

Problemen bij subcutane toediening van laagmoleculairgewicht-heparines na totale heup- en knieervangende operaties

C. Boersma^{af*}, A.C.M. Broer^{bf}, B.S. Kappelhoff^{cdg},
J.R.B.J. Brouwers^{dehij}, E.N. van Roon^{dej} en M.J. Postma^{af}

^a Farmaco-econoom/gezondheidseconoom.

^b Master-student farmacie.

^c Apotheeker.

^d Klinisch farmacoloog.

^e Ziekenhuisapotheker.

^f Afdeling FarmacoEpidemiologie & FarmacoEconomie (FE2), Rijksuniversiteit Groningen.

^g Medische Afdeling Boehringer Ingelheim bv, Alkmaar.

^h Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

ⁱ Ziekenhuis de Tjongerschans, Heerenveen.

^j Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: c.boersma@rug.nl.

Kernpunten

- Circa 75% van de patiënten die een heup- of knieervangende operatie ondergaan, gebruikt subcutane tromboseprofylaxe in de thuissituatie.
- 20% van de orthopedische patiënten ondervindt problemen met het zelf toedienen van de subcutane injectie.
- Bij 1 op de 10 patiënten die een heup- of knieervangende ondergaan en subcutane tromboseprofylaxe gebruiken, wordt de injectie door de thuiszorg toegediend.
- Orale antitrombotica zijn mogelijk kostenbesparend bij patiënten die niet in staat zijn zelf laagmoleculairgewichtheparines te injecteren.

Diepe veneuze trombose is een gedeeltelijke of algehele afsluiting van de diepe, veneuze vaten van been of bekken door een trombus. Daardoor kan een longembolie ontstaan; dit is een ernstige complicatie die gepaard gaat met een hoge mortaliteit. Patiënten die een heup- of knieervangende operatie ondergaan, hebben vanwege de chirurgische ingreep en daarmee gepaard gaande kort- of langdurende immobilisatie een verhoogde kans op veneuze trombo-embolische complicaties. De incidentie van veneuze trombo-embolie, niet-fatale en fatale longembolie na heup- en knieervangende operaties bij patiënten die geen tromboseprofylaxe kregen toegediend is respectievelijk 40-60%, 2-5% en 0,1% [1, 2].

Primaire preventie met tromboseprofylaxe na heup- en knieervangende operaties (respectievelijk 50 en 35 dagen na de heup- en knieervangende ingreep) verlaagt de kans op symptomatische veneuze trombo-embolieën aanzienlijk [1, 3, 4]. Volgens (inter)nationale richtlijnen zijn laagmoleculairgewichtheparines (*low molecular weight heparins*; LMWH's), fondaparinux en vitamine-K-

Abstract

Problems with subcutaneous administration of low molecular weight heparins at home after total hip and total knee replacement surgery

Objective

This study aims to investigate the prevalence of administration problems with injection of low molecular weight heparins at home. Low molecular weight heparins have to be injected by patients who have undergone total hip replacement or total knee replacement surgery. Some patients might have difficulties with self-administration of low molecular weight heparins.

Design and methods

A retrospective telephone interview was conducted among patients who had undergone total hip replacement or total knee replacement surgery in one of the three participating Dutch hospitals in 2008. Several questions were asked to measure health-care resource use and potential administration problems related to parenteral thromboprophylaxis.

Results

687 patients (response rate 87%) were interviewed. A total of 511 (74%) of these patients used parenteral thromboprophylaxis at home. Around 20% of the patients that used parenteral thromboprophylaxis faced problems with self-administration. Home-care visits for parenteral administration problems were required in approximately one out of ten of these orthopaedic patients. Almost 60% of all patients prefer oral above parenteral thromboprophylaxis.

Conclusion

This study suggests that a small but non-negligible part of patients with total hip or total knee replacement experience problems with self-administration of parenteral thromboprophylaxis in the home setting. These patients might benefit from newer oral antithrombotic agents. Moreover it is likely that oral antithrombotic agents will be cost-saving among these patients compared to heparins, as costs of home-care for administration will be averted.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(2):20-24

antagonisten de eerste keus bij de primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na heup- en knieervangende operaties [5-9]. Het meeste bewijs is beschikbaar voor LMWH's, het geringste bewijs is beschikbaar voor vitamine-K-antagonisten. Geen van de beschikbare therapieën bij primaire preventie van veneuze trombo-embolieën geeft echter een volledige bescherming tegen het ontstaan ervan. Venografisch vastgestelde trombose wordt in het gunstigste geval gereduceerd tot 15-20% [4, 10]. Uit observationeel onderzoek blijkt

Tabel 1

Patiëntkarakteristieken, gemiddelde duur ziekenhuisopname en gebruik thuiszorg

Karakteristieken	HV n (%)	KV n (%)	Totaal HV+KV n (%)
Totaal aantal patiënten	372 (100)	315 (100)	687 (100)
Geslacht			
• man	114 (31)	109 (35)	223 (32)
• vrouw	258 (69)	206 (65)	464 (68)
Leeftijd (jaren)			
• 40-49	7 (2)	2 (1)	9 (1)
• 50-59	55 (15)	54 (17)	109 (16)
• 60-69	119 (32)	114 (36)	233 (34)
• 70-79	147 (40)	101 (32)	248 (36)
• ≥80	42 (11)	44 (14)	86 (13)
• onbekend	2 (1)	0 (0)	2 (0)
• gemiddeld (SD)	69 (9)	69 (9)	69 (9)
Woonsituatie			
• zelfstandig	344 (92)	285 (90)	629 (92)
• familie	1 (0)	1 (0)	2 (0)
• verzorgings/verpleeghuis	17 (5)	18 (6)	35 (5)
• revalidatiecentrum	6 (2)	8 (3)	14 (2)
• anders	2 (1)	1 (0)	3 (0)
• onbekend	2 (1)	2 (1)	4 (1)
Thuiszorg			
• voor de orthopedische ingreep	29 (8)	22 (7)	51 (7)
• na de orthopedische ingreep	221 (59)	158 (50)	379 (55)
Duur ziekenhuisopname			
• gemiddeld aantal dagen (SD)	8 (6)	7 (4)	7 (5)

HV: heupvervangende operatie; KV: knievervangende operatie; SD: standaarddeviatie

dat Nederlandse patiënten die een heup- of knievervangende operatie ondergaan, meestal (65-80%) LMWH's krijgen ter primaire preventie van veneuze trombo-embolieën [11, 12].

Postoperatieve subcutane toediening van LMWH's na heup- en knievervangende operaties wordt in de richtlijnen aanbevolen voor een periode van vier tot zes weken [5]. Deze groep patiënten die parenteraal toe te dienen tromboseprofylaxe (LMWH's of fondaparinux) voorgeschreven hebben gekregen, krijgen normaal gesproken voorafgaand aan het ontslag uit het ziekenhuis een instructie voor subcutane toediening van hun tromboseprofylaxe. Daarmee kunnen ze in de thuissituatie de juiste injectietechniek toepassen en prikaccidenten voorkomen. Daarnaast kan deze instructie duidelijk maken of men in aanmerking komt voor toediening van de LMWH door de thuiszorg [13]. Indien de therapeutische complexiteit leidt tot aarzelingen en onjuiste toediening van parenteralia in de thuissituatie, kan dit de therapietrouw beperken en daarmee de effectiviteit van de primaire preventie van veneuze trombo-embolieën [14-17].

Recent zijn twee nieuwe orale antistollingsmiddelen voor profylaxe in de orthopedie beschikbaar gekomen: de orale directe trombine-remmer dabigatran etexilaat (Pradaxa) en de factor-Xa-antagonist

rivaroxaban (Xarelto). Deze nieuwe orale antitrombotica zijn orale alternatieven voor parenterale tromboseprofylaxe (LMWH's en fondaparinux) en vitamine-K-antagonisten (INR-bepaling nodig). Doordat de therapeutische complexiteit met een orale toediening klein is, zijn instructie voor zelfinjectie en ondersteuning door thuiszorg voor toediening minder nodig. Het is aannemelijk dat dit ook de therapietrouw verbetert. Hiermee zijn deze nieuwe orale antitrombotica potentieel een belangrijke innovatie, die bij bepaalde patiënten zelfs de kosten voor thuiszorg en verpleeg- en verzorgingshuizen verminderen. Exacte gegevens over de omvang van eventuele problemen bij het zelf toedienen van subcutane injecties na een heup- of knievervangende operatie zijn voor de Nederlandse situatie en in de internationale context tot nog toe onbekend. In deze studie is onderzocht wat de prevalentie van toedieningsproblemen is bij subcutane toediening van LMWH's in de thuissituatie, bij patiënten die een heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan [18].

Methoden

Om eventuele problemen bij de toediening van subcutane LMWH's in de thuissituatie in kaart te kunnen brengen, is een retrospectief

Tabel 2

Gebruik en toediening van (subcutane) tromboseprofylaxe in ziekenhuis en thuissituatie

	HV n (%)	KV n (%)	Totaal HV+KV n (%)
Tromboseprofylaxe			
• subcutane LWMH	282 (76)	229 (73)	511 (74)
• orale vitamine-K-antagonisten	21 (6)	16 (5)	37 (5)
• zowel LWMH als vitamine-K-antagonisten	66 (18)	69 (22)	135 (20)
• geen	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Instructie voor parenterale toediening in ziekenhuis			
• wel instructie	215 (76)	161 (70)	376 (74)
• geen instructie	64 (23)	66 (29)	130 (25)
• onbekend	3 (1)	2 (1)	5 (1)
Toediening subcutane LWMH's[□]			
• zelf	214 (81)	177 (83)	391 (82)
• partner	16 (6)	12 (6)	28 (6)
• thuiszorg	27 (10)	18 (8)	45 (9)
– alleen voor toedienen	18 (7)	12 (6)	30 (6)
– ook andere verrichtingen	9 (3)	6 (3)	15 (3)
• anders	6 (2)	5 (2)	11 (2)
• onbekend	2 (1)	1 (0)	3 (1)

HV: heupvervangende operatie; KV: knievervangende operatie; SD: standaarddeviatie;
LWMH: laagmoleculairgewichtheparine
□ De resultaten beperken zich hier tot de subgroep van zelfstandig wonende patiënten.

onderzoek uitgevoerd bij patiënten die een heup- of knievervangende operatie ondergingen. Hiervoor is een gestructureerde vragenlijst voor een telefonisch patiëntinterview opgesteld. Middels de vragenlijst is geprobeerd een beeld te krijgen van de zorgbehoefte en de eventuele problemen die patiënten ondervonden als ze in de thuissituatie parenterale tromboseprofylaxe gebruikten.

Het onderzoek is uitgevoerd in drie ziekenhuizen in Noord-Nederland: De Tjongerschans in Heerenveen, Antonius Ziekenhuis in Sneek en Medisch Centrum Leeuwarden. Alle patiënten die in een bepaalde periode in 2008 een heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan in een van de deelnemende ziekenhuizen, zijn per brief geïnformeerd over het onderzoek. Patiënten die in de periode februari tot en met november in Heerenveen, in mei en juni in Sneek en in september tot en met november in Leeuwarden een operatie ondergingen, werden voor dit onderzoek benaderd. Enkele weken na het verzenden van de brief zijn deze patiënten telefonisch benaderd met de vraag of ze hun medewerking wilden verlenen aan een kortdurend patiëntinterview over zorg rondom de heup- of knievervangende operatie. Indien patiënten bereid waren hun medewerking aan het onderzoek te verlenen, is het telefonische interview afgenomen.

Gedurende het telefonische interview is gevraagd naar patiëntkarakteristieken, type operatie en opnameduur. Tevens is specifiek gevraagd naar de ziekenhuisinstructie voor het zelf toedienen van subcutane tromboseprofylaxe. Andere vragen hadden betrekking

op het toedienen in de thuissituatie en eventuele hulp daarbij. Ook is gevraagd naar mogelijke toedieningsproblemen en de voorkeur van de patiënt voor de toedieningsvorm.

Het onderzoek is goedgekeurd door de Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek voor Noord-Nederland.

Resultaten

Vanuit de drie ziekenhuizen zijn in totaal 786 mensen aangeschreven die een heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan. Nadat de desbetreffende patiënten telefonisch waren benaderd voor deelname aan het onderzoek, is het interview bij 687 individuen daadwerkelijk afgenomen (respons 87%). Redenen waarom patiënten niet konden of wilden participeren aan het interview waren onder meer: verhuisd, slechthorend, telefonisch onbereikbaar, overleden, exclusie wegens heroperaties en andere ongespecificeerde redenen. Van het totale aantal geïnterviewde patiënten zijn vanuit De Tjongerschans, Antonius Ziekenhuis en Medisch Centrum Leeuwarden respectievelijk 188 (27%), 130 (19%) en 369 (54%) patiënten geïnterviewd. Van de 687 geïnterviewden hebben 372 (54%) patiënten een heupvervangende en 315 (46%) een knievervangende operatie ondergaan.

Patiëntkarakteristieken

Van de geïnterviewde mensen die een heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan was de gemiddelde leeftijd 69 jaar en was 68% vrouw (tabel 1). Verreweg de meeste patiënten woonden na

Tabel 3**Problemen bij het toedienen van subcutane LWMH's en patiëntvoorkeur voor orale toedieningsvorm**

	HV n (%)	KV n (%)	Totaal HV+KV n (%)
Patiënten met subcutane LWMH's	282 (100)	229 (100)	511 (100)
Problemen bij subcutane injectie			
• ja (bijvoorbeeld jeuk, blauwe plekken, pijn et cetera)	131 (46)	117 (51)	248 (49)
• geen problemen	150 (53)	111 (48)	261 (51)
• onbekend	1 (0)	1 (0)	2 (0)
Patiëntvoorkeur voor orale toedieningsvorm			
• ja	165 (59)	131 (57)	296 (58)
• nee	50 (18)	28 (12)	78 (15)
• weet niet/geen verschil	63 (22)	66 (29)	129 (25)
• geen mening	4 (1)	1 (0)	5 (1)
• onbekend	0 (0)	3 (1)	3 (1)

HV: heupvervangende operatie; KV: knieervangende operatie; LWMH: laagmoleculairgewichtheparine

de ingreep zelfstandig (92%). Vóór de orthopedische ingreep kreeg 7% van de patiënten reeds hulp van de thuiszorg bij activiteiten zoals wassen, aankleden (inclusief elastische kousen), douchen en huishoudelijke hulp. Na een ziekenhuisopname van gemiddeld 7,2 dagen voor de heup- of knieervangende operatie, was het percentage patiënten die gebruikmaakten van thuiszorg met respectievelijk 59% en 50% aanzienlijk hoger na heup- en knieervangende ingrepen. Het betreft hier vaak incidentele hulp voor met name verzorging van de wond en verwijderen van hechtingen.

Gebruik en toediening van (parenterale) antitrombotica in de thuissituatie

Van de geïnterviewde patiënten gebruikten 511 patiënten (74%) subcutane LWMH's, 37 patiënten (5%) orale vitamine-K-antagonisten en 135 patiënten (20%) een combinatie van een LMWH met een vitamine-K-antagonist in de thuissituatie. Vier patiënten gebruikten geen tromboseprofylaxe na ontslag uit het ziekenhuis (tabel 2). In het Antonius Ziekenhuis werden bij de meeste patiënten bij ontslag uit het ziekenhuis met name (orale) vitamine-K-antagonisten als tromboseprofylaxe voorgeschreven.

Tijdens het ziekenhuisverblijf kreeg respectievelijk 76 en 70% van de patiënten die een heup- of knieervangende operatie hadden ondergaan, een instructie om zelf de injectie te kunnen toedienen. Van in totaal 5 patiënten is onbekend of zij wel of niet een instructie kregen. De overige patiënten gaven aan dat ze geen instructie hadden gehad voor de toediening van de subcutane tromboseprofylaxe in de thuissituatie.

In de thuissituatie dienden respectievelijk 81% en 83% van de patiënten die een heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan, deze injectie zelf toe gedurende een periode van veertig dagen (voor zowel heup- als knieervangende ingrepen). De thuiszorg diende bij bijna 10% van de patiënten de injectie toe. Hierbij komt de thuiszorg in zes van de tien gevallen speciaal om de

injectie toe te dienen, zonder daarnaast andere thuiszorgactiviteiten te verrichten. De tijd die patiënten gemiddeld uittrokken om de injectie toe te dienen, is in 91% van de gevallen minder dan vijf minuten. Indien de thuiszorg kwam om te prikken, bleek de toediening in 62% van de gevallen minder dan vijf minuten te duren. Bij ongeveer 8% van de patiënten bleek de injectie door mantelzorgers te worden toegediend (bijvoorbeeld partner, buurvrouw et cetera).

Toedieningsproblemen en patiëntvoorkeur

Subcutane LWMH's in de thuissituatie toedienen leidde op twee niveaus tot ongemak en/of problemen. Ten eerste diende ongeveer 20% van de patiënten niet (zelf) de subcutane injectie toe en had hulp van partner, familie of thuiszorg nodig (tabel 2). Ten tweede ondervond respectievelijk 46% en 51% van deze patiënten die tromboseprofylaxe gebruikten na een heup- en knieervangende ingreep, bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de subcutane toedieningsvorm in de vorm van pijn, jeuk en blauwe plekken bij de injectieplaats (tabel 3).

Tevens sprak bijna 60% van de patiënten een voorkeur uit voor orale tromboseprofylaxe boven subcutane injecties, mits de werkzaamheid vergelijkbaar was.

Beschouwing

De patiëntkarakteristieken en de duur van de ziekenhuisopnames in deze studie zijn in grote lijnen vergelijkbaar met eerder gepubliceerde gegevens [12]. Uit deze retrospectieve studie onder patiënten die een heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan, blijkt dat bijna 75% van deze patiënten in de thuissituatie subcutane tromboseprofylaxe krijgt. Dit is in lijn met de verwachtingen op basis van aanbevelingen in bestaande Nederlandse richtlijnen [5-8] en eerder gepubliceerde resultaten [11, 12]. In vergelijking met de situatie voor de heup- of knieervangende operatie is een groot aantal patiënten na ontslag uit het ziekenhuis

hulpbehoevend. Ongeveer 50% van de patiënten heeft thuiszorg nodig voor huishoudelijke hulp, verzorging en/of verpleging. Tevens blijkt uit onze studie dat een op de vijf patiënten niet in staat is zelf tromboseprofylaxe subcutaan toe te dienen. Voor een op de tien patiënten doet de thuiszorg dit. Het hoge percentage kan verband houden met de mogelijkheid dat patiënten in het ziekenhuis onvoldoende geïnstrueerd zijn, angst hebben om zelf te prikken of zelf niet willen of kunnen toedienen. Om suboptimale primaire preventie van veneuze trombo-embolieën door onjuiste toediening dan wel therapieontrouw te voorkomen, is de zorg die na een heup- of knieervangende operaties door de thuiszorg wordt geleverd essentieel. Deze aanvullende zorg gaat echter gepaard met noemenswaardige extra kosten voor thuiszorg (€ 6,02 per 10 minuten) of verpleegkundige zorg (€ 15,61 per 15 minuten) [13, 19]. Een recente kostenminimalisatiestudie laat zien dat behandeling met de nieuwe orale directe trombineremmer dabigatran etexilaat in vergelijking met die met LMWH's en de daaraan gerelateerde kosten als gevolg van problemen bij de toediening van de subcutane injectie kostenbesparend is als minimaal 8% van de patiënten problemen heeft met het zelf toedienen van de injectie [18]. Hier werd in de *base-case*-analyse conservatief het verschil in kosten tussen beide types zorg meegenomen (€ 9,59), waarmee aangenomen werd dat de patiënten reeds thuiszorg ontvingen. Vergeleken met individuele middelen als nadroparine is een hoger percentage prikproblemen vereist, wat mogelijk in geringe meerkosten voor dabigatran zou kunnen resulteren. Met 10% prikproblemen, zoals in deze studie is waargenomen, is dabigatran etexilaat ter primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na heup- en knieervangende operaties echter kostenbesparend indien vergeleken wordt met de huidige gangbare therapiekeuze. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat slechts 6% van de patiënten alleen vanwege de toediening van de injectie thuiszorg ontvangt. Het blijft dus niet geheel duidelijk welk percentage van de patiënten geen thuiszorg meer nodig zou hebben wanneer zij een oraal antitromboticum zouden gebruiken. Tevens is een vergelijkbare kostenminimalisatieanalyse voor rivaroxaban tot op heden nog niet verricht.

Alhoewel bijna alle participerende patiënten aangaven dat ze hun tromboseprofylaxe (zowel oraal als subcutaan) dagelijks gebruiken, is de therapietrouw met de verschillende middelen niet expliciet gemeten en kunnen dus geen harde uitspraken gedaan worden over het mogelijke ongemak in relatie tot de mate van therapietrouw. Wel bleek een bepaalde groep patiënten geen uitgesproken voorkeur voor orale tromboseprofylaxe te hebben, waarbij slikproblemen als een van de redenen is gerapporteerd. Het lijkt daarom ook met name van belang om in vervolgonderzoek de verschillen in therapietrouw en bijwerkingen tussen orale en subcutane tromboseprofylaxe in de dagelijkse praktijk verder te onderzoeken.

Dit onderzoek maakt duidelijk dat een deel van de patiënten die een heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan, problemen ondervindt bij het zelf toedienen van subcutane tromboseprofylaxe in de thuissituatie. Daarnaast heeft bijna 60% van de patiënten een voorkeur voor orale middelen. Nieuwe orale antitrombotica voorzien in de voorkeur van de patiënt wat betreft toedieningsvorm. Bij patiënten die alleen thuiszorg ontvangen in verband met de injectie van LMWH's, kunnen orale antitrombotica een kostenbesparend alternatief zijn door minder gebruik van thuiszorg.

De bij deze studie betrokken onderzoekers ontvingen voor de uitvoering van dit onderzoek een *unrestricted grant* van Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim was niet betrokken bij de opstelling van het protocol, de vragenlijst, de uitvoering van het onderzoek en de rapportage. De auteurs danken de betrokken ziekenhuizen De Tjongerschans in Heerenveen, Antonius Ziekenhuis in Sneek en Medisch Centrum Leeuwarden voor hun bereidwilligheid tot deelname en verleende medewerking aan dit onderzoek. Tevens danken zij drs. T.A. Westra voor zijn betrokkenheid in het afnemen van de telefonische interviews. Ten slotte willen zij drs. M. Duyvendak en dr. M. van Hulst bedanken voor de beoordeling van de eerste versie van dit artikel.

LITERATUUR

- 1 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8ste ed). Chest 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- 2 Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, et al. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med 2002;162:1465-71.
- 3 Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001;358:9-15.
- 4 Ettema HB, Hoppener MR, Büller HR, et al. Tromboseprofylaxe in de orthopedische chirurgie: inzichten en onzekerheden. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147(38):1842-7.
- 5 Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Nederlands Huisartsen Genootschap; 2009.
- 6 Diepe veneuze trombose en longembolie. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 1999.
- 7 Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. Utrecht/Nijmegen: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO/Nederlandse Orthopaedische Vereniging; 2007.
- 8 Oudega R, van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard Diep veneuze trombose. Huisarts Wet 2008;51(1):24-37.
- 9 Farmacotherapeutisch kompas 2009. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2009. p. 247-59.
- 10 Herziening consensus totale heupprothese. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing/Nederlandse Orthopaedische Vereniging; 1994.
- 11 Prevention of thromboembolic disease following knee or hip replacement: 'burden of illness'. Utrecht: Pharmo Institute; 2008.
- 12 Kappelhoff BS. Primaire preventie van veneuze trombo-embolieën na totale heup- of knieervangende operaties: 'burden of illness'. PW Wet Platform 2009;4(30/31):128-34.
- 13 Beleidsregels indicatiestelling AWBZ. Driebergen: Centrum Indicatiestelling Zorg; 2010. www.minvws.nl/dossiers/awbz/voor-medewerkers-in-de-zorg/beleidsregels-indicatiestelling-2010/default.asp.
- 14 Colwell CW Jr, Pulido P, Hardwick ME, et al. Patient compliance with outpatient prophylaxis: an observational study. Orthopedics 2005;28(2):143-7.
- 15 Spahn G. Compliance with self-administration of heparin injections in outpatients. Eur J Trauma 2002;28(2):104-9.
- 16 Muntz JE, Hultburg R. Safety syringes can reduce the risk of needlestick injuries in venous thromboembolism prophylaxis. J Surg Orthop Adv 2004;13(1):15-9.
- 17 Ettema HB, Hoppener MR, Henny CP, et al. Compliance of Dutch orthopedic departments with national guidelines on thromboprophylaxis. A survey of Dutch orthopedic thromboprophylaxis. Acta Orthop 2005;76(1):99-103.
- 18 Farmaco Economisch rapport Dabigatran (Pradaxa®) bij de indicatie diep veneuze trombose. http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst%3Acontent/nl/documenten/cfh-rapporten/2008/cfh0816+dabigatran-Pradaxa/cfh0816+dabigatran-Pradaxa/CVZ_Internet%3Arsrc.
- 19 Handleiding kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2004). Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2004.