

# Late effecten van borstkankerbehandeling op het hart

Saskia Accord-Maass, Liselotte Boerman, Daan Brandenburg, Marjolein Berger, Geertruida de Bock, Annette Berendsen

- Doel** Chemotherapie en/of radiotherapie bij borstkanker kunnen op de lange termijn leiden tot een verminderde hartfunctie. Wij onderzochten hoe vaak cardiale disfunctie voorkomt bij overlevenden van borstkanker die weer onder de zorg van de huisarts vallen.
- Methode** Crosssectioneel onderzoek met 350 vrouwen die meer dan vijf jaar geleden chemo- en/of radiotherapie gekregen hadden voor borstkanker en een gematchte controlegroep van 350 vrouwen van dezelfde leeftijd en huisartsenpraktijk zonder kanker in de voorgeschiedenis. De primaire uitkomstmaat was een linkerventrieklejectiefractie [LVEF] < 54%, gemeten met echocardiografie. Secundaire uitkomstmaten waren de concentratie NT-proBNP, hart- en vaatziekten en het gebruik van cardiovasculaire medicatie.
- Resultaten** Mediaan was de diagnose borstkanker tien jaar voor de meting gesteld (interkwartielafstand 7-14 jaar). Van de overlevenden had 15,3% een LVEF < 54%, van de controlepersonen 7% [OR 2,4; 95%-BI 1,4 tot 4,0]. Het percentage met een LVEF < 50% verschilde niet significant tussen beide groepen. Wel was in de groep overlevenden het NT-proBNP hoger, werden meer hart- en vaatziekten gediagnosticeerd en werd meer cardiovasculaire medicatie voorgeschreven. De associaties waren significant, ook na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren.
- Conclusie** Wanneer bij een vrouw een cardiovasculair risicoprofiel wordt opgesteld, lijkt het van belang te informeren of zij ooit chemo- of radiotherapie heeft gehad voor borstkanker.

## INLEIDING

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen en treft in Nederland jaarlijks 15.000 vrouwen.<sup>1</sup> De vijfjaarsoverleving is in Nederland gestegen tot 88%.<sup>2,3</sup> Dit brengt nieuwe uitdagingen met zich mee. Adjuvante chemotherapie of radiotherapie kan tot tientallen jaren na behandeling leiden tot een verminderde hartfunctie,<sup>4</sup> maar de langetermijnprevalentie van cardiale disfunctie bij overlevenden van borstkanker is onbekend. De schade aan de hartspiercellen ontwikkelt zich langzaam en kan lange tijd subklinisch blijven; de eerste verschijnselen zijn vaak vage klachten zoals moeheid. Tijdige diagnose is belangrijk, want vroege behandeling van cardiale risicofactoren kan verdere achteruitgang voorkomen en de prognose verbeteren.<sup>5</sup>

Eerdere onderzoeken bij overlevenden van borstkanker richtten zich alleen op patiënten bij wie een hartstoornis gediagnosticeerd was en dat leidde wellicht tot onderschatting van de prevalentie van deze stoornissen.<sup>4,6-9</sup> Anderzijds leiden onderzoeken in selecte ziekenhuispopulaties tot overschatting van de prevalentie.<sup>10-13</sup> Daarom

## WAT IS BEKEND?

- Steeds meer vrouwen overleven borstkanker.
- Chemo- en radiotherapie kunnen schadelijk zijn voor het hart.
- Een verminderde hartfunctie kan zich aanvanke-lijk met vage klachten uiten.

## WAT IS NIEUW?

- Langetermijnoverlevenden van borstkanker hebben meer risico op een licht verminderde hartfunctie dan vrouwen van dezelfde leeftijd die geen kanker in de voorgeschiedenis hebben.
- Langetermijnoverlevenden van borstkanker hebben meer risico op hart- en vaatziekten.
- Het extra risico is onafhankelijk van traditionele cardiovasculaire risicofactoren.
- Bij het opstellen van het cardiovasculaire risicoprofiel moet men alert zijn op een eerdere behandeling met chemo- of radiotherapie.

hebben wij in de huisartsenpraktijk de prevalentie van cardiale disfunctie bij overlevenden van borstkanker die behandeld waren met chemotherapie en/of radiotherapie vergeleken met de prevalentie bij controlepersonen.

huisarts, maar zonder kanker in de voorgeschiedenis. Alle deelnemers gaven schriftelijk toestemming.

## De eerste verschijnselen zijn vaak vage klachten zoals moeheid

### METHODE

#### Opzet en deelnemers

Voor dit crosssectionele onderzoek includeerden wij 350 overlevenden van borstkanker uit 80 huisartsenpraktijken in Noord-Nederland, die ten minste vijf jaar geleden waren gediagnosticeerd met borstkanker (ICPC-code X76) in stadium I-III. In een controlegroep includeerden we 350 vrouwen van dezelfde leeftijd (plus of min een jaar) en met dezelfde

### Gegevens

Uit de dossiers van de huisartsenpraktijken verzamelden we per deelnemer de ICPC-codes die betrekking hadden op cardiovasculaire risicofactoren en hart- en vaatziekten, en de ATC-codes betreffende cardiovasculaire medicatie.<sup>14,15</sup> Uit de ziekenhuisdossiers van de groep overlevenden verzamelden we de gegevens over de borstkankerbehandeling, zoals chemotherapie, cumulatieve dosering, antihormonale behandeling en de locatie van de radiotherapie.

In het kader van het onderzoek bepaalden we van alle deelnemers de BMI, vroegen naar hun rook- en beweeggedrag en voerden echocardiografie, ecg en een NT-proBNP-bepaling uit.

### Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten waren systolische linkerventriekeldisfunctie, gedefinieerd als linkerventriekeljectiefractie

Tabel 1

Kenmerken van de deelnemers

Kenmerken	Chemotherapie met of zonder radiotherapie		Alleen radiotherapie	
	overlevenden	controlegroep	overlevenden	controlegroep
n	175	175	175	175
Mediane leeftijd, jaren [IQR]	49 [42 tot 54]	49 [42 tot 55]	54 [49 tot 59]	53 [48 tot 58]
Behandeling borstkanker*				
antracyclinederivaat	142 [81,1]	-	-	-
mediane cumulatieve dosis, mg/m <sup>2</sup> [IQR] <sup>†</sup>	238 [228 tot 240]	-	-	-
trastuzumab	13 [7,4]	-	-	-
antihormonale behandeling	109 [62,3]	-	37 [21,1]	-
radiotherapie	120 [68,6]	-	175 [100]	-
zijde: bilateraal of links	84 [48,0]	-	89 [51,5]	-
Risicofactoren hart-en vaatziekte				
dyslipidemie	20 [11,4]	18 [10,3]	25 [14,3]	32 [18,3]
hypertensie	7 [4,0]	8 [4,6]	5 [2,9]	11 [6,3]
diabetes mellitus	17 [9,7]	13 [7,4]	19 [10,9]	27 [15,4]
diabetes mellitus	2 [1,1]	2 [1,1]	8 [4,6]	3 [1,7]
Gediagnosticeerde hart-en vaatziekte				
hartfalen	5 [2,9]	2 [1,1]	3 [1,7]	5 [2,9]
hartfalen	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
ischemische hartziekten <sup>‡</sup>	3 [1,7]	1 [0,6]	2 [1,1]	0 [0]
atriumfibrilleren	0 [0]	0 [0]	1 [0,6]	2 [1,1]
andere hart-en vaatziekte <sup>§</sup>	2 [1,1]	1 [0,6]	1 [0,6]	3 [1,7]
Cardiovasculaire medicatie				
ACE-remmer	14 [8,0]	10 [5,7]	15 [8,6]	10 [5,7]
antistolling	5 [2,9]	2 [1,1]	8 [4,6]	5 [2,9]
bètablokker	3 [1,7]	0 [0]	4 [2,3]	0 [0]
diureticum	5 [2,9]	3 [1,7]	4 [2,3]	3 [1,7]
statine	6 [3,4]	4 [2,3]	6 [3,4]	2 [1,1]
statine	3 [1,7]	3 [1,7]	5 [2,9]	1 [0,6]

Alle cijfers zijn n [%], tenzij anders aangegeven. Met de chikwadraattoets werden geen significante verschillen gevonden tussen de vier groepen. IQR = interkwartielafstand.

\* Zoals geregistreerd in de ziekenhuis- en huisartsdossiers.

† Isotoxische dosis doxorubicine, gegevens van 108 deelnemers [76%].

‡ ICPC-codes K74 [stabiele en instabiele angina pectoris], K75 [acuut myocardinfarct], K76.01 [coronairsclerose], K76.02 [vroeger myocardinfarct], K89 [passagère cerebrale ischemie/TIA] en K90 [cerebrovasculair accident].

§ ICPC-codes K79 [paroxysmale tachycardie, ventriculair en supraventriculair], K83 [niet-reumatische klepaandoening], K84.01 [wolff-parkinson-whitesyndroom], K84.02 [atrioventriculair blok], K84.03 [cardiomyopathie], K84.07 [lange-QT-intervalsyndroom].

(LVEF) < 54%,<sup>16,17</sup> en diastolische linkerventrikeldisfunctie, gedefinieerd als 2,5% onder het normale bereik van de betreffende leeftijdsgroep.<sup>17</sup>

De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren LVEF < 45% en < 50%, ecg-afwijkingen en een verhoogd NT-proBNP (> 125pg/ml).<sup>18</sup> Over het algemeen wordt een patiënt met een LVEF < 50% verwezen naar de cardioloog, en zal deze met medicatie beginnen bij een LVEF < 45%. Andere secundaire uitkomsten waren nieuw gediagnosticeerde hart- en vaatziekte en voorgeschreven cardiovasculaire medicatie door de huisarts.

### Analyse

We beschreven de kenmerken van de deelnemers ten tijde van de diagnose 'borstkanker', dan wel een corresponderende indexdatum voor de controlegroep. Door middel van logistische regressieanalyse vergeleken we de langetermijnprevalentie van linkerventrikeldisfunctie en van de secundaire uitkomstmaten in beide groepen. Met multivariabele logistische regressieanalyse bepaalden we de relatie tussen linkerventrikeldisfunctie, gestegen NT-proBNP-waarden en de prevalentie van hart- en vaatziekte na borstkanker, gecorrigeerd voor cardiale risicofactoren. In één model werd gecorrigeerd voor de kenmerken ten tijde van de diagnose, in een ander model voor de kenmerken ten tijde van de echocardiografie. Alle analyses werden gedaan met IBM SPSS Versie 23.

## RESULTATEN

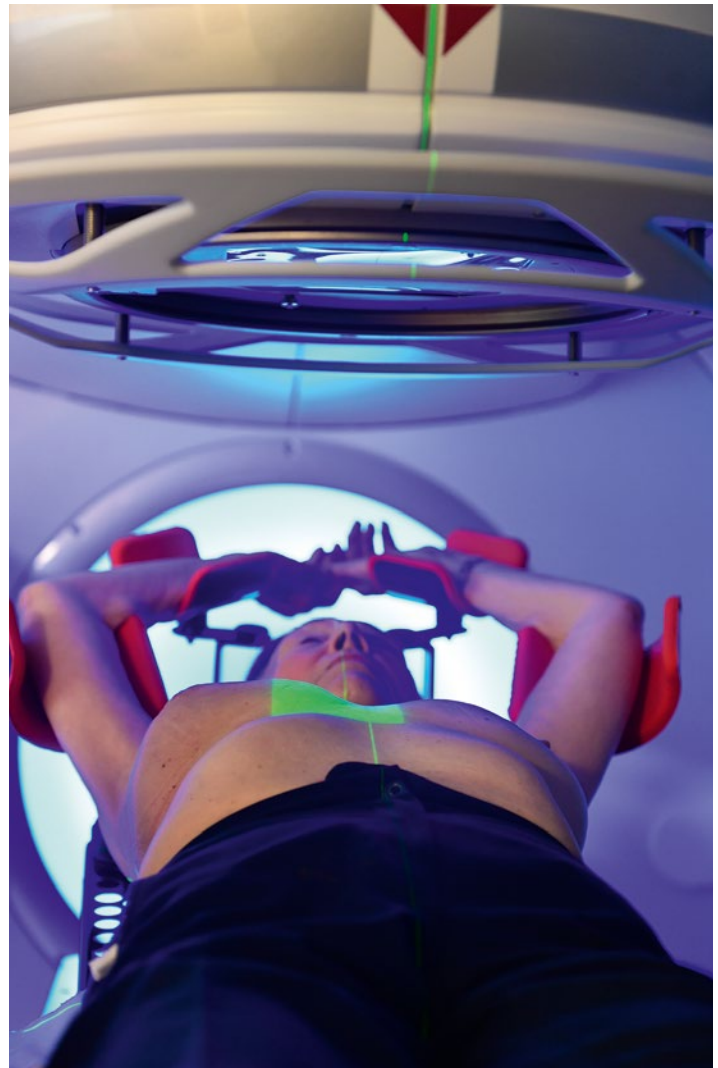
### Kenmerken ten tijde van de diagnose

De mediane leeftijd ten tijde van de diagnose was 49 jaar voor de deelnemers die behandeld waren met chemotherapie met of zonder radiotherapie, en 54 jaar voor vrouwen behandeld met alleen radiotherapie [tabel 1].

Er waren tussen de borstkankergroep en de controlegroep bij aanvang geen statistisch significante verschillen in dyslipidemie, hypertensie, diabetes, gediagnosticeerde hart- en vaatziekte en cardiovasculaire medicatie.

### Uitkomsten

De mediane follow-up na de diagnose borstkanker was tien jaar [tabel 2]. Ten tijde van de metingen verschilden de cardiovasculaire risicofactoren in de groep overlevenden niet significant van die in de controlegroep. Wel had een significant groter percentage van de groep overlevenden een LVEF < 54% (15,3 versus 7%; OR 2,4; 95%-BI 1,4 tot 4,0). Dit gold tevens voor de subgroepen chemotherapie met of zonder radiotherapie (14,8 versus 6,4%; OR 2,5; 95%-BI 1,2 tot 5,4) en alleen radiotherapie (15,9 versus 7,7%; OR 2,3; 95%-BI 1,1 tot 4,6). Ook het percentage met LVEF < 50% was licht hoger (5,4 versus 2,6%), maar dit verschil was niet significant; het percentage met LVEF < 45% was gelijk (0,6%, n = 2 in elke groep). De prevalentie van diastolische linkerventrikeldisfunctie was in de groep overlevenden hoger dan in de controlegroep (43,4 versus 39,5%; OR 1,2; 95%-BI 0,9 tot 1,6), maar dit verschil was niet significant.



Langetermijnoverlevenden van borstkanker hebben meer risico op een licht verminderde hartfunctie.

Foto: ANP

Het percentage deelnemers met een verhoogde NT-proBNP-waarde was significant hoger in de groep overlevenden (36 versus 27,1%; OR 1,5; 95%-BI 1,1 tot 2,1). Dat gold ook voor nieuw gediagnosticeerde hart- en vaatziekten (14 versus 7,4%; OR 2,0; 95%-BI 1,2 tot 3,3) en voorgeschreven cardiovasculaire medicatie (37,7 versus 29,7%; OR 1,4; 95%-BI 1,0 tot 2,0).

**Het verhoogde risico op milde, systolische linkerventrikeldisfunctie na chemo- en/of radiotherapie heeft geen klinische implicaties**

### Multivariabele analyse

Het risico op systolische linkerventrikeldisfunctie (LVEF < 54%), verhoogd NT-proBNP of een nieuw gediagnosticeerde hart- en vaatziekte veranderde niet na correctie voor cardio-

**Tabel 2**

Vergelijking tussen de groep overlevenden van borstkanker en de controlegroep

	Overlevenden	Controlegroep	OR [95%-BI]
n	350	350	
Mediane follow-up, jaren [IQR]	10 [7 tot 14]	10 [8 tot 14]	
Mediane leeftijd, jaren [IQR]	63 [57 tot 68]	63 [57 tot 68]	
Systolische linkerventrikeldisfunctie *			
LVEF < 54%	52 [15,3]	24 [7,0]	<b>2,4 [1,4 tot 4,0]</b>
LVEF < 50%	15 [4,4]	9 [2,6]	1,7 [0,7 tot 4,0]
LVEF < 45%	2 [0,6]	2 [0,6]	1,0 [0,1 tot 7,2]
Diastolische linkerventrikeldisfunctie†			
	147 [43,4]	133 [39,5]	1,2 [0,9 tot 1,6]
Abnormaliteit op het ecg			
	83 [24,1]	68 [19,7]	1,3 [0,9 tot 1,9]
NT-proBNP ≥ 125 pg/ml‡			
	125 [36]	95 [27,1]	<b>1,5 [1,1 tot 2,1]</b>
Risicofactoren voor een hart- en vaatziekte			
dyslipidemie	139 [39,7]	135 [38,6]	1,0 [0,8 tot 1,4]
hypertensie	54 [15,4]	58 [16,6]	0,9 [0,6 tot 1,3]
diabetes mellitus	108 [30,9]	106 [30,3]	1,0 [0,7 tot 1,4]
	29 [8,3]	16 [4,6]	1,9 [0,99 tot 3,5]
Gediagnosticeerde hart- en vaatziekte			
hartfalen	49 [14,0]	26 [7,4]	<b>2,0 [1,2 tot 3,3]</b>
ischemische hart- en vaatziekte§	1 [0,3]	3 [0,9]	0,3 [0,03 tot 3,2]
atriumfibrilleren	26 [7,4]	13 [3,7]	<b>2,1 [1,1 tot 4,1]</b>
andere¶	11 [3,1]	4 [1,1]	2,8 [0,9 tot 8,9]
	20 [5,7]	9 [2,6]	<b>2,3 [1,0 tot 5,1]</b>
Cardiovasculaire medicatie			
ACE-remmer	132 [37,7]	104 [29,7]	<b>1,4 [1,0 tot 2,0]</b>
antistolling	65 [18,6]	42 [12,0]	<b>1,7 [1,1 tot 2,5]</b>
bètablokker	29 [8,3]	12 [3,4]	<b>2,5 [1,3 tot 5,1]</b>
diureticum	54 [15,4]	34 [9,7]	<b>1,7 [1,1 tot 2,7]</b>
statine	33 [9,4]	39 [11,1]	0,8 [0,5 tot 1,4]
	54 [15,4]	40 [11,4]	1,4 [0,9 tot 2,2]

Alle cijfers zijn n(%), tenzij anders aangegeven; significante verschillen zijn **vet** gedrukt. OR = oddsratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; IQR = interkwartielafstand; LVEF = linker-ventrikel-ejectiefractie.

\* Gemeten met Simpsons biplanemethode [61,8%] of geschat met de Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ) [38,2%]. Niet beschikbaar voor vrouwen met atriumfibrilleren gedurende de meting (n = 6) en voor vrouwen bij wie geen LVEF gemeten kon worden (n = 14);

† Verlaagde e'lat of e'sept. Niet beschikbaar voor vrouwen met atriumfibrilleren gedurende de meting (n = 6), klepvervangings (n = 4) en voor vrouwen met een niet te meten e'lat of e'sept (n = 14);

‡ Niet beschikbaar voor 3 vrouwen;

§ ICDPC-codes K74 [stabiele en instabiele angina pectoris], K75 [acuut myocardinfarct], K76.01 [coronairsclerose], K76.02 [vroeger myocardinfarct], K89 [passagère cerebrale ischemie/TIA] en K90 [cerebrovasculair accident].

¶ ICDPC-codes K79 [paroxismale tachycardie, ventriculair en supraventriculair], K83 [niet-reumatische klepaandoening], K84.01 [wolff-parkinson-whitesyndroom], K84.02 [atrioventriculair blok], K84.03 [cardiomyopathie], K84.07 [lange-QT-intervalsyndroom].

vasculaire risicofactoren ten tijde van de diagnose borstkanker en ten tijde van de follow-upmeting.

## BESCHOUWING

### Systolische linkerventrikeldisfunctie

Vrouwen die chemo- en/of radiotherapie hebben ondergaan voor borstkanker, hebben op lange termijn een verhoogd risico op een milde systolische linkerventrikeldisfunctie, ook na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren. Dit verhoogde risico heeft echter geen klinische implicaties.

Er is geen ander vergelijkend onderzoek gedaan naar de hartfunctie van vrouwen die al dan niet zijn behandeld voor borstkanker. Twee onderzoeken, uitgevoerd zes en veertien jaar na chemotherapie, rapporteerden percentages met een LVEF < 54% van respectievelijk 11,5 en 5%, waar wij 14,8%

vonden.<sup>12,19</sup> Het percentage met een LVEF < 50% in ons onderzoek (4,1%) kwam wel overeen met eerdere onderzoeken, die bij een follow-upduur van vijf tot veertien jaar uitkwamen op 1,4 tot 8%.<sup>10,12,20,21</sup> De verschillen tussen de uitkomsten worden verklaard door verschillen in inclusiecriteria (tijd vanaf diagnose, chemotherapieregime, leeftijd).

### Sterke punten en beperkingen

Dit is het eerste onderzoek in de huisartsenpraktijk waarin de hartfunctie van overlevenden van borstkanker op lange termijn vergeleken is met die van controlepersonen. De koppeling van patiënten en controlepersonen op basis van leeftijd en huisarts zorgde ervoor dat de sociaal-economische status van de deelnemers en het codeergedrag van de huisarts in beide groepen vergelijkbaar waren. Omdat we langeter-

mijneffecten wilden onderzoeken, includeerden we alleen vrouwen die vijf jaar na de diagnose nog in leven waren. Deze populatie was voor onze onderzoeksvraag adequaat, maar was misschien relatief gezond (met minder cardiale disfunctie), wat de kans op onderschatting van het risico op hartstoornissen vergroot.

### Implicaties voor de praktijk

Een steeds grotere groep patiënten in de huisartsenpraktijk is ooit behandeld voor borstkanker. Daarom is het goed aandacht te hebben voor de mogelijke langetermijneffecten van die behandeling. Ons onderzoek laat zien dat vrouwen die chemo- en/of radiotherapie voor borstkanker hebben ondergaan vaker hartschade hebben dan vrouwen van dezelfde leeftijd zonder kanker in de voorgeschiedenis. Gelukkig is deze schade mild en behoeft zij geen behandeling.

Een ooit ondergane chemo- of radiotherapie is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor. Het valt daarom te overwegen dit mee te nemen in het cardiovasculair risicomanagement van overlevenden van borstkanker, naast de traditionele risicofactoren. Hoe zwaar de factor moet wegen, is niet duidelijk. We weten dat de cardiale functie afneemt met het toenemen van de leeftijd en onze gegevens suggereren dat deze afname mogelijk groter is dan bij personen die nooit chemo- of radiotherapie hebben gehad. Het was echter een crosssectionele meting, dus we kunnen dit niet met zekerheid zeggen. Bovendien was de functievermindering op het moment van meting slechts beperkt en was extra zorg niet nodig. Om te weten of de hartfunctie bij deze groep vrouwen sterker blijft achteruitgaan, is een tweede meting nodig.

### CONCLUSIE

Vrouwen hebben na chemo- en/of radiotherapie voor borstkanker op de lange termijn een verhoogd risico op milde systolische linkerventrikeldisfunctie en een verhoogd NT-proBNP. Ze hebben mogelijk ook een verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekte. Deze risico's zijn onafhankelijk van andere cardiale risicofactoren ten tijde van de diagnose borstkanker of later in het leven. Wanneer bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker een cardiovasculair risicoprofiel wordt opgesteld, kan het belangrijk zijn te informeren of zij zijn behandeld met chemo- of radiotherapie. ■

### LITERATUUR

1. Nederlandse Kankerregistratie: Cijfers over kanker, incidentie borstkanker. Amsterdam: IKNL, 2017. [https://www.cijfers-overkanker.nl/selecties/incidentie\\_borst/img5b97719667fad](https://www.cijfers-overkanker.nl/selecties/incidentie_borst/img5b97719667fad), geraadpleegd september 2018.
2. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sanchez Perez MJ, Holleczer B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2191-205.
3. Nederlandse Kankerregistratie: Cijfers over kanker, overleving invasief mamma carcinoom. IKNL, 2015. [https://www.cijfers-overkanker.nl/selecties/Dataset\\_4/img5c5059ade72f4](https://www.cijfers-overkanker.nl/selecties/Dataset_4/img5c5059ade72f4), geraadpleegd september 2018.

4. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-65.
5. Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, Dommert R, Earle C, Emery J, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol* 2015;16:1231-72.
6. Harris EE. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* 2008;15:120-9.
7. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-15.
8. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
9. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:8597-605.
10. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier MJ, Fargeot P, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French Adjuvant Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:3070-9.
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
12. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
13. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701-7.
14. Lamberts H. Wood M. ICPC: International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press 1987.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index with DDS. Oslo: World Health Organisation, 1999.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
19. Caram ME, Guo C, Leja M, Smerage J, Henry NL, Giacherio D, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:163-72.



20. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol* 2006;17:85-92.
21. Ganz PA, Hussey MA, Moinpour CM, Unger JM, Hutchins LF, Dakhil SR, et al. Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897. *J Clin Oncol* 2008;26:1223-30.

Maass SW, Boerman LM, Berger MY, Brandenburg D, De Bock GH, Berendsen AJ. Late effecten van borstkankerbehandeling op het hart. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0054-6. Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Groningen: S.W.M.C. Accord-Maass, PhD-student, huisarts in opleiding, s.w.m.c.maass@umcg.nl; L.M. Boerman, PhD-student, basisarts; dr. D. Brandenburg, postdoc; prof. dr. M.Y. Berger, huisarts; dr. Annette J. Berendsen, huisarts. Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Epidemiologie, Groningen: prof. dr. G.H. de Bock, epidemioloog. De beide eerstgenoemden zijn gedeeld eerste auteur.

Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven. Het onderzoek werd gesponsord door Pink Ribbon, Stichting De Friesland, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen.

Dit artikel is een bewerking van: Boerman LM, Maass SWMC, Van der Meer P, Gietema JA, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, De Bock GH, Berendsen AJ. Long-term outcome of cardiac function in a population-based cohort of breast cancer survivors: A cross-sectional study. *Eur J Cancer* 2017;81:56-65. Publicatie gebeurt met toestemming.