Primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- of knievervangende operaties: *burden of illness*

B.S. *Kappelhoff*
Apotheker-klinisch farmacoloog, Medische Afdeling, Boehringer Ingelheim, Alkmaar.
Correspondentie: bregt.kappelhoff@boehringer-ingelheim.com.

Abstract

Primary prevention of thromboembolic disease after total hip or knee replacement: 'burden of illness'

Objective

A study on the burden of illness of prevention of thromboembolic disease following hip or knee replacement was performed to investigate the number of hip and knee replacements expressed in terms of prevalence and treatment.

Design and methods

A retrospective cohort study was performed within the registers in the Pharmo medical Record Linkage System (RLS) in the Netherlands. The Pharmo medical RLS is a population-based patient-centric data tracking system that includes information of patient demographics, drug dispensings, and hospital morbidity records of approximately 2.3 million community-dwelling inhabitants of the Netherlands. All patients over 18 years with a hospital admission for total or partial replacement of hip or knee between 1 July 2005 and 30 June 2006 were selected from the Pharmo RLS. In addition, between 2002 and 2006 changes in antithrombotic use were analysed.

Results and conclusion

After extrapolation it was estimated that between July 2005 and June 2006 about 19,000 and 10,500 patients were hospitalised for a total hip or knee replacement, respectively. LMWHs were the most used type of treatment, which is in line with (inter)national guidelines. Treatment changes were infrequent.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):128-134

Kernpunten

- Tussen juli 2005 en juni 2006 vonden in Nederland ongeveer 19.000 heupvervangende en 10.500 knievervangende operaties plaats.
- Als tromboseprofylaxe bij deze operaties worden voornamelijk laag-moleculairgewicht heparines en fondaparinux gebruikt; vitamine-K-antagonisten worden steeds minder toegepast.
- Bij tromboseprofylaxe vinden weinig veranderingen in geneesmiddelengebruik plaats.

Diepe veneuze trombose is een gedeeltelijke of gehele afsluiting van de diepe, veneuze vaten van been of bekken door een trombus. Diepe veneuze trombose is de belangrijkste manifestatie van veneuze trombo-embolieën, met longembolie als complicatie. Patiënten die een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie ondergaan, lopen een groot risico op veneuze trombo-embolieën. De incidentie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- en knievervangende operaties kan oplopen tot 40-60% bij patiënten die geen profylacticum gebruiken. De incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolieën daalt drastisch indien profylaxe wordt toegepast [1]. Geen van de beschikbare therapieën bij primaire preventie van veneuze trombo-embolieën geeft echter een volledige bescherming tegen het ontstaan ervan. De trombose-incidentie wordt in het gunstigste geval gereduceerd tot 15-20% [2]. Precieze gegevens over trombo-embolische complicaties in Nederland ontbreken.

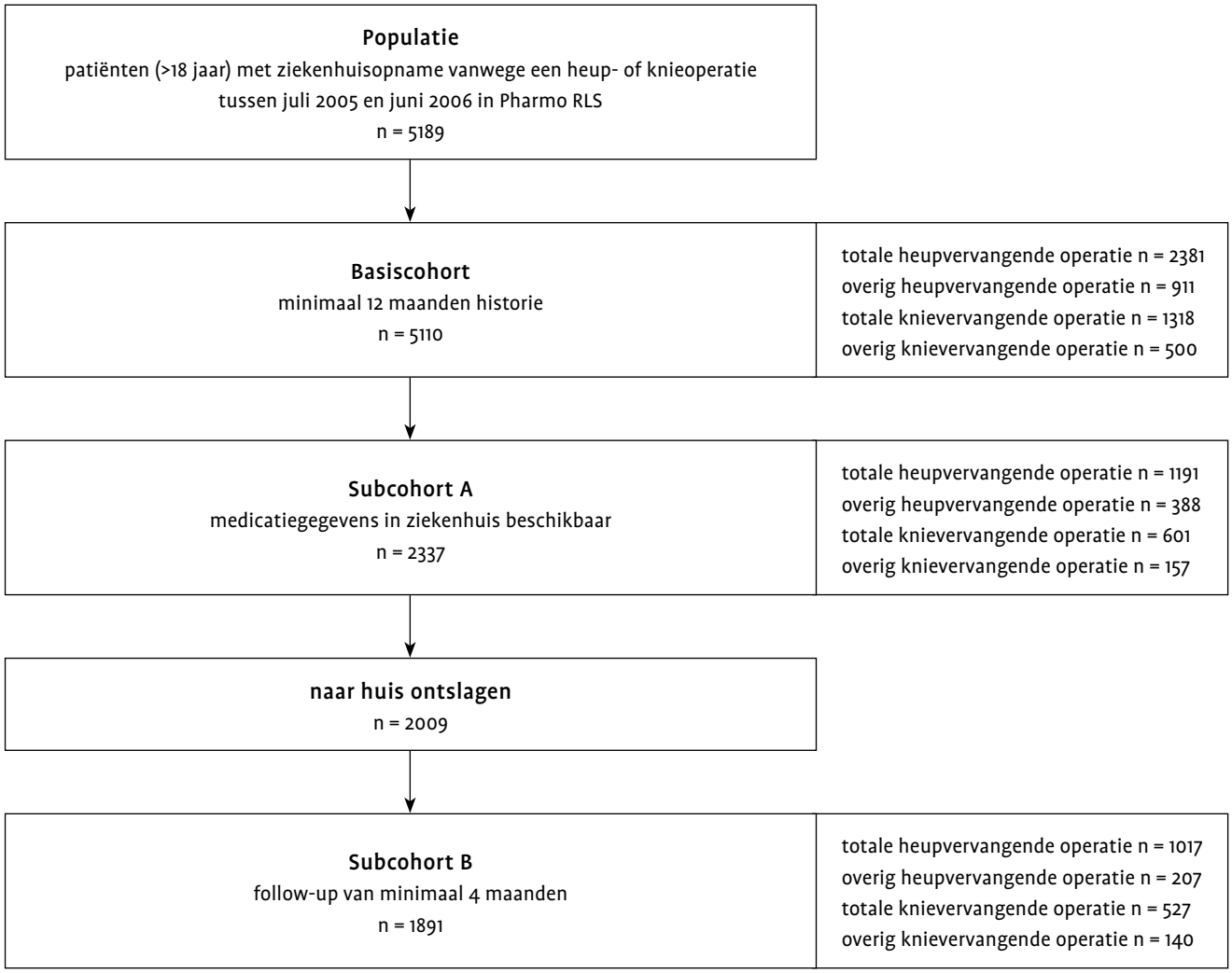
Ter behandeling of voorkoming van trombose en embolie worden antitrombotica gebruikt. Volgens (inter)nationale richtlijnen en het *Farmacotherapeutisch Kompas* zijn laag-moleculairgewicht heparines (LMWH's) de eerste keus bij primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- of knievervangende operaties. Fondaparinux en vitamine-K-antagonisten (VKA's) zijn een goed alternatief als tromboseprofylaxe [1-7].

Ter ondersteuning van de vergoedingsaanvraag van dabigatran (Pradaxa) heeft Boehringer Ingelheim het Pharmo Instituut de opdracht gegeven een *burden of illness*-studie van de primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- of knievervangende operaties uit te voeren. Hierbij is gekeken naar prevalentie en karakteristieken van ziekenhuisopnames ten behoeve van (totale) heup- of knievervangende operaties, patiëntkarakteristieken, tromboseprofylaxe tijdens ziekenhuisopname en na ontslag, complicaties, kosten en bijkomende zaken zoals geneesmiddelengebruik, bepalingen van de INR (*International Normalised Ratio*), huisartsconsult en heropnames ten gevolge van complicaties. Het volledige rapport van dit onderzoek – dat is uitgevoerd om te analyseren hoeveel patiënten een totale heup- of knievervangende operatie ondergaan en welke geneesmiddelen deze patiënten gebruiken als tromboseprofylaxe – is opvraagbaar via www.pharmo.nl, de website van het Pharmo Instituut. Dit artikel geeft de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weer.

Methoden

Voor het onderzoek is gebruikgemaakt van het Pharmo Record Linkage System (RLS). Dit systeem bestaat uit een verzameling gekoppelde gegevensbestanden die informatie bevatten over alle door de apotheek op naam afgeleverde geneesmiddelen, ziekenhuisopnames, klinische chemie, diagnostiek en verrichtingen in de intramurale en extramurale setting van ongeveer 2,3 miljoen personen in Nederland.

Figuur 1
Stroomschema van de patiëntenselectie



De basiscohort bestaat uit alle patiënten van 18 jaar en ouder met een ziekenhuisopname vanwege een totale of gedeeltelijke heup- of knievervangende operatie tussen 1 juli 2005 en 30 juni 2006. Omdat deze selectie uit het Pharmo RLS representatief is voor heel Nederland, is het mogelijk op basis van de basiscohort te extrapoleren en de aantallen totale heup- en knievervangende operaties in Nederland te schatten. Uit de basiscohort zijn patiënten geselecteerd van wie het geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis bekend is (subcohort A). Uit subcohort A zijn patiënten geselecteerd die na het ontslag uit het ziekenhuis naar huis zijn gegaan en die minimaal vier maanden kunnen worden gevolgd in het Pharmo RLS (subcohort B). Alle drie cohorten, al dan niet opgesplitst naar (totale) heup- en knievervangende operaties, zijn gebruikt voor de analyse. Als aanvulling zijn veranderingen in tromboseprofylaxe bij totale heup- en knievervangende operaties tussen 2002 en 2006 geanalyseerd, om eventuele wijzigingen in het geneesmiddelengebruik in de loop van de tijd te kunnen waarnemen.

Resultaten

Patiëntenselectie en karakteristieken

Het Pharmo RLS selecteerde 5189 patiënten die tussen juli 2005 en juni 2006 een heup- of knieoperatie hadden ondergaan. In totaal zijn 79 patiënten voor de basiscohort afgevallen, omdat van hen geen 12 maanden historie bekend was. De basiscohort omvatte 2381 respectievelijk 1318 patiënten die een totale heup- of knievervangende operatie hadden ondergaan van wie minimaal 12 maanden historie bekend was. Voor 1191 (totale heupvervangende operatie) en 601 (totale knievervangende operatie) van deze patiënten was het geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis bekend (subcohort A). Van de 1792 patiënten van wie zowel 12 maanden historie als het geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis bekend was, was voor 1017 (totale heupvervangende operatie) en 527 (totale knievervangende operatie) patiënten die naar huis zijn ontslagen, minimaal 4 maanden follow-up beschikbaar (subcohort B) (figuur 1).

Tabel 1
Patiëntkarakteristieken bij aanvang

Karakteristieken □	Totale heupvervangende operatie	Totale knievervangende operatie
	n (%)	n (%)
Totaal aantal patiënten	2381 (100)	1318 (100)
Geslacht		
• man	714 (30,0)	354 (26,9)
• vrouw	1667 (70,0)	964 (73,1)
Leeftijd (jaren)		
• 18-50	111 (4,7)	40 (3,0)
• 51-60	341 (14,3)	181 (13,7)
• 61-70	690 (29,0)	388 (29,4)
• 71-80	896 (37,6)	534 (40,5)
• >80	343 (14,4)	175 (13,3)
• gemiddeld (standaarddeviatie)	72 (11)	72 (10)
Eerder opgenomen vanwege totale heup- of knievervangende operatie	108 (4,5)	85 (6,4)
Antitromboticagebruik voor operatie		
• laag-moleculairgewicht heparine	102 (4,3)	79 (6,0)
• vitamine-K-antagonist	185 (7,8)	99 (7,5)
• fondaparinux	10 (0,4)	6 (0,5)
• combinatie	18 (0,8)	8 (0,6)

□ Gegevens op basis van basiscohort totale heup- of knievervangende operatie.

Na extrapolatie van de patiëntenaantallen uit Pharmo RLS naar heel Nederland, is de schatting dat tussen juli 2005 en juni 2006 ongeveer 19.000 respectievelijk 10.500 patiënten (>18 jaar) in het ziekenhuis waren opgenomen vanwege een totale heup- of knievervangende operatie.
De meeste patiënten die een totale heup- of knievervangende operatie ondergingen, zijn ouder dan 70 jaar en van het vrouwelijke geslacht. Ongeveer 12% van de patiënten kreeg in het jaar voorafgaand aan de operatie een antitromboticum, in de meeste gevallen een VKA (tabel 1). In tabel 2 staan de karakteristieken van de totale heup- en knievervangende operaties beschreven. Gemiddeld duurde het ziekenhuisverblijf 8 dagen. De meeste patiënten ondergingen hun operatie op de dag na opname. Het grootste deel van de patiënten kreeg als tromboseprofylaxe een LMWH toegediend. De dosering van nadroparine was in de meeste gevallen rond 1 DDD (*defined daily dose*). De dosering van dalteparine daarentegen was bij de meeste patiënten boven 1,25 DDD's (tabel 3). Dit komt overeen met de dagelijkse praktijk, waarin patiënten totdat ze weer mobiel zijn dalteparine vaak als 2 DDD's gedoseerd krijgen.

Veranderingen in geneesmiddelengebruik ter primaire preventie
Omdat veranderingen in de tromboseprofylaxe weinig voorkomen en omdat bij partiële heup- en knieoperaties dezelfde geneesmiddelen als tromboseprofylaxe worden gebruikt, zijn bij deze onderzoeksvraag alle totale en partiële heup- en knieoperaties samen geanalyseerd om patiëntenaantallen te krijgen die redelijk zijn om te analyseren. Toch dient men zich te realiseren dat de aantallen zeer klein zijn en daarom met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.
Veranderingen in de tromboseprofylaxe na een heup- of knievervangende operatie kwamen voor bij respectievelijk 5%, 12% en 9% van de patiënten die met een LMWH, een VKA en fondaparinux zijn gestart (tabel 4). Bijna alle veranderingen vonden plaats in het ziekenhuis. Het grootste deel van de patiënten die met een LMWH zijn gestart en wier therapie in het ziekenhuis wijzigde, switchte naar een VKA (29 patiënten, 60%; tabel 5). VKA-gebruikers veranderden meestal naar een LMWH (6 patiënten, 86%) en fondaparinuxgebruikers naar een LMWH (5 patiënten, 33%) of een VKA (6 patiënten, 40%). Voor zowel LMWH's als fondaparinux kreeg een kwart van de patiënten [12 patiënten (25%) respectievelijk 4 patiënten (27%)] er een VKA bij. Deze wijziging in behandeling leidde tot een tijdelijke combinatietherapie waarvan vaak kort daarop de injectie (LMWH of fondaparinux) werd gestopt, zodat de tromboseprofylaxe voor langere termijn alleen met een VKA kon worden voortgezet. Deze methode heet ook wel *bridging*. Het grootste deel van de patiënten die switchten naar een (combinatie met) VKA, gebruikte de VKA ook al voor de ziekenhuisopname. In tabel 6 staat weergegeven hoe de tromboseprofylaxe veranderde bij of na het ontslag uit het ziekenhuis.
Naast veranderingen in tromboseprofylaxe per patiënt, zijn ook algemene veranderingen in geneesmiddelengebruik bij heup- en knievervangende operaties in de loop van de afgelopen jaren (2002-2006) onderzocht. In tabel 7 is te zien dat de tromboseprofylaxe na een heup- en knievervangende operatie tussen 2002 en 2006

Tabel 2
Karakteristieken van de ziekenhuisopnames

Karakteristieken □	Totale heupvervangende operatie	Totale knievervangende operatie
	n (%)	n (%)
Aantal ziekenhuisopnames	1191 (100)	601 (100)
Duur ziekenhuisverblijf (dagen)		
• 0-7	678 (56,9)	306 (50,9)
• 8-10	323 (27,1)	189 (31,4)
• ≥11	190 (16,0)	106 (17,6)
• gemiddeld (standaarddeviatie)	8 (6)	8 (5)
• mediaan (interkwartielafstand)	8 (6-9)	8 (6-9)
Duur tussen opname en operatie (dagen)		
• 0	367 (30,8)	128 (21,3)
• 1	766 (64,3)	468 (77,9)
• >1	58 (4,9)	5 (0,8)
Antitromboticum		
• geen	17 (1,4)	6 (1,0)
• heparine	1 (0,1)	0
• laag-moleculairgewicht heparine ◇	769 (64,6)	470 (78,2)
• vitamine-K-antagonist	57 (4,8)	31 (5.2)
• fondaparinux	301 (25,3)	67 (11,1)
• combinatie	46 (3,9)	27 (4,5)
Dosis antitromboticum		
• <0,75 DDD	78 (6,5)	13 (2,2)
• 0,75-1,25 DDD	685 (57,4)	343 (57,1)
• >1,25 DDD	324 (27,2)	195 (32,4)
• onbekend	104 (8,7)	50 (8,3)

DDD: *defined daily dose*; n: aantal patiënten

□ Gegevens op basis van subcohort A totale heup- of knievervangende operatie

◇ Zie tabel 3 voor details met betrekking tot dosering

Tabel 3
Startdosering laag-moleculairgewicht heparines

Soort laag-moleculairgewicht heparine	Totale heupvervangende operatie □	Totale knievervangende operatie
	(n = 768)	(n = 470)
Dalteparine	482 (100)	239 (100)
• <0,75 DDD	3 (1)	0
• 0,75-1,25 DDD	180 (37)	99 (41)
• >1,25 DDD	299 (62)	140 (59)
Nadroparine	286 (100)	231 (100)
• <0,75 DDD	15 (5)	8 (3)
• 0,75-1,25 DDD	249 (87)	170 (74)
• >1,25 DDD	22 (8)	53 (23)

DDD: *defined daily dose*; n: aantal patiënten

□ Van de 768 patiënten met een totale heupvervangende operatie gebruikt 1 patiënt enoxaparine. Deze patiënt is niet in deze tabel geïncludeerd.

Tabel 4
Aantal heup- en knievervangende operaties met een verandering in de tromboseprofylaxe

Initiële behandeling □	Totaal	Patiënten met een verandering in de tromboseprofylaxe	Moment van verandering In ziekenhuis	Bij/na ontslag
	n	n (%)	n (%) (zie tabel 5)	n (%) (zie tabel 6)
Heparine	1	1 (100)	1 (100)	0
Laag-moleculairgewicht heparine	1370	72 (5,3)	48 (3,5)	24 (1,8)
Vitamine-K-antagonist	75	9 (12)	7 (9)	2 (3)
Fondaparinux	338	29 (9)	15 (4)	14 (4)
Combinatie	77	3 (4)	3 (4)	0

n: aantal patiënten
□ Gegevens op basis van subcohort B heup- of knievervangende operatie (van 30 patiënten is geen initiële behandeling bekend).

Tabel 5
Tromboseprofylaxe na verandering in het ziekenhuis

Initiële behandeling		Heparine	Laag-moleculairgewicht heparine	Vitamine-K-antagonist	Fondaparinux	Combinatie
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Laag-moleculairgewicht heparine	48	0	–	29 (60)	5 (10)	14 (29)
Vitamine-K-antagonist	7	0	6 (86)	–	0	1 (14)
Fondaparinux	15	0	5 (33)	6 (40)	–	4 (27)

n: aantal patiënten

Tabel 6
Tromboseprofylaxe na verandering bij/na ontslag uit het ziekenhuis

Initiële behandeling		Heparine	Laag-moleculairgewicht heparine	Vitamine-K-antagonist	Fondaparinux	Combinatie
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Laag-moleculairgewicht heparine	24	0	–	18 (75)	2 (8)	4 (17)
Fondaparinux	14	1 (7)	8 (57)	4 (29)	–	1 (7)

n: aantal patiënten

is veranderd. Het aandeel van de patiënten die een LMWH krijgen na ontslag uit het ziekenhuis, is toegenomen, terwijl het VKA-gebruik is afgenomen. Na introductie van fondaparinux in 2004 nam het gebruik van dit antitromboticum geleidelijk toe. Het lijkt dat bijna eenderde van de patiënten geen tromboseprofylaxe kreeg na ontslag uit het ziekenhuis. Het percentage van de patiënten die geen tromboseprofylaxe leken te krijgen na ontslag uit het ziekenhuis, is echter deels te verklaren doordat een deel van alle patiënten werd ontslagen naar andere zorginstellingen zoals revalidatiekliniek-ken. Van deze instellingen zijn geen gegevens in Pharmo RLS beschikbaar en daarmee ook geen geneesmiddelengebruik.
Uit de analyse blijkt dat ongeveer 17% van alle patiënten die een heup- of knievervangende operatie ondergingen, dus ongeveer de helft van de patiënten die geclassificeerd zijn als 'geen profylaxe bekend', wordt ontslagen naar een zorginstelling. De andere helft van de patiënten die een heup- of knieoperatie ondergingen, heeft na ontslag uit het ziekenhuis geen tromboseprofylaxe bij hun apotheek opgehaald. Hieruit is op te maken dat deze patiënten geen tromboseprofylaxe hebben gebruikt na ontslag uit het ziekenhuis.

Tabel 7
Tromboseprofylaxe na ontslag uit het ziekenhuis

	2002 n = 5232 n (%)	2003 n = 5271 n (%)	2004 n = 5551 n (%)	2005 n = 5348 n (%)	2006 n = 3658 □ n (%)
Geen profylaxe bekend ◇	1679 (32,1)	1728 (32,8)	1772 (31,9)	1660 (31,0)	1300 (35,5)
Heparine	2 (0,1)	0	0	0	0
Laag-moleculairgewicht heparine	1887 (36,1)	2411 (45,7)	2565 (46,2)	2548 (47,6)	1559 (42,6)
Vitamine-K-antagonist	1648 (31,5)	1107 (21,0)	916 (16,5)	684 (12,8)	427 (11,7)
Fondaparinux	–	–	267 (4,8)	403 (7,5)	339 (9,3)
Combinatie	16 (0,3)	25 (0,5)	31 (0,6)	54 (1,0)	33 (0,9)

n: aantal patiënten

□ Het aantal heup- of knievervangende operaties is in 2006 lager dan in voorgaande jaren doordat niet alle ziekenhuizen gegevens van 2006 hebben aangeleverd.

◇ Ongeveer de helft van dit percentage (17%) wordt verklaard doordat in Pharmo RLS geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten die naar andere zorginstellingen zijn ontslagen.

Bijwerkingen en complicaties

Aangezien bekend is dat geen van de beschikbare therapieën bij primaire preventie van veneuze trombo-embolieën een volledige bescherming geeft tegen het ontstaan van veneuze trombo-embolieën, en omdat bloedingen de meest voorkomende bijwerking zijn, is onderzocht hoe vaak deze complicaties voorkomen.

Slechts <1% van alle patiënten in subcohort A is opnieuw opgenomen in het ziekenhuis vanwege bloedingen of veneuze trombo-embolieën. Infecties die leidden tot ziekenhuisheropname zijn gezien bij 2% van alle patiënten. 7% van alle patiënten is opnieuw opgenomen vanwege mechanische of andere complicaties van de nieuwe heup of knie.

Beschouwing en conclusie

De *burden of illness*-studie van primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- en knievervangende operaties geeft een goed beeld van het aantal patiënten en het geneesmiddelengebruik. Op basis van Pharmo RLS kan met extrapolatie worden geschat dat tussen juli 2005 en juni 2006 ongeveer 19.000 totale heupvervangende operaties en 10.500 totale knievervangende operaties zijn uitgevoerd in Nederland. Deze aantallen komen redelijk overeen met de literatuur. Ostendorf e.a. rapporteren dat in 2002 17.400 patiënten een totale heupvervangende operatie hebben ondergaan en dat voor 2020 25.000 totale heupvervangende operaties zijn te verwachten [8]. Prismant vermeldt 22.453 totale heupvervangende operaties in 2005, 19.881 in 2006 en 19.546 in 2007 [9]. Groot e.a. rapporteren 7764 totale knievervangende operaties in 2000, met een verwacht aantal van 11.000 in 2020 [10].

LMWH's zijn het meest in gebruik als primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na (totale) heup- en knievervangende operaties. Deze praktijkbevinding is een goede afspiegeling van de nationale richtlijnen van het CBO met betrekking tot primaire preventie van veneuze trombo-embolieën en van het *Farmacotherapeutisch Kompas* [2-7].

Tromboseprofylaxe na een totale heup- of knievervangende operatie bestaat zelden uit een combinatie van verschillende antitrombotica en ondergaat weinig wijzigingen. Als de therapie wordt gewijzigd, is dit in de meeste gevallen een verandering naar een VKA omdat de patiënt voor de (totale) heup- of knievervangende operatie ook al een VKA gebruikte vanwege andere comorbiditeiten (zoals antistollingsbehandeling vanwege atriumfibrilleren, kunstkleppen of primaire/secundaire preventie van veneuze en artiële trombo-embolie). Andere overwegingen zoals ervaring van de arts of voorkeur van de patiënt kunnen uiteraard ook een rol spelen. Indien een patiënt voor langere tijd antistolling dient te gebruiken, verdienen VKA's als oraal in te nemen geneesmiddel blijkbaar de voorkeur boven een dagelijks toe te (laten) dienen injectie. VKA's worden dan ook al ruim vijftig jaar voorgeschreven voor behandeling en preventie van trombo-embolieën en ondanks de onvoorspelbare dosis–effectrelatie hebben deze middelen een goede reputatie wat betreft effectiviteit en veiligheid, onder voorwaarde van een regelmatige controle van de INR.

Ondanks de goede reputatie worden de VKA's de laatste jaren steeds minder gebruikt als antitromboticum bij heup- en knieoperaties. Deze trend neemt ook de Federatie van Nederlandse Trombosediensten waar. De trombosediensten zien het aantal patiënten met een veneuze indicatie dalen, met name door de daling van het totale aantal patiënten met als hoofdindicatie preventie van veneuze trombo-embolieën. Het aantal patiënten die behandeld worden voor de indicatie diepe veneuze trombose en het aantal patiënten die onder behandeling zijn voor een doorgemaakte veneuze trombo-embolie, stijgen licht [11].

Naar aanleiding van deze analyse kan geconcludeerd worden dat tussen juli 2005 en juni 2006 ongeveer 19.000 totale heupvervangende operaties en 10.500 totale knievervangende operaties zijn uitgevoerd in Nederland en dat de meeste patiënten een LMWH kregen als primaire preventie van veneuze trombo-embolieën, hetgeen overeenstemt met de (inter)nationale richtlijnen.

LITERATUUR
1 Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:338-400.
2 Herziening consensus totale heupprothese. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 1994. ISBN 90-6910-169-6.
3 Conceptrichtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose.Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2006. http://www.orthopeden.org/uploads/450/2260/concept_veneuze_tromboembolie_2006.pdf.
4 Diepe veneuze trombose en longembolie. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 1999.
5 Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Orthopaedische Vereniging. 2006.
6 Oudega R, van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. Huisarts Wet 2008;51(1):24-37.
7 Van Loenen AC, red. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008. http://www.fk.cvz.nl.
8 Ostendorf M, Johnell O, Malchau H, et al. The epidemiology of total hip replacement in the Netherlands and Sweden. Present status and future needs. Acta Orthop Scand 2002;73(3):282-6.
9 Prismant. Overige operaties gewrichten. http://cognosserver.prismant.nl/cognos7/cgi-bin/ppdscgi.cgi?DC=Q&E=/Prisma-Landelijke-LMR/Landelijke+LMR-informatie+-+Verrichtingen. Geraadpleegd juni 2009.
10 Groot M. Cost-effectiveness of melagatran/ximelagatran for the prevention of venous thromboembolism following major elective orthopaedic surgery. Economic Evaluation. Serving different actors in a changing environment; some examples. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2006.
11 Federatie Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting medische jaarverslagen. 2006. http://www.fnt.nl/pdf/FNT%20Jaarverslag%202006.pdf.

Afgifte uit dosisaerosolen: vitro-vivo-correlatie

Ada Stuurman-Bieze

Bij jonge kinderen worden inhalatiecorticosteroïden gegeven met behulp van een dosisaerosol in combinatie met een voorzetkamer. Het is belangrijk zeker te weten dat de opbrengst van kleine medicijndeeltjes, die de luchtwegen kunnen bereiken, constant is en niet afhangt van veranderlijke eigenschappen van de dosisaerosol. De Vries e.a. vergeleken in vitro de technische aspecten van vier soorten dosisaerosolen: fluticasondipropionaat 125 µg/dosis, budesonide 200 µg/dosis, ciclesonide 160 µg/dosis en beclometasondipropionaat 100 µg/dosis. De eerste twee zijn suspensies, de laatste twee zijn oplossingen.
Deeltjesgrootten tussen 1,1 en 3 µm hebben de voorkeur wegens de beste depositie in de luchtwegen bij kinderen. Ciclesonide bevatte de grootste hoeveelheid deeltjes van deze afmeting, kleinere deeltjes (<1 µm) kwamen ook voor, net als bij beclometasondipropionaat; de kleinste deeltjes worden waarschijnlijk na inademing direct weer uitgeademd. De spreiding in deeltjesgrootte werd niet beïnvloed door verschillen in vochtigheidsgraad, gebruiksduur en zuigkracht. De hoeveelheid geneesmiddel die vrijkwam per dosis varieerde nogal, vooral bij fluticason. Met name bij ciclesonide blijft geneesmiddel achter in het mondstuk: 30%. Als het mondstuk kleiner wordt gemaakt, is dat verlies aanzienlijk minder.
Daarnaast bleek de hoeveelheid geneesmiddel die vrijkwam uit de dosisaerosol, bij fluticason af te nemen bij herhaald gebruik, tot <70% van de labelclaim bij de laatste 92-100 doses, terwijl de doses 11-20 in het begin resulteerden in 106% van de labelclaim. Dit gebeurde ook bij andere productiebatches van deze aerosol en bij de aerosol met 250 µg/dosis, maar niet bij de aerosol met 50 µg/dosis. De auteurs spreken op basis van deze invitrostudie geen voorkeur uit voor een specifieke inhalatiecorticosteroïde voor gebruik bij kinderen, maar pleiten voor onderzoek naar de technische aspecten van de inhalatoren die bij een klinische studie gebruikt worden, om de resultaten beter te kunnen begrijpen en te kunnen vergelijken.

de Vries TW, Rottier BL, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers. Consistency of delivered dose and particle size distribution. Respir Med; 6 maart 2009. [Epub ahead of print.]