistisch significant in de verdeling van de leeftijd ( $p=0,001$ ), indicatie voor het VKA-gebruik ( $p<0,001$ ) en duur van het VKA-gebruik ( $p=0,005$ ). Een belangrijk verschil tussen de twee cohorten was het percentage patiënten dat de VKA gebruikte voor een cardiale indicatie. Voor acenocoumarol was dit 61,9% en voor fenprocoumon was dit 37,5%. Dit verschil in indicatie voor VKA-gebruik had ook een effect op de duur van het gebruik, dat was meer dan 1 jaar voor 58,1% van de patiënten die acenocoumarol gebruikten en 28,1% van de patiënten die fenprocoumon gebruikten (**tabel 2**). In het eerste jaar van de VKA-behandeling werd door 43,3% (acenocoumarol) en 34,4% (fenprocoumon) van de patiënten de INR zelf gemeten. Slechts in een klein deel van de patiënten die acenocoumarol gebruikten (7,7%) werd zowel de INR door de patiënt zelf gemeten als ook de dosering van de acenocoumarol zelf bepaald.

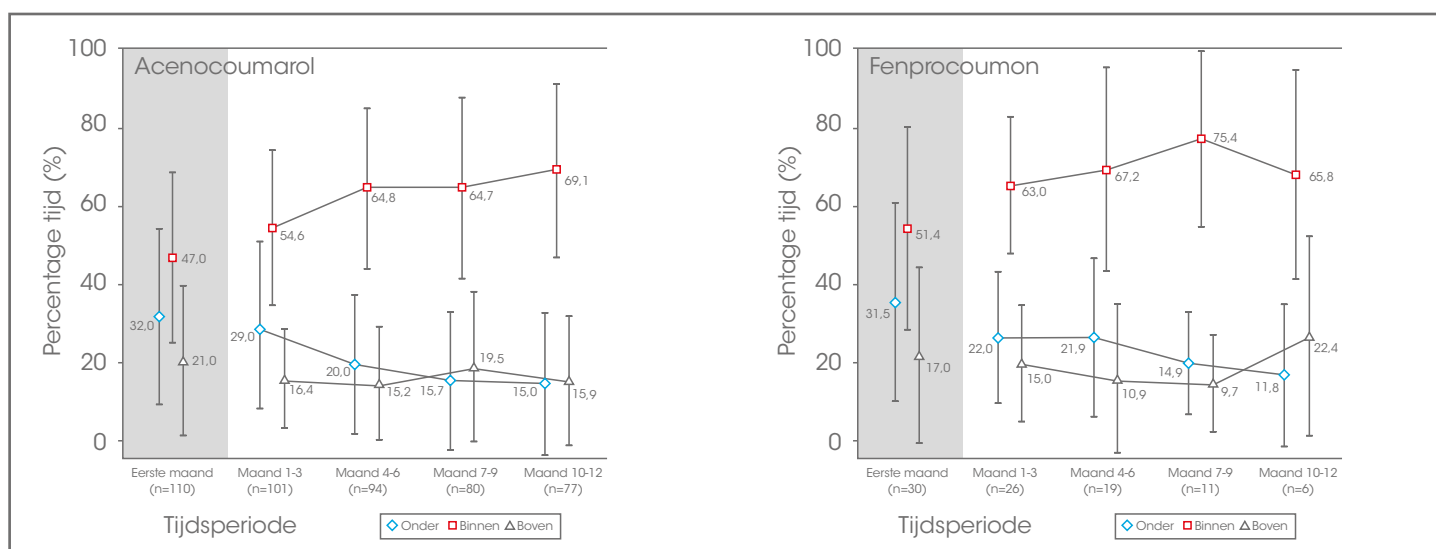
#### Kwaliteit van de behandeling

Binnen 7 dagen had meer dan twee derde van de patiënten een INR binnen de TR. Binnen 14 dagen steeg dit percentage tot meer dan 80%. De algehele kwaliteit van de behandeling, uitgedrukt in de TTR, was respectievelijk 47,0% en 51,4% voor gebruikers van acenocoumarol en fenprocoumon tijdens de eerste maand van de behandeling (**figuur 2**). Gedurende de

eerste drie maanden van de behandeling was de TTR 54,6% voor acenocoumarol en 63,0% voor fenprocoumon. Na de eerste drie maanden van de behandeling varieerde de TTR tussen 64,7% en 69,1% voor acenocoumarol en 65,8% en 75,4% voor fenprocoumon. De verdeling van de tijd onder en boven de TR verschoof van een groter percentage tijd onder de TR aan het begin van de behandeling naar een meer gelijke verdeling tussen onder en boven de TR later in de behandeling (**figuur 2**).

Tijdens de eerste maand werd een groot aantal INR-metingen uitgevoerd (meer dan twee keer per week). In de maanden daarna nam dit af tot minder dan één keer per week. De frequentie van dosisveranderingen van meer dan 10% nam in de loop van de tijd af van een mediaan van 2,3 (acenocoumarol) en 3,2 (fenprocoumon) dosisaanpassingen per maand in de eerste drie maanden tot minder dan één dosisverandering per maand in de laatste drie maanden van het eerste jaar (**tabel 3**). De TTR was negatief gecorreleerd ( $p < 0,05$ ) met het aantal INR-metingen in de eerste negen maanden van VKA-behandeling en met het aantal dosisveranderingen gedurende het eerste jaar (**tabel A1**). Hoe hoger het aantal INR-metingen of dosisveranderingen des te lager de TTR. Voor leeftijd bestond er een positieve correlatie met de TTR in de eerste drie maanden ( $r = 0,398$ ;  $p < 0,001$ ), bij een toename in de leeftijd steeg ook de TTR. In de rest van het eerste behandeljaar met een VKA was dit effect minder duidelijk, maar er was nog steeds een trend naar een hogere TTR met toenemende leeftijd (**tabel A1**). Er was een trend voor hogere gemiddelde TTR's bij patiënten die zelf de INR-metingen uitvoerden in vergelijking met patiënten die werden getest door een trombosedienst. Alleen voor maanden zeven tot negen was het verschil (12%) statistisch significant (**tabel A2**).

**Figuur 2.** Het gemiddelde percentage tijd beneden, binnen en boven de therapeutische range in de eerste maand en maand 1-3, maand 4-6, maand 7-9 en maand 10-12 van het eerste behandeljaar met acenocoumarol (links) of fenprocoumon (rechts).



Er was een statistisch significant verschil ( $p < 0,001$ ) tussen de TTR en de verschillende TR's (**tabel A3**). De patiënten met een extra lage (2,0-2,5) of hoge (3,5-4,5 / 5) TR hadden een lagere TTR vergeleken met patiënten met een standaard TR (2,0-3,5), die gedurende het hele jaar bleef bestaan (**figuur 3**).

#### Effectiviteit en veiligheid van de behandeling

Tijdens het eerste jaar traden er geen (recidiverende) trombo-embolische events op. Bloedingen traden vrij frequent op voor

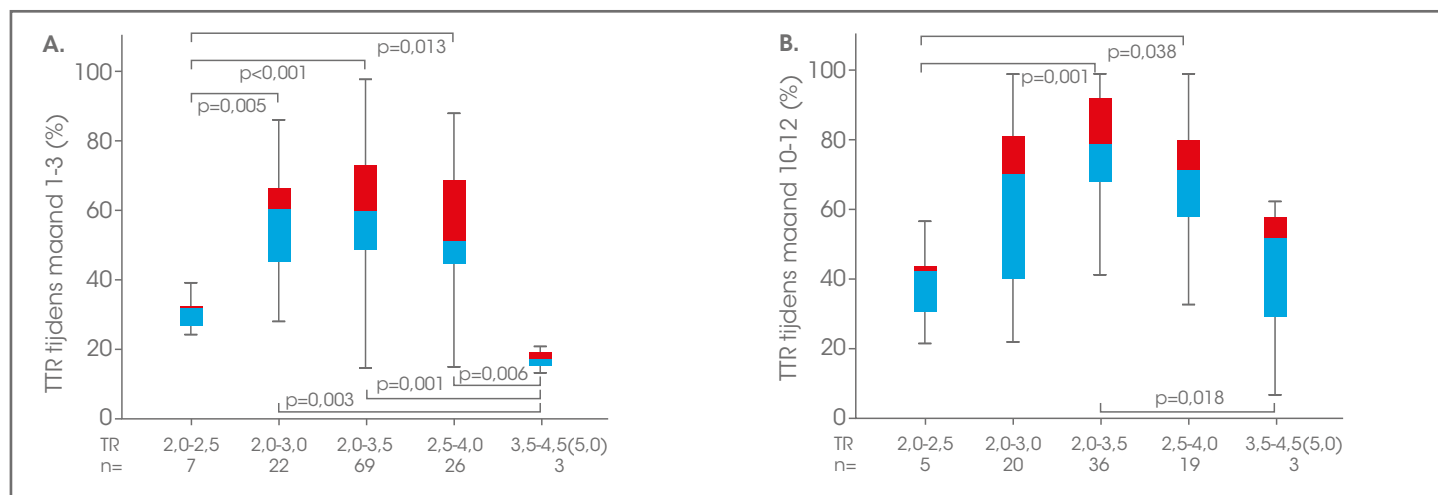
beide VKA's. Bloedingen kwamen minstens één keer voor bij 14,8% van de patiënten die acenocoumarol gebruikten en bij 31,3% van de patiënten die fenprocoumon gebruikten (**tabel 4**). De meest gemelde bloedingen waren bloedneuzen en (onverklaarbare) blauwe plekken. Geen van de bloedingen kon worden verklaard door een INR-waarde van boven de 6 tijdens de laatste meting voorafgaand aan de bloeding. Er lijkt echter een trend te zijn dat patiënten met een bloeding gedurende het eerste behandeljaar meer tijd boven en minder tijd onder de TR

**Tabel 3. Behandelkwaliteit tijdens het eerste jaar van behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon**

	Acenocoumarol	n = 155	Fenprocoumon	n = 32
Bereiken van TR		139		31
≤ 7 dagen, n (%)*	106 (76,3)		21 (67,7)	
≤ 14 dagen, n (%)*	131 (94,2)		27 (87,1)	
Aantal dagen, mediaan (IQR)	4,0 (2,0-7,0)		4,0 (3,0-12,0)	
Aantal INR-waarden per maand, mediaan (IQR)				
<1 maand	10,0 (7,0-13,0)	110	9,0 (7,0-12,0)	30
Maand 1-3	6,0 (4,7-7,7)	101	6,2 (4,3-10)	26
Maand 4-6	3,7 (2,7-4,3)	94	4,3 (2,3-5,0)	19
Maand 7-9	3,3 (2,5-4,3)	80	4,3 (2,0-4,3)	11
Maand 10-12	3,0 (2,3-4,0)	77	2,7 (2,0-3,3)	6
Aantal dosiswijzigingen >10% per maand, mediaan (IQR)				
Maand 1-3	2,3 (1,3-3,3)	152	3,2 (1,7-4,0)	32
Maand 4-6	0,8 (0,3-2,0)	110	0,7 (0,3-3,0)	21
Maand 7-9	0,7 (0,3-1,7)	91	1,0 (0,0-2,7)	14
Maand 10-12	0,7 (0,0-1,3)	81	0,3 (0,0-1,0)	11

INR, international normalized ratio; TR, therapeutische range; IQR, interkwartielafstand. \* De percentages zijn gebaseerd op het aantal patiënten die voldeden aan de criteria voor de parameter tijdens de gespecificeerde periode, niet op het totale cohort.

**Figuur 3.** Percentage tijd in therapeutische range (TTR) per therapeutische range (TR) bij patiënten die acenocoumarol of fenprocoumon gebruiken. **A.** Tijdens de eerste drie maanden van het VKA gebruik. **B.** Tijdens de laatste drie maanden van het eerste behandeljaar met een VKA.



**Tabel A1. De associatie tussen TTR en het aantal INR-metingen, aantal dosiswijzigingen van meer dan 10% en leeftijd tijdens het eerste behandeljaar met een VKA.**

TTR in maand:	Aantal INR-metingen			Aantal dosiswijzigingen van >10%			Leeftijd		
	n	r	p-waarde	n	r	p-waarde	n	r	p-waarde
1-3	127	-0,275	0,002	127	-0,294	0,001	127	0,398	<0,001
4-6	113	-0,390	<0,001	110	-0,412	<0,001	113	0,181	0,055
7-9	91	-0,213	0,042	86	-0,335	0,002	91	0,364	<0,001
10-12	83	-0,213	0,053	82	-0,473	<0,001	83	0,209	0,058

TTR percentage tijd in de therapeutische range; VKA vitamine K-antagonist; sd standaard deviatie.

**Tabel A2. Het verschil in gemiddelde TTR tussen patiënten die zelf hun INR meten of die dat niet doen gedurende het eerste behandeljaar met een VKA.**

TTR in maand:	n	Zelfmeten door patiënt		
		Nee, gemiddelde (sd)	Ja, gemiddelde (sd)	p-waarde
1-3	127	56,8 (20,1)	54,3 (18,3)	0,550
4-6	113	62,8 (21,5)	68,7 (21,5)	0,154
7-9	91	59,0 (26,7)	71,3 (19,0)	0,018
10-12	83	66,4 (21,1)	70,6 (23,1)	0,400

TTR percentage tijd in de therapeutische range; VKA vitamine K-antagonist; sd standaard deviatie.

**Tabel A3. De gemiddelde TTR van patiënten met verschillende TR's gedurende het eerste behandeljaar met een VKA.**

TTR in maand:	n	TR, gemiddelde (sd)					p-waarde
		2,0-2,5	2,0-3,0	2,0-3,5	2,5-4,0	3,5-4,5 (5)	
1-3	127	30,4 (5,1)	57,3 (15,6)	60,8 (19,4)	54,8 (16,9)	17,2 (3,7)	<0,001
4-6	113	37,5 (19,4)	63,1 (20,4)	71,3 (20,2)	64 (18,3)	30,3 (11,0)	<0,001
7-9	91	35,3 (13,0)	65,2 (17,9)	69,6 (22,4)	72,4 (23,1)	28,5 (14,7)	<0,001
10-12	83	39,4 (13,7)	64,0 (23,3)	78,3 (17,5)	68,1 (19,3)	40,9 (29,9)	<0,001

TR therapeutische range; TTR percentage tijd in de therapeutische range; VKA vitamine K-antagonist; sd standaard deviatie.

waren in vergelijking met patiënten zonder een bloeding. Zij hadden namelijk een hoger of gelijk percentage binnen, een lager of gelijk percentage onder en een hoger of gelijk percentage van de tijd boven de TR in vergelijking met patiënten zonder een bloeding (**tabel A4**). Alleen in het derde kwartaal van het eerste jaar was het percentage tijd onder de TR statistisch significant lager in de patiënten met een bloeding in vergelijking met de patiënten zonder een bloeding ( $p=0,001$ ).

Hoewel er in het eerste jaar geen (recidiverende) tromboembolische events waren, had meer dan 90% van de patiënten ten minste eenmaal een INR onder de 2 (**tabel 4**). Voor beide VKA's was ongeveer een derde van het totale aantal INR-waarden per patiënt onder de 2. INR-waarden hoger dan 6 kwamen minder vaak voor. Deze waren minstens één keer aanwezig in respectievelijk 58,2% en 34,4% van de gebruikers van acenocoumarol en fenprocoumon. Bovendien vormden

deze INR-waarden een kleine fractie van het totale aantal INR-waarden per patiënt (7,9% voor acenocoumarol en 4,0% voor fenprocoumon). Niet alle INR-waarden boven de 6 resulteerden in de toediening van vitamine K. Slechts 8,4% van de patiënten werd behandeld met vitamine K in het acenocoumarolcohort, dat statistisch significant ( $p<0,001$ ) lager was dan de 34,4% van de patiënten in het fenprocoumoncohort.

### Discussie

Het onderzoek laat zien dat de kwaliteit (gedefinieerd als de TTR) van de behandeling van kinderen met VKA's in Nederland na de eerste drie maanden van gebruik acceptabel is. Over deze periode varieerde de TTR tussen 64,7% en 69,1% voor acenocoumarol en 65,8% en 75,4% voor fenprocoumon. De TTR was in de eerste maand echter lager ( $\pm 50\%$ ). Bovendien was er een hoge frequentie van INR-metingen en dosisveranderingen van meer dan 10% tijdens de eerste drie maanden van de

**Tabel 4. Parameters van effectiviteit en veiligheid tijdens het eerste jaar van behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon**

	Acenocoumarol (n = 155)				Fenprocoumon (n = 32)			
	n(%)	Gemiddeld aantal*	Gemiddelde fractie van totaal aantal INR-waarden†, %		n (%)	Gemiddeld aantal*	Gemiddelde fractie van totaal aantal INR-waarden†, %	
Trombotische events	0 (0)	0	-		0 (0)	0	-	
Bloedingen	23 (14,8)	1,35	-		10 (31,3)	1,50	-	
Bloedingstype								
Neusbloeding	13 (8,4)	4	-		2 (6,3)	2	-	
Blauwe plekken met onbekende oorzaak	7 (4,5)	2	-		1 (3,1)	1	-	
Meer/grotere blauwe plekken na vallen/stoten	5 (3,2)	1	-		2 (6,3)	2	-	
Hematurie	2 (1,3)	1	-		0 (0)	0	-	
Bloed in ontlasting (melena)	1 (0,6)	1	-		1 (3,1)	1	-	
Hematemesis	0 (0)	0	-		1 (3,1)	1	-	
Oogbloeding	0 (0)	0	-		1 (3,1)	1	-	
Overige‡	0 (0)	0	-		3 (9,4)	1	-	
INR<2	153 (98,7)	8,96	33,2		30 (93,8)	8,93	28,3	
INR>6	90 (58,1)	2,03	7,9		11 (34,4)	1,45	4,0	
Gebruik van vitamine K	13 (8,4)	1,15	-		11 (34,4)	1,18	-	

INR, international normalized ratio; n, aantal patiënten die ten minste 1 event hadden; -, niet van toepassing. \* Voor het bloedingstype is het maximale aantal gegeven in plaats van het gemiddelde aantal. † bestaat uit bloeding bij implanteerbare cardioverter-defibrillator (n=1) en langdurige bloeding na letsel (n=2). ‡ fractie van INR-waarden <2 of >6 van het totale aantal INR-metingen van een patiënt.

behandeling. Hoewel de INR vaak buiten de TR was en ook in de extreme ranges (<2 en >6), was dit niet geassocieerd met bloedingen of trombo-embolische events. Een groot deel van de patiënten (14,8% voor acenocoumarol en 31,3% voor fenprocoumon) had echter nog steeds minimaal één bloeding tijdens het eerste jaar. Er traden geen trombo-embolische events op.

In volwassenen zijn hoge (boven 4-5) of lage (onder 2) INR-waarden gecorreleerd met respectievelijk ernstige bloedingen en trombo-embolische events<sup>[20]</sup>. Wij konden dergelijke associaties niet vinden. Wij zagen echter dat patiënten met een bloeding over het algemeen meer tijd boven de TR en minder tijd onder de TR hadden, meestal niet statistisch significant, in vergelijking met patiënten zonder een bloeding. Vanwege het lage aantal bloedingen hadden we niet genoeg power om dit te bestuderen. Het werkelijke aantal complicaties kan mogelijk hoger zijn geweest. Vanwege de retrospectieve opzet van het onderzoek zijn mogelijk niet alle complicaties gevonden. Een andere mogelijkheid is dat ze werden voorkomen vanwege het intensieve monitoringsbeleid bij kinderen door de trombose-diensten. In ons cohort werden vaker INR-metingen uitgevoerd (drie INR-metingen/maand) dan aanbevolen in de volwassen

ACCP-richtlijn van één INR-meting per 4-12 weken<sup>[21]</sup> en het minimum van één INR-meting per maand aanbevolen voor kinderen<sup>[4]</sup>. Dit maakt snelle dosisaanpassingen mogelijk wanneer dit noodzakelijk is. Bovendien ontwikkelt het hemostatische systeem zich nog steeds tijdens de kinderjaren<sup>[22]</sup>. Dit kan zich mogelijk vertalen in verschillen in het risico op bloedingen en trombo-embolische events tussen kinderen en volwassenen.

De door ons berekende TTR's waren meestal hoger (47-75,4%) dan de TTR's gevonden door Spoor et al. van iets minder dan 50% tijdens het eerste jaar van de behandeling bij kinderen die acenocoumarol en fenprocoumon in Nederland gebruikten<sup>[11]</sup>. Een mogelijke verklaring voor dit verschil is het grotere aantal patiënten in hun cohort met een follow-up/gebruiksdur van minder dan drie maanden (46% vergeleken met 16% in ons cohort). In de eerste maanden schommelen INR-waarden meer dan in latere perioden, waardoor een hoger percentage van patiënten met een korte follow-up de totale TTR verlaagt. Dit wordt ook ondersteund door onze TTR's in de eerste maand/ eerste drie maanden, welke rond de 50% waren. De TTR's van 65-75% na de eerste drie maanden behandeling zijn



**Tabel A4. Verschillen in percentage onder, binnen en boven de therapeutische range tussen patiënten met en zonder een bloeding.**

Percentage tijd (%)		Bloeding				Onafhankelijke t-toets
		Nee		Ja		
		gemiddelde (sd)	n	gemiddelde (sd)	n	p-waarde
<b>Eerste maand</b>	Onder	33,6 (22,7)	112	25,3 (23,7)	28	0,090
	Binnen	47,3 (22,4)	112	50,6 (25,5)	28	0,336
	Boven	19,2 (18,6)	112	24,1 (25,0)	28	0,492
<b>Maand 1-3</b>	Onder	29,3 (18,7)	100	21,5 (22,3)	27	0,068
	Binnen	54,6 (19,0)	100	62,5 (21,3)	27	0,968
	Boven	16,1 (13,0)	100	16,0 (14,5)	27	0,064
<b>Maand 4-6</b>	Onder	21,3 (18,9)	90	16,6 (16,2)	23	0,273
	Binnen	65,0 (21,4)	90	66,0 (22,8)	23	0,419
	Boven	13,7 (13,8)	90	17,4 (20,5)	23	0,839
<b>Maand 7-9</b>	Onder	18,0 (18,4)	70	7,8 (8,1)	21	0,001
	Binnen	63,4 (22,5)	70	74,6 (24,4)	21	0,825
	Boven	18,6 (17,2)	70	17,6 (22,5)	21	0,053
<b>Maand 10-12</b>	Onder	14,8 (16,3)	68	15,1 (24,9)	15	0,949
	Binnen	68,9 (20,6)	68	68,7 (29,4)	15	0,979
	Boven	16,4 (16,7)	68	16,2 (20,4)	15	0,975

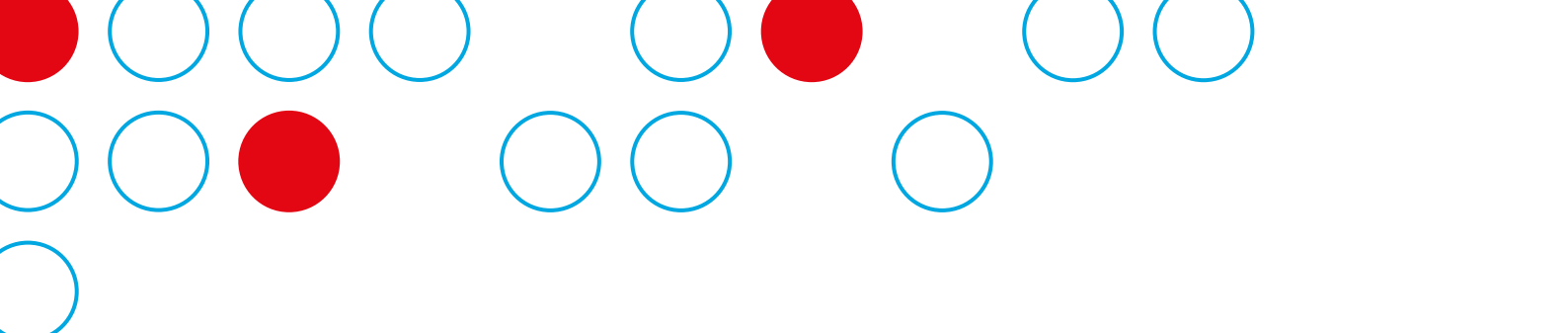
Afkortingen: INR International Normalized Ratio; IQR interkwartielafstand; sd standaard deviatie.

vergelijkbaar met de totale TTR van 63% die werd berekend in een vergelijkbaar cohort met kinderen die warfarine gebruikten<sup>[8]</sup>. Onze TTR's gedurende de verschillende perioden na de start van de VKA zijn ook vergelijkbaar met de TTR's die in volwassenen zijn gevonden. In volwassenen ging de TTR van 54% in de eerste maand naar 75% na de eerste drie maanden<sup>[23]</sup>.

Zoals verwacht was er een duidelijk verband tussen de TR en de TTR gedurende het eerste jaar. De TTR in de laagste en smalste TR van 2,0-2,5 en de hoogste TR van 3,5-4,5 (5,0) waren significant lager in vergelijking met de TTR bij kinderen met een TR van 2,0-3,5. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van eerdere studies bij volwassenen<sup>[17,18]</sup>. De studie door Meier et al. toonde aan dat een smalle TR van 2,0-2,5 leidde tot meer INR-waarden onder de 2 vergeleken met een TR van 2,0-3,0<sup>[18]</sup>. Gadisseur et al. toonde aan dat een TR van 2,5-3,5 resulteerde in een significant hogere TTR dan een TR van 3,0-4,0<sup>[17]</sup>. In ons cohort was het aantal patiënten voor de laagste en hoogste TR erg laag. Verder is het mogelijk dat patiënten werden gedoseerd met het doel om een andere TR te bereiken dan die vermeld was in het patiëntendossier, wat de berekende TTR verlaagt. Interessant is dat patiënten met dezelfde indicatie vaak verschillende TR's hadden (gegevens niet getoond). Dit geeft aan dat mogelijk individuele patiëntkenmerken of de voorkeur van de arts invloed heeft op de keuze van de TR.

Hoewel de gemiddelde TTR acceptabel was, was de standaardafwijking groot voor beide VKA's. Voor patiënten met lage TTR's is het belangrijk om de oorzaken (patiëntspecifieke en/of behandeling gerelateerde factoren) te identificeren en te zoeken naar een manier om deze TTR's te verbeteren. Hoewel we in het eerste jaar geen enkel trombo-embolisch event hebben gevonden, hebben we wel geconstateerd dat een groot deel van de patiënten één of meer bloedingen had. Bovendien hadden patiënten met lagere TTR's frequentere INR-metingen en dosisveranderingen van meer dan 10%. Dit kan patiënttevredenheid schaden en de kosten van de zorg verhogen.

Eerdere studies hebben aangetoond dat het zelfmeten van de INR en zelf bepalen van de VKA dosering, de kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en TTR kunnen verbeteren<sup>[12,14,24]</sup>. Als gevolg van de grote standaarddeviaties van de TTR's vonden we alleen een statistisch significante associatie tussen zelfmeten en de TTR tijdens de zevende tot negende maand van het gebruik. Er was echter een duidelijke trend van hogere TTR's na de eerste drie maanden voor patiënten die hun INR zelfmeten. Het betrekken van patiënten bij hun VKA-behandeling door zelfmeten en doseren kan een manier zijn om de TTR te verbeteren, vooral na de eerste instelperiode.



Een meta-analyse van alle gerandomiseerde gecontroleerde studies bij volwassenen heeft aangetoond dat het gebruik van een farmacogenetisch doseringsalgoritme de TTR verhoogt, vooral in de eerste maanden van gebruik<sup>[25]</sup>. Een dergelijk doseringsalgoritme voor kinderen bestond nog niet voor acenocoumarol en fenprocoumon. Met de gegevens van CAPS hebben we een doseringsalgoritmes voor kinderen voor beide VKA's ontwikkeld<sup>[26,27]</sup>. Met deze modellen zal het gemakkelijker zijn om de juiste startdosis voor individuele patiënten te voorspellen, wat het aantal INR-metingen en dosisveranderingen zou kunnen verminderen en de TTR zou kunnen verhogen.

Een beperking van deze studie was het kleine aantal patiënten, vooral voor fenprocoumon. Fenprocoumon wordt veel minder vaak gebruikt als eerste VKA bij kinderen in Nederland in vergelijking met acenocoumarol. Bovendien kan de retrospectieve gegevensverzameling hebben geleid tot onvolledige of verkeerde interpretatie van gegevens. Met de beschikbare gegevens konden we de oorzaak van lage TTR's, zoals voeding, koorts en/of comedicaatie, niet bestuderen. Er was enige informatie over comedicaatie beschikbaar, maar deze was te onvolledig om in de analyse te gebruiken. Een sterk punt van onze studie is dat het cohort bestaat uit patiënten van verschillende locaties in Nederland, waardoor het cohort representatief is voor de Nederlandse populatie kinderen die VKA's gebruiken. Met de verstrekte informatie met betrekking tot de patiënt- en behandelingskenmerken, zouden artsen uit andere landen in staat moeten zijn om de resultaten naar hun eigen situatie te vertalen.

Concluderend kan worden gesteld dat de algehele kwaliteit van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon bij kinderen in Nederland acceptabel is, maar dat deze nog zeker kan worden verbeterd. Vooral tijdens de eerste maand is de kwaliteit van behandeling met VKA's laag en tijdens het eerste behandeljaar vindt een aanzienlijk aantal bloedingen plaats. Mogelijk kan het gebruiken van de ontwikkelde dosisalgoritmes de behandeling met VKA's verbeteren en de tevredenheid van de patiënt verhogen, met minder INR-metingen, dosisaanpassingen en mogelijk bloedingen.

### Dankwoord

Wij willen graag N. Spoor, J. V. F. van der Zee, Z. Söğütoglu, C. T. de Roon en D. A. van Bergeijk bedanken voor hun hulp bij het selecteren van patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek en het verzamelen van de gegevens. Wij willen ook graag het personeel van het Emma kindziekenhuis in Amsterdam, het Wilhelmina kindziekenhuis in Utrecht, het Sophia kindziekenhuis in Rotterdam en het Beatrix Kinderziekenhuis bedanken voor het verzamelen van en ter beschikking stellen van de patiëntendossiers voor inzage. Daarnaast willen wij graag alle patiënten en hun ouders bedanken voor hun deelname aan het onderzoek.

### Conflicts of Interests

A. H. Maitland-van der Zee heeft onderzoeksbeurzen van GSK, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca en Novartis ontvangen en een vergoeding van AstraZeneca voor deelname aan een adviesraad ontvangen, niet gerelateerd aan dit artikel. De andere auteurs hebben geen conflicts of interest. ●

### Referenties

1. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-801S.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
3. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154:196-207.
4. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 2622-703.
5. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
6. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-107.
7. Jones S, Newall F, Manias E, et al. Assessing outcome measures of oral anticoagulation management in children. *Thromb Res* 2011;127:75-80.
8. Biss TT, Avery PJ, Walsh PM, 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.
9. Hawcutt DB, Ghani AA, Sutton L, et al. Pharmacogenetics of warfarin in a paediatric population: time in therapeutic range, initial and stable dosing and adverse effects. *Pharmacogenomics J* 2014;14:542-8.
10. Murray JM, Hellinger A, Dionne R, et al. Utility of a dedicated pediatric cardiac anticoagulation program: the Boston Children's Hospital experience. *Pediatr Cardiol* 2015;36:842-50.
11. Spoor N, Smiers FJ, van der Meer FJM, et al. Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients. *Thromb Haemost* 2012;108:1238-41.

- 
12. Bauman ME, Black K, Bauman ML, et al. EMPoWarMENT: Edmonton pediatric warfarin self-management pilot study in children with primarily cardiac disease. *Thromb Res* 2010;126:e110-5.
  13. Bauman ME, Massicotte MP, Kuhle S, et al. EMPoWARed: Edmonton pediatric warfarin self-management study. *Thromb Res* 2015;136:887-93.
  14. Jones S, Monagle P, Manias E, et al. Quality of life assessment in children commencing home INR self-testing. *Thromb Res* 2013;132:37-43.
  15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-98S.
  16. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anti-coagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003;15:213-6.
  17. Gadisseur APA, van der Meer FJM, Adriaansen HJ, et al. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002;117:940-6.
  18. Meier DJ, Sonnad SS, Merz JC, et al. Comparison of narrow versus standard target INR ranges [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:272-272.
  19. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
  20. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
  21. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
  22. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998-2005.
  23. Erkens PMG, ten Cate H, Büller HR, et al. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e42269.
  24. Bradbury MJE, Taylor G, Short P, et al. A comparative study of anticoagulant control in patients on long-term warfarin using home and hospital monitoring of the international normalised ratio. *Arch Dis Child* 2008;93:303-6.
  25. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114:768-77.
  26. Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH, et al. The pediatric acenocoumarol dosing algorithm: the Children Anticoagulation and Pharmacogenetics Study. *J Thromb Haemost* 2018;16:1732-42.
  27. Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH, et al. Effects of age and genetic variations in VKORC1, CYP2C9 and CYP3A4 on the phenprocoumon dose in pediatric patients. *Pharmacogenomics* 2018;19:1195-202.

# Samenvattingen presentaties Applicatiecursus 2018

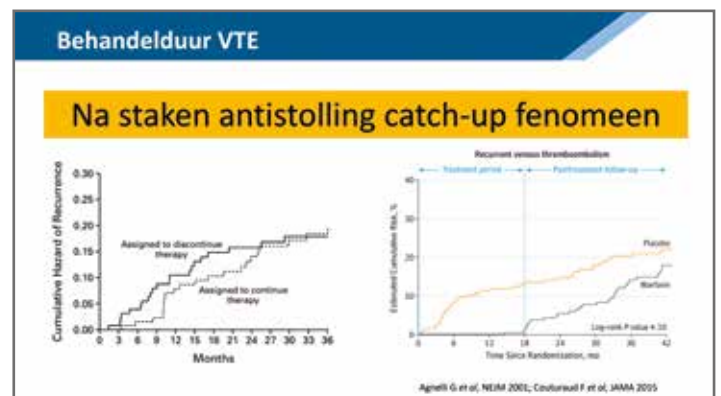
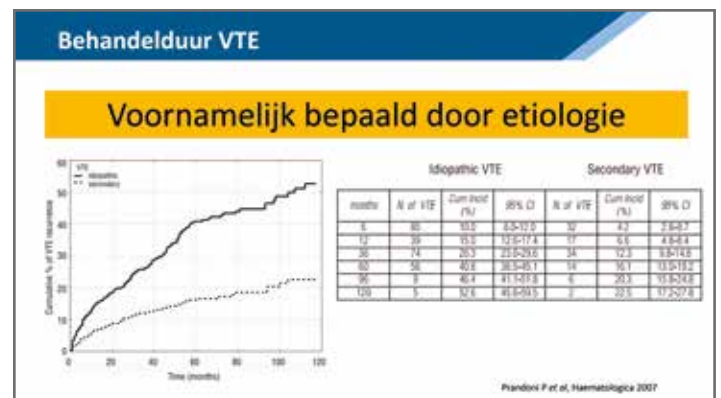
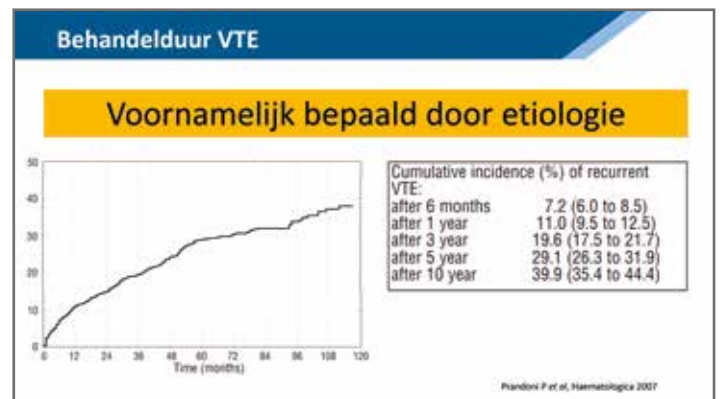
Op 5 oktober en 15 november vond de jaarlijkse FNT-Applicatiecursus plaats in Hoevelaken. Het programma bevatte acht voordrachten plus de bespreking van casuïstiek. In totaal ruim 100 artsen hebben deze cursus bezocht. Van de meeste sprekers hebben we een korte samenvatting of 'take home message' ontvangen die u in het volgende deel kunt nalezen.

## DVT / longembolie, behandeling en duur

Prof. dr. Jeroen Eikenboom,  
Leids Universitair Medisch Centrum (lezing 5-10-2018)  
Dr. Erik Klok,  
Leids Universitair Medisch Centrum (lezing 15-11-2018)

### TAKE HOME MESSAGES:

- De behandelduur met antistollingsbehandeling bij een uitgelokte veneuze tromboembolie is van tijdelijke duur en in principe drie maanden. De beperkte duur wordt bepaald door het feit dat het recidief risico relatief laag is.
- Bij veneuze tromboembolie zonder duidelijke uitlokkingsfactor is de duur van behandeling niet eenduidig. Het recidief risico is dermate hoog na staken van antistollingsbehandeling (na drie jaar al zo'n 25%) dat het voordeel van behandeling (minder recidieven) opweegt tegen de nadelen (bloedingscomplicaties). Echter recidief trombose en bloeding zijn vaak moeilijk qua ernst en impact tegen elkaar af te wegen. Het is daarom nodig om op individuele basis bij de patiënt in te schatten of het bloedingsrisico van de patiënt continuering van de antistolling rechtvaardigt. Tevens dient dit bloedingsrisico periodiek te worden heroverwogen en goede follow-up is dus nodig. ●





# Perioperatief beleid bij DOACs

Prof. dr. Jeroen Eikenboom,  
Leids Universitair Medisch Centrum (lezing 5-10-2018)  
Dr. Erik Klok,  
Leids Universitair Medisch Centrum (lezing 15-11-2018)

## TAKE HOME MESSAGES:

- In tegenstelling tot het beleid bij vitamine K-antagonisten is er bij DOAC's bij onderbreking wegens operaties of invasieve procedures geen sprake meer van 'overbruggen' met een parenteraal antistollingsmiddel (LMWH). De DOAC is zo snel uitgewerkt en bij hervatten direct weer actief dat het window van 'geen antistolling' bij onderbreken slechts zeer kortdurend is.
- De DOAC wordt kortdurend onderbroken: het moment van staken wordt bepaald door het bleedingsrisico van de ingreep en de nierfunctie van de patiënt; het moment van hervatten wordt bepaald door het bleedingsrisico van de ingreep. ●

**Richtlijn**

Inopereren met laag bleedingsrisico

Operatie of interventie met een laag bleedingsrisico en een normale nierfunctie: stop de DOAC 24 uur voorafgaand aan de operatie of interventie.

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
>90	24 uur	24 uur	24 uur	24 uur
>50 tot 90	24 uur	24 uur	24 uur	minimum 24 uur
30				

Operatie of interventie met een laag bleedingsrisico en een verminderde nierfunctie (eGFR < 80 mL/min): zie tabel 1 laag bleedingsrisico en parenteraal antistollingsmiddel (DOAC) voorafgaand aan de operatie of interventie.

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
>90	24 uur	24 uur	24 uur	minimum 24 uur
>50 tot 90				
30		36 uur	36 uur	minimum 36 uur

**Richtlijn**

Inopereren met hoog bleedingsrisico

Operatie of interventie met een hoog bleedingsrisico en een normale nierfunctie: stop de DOAC 48 uur voorafgaand aan de operatie of interventie.

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
>90	48 uur	48 uur	48 uur	48 uur
>50-90	72 uur	48 uur	48 uur	minimum 48 uur
>30-50	96 uur	48 uur	48 uur	minimum 48 uur
<30	*	48 uur	48 uur	minimum 48 uur

Operatie of interventie met een hoog bleedingsrisico en een verminderde nierfunctie (eGFR < 30 mL/min): zie tabel 1 hoog bleedingsrisico en parenteraal antistollingsmiddel (DOAC) voorafgaand aan de operatie of interventie.

**Richtlijn**

Inopereren met laag bleedingsrisico

Herstart therapeutische dosering DOAC 24 uur na einde operatie of interventie met een laag bleedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.

Geef de gebruikelijke tromboseprofielaxe zolang de DOAC niet is herstort.

Inopereren met hoog bleedingsrisico

Herstart therapeutische dosering DOAC 48 tot 72 uur na einde operatie of interventie met een hoog bleedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.

Geef de gebruikelijke tromboseprofielaxe zolang de DOAC niet is herstort.

# Indicaties voor het gebruik van Vitamine K-antagonisten

Arina ten Cate, voorzitter commissie Standaardisering Medisch Handelen, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht (lezing 15-11-2018)  
Henk Adriaansen, lid commissie Standaardisering Medisch Handelen FNT, Trombosedienst Apeldoorn, Zutphen (lezing 5-10-2018)

Met de komst van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) is het arsenaal van de artsen groter geworden en heeft een arts gelukkig iets te kiezen. Het is belangrijk te realiseren dat voor zowel atriumfibrilleren als veneuze trombose, behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) nog steeds een uitstekende keuze is. De effectiviteit van DOAC en VKA verschilt niet in belangrijke mate, maar op onderdelen zijn er wel voordelen van een DOAC ten opzichte van VKA. Een behandeling met DOAC heeft minder intracraniale bloedingen tot gevolg en voor DOAC is er een groter gebruikersgemak. Er is een antidotum voor



**Wanneer is er een indicatie voor VKA?**

Commissie Standaardisering Medisch Handelen  
Dr. Henk Adriaansen & Dr. Arina ten Cate

dabigatran en op korte termijn ook voor apixaban, rivaroxaban en edoxaban (andexanet alpha). Diverse arteriële indicaties voor VKA zijn vervallen of van korte duur. Een belangrijke indicatie

voor VKA die zal blijven is het voorkomen van trombose bij kunstkleppen van het hart, waarbij mechanische kleppen meer trombosegeen zijn dan biologische kleppen. ●

### Conclusies

- Er is een **voorkeursbeleid** ten aanzien van DOAC's voor de behandeling van AF en VTE, de behandeling met VKA is echter nog steeds een goede optie
- De populatie van patiënten die aangewezen blijven op VKA zal **kleiner maar ook complexer** worden
- **Kennis** over de ziektebeelden en de werking en dosering van VKA moet **behouden blijven en geoptimaliseerd** worden

### Actualiteit (overige) indicaties

**13%**

Profylaxe en overige	- Vervallen
cerebrale syndromen en ingrepen	- Vervallen
cardiomyopathie	- In bijzondere gevallen
vaatchirurgie	- Vervallen
hartklepgebrek en dec. Cardis	- In bijzondere gevallen
cerebrale embolie	- In combinatie met atriumfibrilleren (AF)
cerebraal vaatlijden	- Vervallen
bioklepprothese	- Te 3 maanden of bij risicofactor
perifeer arterieel vaatlijden	- Bij veneuze bypass
arteriële embolie	- Vervallen
ernstig arterieel vaatlijden	- Vervallen

## Stollingsteam moet trombose en bloeding helpen voorkomen

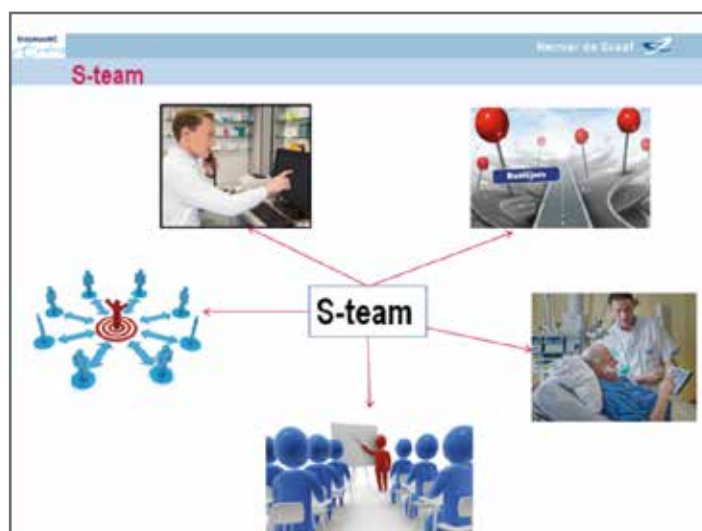
**Albert Dreijer, ziekenhuisapotheker, Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft**

Het aantal patiënten dat een bloeding of trombose krijgt door verkeerd gebruik van antistollingsmiddelen moet omlaag. In het Erasmus MC en Reinier de Graaf ziekenhuis wordt onderzocht of een multidisciplinair antistollingsteam (S-team) het aantal bloedingen en tromboses tijdens en drie maanden na de ziekenhuisopname kan reduceren.

Inmiddels is de nameting afgerond en zijn we drukdoende met het analyseren van de resultaten. Het aantal bloedingen en tromboses lijkt in de nameting lager te zijn en de protocollen zijn beter gevolgd. Hopelijk kunnen we aantonen dat de implementatie van het S-team kosteneffectief is. ●

Oktober 2015 is gestart met een nulmeting waar in totaal bij 950 gehospitaliseerde patiënten is gekeken hoeveel bloedingen en tromboses er optraden. Na deze nulmeting is het S-team geïnstalleerd in beide ziekenhuizen. De kerngroep van het stollingsteam bestaat uit: hematoloog, cardioloog, ziekenhuisapotheker, anesthesist, longarts, chirurg, klinisch chemicus en tromboseverpleegkundige. Ongeveer eens per kwartaal komen de verschillende specialisten bijeen om de veelvoorkomende interventies en belangrijke casuïstiek te bespreken, maar ook de problemen waar ze op de afdelingen tegenaan lopen.

Wat betreft de interventies hebben de S-teams de vele verschillende antistollingsprotocollen aangepakt. Verder worden er door de ziekenhuisapotheker medicatiereviews uitgevoerd bij de geïnccludeerde patiënten en is de samenwerking met zorgverleners in de eerste lijn geoptimaliseerd. Ten slotte zijn er patientempowerment gesprekken gevoerd door de tromboseverpleegkundige en is er onderwijs gegeven aan artsen en verpleegkundigen.



## TTR en de slecht instelbare patiënt

Jasper van Miert, (stollings-)arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Groningen

Behandeling met vitamine K-antagonisten is effectief in het voorkomen van trombose. De effectiviteit en veiligheid is afhankelijk van veel factoren, waaronder de "instelling": de mate waarin de INR's binnen het therapeutisch gebied liggen. Dit kan worden uitgedrukt als het percentage van de INR-bepalingen in het therapeutisch gebied, maar beter nog de tijd binnen het streefgebied (TTR), die kan worden berekend door lineaire interpolatie van de INR's over de tijd. Hiermee kan ook de tijd boven of onder de range worden gekwantificeerd.

Buiten de TTR speelt ook de INR-variabiliteit een rol: groepen patiënten met een lage TTR of een hoge variabiliteit hadden in die periode meer bloedingen en trombotische complicaties.

Het is nog minder duidelijk hoe tot nu toe behaalde TTR of variabiliteit kan worden gebruikt om bloedingen of trombose in de toekomst te voorspellen. Daar komt bij dat TTR en variabiliteit (nog) niet beschikbaar zijn voor doseerartsen. Als alternatief kunnen mogelijk



### Slecht ingestelde patiënt

- De ene behandeling met VKA is de andere niet
- Tijd below/in/above range als kwaliteitsparameters; variabiliteit voor onderzoek
- Voorspellen is lastig
- Maatregelen om behandelkwaliteit te verbeteren

simpelere methodes worden gebruikt: eenmalig een veel te hoge INR (> 8.0) of minimaal vier subtherapeutische INR's achter elkaar zijn voorspellers van een slechte toekomstige TTR. ●

## Het FRAIL-AF onderzoek: Optimale anticoagulantia bij kwetsbare ouderen

Linda Joosten, Julius Centrum, UMC Utrecht (lezing 15 november 2018)  
Nynke Wiersma, trombosedienst SALTRO, Utrecht (lezing 5 oktober 2018)

De prevalentie van atriumfibrilleren (AF) is 9% bij mensen ouder dan 75 jaar en loopt op tot 18% bij kwetsbare ouderen. Zowel vitamine K-antagonisten (VKAs) als niet-VKA orale anticoagulantia (NOAC's) zijn zeer effectief in het voorkomen van een ischemisch CVA bij patiënten met AF. NOAC's worden in toenemende mate verkozen boven een VKA vanwege het lagere risico op ernstige (intracraniale) bloedingen. Bij kwetsbare ouderen is het echter onduidelijk of NOAC's ook daadwerkelijk veiliger zijn dan VKAs, omdat geneesmiddelen vaak anders werken bij ouderen door verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek. Daardoor is het onbekend welk anticoagulans het beste kan worden voorgeschreven bij deze groeiende groep: een VKA of een NOAC? Beiden hebben mogelijk voor- en nadelen voor deze groep patiënten.

Om een antwoord op deze vraag te krijgen, heeft het UMC Utrecht, divisie Julius Centrum, samen met huisartsen, cardiologen, internisten en tromboseartsen van verschillende trombosediensten verspreid over Nederland het FRAIL-AF onderzoek



opgezet. In het FRAIL-AF onderzoek wordt gerandomiseerd bij de helft van de patiënten door de trombosedienst de behandeling van een VKA overgezet naar een NOAC. De andere helft van de patiënten gaat gewoon door met hun VKA. Patiënten worden geselecteerd vanuit de trombosedienst op indicatie AF, een leeftijd boven de 75 jaar en een hoge score op een gevalideerde kwetsbaarheidsschaal ('Groningen Frailty Indicator'). De keuze welke NOAC wordt voorgeschreven wordt gemaakt in nauw overleg met de behandelaar van de patiënt (meestal de huisarts). Tijdens het onderzoek worden patiënten één jaar vervolgd voor complicatieregistratie. Het onderzoek wordt primair gefinancierd door ZonMw en de resultaten van het onderzoek worden verwacht in 2021.

Mocht u een vraag hebben over het FRAIL-AF onderzoek, dan kunt u deze stellen door te mailen naar [frail-AF@umcutrecht.nl](mailto:frail-AF@umcutrecht.nl). Patiëntinformatie vindt u op [www.noacondoerzoek.nl](http://www.noacondoerzoek.nl) en een kosteloze scholing over anticoagulantia op [www.frail-af.nl](http://www.frail-af.nl) (binnenkort geaccrediteerd voor huisartsen). ●



Merry Christmas  
& Happy New Year!

## Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer

Dr. J.S. Biedermann, arts-onderzoeker Erasmus Medisch Centrum / Star-SHL, Rotterdam, internist in opleiding, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT

Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN

Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 1-2019 is vrijdag 22 maart 2019 ● ISSN: 1380-2232