

Determinanten voor duizeligheid bij ouderen: een dwarsdoorsnede-onderzoek

Een moeilijk te ontrafelen probleem

Marieke Kerskes

Brigide van den Blik

Huib Maas

Toine Egberts

Mevrouw H. (83) bezoekt de huisarts omdat ze de laatste weken zo duizelig is. Ze kan eigenlijk niet goed beschrijven wat er aan de hand is, maar soms begint alles ineens te draaien als ze opstaat. Ze gaat dan even zitten en dan gaat het wel weer. Heeft de dokter hier pillen voor? De huisarts besluit op proef te starten met betabistine. Drie weken later is mevrouw H. op de afdeling spoedeisende hulp met een collumfractuur, na een val van haar fiets. Screening van haar medicatie toont dat de cardioloog voor klachten van pijn op de borst 6 weken geleden is gestart met isosorbidemonitrat. Daarbij heeft mevrouw H. een forse orthostatische hypotensie.

Duizeligheid komt frequent voor bij ouderen en is vaak een reden voor bezoek aan huisarts of specialist en voor medicamenteuze behandeling. Populatieonderzoeken rapporteren een prevalentie van 30 % bij een leeftijd hoger dan 65 jaar [1]. Duizeligheid is een breed begrip dat een heel scala aan sensaties omvat; patiënten beschrijven duizeligheid bijvoorbeeld als licht in het hoofd, een wankel gevoel of draaiduizeligheid (vertigo).

De diagnostiek en de etiologie van duizeligheid bij ouderen zijn een uitdaging. Voor de diagnostiek zijn geen objectieve, gevalideerde meetinstrumenten voorhanden, waardoor de diagnose vooral gebaseerd is op het klachtenpatroon dat de patiënt zelf aangeeft. Zelden is voor de klacht duizeligheid één specifieke oorzaak aanwijsbaar, maar vaak is er sprake van multicausaliteit [2]. Ook het gebruik van geneesmiddelen kan een mogelijke oorzaak van duizeligheid zijn. Bij ruim 500 geneesmiddelen staat duizeligheid in de bijsluiters als bijwerking vermeld. In een onderzoek van Belal en Glorig uit 1986 werd bij slechts 21 % van de door hen onderzochte populatie van 65-plussers een duidelijke oorzaak van de duizeligheid gevonden [3]. Uitgebreide kennis van de mogelijke oorzaken van duizeligheid bij ouderen zou dit kunnen verbeteren.

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van patiëntkarakteristieken die geassocieerd zijn met duizeligheid bij ouderen.

Kernpunten

- Duizeligheid komt vaak voor bij ouderen, is een moeilijk te ontrafelen probleem en heeft een grote impact op het dagelijks functioneren.
- Patiëntkenmerken uit verschillende domeinen (cardiovasculair, psychiatrisch, geneesmiddel-gerelateerd, functioneel) zijn geassocieerd met duizeligheid.
- Het verdient aanbeveling bij een duizelige patiënt niet te focussen op één oorzaak, maar in ieder geval te kijken naar patiëntkenmerken zoals geïdentificeerd in dit onderzoek: orthostatische hypotensie, visus, ECG-afwijkingen.
- Bij een duizelige patiënt dient men het geneesmiddelengebruik te evalueren. Let hierbij vooral op het gebruik van nitraten, benzodiazepinen en opioïde analgetica als tramadol en codeïne, en medicatie die een bijdrage kan leveren aan bovenstaande patiëntkenmerken.

Methode

SETTING EN ONDERZOEKSPOPULATIE

Voor dit dwarsdoorsnede-onderzoek zijn in de periode september 2004 t/m juni 2005 op de polikliniek geriatrie van het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg 43 patiënten met de klacht duizeligheid en 47 patiënten zonder de klacht duizeligheid geïncludeerd. Alle patiënten ouder dan 65 jaar die voor een eerste of herhalingsbezoek op de polikliniek geriatrie kwamen, zijn door de geriater gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Patiënten die rolstoelafhankelijk waren of minder dan 18 punten behaalden op de Mini Mental State Examination [4] werden geëxcludeerd.

Het onderzoek is goedgekeurd door de Medisch-Ethische Toetsing voor Onderzoek Patiënten en Proefpersonen te Tilburg. Alle patiënten hebben *informed consent* gegeven voor deelname aan het onderzoek.

VERZAMELDE PATIËNTKENMERKEN

Per patiënt zijn de medische voorgeschiedenis en het medicatiegebruik in kaart gebracht. Hierbij zijn geïnventariseerd het aantal gebruikte geneesmiddelen, de therapeutische klassen en het aantal geneesmiddelen waarvan duizeligheid als bijwerking in de bijsluiters is opgenomen (verder beschreven als duizeligheidslijst). Daarnaast werden op de onderzoeksvisite gemeten: cognitief functioneren, stemming, angst, functionele beperkingen (visus, gehoor, mobiliteit, *activities of daily living*), electrocardiogram (ECG) en orthostatische hypotensie (tabel 1).

Bij de patiënten met duizeligheid is tevens de impact van de duizeligheid op het dagelijks functioneren in kaart gebracht met de Dizziness Handicap Inventory (DHI) [8].

GEGEVENSANALYSE

Alle gegevens zijn verwerkt met behulp van Microsoft Access 2000 en geanalyseerd met SPSS, versie 12.0.

Resultaten

De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 79,4 jaar, 78 % was vrouw.

De patiënten met duizeligheid beschreven hun klacht als licht in het hoofd (49 %), draaiduizelig (28 %), wankel op de benen (44 %), duizelig bij opstaan (30 %) en als valneiging (14 %). In 56 % van de gevallen was sprake van twee of meer van bovenstaande sensaties. →

Tabel 2 geeft een overzicht van de patiëntkenmerken voor de patiënten met en zonder duizeligheid inclusief *odds ratios* en bijbehorende 95 %-betrouwbaarheidsintervallen. Uit de *univariate* analyse volgt dat vrouwelijk geslacht, leeftijd hoger dan 80 jaar, ritme- of geleidingsstoornissen op het ECG, orthostatische hypotensie, hypertensie in de voorgeschiedenis, depressieve stemming, een verminderde mobiliteit en visusbeperking significant geassocieerd zijn met duizeligheid.

Het aantal gebruikte geneesmiddelen is niet significant verschillend tussen beide groepen, wel gebruiken de

patiënten met duizeligheid vaker meer dan zeven geneesmiddelen (tabel 3). Het aantal gebruikte geneesmiddelen die behoren tot de lijst medicatie die duizeligheid als bijwerking kan hebben, is gelijk verdeeld over beide groepen. De geneesmiddelgroepen benzodiazepinen, overige analgetica (tramadol, codeïne) en nitraten zijn geassocieerd met duizeligheid. Antithrombotica en antilipaemica worden juist minder gebruikt in de groep duizelige patiënten. Dit verschil is echter niet statistisch significant.

Uit de *multivariate* analyse blijkt dat vrouwelijk geslacht, orthostatische hypotensie, ritme- of geleidings-

Tabel 1

Gebruikte meetinstrumenten

Patiëntkenmerk	Meetinstrument	Gehanteerde afkapwaarde voor afwijkend (range meetinstrument)
Cognitief functioneren	Mini Mental State Examination	< 23 punten (0-30)
Stemming	Geriatric Depression Scale	≥ 11 punten (0-30)
Angst	State Trait Anxiety Inventory	≥ 32 punten (20-80)
Visus	Snellen-kaart	V ≤ 0,5 beide ogen (0-2)
Gehoor	Fluistertest [5]	≥ 7 fouten (0-12)
Mobiliteit	Timed Up And Go [6]	> 20 seconden
Activities of daily living	Barthell	geen (0-20)
Orthostatische hypotensie	tensie gemeten liggend, na 1 minuut staan en na 3 minuten staan [7]	verschil ≥ 20 mmHg systolisch en/of ≥ 10 mmHg diastolisch ten opzichte van liggende tensie na 1 minuut aanwezig en t/m 3 minuten aanhoudend

Tabel 2

Patiëntkenmerken (univariate analyse)

	Duizelig n = 43		Niet duizelig n = 47		OR [□]	BI95 [□]
Demografische gegevens						
• vrouw	37	(86 %)	24	(51 %)	5,9	2,1-16,6
• leeftijd ≥ 80 jaar	23	(53 %)	14	(30 %)	2,7	1,1-6,4
Aandoeningen						
• cardiovasculair						
– ritme- of geleidingsstoornissen	15	(35 %)	7	(15 %)	3,1	1,1-8,5
– orthostatische hypotensie	16	(37 %)	4	(9 %)	6,4	1,9-21,0
– hypertensie in voorgeschiedenis	20	(47 %)	11	(23 %)	2,8	1,2-7,0
• neurologisch/psychiatrisch						
– parkinson(isme)	3	(7 %)	1	(2 %)	3,4	0,30-34,5
– verminderd cognitief functioneren	11	(26 %)	17	(36 %)	0,61	0,25-1,5
– depressieve stemming	16	(37 %)	9	(19 %)	2,5	1,0-6,5
– angst	24	(56 %)	17	(36 %)	2,2	0,96-5,2
Functioneel						
• verminderde mobiliteit	12	(28 %)	4	(9 %)	4,1	1,2-14,1
• visusbeperking	26	(60 %)	13	(28 %)	4,0	1,7-9,7
• gehoorbeperking	22	(51 %)	18	(38 %)	1,7	0,7-3,9
Intoxicaties						
• alcohol	13	(14 %)	22	(24 %)	0,74	0,30-1,8
• roken	7	(16 %)	10	(21 %)	0,74	0,25-2,1

OR: *odds ratio*

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

□ vet = significant

stoornissen op het ECG en verminderde visus onafhankelijk van elkaar geassocieerd zijn met duizeligheid. Hoe discriminerend het aantal van bovenstaande vier patiëntkarakteristieken is met betrekking tot de klacht duizeligheid, is weergegeven in de Receiver Operating Characteristic-curve (figuur 1). Hoe verder een punt verwijderd is van de rechte lijn, des te groter is het discriminerend vermogen.

Figuur 2 laat zien dat er een duidelijke relatie is tussen het aantal van deze vier kenmerken die de patiënt heeft en de impact van de duizeligheid op het dagelijks leven (gemeten met de percentuele score die is behaald op de DHI).

Beschouwing

In dit onderzoek zijn patiëntkenmerken binnen diverse domeinen (neurologisch/psychiatrisch, cardiovasculair, functioneel, geneesmiddelengebruik) significant geassocieerd met duizeligheid.

Een aantal van deze patiëntkenmerken – zoals orthostatische hypotensie, ritme- en geleidingsstoornissen op het ECG, een verminderde visus, medicatiegebruik en een depressieve stemming – zijn in potentie geschikt voor medicamenteuze en/of niet-medicamenteuze behandeling. Aanvullend interventieonderzoek is nodig om in kaart te brengen of beïnvloeding van deze patiëntkenmerken ook resulteert in vermindering of verdwijnen van de duizeligheid. Hierbij zou gestart moeten worden met de beïnvloedbare patiëntkenmerken die in dit onderzoek onafhankelijk geassocieerd zijn met duizeligheid en een groot discriminerend vermogen hebben: orthostatische hypotensie, ritme- en geleidingsstoornissen op het ECG en een verminderde visus. Dit zou de mismatch tussen de hoge frequentie van de klacht duizeligheid bij ouderen en de lage kwantiteit van goede literatuur over de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling ervan deels kunnen herstellen.

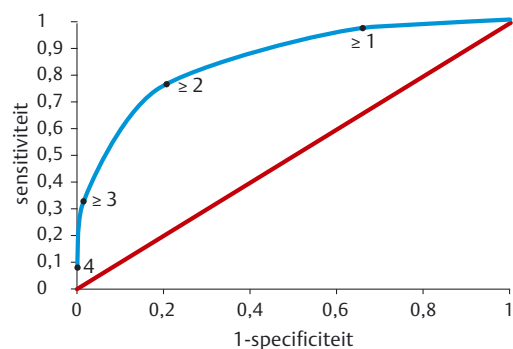
Drie bevindingen tijdens het onderzoek verdienen specifiek commentaar. Ten eerste is de prevalentie van orthostatische hypotensie bij de duizelige patiënten in dit onderzoek erg hoog (37,2 %). Deze prevalentie is veel hoger dan de prevalentie van 11 % die is gevonden in een groot onderzoek van Tinetti e.a. uit 2000 [9]. Dit is waarschijnlijk deels verklaarbaar door het verschil in onderzoekspopulatie (patiënten van een polikliniek voor geriatrie versus bewoners van verzorgingshuizen). Een mogelijke aanvullende verklaring zou kunnen zijn dat sinds het onderzoek van Tinetti is afgerond (1990) diverse nieuwe typen geneesmiddelen op de markt zijn gekomen – zoals de ACE-remmers en de calciumantagonisten – waarvan mechanistisch verwacht kan worden dat zij kunnen bijdragen aan het optreden van orthostatische hypotensie.

Ten tweede verschilt het aantal geneesmiddelen waarvan in de bijsluiters duizeligheid bekend staat als bijwerking niet tussen de patiënten met en zonder duizeligheid. Wat hierbij opvalt is dat van twee groepen geneesmiddelen die frequent gebruikt worden – de antithrombotica en de antilipaeica – duizeligheid weliswaar als bijwerking in de bijsluiters staat vermeld, maar dat er in dit onderzoek juist een beschermend effect ten aanzien van duizeligheid lijkt te zijn. Dit effect is echter niet

Figuur 1

Receiver Operating Characteristic-curve

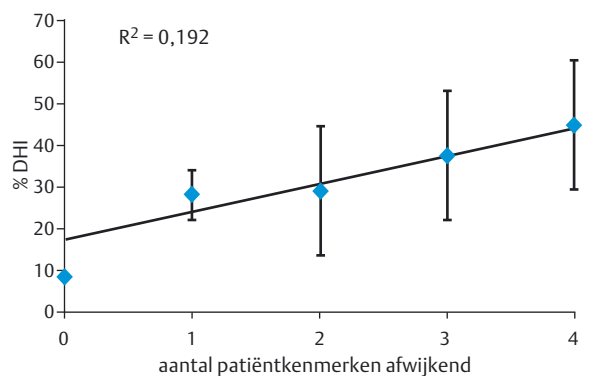
Ieder punt op de curve geeft de sensitiviteit en de 1-specificiteit weer van het aantal patiëntkarakteristieken dat als afkappunt wordt genomen. Als bijvoorbeeld een patiënt twee of meer van bovengenoemde kenmerken heeft (bijvoorbeeld vrouwelijk geslacht en orthostase) dan is de sensitiviteit 75,6 % en de specificiteit 80 %. Bij de aanwezigheid van twee of meer van bovengenoemde kenmerken is in ruim 75 % van de gevallen de patiënt ook duizelig. Er bestaat een kans van 20 % dat een patiënt ondanks de aanwezigheid van twee of meer kenmerken toch niet duizelig is.



Figuur 2

Verband tussen de impact van de duizeligheid op het dagelijks leven (in DHI-percentages) en het aantal patiëntkarakteristieken uit multivariate analyse

Foutbalken geven de standaarddeviatie aan.



statistisch significant, mogelijk door de steekproefgrootte. Met de gekozen opzet is bovendien het aantonen van een causaal verband niet mogelijk.

Ten derde is het meetinstrument waarmee de impact die de duizeligheid heeft op het dagelijks leven is gemeten in dit onderzoek (de DHI), niet specifiek gevalideerd voor ouderen. Uit dit onderzoek is gebleken dat een groot aantal items op deze vragenlijst niet van toepassing zijn voor ouderen. Dit is de reden waarom we in het onderzoek ervoor gekozen hebben de resultaten van de DHI uit te drukken in een percentage van de voor die patiënt maximaal te behalen score. De variatie in het DHI-percentages is voor 20 % te verklaren uit het aantal van de vier patiëntkenmerken die onafhankelijk significant geassocieerd →

waren met duizeligheid (vrouwelijk geslacht, ritme- of geleidingsstoornissen op het ECG, orthostatische hypotensie en verminderde visus). De DHI lijkt hiermee een waardevol instrument om de impact van de duizeligheid op het dagelijks leven in kaart te brengen. Het verdient de aandacht deze vragenlijst aan te passen aan de dagelijkse activiteiten die ouderen ondernemen en vervolgens te valideren.

Het sterke punt van dit onderzoek is dat het een van de weinige onderzoeken is die systematisch uitgebreide metingen van mogelijk met duizeligheid geassocieerde patiëntkenmerken hebben verricht bij geriatrische patiënten. Nadeel van de gekozen onderzoeksopzet is dat het optreden van selectiebias niet uit te sluiten is en dat het leggen van een causale relatie tussen een bepaald patiëntkenmerk en de duizeligheid bij een individuele patiënt niet mogelijk is. Voor een aantal van deze kenmerken is de associatie met duizeligheid echter bekend uit voorgaande studies en zijn ze fysiologisch verklaarbaar.

Concluderend kan gesteld worden dat uit dit onderzoek blijkt dat er patiëntkenmerken uit verschillende domeinen geassocieerd zijn met duizeligheid. Het verdient aanbeveling bij de patiënt met duizeligheid niet te focussen op één oorzaak, maar minimaal te richten op de potentieel beïnvloedbare factoren orthostatische hypotensie, verminderde visus, ritme- of geleidingsstoornissen op het ECG en indien mogelijk het onderzoek uit te breiden met stemming, angst en mobiliteit. Het kritisch beoordelen en daar waar mogelijk aanpassen van het geneesmiddelengebruik, specifiek gericht op de geneesmiddelgroepen benzodiazepinen, nitraten en overige analgetica (tramadol, codeïne) zou daarnaast ook onderdeel moeten zijn van de evaluatie van de patiënt met duizeligheid.

Of deze aanpak effectief genoeg is om de duizeligheid uiteindelijk te verminderen of te laten verdwijnen is in dit onderzoek niet aangetoond, maar deze aanpak is wel succesvol gebleken bij andere geriatrische syndromen die multifactorieel bepaald zijn, zoals vallen en delier ●

Tabel 3

Geneesmiddelengebruik (univariate analyse)

Geneesmiddelen	Duizelig n = 43		Niet duizelig n = 47		OR	BI95 [□]
Aantal geneesmiddelen						
0-3	14	(33 %)	16	(34 %)	referentie	referentie
4-6	9	(21 %)	17	(36 %)	0,60	0,20-1,8
≥ 7	20	(47 %)	14	(30 %)	1,6	0,61-4,4
Binnen duizeligheidslijst						
0-1	14	(33 %)	15	(32 %)	referentie	referentie
2-3	14	(33 %)	19	(44 %)	0,79	0,29- 2,2
≥ 4	15	(35 %)	13	(28 %)	1,2	0,44- 3,5
Antithrombotica	14	(33 %)	23	(49 %)	0,50	0,21-1,2
Diuretica	14	(33 %)	13	(28 %)	0,78	0,51-3,1
Cardiaca	12	(28 %)	9	(19 %)	1,6	0,61-4,4
Bètablokkers	11	(26 %)	12	(26 %)	1,0	0,39-2,6
RAS -emmers	11	(26 %)	9	(19 %)	1,5	0,54-3,9
Nitraten	9	(21 %)	3	(6 %)	3,9	1,0-15,5
Calciumantagonisten	5	(12 %)	8	(17 %)	0,64	0,19-2,1
Antilipaemica	6	(14 %)	13	(28 %)	0,42	0,15-1,2
Protonpompremmers/H ₂ -antagonisten	10	(23 %)	12	(26 %)	0,88	0,34-2,3
Antidiabetica	5	(12 %)	8	(17 %)	0,64	0,20-2,1
• insulines	3	(7 %)	0	(0 %)		
• orale bloedglucoseverlagings	4	(9 %)	8	(17 %)	0,50	0,14-1,8
Schildkliermiddelen	5	(12 %)	5	(11 %)	1,1	0,30-4,1
Middelen bij anemie	4	(9 %)	6	(13 %)	0,70	0,18-2,7
Bisfosfonaten	5	(12 %)	6	(13 %)	0,90	0,25-3,2
Laxantia	6	(14 %)	4	(9 %)	1,7	0,46-6,7
NSAID's en antirheumatica	6	(14 %)	6	(13 %)	1,1	0,33-3,7
Overige analgetica (tramadol, codeïne)	8	(19 %)	2	(4 %)	5,1	1,0-25,8
Antidepressiva	10	(23 %)	15	(32 %)	0,65	0,25-1,6
Benzodiazepinen	20	(47 %)	12	(26 %)	2,5	1,0-6,2
Middelen bij astma/COPD	7	(16 %)	8	(17 %)	0,95	0,31-2,9
Glaucoommiddelen	7	(16 %)	3	(6 %)	2,9	0,69-11,8

OR: odds ratio

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

□ vet = significant

VERANTWOORDING

Marieke Kerskes was ten tijde van het onderzoek ziekenhuisapotheker i.o., Vakgroep Klinische Farmacie, TweeSteden ziekenhuis en St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg. Sinds 1 april 2006 is zij als ziekenhuisapotheker werkzaam in de ziekenhuisapotheek van Rivas Zorggroep te Gorinchem.

Brigide van den Blik: klinisch geriater i.o., Vakgroep Geriatrie, TweeSteden ziekenhuis, Tilburg.

Huub Maas: klinisch geriater, Vakgroep Geriatrie, TweeSteden ziekenhuis, Tilburg.

Toine Egberts: ziekenhuisapotheker, Vakgroep Klinische Farmacie, TweeSteden ziekenhuis en St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

Dit artikel is gebaseerd op het registratieonderzoek van Marieke Kerskes.

Correspondentie kan worden gericht aan Marieke Kerskes, Ziekenhuisapotheek, Rivas Zorggroep, Postbus 90, 4200 AB Gorinchem.

LITERATUUR

- 1 Brandt T. Vertigo: its multisensory syndromes. 2de ed. New York: Springer-Verlag; 1999. p.17-34.
- 2 Kao AC, Nanda A, Williams CS, et al. Validation of dizziness as a possible geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(1):72-5.
- 3 Belal A, Glogic A. Dysequilibrium of ageing (presbyastasis). *J Laryngol Otol.* 1986;100(9):1037-41.
- 4 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
- 5 Macphee GJ, Crowther JA, McAlpine CH. A simple screening test for hearing impairment in elderly patients. *Age Ageing.* 1988;17:347-51.
- 6 Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
- 7 Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurologic Sci.* 1996;144:218-9.
- 8 Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(4):424-7.
- 9 Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132(5):337-44.

Publicaties NVZA-leden (3)

Van Erp NP, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JW, Sparreboom A, Gelderblom H
Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan
Clin Cancer Res. 2005;11:7800-6

Jansman FG, Jansen AJ, Coenen JL, De Graaf JC, Smit WM, Sleijfer DT, Brouwers JR
Assessing the clinical significance of drug interactions with fluorouracil in patients with colorectal cancer
Am J Health Syst Pharm. 2005;62:1788-93

Hugenholtz GWK, Heerdink ER, Van Staa TP, Nolen W, Egberts ACG
Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics
Bone. 2005;378:64-70

Schillevoort I, Herings RM, De Boer A, Leufkens HGM, Hugenholtz GWK, Nolen WA, Roos RAC
Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes in psychiatric practice: a case-control study
Pharm World Sci. 2005;27(4):285-9

Stolker JJ, Hugenholtz GWK, Heerdink ER, Nijman HL, Leufkens HGM, Nolen WA
Seclusion and the use of antipsychotics in hospitalized psychiatric patients
Psychol Crime Law. 2005;11(4):489-95

Hugenholtz GWK, Heerdink ER, Meijer WEE, Stolker JJ, Egberts ACG, Nolen W
Reasons for switching between antipsychotics in daily clinical practice
Pharmacopsychiatry. 2005;38:122-4

Droste JA, Kearney BP, Hekster YA, Burger DM
Assessment of drug-drug interactions between tenofovir disoproxil fumarate and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in HIV-infected patients
J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:37-43

Knoester PD, Boendermaker AJ, Egberts AC, Hekster YA, Keyser A, Severens JL, Renier WO, Deckers CL
Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice
Epilepsy Res. 2005;67(3):143-51

Van Roon EN, Flikweert S, Le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, Brouwers JR
Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure
Drug Saf. 2005;28(12):1131-9

Kappelhoff BS, Huitema ADR, Crommentuyn KML, Mulder JW, Meenhorst PL, Van Gorp EC, Mairuhu AT, Beijnen JH
Development and validation of a population pharmacokinetic model for ritonavir used as a booster or as an antiviral agent in HIV-1-infected patients
Br J Clin Pharmacol. 2005;59:174-82

Kappelhoff BS, Huitema ADR, Beijnen JH
Should non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors be combined?
Drugs R D. 2005;6:61-9

Kappelhoff BS, Van Leth F, MacGregor TR, Lange JMA, Beijnen JH, Huitema ADR for the 2NN Study Group
Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study
Antivir Ther. 2005;10:145-55