

Misselijkheid en braken na chemotherapie in de dagelijkse praktijk: uitkomstenonderzoek in negen algemene ziekenhuizen

Doranne L. Hilarius ^{a*}, Paul H. Kloeg ^b, Elske van der Wall ^c, Joris J.G. van den Heuvel ^d, Chad M. Gundy [†], Neil K. Aaronson ^e

^a Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk.

^b Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar.

^c Universitair Medisch Centrum Utrecht, Interne Geneeskunde en Dermatologie, Utrecht.

^d Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

^e Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

* Correspondentie: dhilarius@rkz.nl.

† Ter nagedachtenis aan Chad M. Gundy.

KERNPUNTEN

- Misselijkheid en braken na chemotherapie (CINV) hebben nog steeds een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten.
- Vrouwen en jonge patiënten hebben relatief veel last van CINV.
- In de praktijk wordt de behandeling met anti-emetica wel aangepast bij acute klachten, maar niet bij vertraagde klachten.
- Er moet meer aandacht zijn voor het verbeteren van de behandeling met anti-emetica bij patiënten met vertraagde klachten.

Inleiding

Bij patiënten die met chemotherapie worden behandeld, hebben misselijkheid en braken (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) een negatief effect op de kwaliteit van leven (*health-related quality of life*, HRQL) [1, 2]. De meeste onderzoeken naar de invloed van CINV op HRQL zijn uitgevoerd bij patiënten die gedurende één behandeling met chemotherapie zijn gevolgd en zijn beperkt tot bepaalde typen chemotherapie en bepaalde typen anti-emetica. Een recent onderzoek naar CINV en de effecten ervan op HRQL liet zien dat 36% van de patiënten braakten en dat 60% misselijk waren. De kwaliteit van leven van patiënten die behandeld werden met hoog-emetogene chemotherapie (HEC) was significant lager dan die van patiënten die werden behandeld met matig emetogene chemotherapie (MEC) [3]. Retrospectieve analyses leverden de factoren die het wel of niet ontstaan van CINV kunnen voorspellen [4-7]. Vervolgonderzoeken bevestigden voor het grootste deel deze voorspellende factoren, zoals leeftijd, geslacht, alcoholconsumptie, bewegingsziekte en de dosis cisplatine [8-10]. Veel van deze factoren worden genoemd in de internationale richtlijnen voor de preventie en behandeling van CINV [1], maar er is weinig bekend over de invloed hiervan op het ontstaan van CINV in de dagelijkse praktijk bij patiënten die behandeld worden met verschillende typen chemotherapie en anti-emetica.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study

OBJECTIVE

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are major adverse effects of cancer chemotherapy. This study investigated: (1) the impact of CINV on patients' health-related quality of life (HRQL) in daily practice; (2) the association between patient characteristics, type of antiemetics and CINV; and (3) the role of CINV in physicians' decisions to modify antiemetic treatment.

DESIGN AND METHODS

This prospective, multicenter study was conducted in 9 general hospitals in the Netherlands. During three consecutive chemotherapy cycles, patients used a diary to record episodes of nausea, vomiting and antiemetic use. For each cycle, these ratings were made one day prior to and six days after having received chemotherapy. The influence of CINV on patients' HRQL was evaluated with the Functional Living Index-Emesis (FLIE) questionnaire at day 6 of each treatment cycle. (Changes in) antiemetic use were recorded by the treating nurse.

RESULTS

277 patients were enrolled in the study. Acute and delayed nausea during the first treatment cycle was reported by 39% and 68% of the patients, respectively. The comparable figures for acute and delayed vomiting were 12% and 23%. Approximately one-third of the patients indicated that CINV had a substantial impact on their daily lives. Patients receiving treatment with moderately emetogenic chemotherapy containing anthracycline, reported more acute nausea than patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Acute vomiting was associated significantly with change in (i.e., additional) antiemetic treatment. Delayed CINV did not influence antiemetic treatment.

CONCLUSION

In daily clinical practice, acute CINV, but not delayed CINV, results in changes in antiemetic treatment. In view of the effects of not only acute but also delayed CINV on daily life, more attention should be paid to adjustment of anti-emetic treatment to cover CINV complaints later during the chemotherapy cycle.

Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JGG, Gundy CM, Aaronson NK. Misselijkheid en braken na chemotherapie in de dagelijkse praktijk: uitkomstenonderzoek in negen algemene ziekenhuizen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2012;6:a1231.

Dit artikel is een bewerking van: Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJ, Gundy CM, Aaronson NK. *Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study*. *Support Care Cancer*. 2012 jan;20(1):107-17.

Grunberg e.a. beschreven dat artsen en verpleegkundigen de incidentie van acute CINV goed konden inschatten, maar dat zij vaak (bij 75% van de patiënten) de incidentie van vertraagde misselijkheid en braken na chemotherapie onderschatten [11]. Het lijkt er dan ook op dat vertraagde CINV niet goed wordt behandeld, omdat inzicht hierin, een voorwaarde voor een adequate behandeling, onvoldoende is.

Er is weinig bekend over de effectiviteit van de behandeling met anti-emetica gedurende meerdere behandelcycli met chemotherapie. Met name ontbreekt het aan inzicht in de aanpassingen die worden gedaan in de behandeling met anti-emetica, gebaseerd op de klachten en de kwaliteit van leven van patiënten.

Tegen deze achtergrond was het doel van ons onderzoek om:

- vast te stellen wat de incidentie is van CINV gedurende meerdere behandelingen met chemotherapie in de dagelijkse praktijk in algemene ziekenhuizen;
- te onderzoeken wat het verband is tussen patiëntenkenmerken en type anti-emetica enerzijds en CINV en HRQL anderzijds;
- te onderzoeken wat de invloed is van CINV op veranderingen in de behandeling met anti-emetica en specifiek op het toevoegen van anti-emetica gedurende meerdere behandelingen met chemotherapie.

Methoden

Studieopzet en patiënten

Dit prospectieve, multicentrische, observationele onderzoek werd uitgevoerd op de oncologische dagbehandeling in negen algemene ziekenhuizen (zie de Bijlage).

De onderzoeksgroep bestond uit chemotherapie-naïeve patiënten. Alle patiënten die werden behandeld met HEC dan wel MEC met of zonder een antracycline, konden aan de studie deelnemen. Exclussiecriteria waren: geen beheersing van de Nederlandse taal, leeftijd beneden 18 jaar en psychische of cognitieve problemen. De patiënten kregen zowel mondelinge als schriftelijke informatie over het onderzoek, voordat *informed consent* werd verkregen. De medisch-ethische toetsingscommissies van de deelnemende ziekenhuizen beoordeelden het onderzoek. De inclusie van de patiënten vond plaats tussen mei 2005 en mei 2007.

Gegevensverzameling en meetinstrumenten

In een dagboekje hielden patiënten bij of ze misselijk waren, of ze hadden gebraakt en welke anti-emetica ze gebruikten, gedurende de periode van één dag vóór tot en met zes dagen na de drie chemotherapiebehandelingen. Patiënten gaven de mate van misselijkheid gedurende de voorgaande 24 uur aan op een 100 mm visueel-analoge schaal (VAS). Ook het gebruik van eventuele extra anti-emetica, naast de voorgeschreven 'basis' anti-emetica, werd genoteerd. Alleen het onderzoeksteam had inzage in de dagboekjes van de patiënten. De artsen behandelden de patiënten conform de vigerende protocollen in de ziekenhuizen.

Volgens eerder gepubliceerde afkappunten werd een VAS-score van minder dan 5 mm op de 100 mm schaal, geïnterpreteerd als 'niet misselijk'. Er was sprake van acute misselijkheid of acuut braken als de VAS-score ≥ 5 mm was of wanneer de patiënt binnen 24 uur na de chemotherapie ten minste één keer had gebraakt [2, 3, 12].

Misselijkheid en/of braken na de eerste 24 uur tot vijf dagen na chemotherapie werd beschouwd als vertraagd [3, 12, 13].

Daarnaast werd de patiënten gevraagd om op dag 6 na iedere behandeling met chemotherapie, een vragenlijst naar kwaliteit van leven in te vullen. Deze gevalideerde Functional Living Index-Emesis (FLIE), bestaande uit 18 vragen, is ontworpen om de invloed van CINV op het dagelijks leven vast te stellen [14, 15]. De vragen konden beantwoord worden op een lineair analoge schaal van 1 tot 7. De totale score werd berekend door het optellen van de scores op de afzonderlijke vragen. Deze score varieert tussen 18 en 126, waarbij geldt dat hoe hoger de score is, hoe beter de kwaliteit van leven is (dus minder invloed van CINV op het dagelijks leven) [16]. Een score van 6 of meer op een losse vraag en een totale FLIE-score van 108 of meer duiden erop dat er geen of minimale invloed is van CINV op het dagelijks leven [3].

Sociodemografische en klinische informatie werd verkregen door het afnemen van een interview, beoordeling door verpleegkundigen en/of uit de status. Deze informatie betrof leeftijd, geslacht, land van herkomst, *WHO performance status*, alcoholinname, voorgaande periodes van zwangerschapsbraken, bewegingsziekte, diagnose, type chemotherapie, radiotherapie en emetogeniteit van de chemotherapie.

Emetogeniteit werd gedefinieerd als HEC (ten minste één chemotherapeutisch middel dat behoort tot Hesketh-niveau 5, zoals cisplatine in combinatie met andere chemotherapie), MEC met antracycline [MEC-A; ten minste één antracycline (doxorubicine, epirubicine) in combinatie met chemotherapie die geen platina bevat] of MEC zonder antracycline (ten minste één chemotherapeutisch middel dat behoort tot Hesketh-niveau 3 of 4) [13, 17]. De verpleegkundigen noteerden de voorgeschreven anti-emetica bij iedere behandeling met chemotherapie.

Om het gebruik van anti-emetica te kunnen interpreteren, werden er 6 categorieën gemaakt van de combinaties van anti-emetica die volgens de internationale richtlijnen van 2007 worden aanbevolen (www.nccn.org):

- A een combinatie van een 5HT₃-antagonist, een corticosteroïde en aprepitant;
- B een combinatie van een 5HT₃-antagonist en een corticosteroïde;
- C een 5HT₃-antagonist;
- D een corticosteroïde;
- E een combinatie van aprepitant en een corticosteroïde;
- R andere anti-emetica (bijvoorbeeld metoclopramide of een benzodiazepine).

Statistische analyse

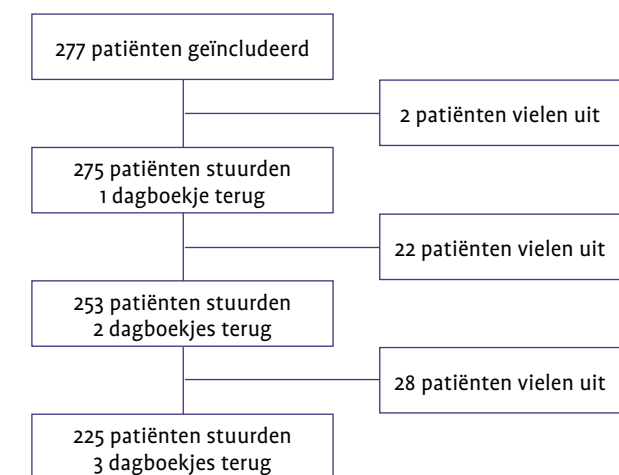
Een nonrespondentanalyse met logistische regressie werd uitgevoerd om de karakteristieken en de behandelingen van patiënten die alle drie de dagboeken terugstuurden, te vergelijken met patiënten die minder dan drie dagboeken terugstuurden. Beschrijvende statistiek werd gebruikt voor de karakteristieken van patiënten en de prevalentie van CINV.

Om de invloed van de karakteristieken van patiënten en het type anti-emetica op CINV te evalueren, werden logistischeregressie-analyses uitgevoerd.

Logistischeregressieanalyse werd ook gebruikt om te evalueren welke invloed de karakteristieken van de patiënt en van de behan-

FIGUUR 1

Stroomschema inclusie en exclusie



Redenen voor uitval tijdens het onderzoek: overleden (n = 5); onderzoek te belastend (n = 4); te ziek (n = 6); behandeling gestopt (n = 9); onbekend (n = 28).

deling hadden op het toevoegen van anti-emetica bij volgende behandelingen. Wanneer logistische regressie niet mogelijk was vanwege lege cellen, werd de chi-kwadraattoets gebruikt. Verschillen in de prevalentie van CINV en de invloed van CINV op kwaliteit van leven gedurende drie behandelingen met chemotherapie werden geanalyseerd met de McNemar's test [18].

Resultaten

Patiënten

Het verloop van inclusie en uitval van patiënten is beschreven in figuur 1.

Uit de nonrespondentanalyse is gebleken dat patiënten die minder dan drie dagboeken terugstuurden, significant jonger waren (55 tegen 60 jaar, $P = 0,02$) en significant vaker HEC kregen dan MEC (84% tegen 68%, $P = 0,02$) dan patiënten die alle drie de dagboeken terugstuurden. Er waren geen significante verschillen tussen volledige en partiële respondenten wat betreft geslacht, diagnose, WHO performance status of alcoholgebruik. In tabel 1 staan de sociodemografische en klinische karakteristieken van de deelnemende patiënten.

Incidentie van CINV en effect op kwaliteit van leven

Gedurende de eerste behandeling werden acute en vertraagde misselijkheid gerapporteerd door respectievelijk 39% en 68% van de patiënten. De percentages voor acuut en vertraagd braken waren 12% en 23%. Van de patiënten gaven 34% aan dat CINV, gedurende de eerste behandeling, een negatieve invloed had op hun kwaliteit van leven. Het percentage patiënten die last hadden

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken (N = 275)[□]

		n	%
Geslacht	vrouw	190	69
	man	85	31
Leeftijd	gemiddelde (spreiding)	56	(24-87)
Ziekenhuis	1	22	8
	2	7	3
	3	48	17
	4	23	8
	5	19	7
	6	18	7
	7	43	16
	8	46	17
	9	49	18
WHO performance status	0	169	61
	1	83	30
	2	14	5
	3	5	2
	4	0	0
	onbekend	4	1
Alcoholgebruik (eenheden/week)	0	108	39
	1-4	96	35
	5-10	34	13
	11 of meer	29	11
	onbekend	8	3
Soort kanker	borst	127	46
	long	62	23
	colorectaal	27	10
	urogenitaal	7	3
	gynaecologisch	11	4
	lymfoom	17	6
	anders	24	9
Doel chemotherapie	curatief	59	22
	adjuvant	115	42
	palliatief	76	28
	neo-adjuvant	18	7
	onbekend	7	3
Emetogeniteit chemotherapie	hoog	101	37
	matig (antracycline)	140	51
	matig (geen antracycline)	34	12
Voorgeschiedenis	zwangerschapsbraken	43	16
	bewegingsziekte	41	15

[□] De twee patiënten die uitvielen voor de eerste behandeling werden niet meegenomen in de analyse.

van CINV en/of aangaven dat CINV hun kwaliteit van leven negatief beïnvloedde, veranderde niet significant bij de tweede of derde behandeling (tabellen 2 en 3).

TABEL 2

Verband tussen patiëntgerelateerde variabelen, CINV en de effecten van CINV op kwaliteit van leven

		Acute misselijkheid		Vertraagde misselijkheid		Acuut braken		Vertraagd braken		FLIE [□]	
Eerste behandeling (n = 275)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]
Geslacht	man	15 (18)	< 0,005	44 (51)	0,009	4 (5)	0,01	12 (14)	0,05	17 (22)	0,03
	vrouw	92 (48)		144 (75)		29 (15)		51 (27)		78 (42)	
Leeftijd	< 65	96 (47)	< 0,005	152 (74)	n.s.	27 (13)	n.s.	51 (25)	n.s.	78 (40)	n.s.
	> 65	10 (14)		36 (51)		5 (7)		12 (17)		16 (24)	
Alcoholgebruik (eenheden/week)	0	47 (44)	n.s.	77 (71)	n.s.	20 (19)	0,03	29 (27)	n.s.	40 (39)	n.s.
	1-4	38 (40)		65 (68)		10 (11)		22 (23)		39 (43)	
	5-10	11 (31)		20 (57)		3 (9)		6 (17)		6 (18)	
	11 of meer	7 (24)		18 (62)		0 (0)		5 (17)		8 (30)	
Totaal		107 (39)		188 (68)		33 (12)		63 (23)		95 (34)	
Tweede behandeling (n = 253)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]
Geslacht	man	10 (13)	< 0,005	35 (47)	< 0,005	2 (3)	0,02	9 (12)	n.s.	15 (21)	0,03
	vrouw	87 (49)		130 (73)		22 (12)		29 (16)		75 (43)	
Leeftijd	< 65	83 (44)	< 0,005	135 (71)	< 0,005	22 (12)	0,05	30 (16)	n.s.	76 (41)	0,03
	> 65	13 (21)		29 (46)		2 (3)		8 (13)		13 (21)	
Alcoholgebruik (eenheden/week)	0	35 (37)	n.s.	57 (60)	n.s.	12 (13)	n.s.	12 (13)	n.s.	33 (35)	n.s.
	1-4	43 (46)		67 (71)		10 (11)		17 (18)		41 (45)	
	5-10	11 (33)		21 (64)		2 (6)		5 (15)		8 (25)	
	11 of meer	6 (23)		16 (62)		0 (0)		4 (15)		7 (27)	
Totaal		97 (38)		165 (65)		24 (9)		38 (15)		90 (35)	
Derde behandeling (n = 225)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]
Geslacht	man	10 (16)	0,01	25 (40)	< 0,005	1 (2)	0,02	13 (21)	n.s.	15 (25)	n.s.
	vrouw	83 (51)		127 (78)		20 (12)		33 (20)		69 (45)	
Leeftijd	< 65	82 (48)	< 0,005	126 (73)	n.s.	19 (11)	0,05	34 (20)	n.s.	71 (44)	0,05
	> 65	10 (20)		25 (48)		1 (2)		12 (23)		12 (26)	
Alcoholgebruik (eenheden/week)	0	35 (42)	0,02	55 (65)	n.s.	11 (13)	n.s.	18 (21)	n.s.	36 (47)	n.s.
	1-4	44 (51)		64 (74)		8 (9)		18 (21)		27 (45)	
	5-10	7 (25)		18 (64)		2 (7)		8 (29)		7 (25)	
	11 of meer	5 (25)		10 (50)		0 (0)		2 (10)		2 (11)	
Totaal		93 (41)		152 (68)		21 (9)		46 (20)		84 (37)	

CINV: chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken; FLIE: Functional Living Index-Emesis; n.s.: niet significant.

[□] De aantallen en percentages betreffen patiënten met een impact op kwaliteit van leven, gedefinieerd als een FLIE-score < 108.[◇] Gebaseerd op logistischeregressieanalyse.[△] Gebaseerd op chi-kwadraat-toets.**Leeftijd, geslacht en alcoholgebruik**

De relatie van leeftijd, geslacht en alcoholgebruik met CINV wordt weergegeven in tabel 2.

Bij alle behandelingen rapporteerden jongere patiënten (< 65 jaar) significant vaker acute misselijkheid dan oudere patiënten. Ook hadden jongere patiënten bij alle behandelingen meer last van vertraagde misselijkheid dan oudere patiënten; dit verschil was statistisch significant bij de tweede behandeling (71% tegen 46%, $P < 0,005$). Een vergelijkbaar patroon werd gezien bij acuut braken: significant meer jongere patiënten dan oudere patiënten hadden

hiervan last bij de tweede en derde behandeling (12% tegen 3%, $P = 0,05$; respectievelijk 11% tegen 2%, $P = 0,05$). Bij de tweede en de derde behandeling gaven jongere patiënten significant vaker dan oudere patiënten aan dat CINV een negatieve invloed had op hun kwaliteit van leven (41% tegen 21%, $P = 0,03$; respectievelijk 44% tegen 26%, $P = 0,05$).

Bij de eerste behandeling hadden vrouwen significant meer last van CINV dan mannen (acute misselijkheid 48% tegen 18%, $P < 0,005$; vertraagde misselijkheid 75% tegen 51%, $P = 0,009$; acuut braken 15% tegen 5%, $P = 0,01$; vertraagd braken 27% tegen

TABEL 3

Verband tussen behandelinggerelateerde variabelen, CINV en de effecten van CINV op kwaliteit van leven

		Acute misselijkheid		Vertraagde misselijkheid		Acuut braken		Vertraagd braken		FLIE [□]	
Eerste behandeling (n = 275)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]
Emetogeniteit	HEC	14 (14)	< 0,005	57 (56)	n.s.	3 (3)	< 0,005	19 (19)	n.s.	24 (25)	0,02
	MEC-A	82 (59)		105 (75)		27 (19)		37 (26)		58 (43)	
	MEC	11 (31)		26 (72)		3 (8)		7 (19)		13 (45)	
Anti-emeticaschema dag 1 [▽]	A	2 (13)	n.s.	9 (60)	n.s.	0 (0)	n.s.	3 (20)	n.s.	3 (20)	n.s.
	B	74 (40)		127 (68)		23 (12)		42 (22)		65 (37)	
	C	26 (42)		45 (73)		8 (13)		17 (27)		25 (44)	
	D	4 (100)		3 (75)		2 (50)		1 (25)		1 (25)	
	R	1 (13)		4 (44)		0 (0)		0 (0)		1 (14)	
Anti-emeticaschema dag 2 [▽]	B	n.v.t.		43 (65)	n.s.	n.v.t.		19 (29)	n.s.	21 (36)	n.s.
	C	n.v.t.		84 (80)		n.v.t.		26 (25)		49 (49)	
	D	n.v.t.		35 (56)		n.v.t.		10 (16)		17 (28)	
	E	n.v.t.		11 (61)		n.v.t.		4 (22)		4 (22)	
	R	n.v.t.		15 (60)		n.v.t.		4 (16)		4 (17)	
Anti-emeticaschema dag 3 [▽]	B	n.v.t.		27 (66)	0,03	n.v.t.		11 (27)	n.s.	14 (38)	0,006
	C	n.v.t.		49 (89)		n.v.t.		14 (25)		30 (60)	
	D	n.v.t.		44 (56)		n.v.t.		17 (22)		22 (29)	
	E	n.v.t.		10 (56)		n.v.t.		4 (22)		4 (22)	
	R	n.v.t.		58 (69)		n.v.t.		17 (20)		25 (31)	
Totaal		107 (39)		188 (68)		33 (12)		63 (23)		95 (34)	
Tweede behandeling (n = 253)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]
Emetogeniteit	HEC	10 (11)	< 0,005	41 (47)	0,03	3 (3)	n.s.	11 (13)	n.s.	15 (17)	< 0,005
	MEC-A	74 (55)		104 (78)		17 (13)		22 (16)		64 (48)	
	MEC	13 (41)		20 (63)		4 (13)		5 (16)		11 (37)	
Anti-emeticaschema dag 1 [▽]	A	6 (32)	n.s.	11 (58)	n.s.	0 (0)	< 0,005	2 (11)	n.s.	7 (37)	n.s.
	B	65 (39)		110 (67)		16 (10)		25 (15)		61 (37)	
	C	21 (39)		35 (65)		6 (11)		10 (19)		21 (41)	
	D	3 (50)		5 (83)		2 (33)		1 (17)		0 (0)	
	R	2 (20)		4 (40)		0 (0)		0 (0)		1 (10)	
Anti-emeticaschema dag 2 [▽]	B	n.v.t.		43 (75)	n.s.	n.v.t.	n.s.	13 (23)	n.s.	24 (42)	n.s.
	C	n.v.t.		65 (71)		n.v.t.		15 (16)		38 (42)	
	D	n.v.t.		31 (54)		n.v.t.		5 (9)		16 (29)	
	E	n.v.t.		10 (56)		n.v.t.		2 (11)		7 (39)	
	R	n.v.t.		16 (52)		n.v.t.		3 (10)		5 (18)	
Anti-emeticaschema dag 3 [▽]	B	n.v.t.		28 (78)	n.s.	n.v.t.	n.s.	10 (28)	n.s.	17 (47)	n.s.
	C	n.v.t.		30 (70)		n.v.t.		6 (14)		21 (50)	
	D	n.v.t.		40 (56)		n.v.t.		10 (14)		21 (30)	
	E	n.v.t.		9 (56)		n.v.t.		2 (3)		6 (38)	
	R	n.v.t.		58 (67)		n.v.t.		10 (11)		25 (30)	
Totaal		97 (38)		165 (65)		24 (9)		38 (15)		90 (35)	

14%, $P = 0,05$). Een vergelijkbaar patroon werd gezien bij de tweede en de derde behandeling. Bij de eerste behandeling gaven vrouwen significant vaker dan mannen aan dat CINV een negatieve invloed had op hun kwaliteit van leven (42% tegen 22%, $P = 0,03$). Ook hier werd een vergelijkbaar patroon gezien bij de tweede en de derde behandeling.

Het verband tussen alcoholgebruik en CINV was niet helemaal

consistent. Bij de eerste behandeling hadden patiënten die meer alcohol consumeerden, significant minder last van acuut braken dan patiënten die minder alcohol consumeerden ($P = 0,03$). Dit gold ook voor acute misselijkheid bij de derde behandeling ($P = 0,02$). Er werden geen andere significante verbanden gezien tussen alcoholgebruik en CINV.

TABEL 3 (VERVOLG)

		Acute misselijkheid		Vertraagde misselijkheid		Acuut braken		Vertraagd braken		FLIE [□]	
Derde behandeling (n = 225)		n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [△]	n (%)	P [◇]	n (%)	P [◇]
Emetogeniteit	HEC	7 (10)	< 0,005	35 (48)	0,02	1 (1)	0,01	15 (21)	n.s.	14 (21)	0,02
	MEC-A	74 (59)		98 (78)		18 (14)		22 (17)		59 (49)	
	MEC	12 (46)		19 (73)		2 (8)		9 (35)		11 (48)	
Anti-emeticaschema dag 1 [▽]	A	6 (40)	n.s.	10 (67)	n.s.	0 (0)	n.s.	2 (13)	n.s.	4 (29)	n.s.
	B	65 (43)		99 (65)		16 (11)		27 (18)		58 (40)	
	C	17 (36)		37 (79)		5 (11)		15 (32)		20 (47)	
	D	2 (50)		3 (75)		0 (0)		1 (25)		0 (0)	
	R	3 (50)		3 (43)		0 (0)		1 (14)		2 (40)	
Anti-emeticaschema dag 2 [▽]	B	n.v.t.	n.s.	40 (69)	n.s.	n.v.t.	n.s.	13 (22)	n.s.	29 (51)	0,02
	C	n.v.t.		53 (80)		n.v.t.		17 (26)		31 (50)	
	D	n.v.t.		34 (61)		n.v.t.		10 (18)		17 (31)	
	E	n.v.t.		10 (67)		n.v.t.		1 (7)		3 (23)	
	R	n.v.t.		15 (50)		n.v.t.		5 (17)		4 (16)	
Anti-emeticaschema dag 3 [▽]	B	n.v.t.	n.s.	23 (68)	n.s.	n.v.t.	n.s.	9 (26)	n.s.	18 (53)	n.s.
	C	n.v.t.		32 (86)		n.v.t.		11 (30)		20 (59)	
	D	n.v.t.		40 (59)		n.v.t.		12 (18)		20 (30)	
	E	n.v.t.		8 (73)		n.v.t.		0 (0)		2 (20)	
	R	n.v.t.		29 (65)		n.v.t.		14 (19)		24 (36)	
Totaal		93 (41)		152 (68)		21 (9)		46 (20)		84 (37)	

CINV: chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken; FLIE: Functional Living Index-Emesis; HEC: hoog-emetogene chemotherapie; MEC: matig emetogene chemotherapie; MEC-A: matig emetogene chemotherapie met antracycline; n.s.: niet significant; n.v.t.: niet van toepassing.

[□] De aantallen en percentages betreffen patiënten met een impact op kwaliteit van leven, gedefinieerd als een FLIE-score < 108.

[◇] Gebaseerd op logistische regressieanalyse.

[△] Gebaseerd op chi-kwadraat-toets.

[▽] A: combinatie van 5HT₃-antagonist, corticosteroïde en aprepitant; B: combinatie van 5HT₃-antagonist en corticosteroïde; C: 5HT₃-antagonist; D: corticosteroïde; E: combinatie van aprepitant en corticosteroïde; R: andere anti-emetica (bijvoorbeeld metoclopramide of een benzodiazepine).

Emetogeniteit en anti-emetica

Tabel 3 toont de gegevens over emetogeniteit en de behandeling met anti-emetica.

Bij alle behandelingen hadden patiënten die MEC-A kregen significant meer last van acute misselijkheid dan patiënten die HEC kregen. Daarnaast hadden patiënten met MEC-A significant vaker last van acuut braken gedurende de eerste en de derde behandeling (19% tegen 3%, $P < 0,005$; respectievelijk 14% tegen 1%, $P = 0,01$). Bij de tweede en de derde behandeling hadden patiënten die MEC-A kregen meer last van vertraagde misselijkheid (78% tegen 47%,

$P = 0,03$, respectievelijk 78% tegen 48%, $P = 0,02$). Deze groep patiënten gaf ook significant vaker aan dat CINV een negatieve invloed had op hun kwaliteit van leven bij alle behandelingen. Zoals beschreven onder *Methoden* zijn de verschillende combinaties van anti-emetica verdeeld in zes groepen, in overeenstemming met de combinaties zoals beschreven in de internationale richtlijnen [1].

Van de patiënten met HEC kregen 15% een combinatie van aprepitant, een 5HT₃-antagonist en dexamethason, 55% van hen werden

behandeld met een combinatie van een 5HT₃-antagonist en dexamethason en 25% met alleen een 5HT₃-antagonist. Op dag 2 werden 30% van deze patiënten behandeld met een combinatie van een 5HT₃-antagonist en een corticosteroïde, 24% met alleen een 5HT₃-antagonist en 16% met alleen een corticosteroïde. Op dag 3 werden deze combinaties gebruikt bij respectievelijk 24%, 16% en 22% van de HEC-patiënten. Patiënten die op dag 1 met aprepitant werden behandeld, werden ook op dag 2 en dag 3 hiermee behandeld. De overige HEC-patiënten werden behandeld met andere soorten anti-emetica, bijvoorbeeld metoclopramide en benzodiazepines.

Patiënten die werden behandeld met MEC-A kregen geen aprepitant; 80% van deze patiënten werden behandeld met een combinatie van een 5HT₃-antagonist en dexamethason voor acute misselijkheid. Op dag 2 werden 20% van de MEC-A-patiënten behandeld met een combinatie van een 5HT₃-antagonist en dexamethason, 46% met alleen een 5HT₃-antagonist en 29% met alleen dexamethason. Op de derde dag na chemotherapie waren de

TABEL 4

Verband tussen CINV en het toevoegen van anti-emetica gedurende opeenvolgende behandelingen met chemotherapie (n = 225)

Dag		1			2			3		
		n (%)	OR	P	n (%)	OR	P	n (%)	OR	P
Leeftijd	< 65 jaar	31 (16)			33 (17)			40 (21)		
	> 65 jaar	11 (17)	1,0	0,97	8 (13)	1,0	0,27	13 (21)	1,0	0,81
Geslacht	man	10 (13)			9 (12)			11 (15)		
	vrouw	32 (18)	0,7	0,41	33 (18)	0,7	0,54	42 (23)	0,6	0,28
Emetogeniteit	HEC	16 (18)			12 (14)			13 (15)		
	MEC-A	24 (18)			28 (21)			36 (27)		
	MEC	2 (6)	0,6	0,11	2 (6)	0,7	0,30	4 (13)	1,0	0,95
Alcoholgebruik (eenheden/week)	0	15 (16)	0,4		15 (16)	0,7		18 (19)	0,8	
	1-4	13 (14)	0,5		17 (18)	0,8		24 (26)	1,2	
	5-10	6 (18)	0,6		3 (9)	0,4		5 (15)	0,6	
	11 of meer	6 (23)		0,52	5 (19)		0,67	5 (19)		0,53
Acuut braken eerste behandeling	ja	10 (34)			8 (28)			8 (28)		
	nee	32 (14)	5,7	0,009	34 (15)	0,5	0,29	45 (20)	0,4	0,17
Acuut braken tweede behandeling	ja	4 (17)			5 (21)			5 (21)		
	nee	38 (17)	0,4	0,56	37 (16)	1,5	0,56	48 (21)	2,1	0,29
Vertraagd braken eerste behandeling	ja	28 (14)			31 (16)			43 (22)		
	nee	14 (24)	1,5	0,40	11 (19)	0,8	0,57	10 (17)	0,4	0,06
Vertraagd braken tweede behandeling	ja	35 (16)			32 (15)			41 (19)		
	nee	7 (18)	1,0	0,96	10 (26)	2,2	0,12	12 (32)	2,3	0,07
Acute misselijkheid eerste behandeling	ja	23 (15)			22 (14)			29 (18)		
	nee	19 (20)	0,8	0,73	20 (21)	0,6	0,34	24 (25)	1,1	0,88
Acute misselijkheid tweede behandeling	ja	26 (17)			19 (12)			31 (20)		
	nee	16 (16)	2,3	0,11	23 (23)	2,4	0,09	22 (23)	0,7	0,39
Vertraagde misselijkheid eerste behandeling	ja	7 (8)			10 (12)			12 (14)		
	nee	35 (20)	2,6	0,07	32 (19)	1,3	0,59	41 (24)	1,7	0,24
Vertraagde misselijkheid tweede behandeling	ja	12 (13)			11 (12)			14 (16)		
	nee	30 (18)	1,1	0,83	31 (19)	0,8	0,63	39 (24)	1,2	0,76

CINV: chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken; HEC: hoog-emetogene chemotherapie; MEC: matig emetogene chemotherapie; MEC-A: matig emetogene chemotherapie met antracycline; OR: odds ratio.

percentages van deze combinaties van anti-emetica respectievelijk 10%, 21% en 34%. De overige patiënten werden behandeld met andere soorten anti-emetica, bijvoorbeeld metoclopramide en benzodiazepines.

In het algemeen werden er weinig statistisch significante associaties gevonden tussen het soort anti-emetica en CINV. Van de patiënten die een 5HT₃-antagonist gebruikten op de derde dag na de eerste behandeling met chemotherapie, hadden 89% last van vertraagde misselijkheid, dit gold voor 56% van de patiënten die een combinatie gebruikten van aprepitant en een corticosteroïde of een corticosteroïde alleen ($P = 0,03$). Een overeenkomstig beeld bestaat voor het effect van CINV op de kwaliteit van leven bij deze twee subgroepen patiënten (60% tegen 22%, $P = 0,006$). Bij de tweede behandeling met chemotherapie had geen enkele patiënt die een combinatie kreeg van anti-emetica (aprepitant, 5HT₃-antagonist en een corticosteroïde) last van acuut braken, tegen 33%

van de patiënten die alleen een corticosteroïde gebruikten ($P < 0,005$).

Tussentijdse toevoeging van anti-emetica

Om de veranderingen (d.w.z. de toevoeging) van anti-emetica tussen de verschillende behandelingen met chemotherapie te evalueren en te onderzoeken welke factoren hierop van invloed zijn, werden de anti-emetica die werden gebruikt op dag 1 van de eerste behandeling vergeleken met die op dag 1 van de tweede en de derde behandeling. Dezelfde vergelijking werd gedaan voor het gebruik van anti-emetica op dag 2 en dag 3 van de eerste behandeling met die gebruikt op dag 2 en dag 3 van de tweede en de derde behandeling.

In tabel 4 staan de resultaten voor patiënten bij wie anti-emetica werden toegevoegd gedurende de verschillende behandelingen met chemotherapie. Op de eerste dag van de behandeling (de dag

waarop de chemotherapie wordt toegediend) kregen patiënten die last hebben van acuut braken, significant vaker extra anti-emetica dan patiënten die geen last hadden van deze symptomen (acuut braken: 34% tegen 14%, $P = 0,009$). Daarentegen leidden CINV-gerelateerde klachten op de tweede en de derde dag na de toediening van chemotherapie niet tot het significant vaker toevoegen van extra anti-emetica.

Het toevoegen van extra anti-emetica leidde overigens niet tot een verbetering van de CINV-gerelateerde klachten.

Beschouwing

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat CINV en met name de vertraagde klachten, een significante impact hebben op het dagelijks leven van patiënten. Onze resultaten zijn zodoende in overeenstemming met andere onderzoeksresultaten, waarbij de prevalentie van vertraagde misselijkheid en braken hoger is dan acute misselijkheid en braken [3].

Geheel tegen de verwachtingen in hadden patiënten in ons onderzoek die werden behandeld met MEC-A meer last van CINV dan patiënten die werden behandeld met HEC.

In een studie van Bloechl-Daum [3] bleken er tussen patiënten die werden behandeld met HEC of MEC geen significante verschillen te bestaan in het optreden van misselijkheid. Wel rapporteerden significant meer patiënten die werden behandeld met HEC dat CINV een negatieve invloed had op hun kwaliteit van leven (52,8% tegen 35,5%, $P = 0,027$). In een onderzoek van Mollasiotis e.a. hadden patiënten die werden behandeld met MEC significant meer last van CINV dan patiënten die werden behandeld met HEC [19]. Deze onderzoeken werden uitgevoerd voordat het gebruik van aprepitant was opgenomen in de internationale richtlijnen voor patiënten die worden behandeld met HEC. Na het voltooiën van ons onderzoek werden deze richtlijnen ook gewijzigd voor patiënten die worden behandeld met MEC-A. Tegenwoordig adviseren de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network het combineren van drie anti-emetica, waaronder aprepitant [1]. Onze bevindingen dat met name patiënten die worden behandeld met MEC-A veel last hadden van CINV, kan mogelijk voor een deel worden verklaard doordat deze patiënten niet werden behandeld met nieuwere en effectievere anti-emetica, zoals aprepitant. Vervolgonderzoek is nodig om vast te stellen wat in de dagelijkse praktijk de effectiviteit is van nieuwe anti-emetica bij patiënten die worden behandeld met MEC-A.

Naast de emetogeniteit van de chemotherapie kunnen factoren zoals leeftijd, geslacht, alcoholgebruik, bewegingsziekte en zwangerschapperelateerd braken de incidentie en de ernst van CINV beïnvloeden. In ons onderzoek bleken de eerste drie factoren significant verband te houden met CINV. Dit gold niet voor de laatste twee. Een mogelijke verklaring is dat de factor vrouwelijk geslacht een zeer sterke voorspeller is voor het optreden van CINV, waardoor na opname hiervan in het logistischeregressiemodel de factoren bewegingsziekte en zwangerschapperelateerd braken geen toegevoegde voorspellende waarde meer hebben.

In een recente analyse van de gegevens van twee fase-III-onderzoeken van aprepitant bij patiënten die worden behandeld met cisplatine bevattende chemotherapie, bleek vrouwelijk geslacht geen significante risicofactor voor het optreden van CINV [20].

Het is van belang te onderzoeken of deze bevinding ook opgaat voor patiënten die worden behandeld met MEC-A, omdat de meerderheid van deze patiënten vrouwen zijn die worden behandeld met antracycline bevattende chemotherapie.

De patiënten die gedurende het onderzoek uitvielen, waren jonger en werden vaker behandeld met HEC dan de patiënten die niet uitvielen. Het is dan ook mogelijk dat de ernst van CINV na meerdere behandelingen is onderschat in ons onderzoek, omdat deze factoren verband houden met een verhoogd risico op CINV.

Ons onderzoek is, voor zover wij weten, het eerste onderzoek waarin veranderingen in het gebruik van anti-emetica en de toevoeging van extra anti-emetica gedurende verschillende behandelingen zijn vastgelegd. In ons onderzoek kregen patiënten die last hadden van acuut braken significant vaker extra anti-emetica bij volgende behandelingen dan patiënten die hiervan geen last hadden. Daarentegen werden er geen significante verbanden gevonden tussen patiënten die andere symptomen van CINV hadden, en het gebruik van extra anti-emetica bij volgende behandelingen. Ook patiënten in ons onderzoek die last hadden van vertraagde klachten van CINV, kregen geen extra anti-emetica. Deze bevindingen kunnen mogelijk worden verklaard doordat artsen en verpleegkundigen de incidentie van vertraagde misselijkheid en braken onderschatten [11].

Het gestandaardiseerd volgen van symptomen, zowel thuis als in het ziekenhuis, bijvoorbeeld via een interactief stemherkenningsprogramma of met behulp van het verzamelen van gegevens via internet, zou zorgverleners up-to-date informatie kunnen verschaffen over vertraagde klachten van CINV. Met een dergelijke aanpak kunnen deze symptomen in de toekomst mogelijk effectiever worden bestreden.

LITERATUUR

- 1 Antiemesis. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2007.
- 2 Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst.* 1991 mei 1;83(9):613-20.
- 3 Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol.* 2006 sep 20;24(27):4472-8.
- 4 D'Acquisto R, Tyson LB, Gralla RJ. The influence of a chronic high alcohol intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1986;5:257.
- 5 Hesketh PJ, Plagge P, Bryson JC. Single-dose ondansetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: analysis of efficacy and prognostic factors. In: Bianchi AL, Grelot L, Miller AD, King GL, red. *Mechanisms and control of emesis.* London: Libbey; 1992. p. 25-6.
- 6 Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer.* 1989 sep 1;64(5):1117-22.
- 7 Tonato M, Roila F, Del Favero A. Methodology of antiemetic trials: a review. *Ann Oncol.* 1991 feb;2(2):107-14.
- 8 Booth CM, Clemons M, Dranitsaris G, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *J Support Oncol.* 2007 sep;5(8):374-80.
- 9 Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1997 jan;15(1):116-23.
- 10 Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. *J Support Oncol.* 2007 feb;5(2 Suppl 1):5-12.

- 11 Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004 mei 15;100(10):2261-8.
- 12 Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol*. 1999 sep;17(9):2971-94.
- 13 American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol*. 2006 jun 20;24(18):2932-47.
- 14 Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res*. 1992 okt;1(5):331-40.
- 15 Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer*. 2003 aug;11(8):522-7.
- 16 Ballatori E, Roila F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 sep 17;1:46.
- 17 Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist*. 1999;4(3):191-6.
- 18 McNemar's test for correlated proportions. <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>. Geraadpleegd 2009 dec 28.
- 19 Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer*. 2008 feb;16(2):201-8.
- 20 Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010 sep;18(9):1171-7.

BIJLAGE

Deelnemende ziekenhuizen, ziekenhuisapothekers en oncologie-verpleegkundigen: Diaconessenhuis Leiden: G. Wassink, D. van Hooff, E. Kulk; Gemini Ziekenhuis: G. Nap, R. Timmerman, E. Beer; Medisch Centrum Alkmaar: P. Kloeg, S. de Bie, M. Jong; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis: C. van der Linden, M. Attema-de Jonge, J.M. Jenje, P.W. van der Velde, N.W.M. Gerrits, E.B. Gooszen, B. de Valk; Rijnland ziekenhuis: J.M.R. Hollander, I. Borst, E. van Belsen; Sint Lucas Andreas ziekenhuis: J. van den Heuvel, P. den Hartogh, J. van de Klooster, G. Kuper, K. Keijzer, E. van den Boogaard; Waterland ziekenhuis: R. de Jong, C. Boers; WestFries Gasthuis: B. van der Kleij, M. Plas, B. Vonk, M. Dudink; Zaanse Medisch Centrum: M.G. Schuitenmaker, C. Bakker, M. Termeulen, M. de Waard.

Kans op acuut coronair syndroom bij oudere antipsychoticagebruikers

Sander Borgsteede

In 2005 heeft de FDA gewaarschuwd voor verhoogde mortaliteit bij oudere gebruikers van antipsychotica. Antipsychoticagebruik is geassocieerd met risicofactoren voor hart- en vaatziekten (diabetes, stoornissen in de vetstofwisseling) en met risicofactoren op het gebied van leefstijl (roken, te hoog lichaamsgewicht, weinig beweging). Hierdoor valt te verwachten dat gebruikers van antipsychotica meer kans hebben op cardiovasculaire voorvallen en het is opvallend dat weinig studies zo'n verband laten zien. Mogelijk hebben antipsychotica een beschermend effect dat corrigeert voor de genoemde risicofactoren.

Kleijer e.a. deden een genest patiënt-controleonderzoek naar de invloed van antipsychoticagebruik op het risico van ziekenhuisopname wegens acuut coronair syndroom (ACS). In de PHARMO-database werden patiënten ouder dan 60 jaar met minimaal één voorschrift voor een antipsychoticum geïdentificeerd. Uit dit cohort werden 2.803 patiënten die voor de eerste keer werden opgenomen voor ACS, gekenmerkt als cases. Controles waren 11.024 willekeurige patiënten zonder ziekenhuisopname die waren gekoppeld op leeftijd en geslacht.

Bij antipsychoticagebruikers was het risico op een ziekenhuisop-

name wegens ACS 50% lager dan bij patiënten die het afgelopen jaar geen antipsychoticum hadden gebruikt (*odds ratio* 0,5; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,4-0,6). Er was geen sprake van een dosis-responsrelatie en er werd geen verschil gevonden tussen verschillende klassen antipsychotica. Het is onduidelijk waarom gebruikers van antipsychotica een kleinere kans hebben op een opname wegens ACS. Er kan sprake zijn van een beschermend effect, maar het is ook mogelijk dat antipsychoticagebruikers minder vaak verwezen worden naar het ziekenhuis. Dit kan komen doordat oudere gebruikers van antipsychotica minder vaak hulp (kunnen) inroepen bij ACS of omdat vaker een palliatief beleid wordt gevolgd. Verder onderzoek moet deze resultaten bevestigen en verklaren.

Kleijer BC, Koek HL, van Marum RJ, Jansen PA, Egberts TC, Heerdink ER. Risk of acute coronary syndrome in elderly users of antipsychotic drugs: a nested case-control study. *Heart*. 2012 aug;98(15):1166-71.

Borgsteede S. *Kans op acuut coronair syndroom bij oudere antipsychoticagebruikers*. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:e1227.