

cART op basis van proteaseremmers vermindert respons en geeft meer bijwerkingen bij chemotherapie tegen lymfomen dan cART op basis van niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers

F. Sombogaard ^{a*}, M. Crul ^a, G.E.L. van den Berk ^b, E.D. Kerver ^c en E.J.F. Franssen ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^b Afdeling Interne geneeskunde – infectieziekten, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^c Afdeling Interne geneeskunde – oncologie en hematologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

* Correspondentie: f.sombogaard@olv.nl.

KERNPUNTEN

- Doseringen van oncolytica worden bij HIV-positieve patiënten met PI-gebaseerde cART eerder gereduceerd en uitgesteld dan bij NNRTI-gebaseerde cART.
- De incidentie van oncolytica-gerelateerde ernstige tot levensbedreigende bijwerkingen is hoger bij PI-gebaseerde cART.
- Dit retrospectieve onderzoek versterkt het vermoeden dat PI-gebaseerde cART bij de chemotherapeutische behandeling van lymfomen vermeden dient te worden.
- Er zijn aanwijzingen voor farmacokinetische interacties tussen cART en oncolytica maar prospectief onderzoek moet hierin meer inzicht geven.

Inleiding

Combined anti-retroviral therapy (cART) heeft geleid tot levensverlenging voor HIV-positieve patiënten en mede daardoor tot een toename van maligniteiten [1, 2]. De behandeling met chemotherapie introduceert de noodzaak om de interacties tussen cART-medicatie en chemotherapie te onderzoeken, omdat er weinig bekend is over het effect van cART op werkzaamheid en toxiciteit van chemotherapie [3, 4].

Cyclofosfamide, doxorubicine, vinblastine en vincristine zijn onderdeel van de meest toegepaste chemokuren bij lymfomen in deze patiëntengroep: doxorubicine + bleomycine + vinblastine + dacarbazine (ABVD), cyclofosfamide + doxorubicine + vincristine + prednison (CHOP), CHOP met rituximab (R-CHOP) en vincristine + cyclofosfamide + cytarabine + doxorubicine + rituximab + etoposide (LMBA). De vier genoemde oncolytica worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's) induceren CYP3A4 en de transporter P-glycoproteïne; proteaseremmers (PI's) daarentegen remmen CYP3A4 [3]. Slechts een paar klinische onderzoeken beschrijven mogelijke veranderingen in blootstelling en/of toxiciteit door de interacties tussen PI's en NNRTI's en de genoemde oncolytica [5-7]. Hoewel in verschillende onafhankelijke onderzoeken gewijzigde farmacokinetiek en hogere incidentie van beenmergtoxiciteit en neurotoxiciteit zijn

ABSTRACT

cART based on protease inhibitors has a negative effect on therapeutic response and showed more serious adverse effects of chemotherapy in the treatment of lymphomas than cART based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

OBJECTIVE

To investigate the incidence of dose adjustments, delays and discontinuation of chemotherapy and the incidence of antineoplastic drug related toxicity in patients treated for lymphoma combined with cART, as well as differences between patients with PI-based and NNRTI-based cART.

DESIGN AND METHODS

A retrospective observational cohort study was conducted among HIV-infected adult patients with cART who have been diagnosed with lymphoma and treated with cyclophosphamide, doxorubicin and/or vinca alkaloids, which interact with CYP3A4. Toxic events were identified and classified as renal, hepatic or bone marrow toxicity. Time of administration and dosage of antineoplastic drugs were collected to determine dose adjustments, delay and discontinuation of the chemotherapy and the clinical outcome of chemotherapy was registered.

RESULTS

50 HIV-positive patients were included of which 22 patients used PI-based and 21 NNRTI-based cART. HIV-positive patients with cART had more toxicity than HIV-negative patients. No significant differences in toxicity were observed between patients with PI-based and NNRTI-based cART, apart from a trend that patients with PI-based cART suffered more severe or life-threatening bone marrow toxicity. Patients with PI-based cART applied significantly earlier dose reduction and treatment delay than with NNRTI-based cART. No significant differences in clinical outcome of the chemotherapy were found between PI-based and NNRTI-based cART, but cART achieved less complete remission compared to HIV-negative patients.

CONCLUSION

Patients with PI-based cART applied earlier dose adjustments and delays due to toxicity than patients with NNRTI-based cART. A prospective study should enhance the knowledge of the clinical pharmacology of the drug-drug interaction between antineoplastic and antiretroviral agents.

Sombogaard F, Crul M, van den Berk GEL, Kerver ED, Franssen EJF. cART op basis van proteaseremmers vermindert respons en geeft meer bijwerkingen bij chemotherapie tegen lymfomen dan cART op basis van niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1323.

waargenomen, wordt tot dusver geen dosisreductie aanbevolen voor chemotherapie in dergelijke situaties.

De vraag is of deze interactie klinisch relevant is en welk type cART het best met chemotherapie te verenigen is. Daarom heeft dit onderzoek tot doel dosisreductie, kuuruitstel en discontinuering van chemotherapie te beschrijven bij patiënten die met cART worden behandeld. Ook zal de mate van toxiciteit van bijwerkingen beschreven worden. Het secundair doel is te onderzoeken of therapeutische respons en bijwerkingen verschillen tussen patiënten met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART.

Methoden

Dit retrospectieve observationele cohortonderzoek betreft de groep behandelde volwassen patiënten van de afdeling Oncologie van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) in Amsterdam. HIV-positieve patiënten die vanaf 2002 tot en met 2012 zijn gediagnosticeerd met een lymfoom, zijn opgenomen in het onderzoek. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het OLVG Amsterdam en voldoet aan de Verklaring van Helsinki.

Laboratoriumwaarden met betrekking tot nierfunctie (serumcreatinine, klaring berekend volgens de MDRD-formule en volgens Cockcroft & Gault), leverfunctie (alkalisch fosfatase, lactaatdehydrogenase, alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase, bilirubine) en bloedbeeld (hemoglobine, leukocyten, trombocyten, neutrofielen) zijn longitudinaal verzameld ten tijde dat de patiënt werd behandeld met chemotherapie. Toedieningstijdstippen en doseringen van de ontvangen oncolytica zijn eveneens verzameld, alsmede het klinisch resultaat van de chemotherapie (complete remissie of persisterend lymfoom). Overige gegevens met betrekking tot bijwerkingen en infecties zijn overgenomen uit de (poli)klinische statussen. De toxiciteit van de bijwerkingen is gescoord conform de *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE), versie 4.03 [8]. Milde en matige toxiciteit (graad 1 en 2) en zware en levensbedreigende toxiciteit (graad 3 en 4) zijn gegroepeerd. Om 10% verschil in de secundaire uitkomsten waar te nemen diende de groepsgrootte per antiretroviraal middel ten minste 8 patiënten te bedragen bij een power van 80%, een betrouwbaarheid van 95% en een standaarddeviatie van 10%.

Resultaten

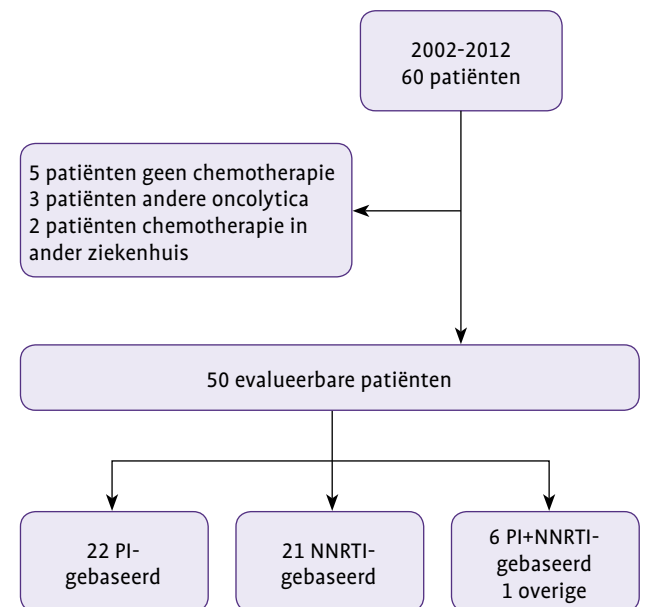
Vanaf 2002 tot en met 2012 is in het OLVG bij 60 HIV-positieve patiënten een lymfoom gediagnosticeerd. Van deze patiënten ontvingen 5 geen chemotherapie, 3 patiënten ontvingen chemotherapie zonder oncolytica met mogelijke CYP-interacties en 2 patiënten hebben de chemotherapie elders ontvangen. Zodoende zijn 50 patiënten geïncludeerd (figuur 1). De patiëntkenmerken zijn weergegeven in tabel 1.

Toxiciteit werd gescoord aan de hand van laboratoriumwaarden en is onderverdeeld in renale, hepatische en beenmergtoxiciteit. De rapportage in de statussen over klinisch geobserveerde bijwerkingen en infecties bleek te divers om deze eenduidig te categoriseren. Toxiciteit op grond van deze parameters is derhalve niet geanalyseerd. De bijwerkingen, aanpassingen in en uitkomsten van de chemotherapie zijn in tabel 2 samengevat.

Van de 50 patiënten kregen 22 patiënten PI-gebaseerde cART, 21

FIGUUR 1

Inclusie van HIV-positieve patiënten bij wie een lymfoom is gediagnosticeerd



NNRTI: niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer;
PI: proteaseremmer.

NNRTI-gebaseerde cART, 6 patiënten hadden cART met zowel PI als NNRTI en 1 patiënt kreeg geen van deze beide antiretrovirale middelen. In het cohort zijn de groepen met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART met elkaar vergeleken op bijwerkingen en aanpassingen in en uitkomsten van de chemotherapie (tabel 2). De 6 patiënten die zowel een PI als een NNRTI kregen zijn buiten deze groepen gelaten.

Tussen patiënten met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART zijn geen significante verschillen waarneembaar voor oncolytica-gerelateerde bijwerkingen die onderzocht zijn en voor de behandeluitkomst van de chemotherapie. Wel is er een trend waarneembaar dat patiënten met PI-gebaseerde cART meer ernstige beenmergtoxiciteit ondervinden ($P = 0,065$).

Hoewel er geen significant verschil is in de frequentie van dosisreductie en kuuruitstel, is bij PI-gebaseerde cART de tijd tot dosisreductie en/of kuuruitstel voor 50% van de patiënten korter dan bij NNRTI-gebaseerde cART (dosisreductie: 130 tegen 164 dagen, $P < 0,01$; kuuruitstel: 119 tegen 151 dagen, $P < 0,01$). Deze effecten zijn meer uitgesproken bij ABVD-kuren dan bij (R-)CHOP-kuren; patiënten met PI-gebaseerde cART en een ABVD-kuur krijgen driemaal sneller een dosisreductie op een of meer oncolytica en vervolgguren worden driemaal sneller uitgesteld. Wanneer bij een of meer oncolytica dosisreductie toegepast wordt, betreft het vooral de vinca-alkaloïden vinblastine en vincristine: in 88% van de gevallen met PI-gebaseerde cART en in 80% van de gevallen met NNRTI-gebaseerde cART.

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken van het totale cohort en van patiënten met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART

		Totale cohort (n = 50)	PI (n = 22)	NNRTI (n = 21)	P
Geslacht man, n (%)		48 (96)	20 (91)	21 (100)	0,16*
Gewicht (kg), mediaan [spreiding]		73 [50-111]	74 [52-93]	76 [50-111]	0,57†
Lengte (cm), mediaan [spreiding]		180 [152-195]	178 [152-190]	180 [166-195]	0,37†
Lymfoom, n (%)	NHL	26 (52)	11 (50)	10 (48)	0,96*
	Hodgkin	10 (20)	4 (18)	4 (19)	
	Burkitt	7 (14)	4 (18)	3 (14)	
	Castleman	7 (14)	3 (14)	4 (19)	
Stadium, n (%)	I	3 (6)	1 (5)	1 (5)	0,48*
	II	9 (18)	5 (23)	2 (10)	
	III	11 (22)	4 (18)	6 (29)	
	IV	14 (28)	4 (18)	7 (33)	
	onbekend	13 (26)	8 (36)	5 (24)	
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]		48 [35-72]	49 [38-72]	47 [35-70]	0,45†
Chemotherapie, n (%)	(R-)CHOP	27 (54)	12 (55)	10 (48)	0,92*
	ABVD	10 (20)	5 (23)	5 (24)	
	LMBA	8 (16)	4 (18)	4 (19)	
	overige	5 (10)	1 (5)	2 (10)	
HIV-1, n (%)		49 (98)	21 (95)	21 (100)	0,32*

ABVD: doxorubicine + bleomycine + vinblastine + dacarbazine; cART: *combined antiretroviral therapy*; LMBA: vincristine + cyclofosfamide + cytarabine + doxorubicine + rituximab + etoposide; NHL: non-Hodgkin-lymfoom; NNRTI: niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer; PI: proteaseremmer; (R-)CHOP: (rituximab +) cyclofosfamide + doxorubicine + vincristine + prednison.

* Chikwadaattoets.

† Mann-Whitney-toets.

Beschouwing

Dit onderzoek bevestigt de noodzaak om te voorzien in een goede afhandeling voor de klinische interactie tussen oncolytica en antiretrovirale middelen. Patiënten die voor lymfomen behandeld worden conform de chemotherapieprotocollen ABVD, (R-)CHOP of LMBA, en die tevens cART gebruiken, ondervinden voor 32% en 40% ernstige hepatische respectievelijk beenmergtoxiciteit. Dit komt overeen met eerder gerapporteerde incidenties bij deze patiëntengroep [5-7]. De incidentie van deze ernstige toxiciteit bij HIV-negatieve patiënten is aanzienlijk lager: 8-28% [9]. Dit versterkt de hypothese dat chemotherapie in combinatie met cART vaker ernstige bijwerkingen vertoont. De gerapporteerde bijwerkingen zijn enkel gebaseerd op laboratoriumgegevens en omvatten niet klinisch waargenomen bijwerkingen: door de retrospectieve opzet van het onderzoek is het niet mogelijk gebleken neurotoxiciteit en infecties te onderzoeken. Deze bijwerkingen staan wel op de voorgrond bij het gebruik van chemotherapie, al dan niet in combinatie met cART, en rapportage daarvan is daarom essentieel. Bij 34% van de patiënten leidt toxiciteit tot een dosisreductie voor een of meer oncolytica, waarbij de dosering van de vinca-alkaloïden veruit het vaakst wordt gereduceerd (47% en 41% voor vinblastine respectievelijk vincristine). Dosisreductie van vinca-alkaloïden wordt bij HIV-positieve patiënten echter ook profylactisch toegepast om neuropathie te voorkomen, voordat de neuropathie

daadwerkelijk is waargenomen. Desondanks is het percentage dosisreductie opmerkelijk hoog te noemen. Bij 34% wordt een vervolgkuur binnen het chemotherapeutisch protocol uitgesteld. Zowel dosisreductie als kuuruitstel wordt als suboptimale therapie beschouwd, omdat HIV-positieve patiënten dezelfde intensiteit en behandeling dienen te krijgen als HIV-negatieve patiënten om dezelfde respons en overleving te bereiken [10]. Van alle patiënten stopt 38% vroegtijdig met de chemotherapie. Slechts 32% van de patiënten bereikt complete remissie, wat overeenkomt met eerder gerapporteerde onderzoeken [7]. Wel is dit percentage aanzienlijk lager dan bij HIV-negatieve patiënten, waar 67 tot 83% complete remissie wordt bereikt [9]. Deze resultaten laten zien dat het verloop en de uitkomsten van de chemotherapie bij HIV-positieve patiënten verslechteren in vergelijking met HIV-negatieve patiënten. De combinatie van cART met chemotherapie bij HIV-positieve patiënten verlengt echter wel de overlevingskans, in tegenstelling tot chemotherapie zonder cART [11, 12]. Of een farmacokinetische interactie tussen antiretrovirale middelen en oncolytica het onderliggend mechanisme is, kan niet worden geconcludeerd uit dit retrospectieve onderzoek.

PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART hebben theoretisch een tegengesteld effect op het metabolisme van de onderzochte oncolytica. PI remt CYP3A4, waardoor het risico op en de ernst van bijwerkingen van vinca-alkaloïden worden verhoogd [13]. Er is

TABEL 2

Bijwerkingen, aanpassingen in en uitkomsten van de chemotherapie in de behandeling van lymfomen in het totale cohort en bij patiënten met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART

Aantal patiënten		Totale cohort, n (%)	PI, n (%)	NNRTI, n (%)	P
Bijwerkingen		50	22	21	
Renaal	graad 1+2	5 (10)	1 (5)	4 (19)	0,14*
	graad 3+4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hepatisch	graad 1+2	14 (28)	5 (23)	5 (24)	0,99*
	graad 3+4	16 (32)	7 (32)	7 (33)	
Beenmerg	graad 1+2	20 (40)	5 (23)	12 (57)	0,065*
	graad 3+4	20 (40)	12 (55)	7 (33)	
Chemotherapie					
Dosisreductie		17 (34)	8 (36)	5 (24)	0,37*
• waarvan cyclofosfamide		3 (18)	1 (13)	1 (20)	
• waarvan doxorubicine		6 (35)	3 (38)	2 (40)	
• waarvan vinca-alkaloïde		15 (88)	7 (88)	4 (80)	
Tijd tot reductie (50% van de patiënten) (dagen)		151 [140-162]†	130 [116-145]†	164 [150-177]†	<0,01
• (R-)CHOP (dagen)		158 [152-164]†	155 [146-164]†	163 [157-170]†	0,062
• ABVD (dagen)		150 [132-168]†	55 [42-69]†	165 [149-182]†	<0,01
Kuuruitstel		17 (34)	10 (45)	5 (24)	0,14*
• tijd tot uitstel (50% van de patiënten) (dagen)		139 [129-149]†	119 [106-132]†	151 [138-164]†	
• (R-)CHOP (dagen)		154 [147-160]†	153 [144-161]†	155 [146-164]†	
• ABVD (dagen)		135 [118-152]†	51 [40-62]†	155 [139-171]†	
Discontinuering		19 (38)	9 (41)	7 (33)	0,61*
Uitkomst					0,82*
Complete remissie		16 (32)	7 (32)	7 (33)	
Persisterend lymfoom		31 (62)	14 (64)	12 (57)	
Niet bekend		3 (6)	1 (5)	2 (10)	

ABVD: doxorubicine + bleomycine + vinblastine + dacarbazine; cART: *combined antiretroviral therapy*; NNRTI: niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer; PI: proteaseremmer; (R-)CHOP: (rituximab +) cyclofosfamide + doxorubicine + vincristine + prednison.

* Chikwadaattoetst, logranktoets.

† Gemiddelde [95%-betrouwbaarheidsinterval].

echter geen verschil gevonden in opgetreden bijwerkingen tijdens de hele chemotherapie tussen patiënten met PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART, hoewel een trend waarneembaar is dat beenmergtoxiciteit vaker optreedt bij PI-gebaseerde cART. Er is geen significant verschil in toegepaste dosisreductie en kuuruitstel of het discontinueren van de chemotherapie. Bij patiënten met PI-gebaseerde cART wordt echter eerder dosisreductie en kuuruitstel toegepast dan bij NNRTI-gebaseerde cART (tabel 2). Bij vinca-alkaloïden wordt vaker dosisreductie toegepast, maar hier is geen verschil waarneembaar tussen PI-gebaseerde cART (88%), NNRTI-gebaseerde cART (80%) of gebruik van beide middelen (100%). Dosisreductie en kuuruitstel vinden veelal plaats op basis van ondervonden toxiciteit van het oncolyticum. De resultaten geven indirect aan dat deze toxiciteit eerder optreedt bij PI-gebaseerde cART dan bij NNRTI-gebaseerde cART. De resultaten suggereren dat voorzichtigheid is geboden bij PI-gebaseerde cART en het gebruik van vinca-alkaloïden.

Conclusies

Samengevat laat dit retrospectieve onderzoek een verslechtering zien van de effectiviteit en een toename van ernstige bijwerkingen van de chemotherapie bij gelijktijdige behandeling met cART. Dosisreductie van oncolytics (34%), kuuruitstel (34%) en discontinuering van de chemotherapie (38%) worden vaker waargenomen dan bij patiënten zonder cART. Hoewel dit een indirecte vergelijking betreft met uit de literatuur bekende waarnemingen, zijn de gevonden verschillen reden genoeg om hier nader onderzoek naar te doen. De verschillen zijn hoogstwaarschijnlijk het gevolg van het veelvuldig optreden van ernstige hepatische (32%) en beenmerggerelateerde (40%) bijwerkingen die wellicht cART-gerelateerd zijn. Mede hierdoor bereikt slechts 32% complete remissie, tegen 67-83% bij patiënten zonder cART.

De nadelige effecten lijken vooral op te treden bij PI-gebaseerde cART. Patiënten met PI-gebaseerde cART zullen op een eerder tijdstip dosisreductie en kuuruitstel hebben ten gevolge van

toxiciteit dan patiënten die NNRTI-gebaseerde cART gebruiken. Dit effect is voornamelijk waarneembaar bij ABVD-kuren en de vinca-alkaloïden vinblastine en vincristine; dit is te verklaren doordat PI's de detoxificatie van deze middelen remmen.

Ons retrospectieve onderzoek betreft een relatief klein patiënten-aantal met verschillende interagerende oncolytica. Een prospectief onderzoek naar de interactie van PI-gebaseerde en NNRTI-gebaseerde cART met oncolytica zal meer inzicht geven in de klinisch-farmacologische aspecten van deze interactie. Eventuele aanbevelingen ter verbetering van de bestaande chemotherapieprotocollen en de plaatsbepaling van de integraseremmers welke geen CYP-interactie vertonen zouden hieruit voort kunnen komen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van F. Sombogaard.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- 1 Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 jul 7;370(9581):59-67.
- 2 Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008 okt 10;26(29):4834-42.
- 3 Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol*. 2009 sep;21(5):445-54.
- 4 Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 okt;72(1):10-20.
- 5 Palmieri C, Treibel T, Large O, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *QJM*. 2006 dec;99(12):811-26.
- 6 Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001 jan 1;91(1):155-63.
- 7 Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer*. 2006 apr 1;106(7):1560-8.
- 8 Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.03. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2010 jun 14. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Geraadpleegd 2013 apr 4.
- 9 Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992 nov 19;327(21):1478-84.
- 10 Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr HIV Res*. 2010 mrt;8(2):141-6.
- 11 Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol*. 2006 jun;17(6):914-9.
- 12 Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 jan 3;17(1):81-7.
- 13 Yao D, Ding S, Burchell B, Wolf CR, Friedberg T. Detoxication of vinca alkaloids by human P450 CYP3A4-mediated metabolism: implications for the development of drug resistance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 jul;294(1):387-95.

Minder alcoholproblemen bij mixen met energiedranken?

Sander Borgsteede

Alcoholmisbruik is een groot probleem en specifieke zorgen bestaan over de combinatie van alcohol gemixt met coffeïne bevattende energiedranken. De gedachte is dat het stimulerende effect van coffeïne de sedatieve effecten van alcohol zou tegen gaan en zo zou leiden tot meer en langduriger alcoholconsumptie. De studies die over dit onderwerp zijn verschenen, hebben groepen met elkaar vergeleken. Dit geeft een vertekend beeld: de groep die 'alleen alcohol drinkt' zijn andere alcoholconsumenten dan de groep die 'alcohol combineert met energiedrankjes'.

De studie van De Haan e.a. werd opgezet om te onderzoeken of de alcoholconsumptie bij mensen die alcohol wel eens combineerden met energiedrank, anders was op momenten dat zij alcohol alleen dronken dan wanneer zij alcohol combineerden met energiedrank. Ruim 6000 studenten van de Universiteit Utrecht namen aan dit onderzoek deel, van wie 1239 alcohol-alleen afwisselden met alcohol en energiedranken. Binnen deze combinatiegroep werd op momenten dat alleen alcohol gebruikt werd meer gedronken dan

op momenten dat alcohol gecombineerd werd met energiedranken: gemiddeld 6,0 versus 5,4 glazen op een dag, waarvan de studenten 1,9 versus 0,5 dagen dronken waren in de onderzoeksperiode van 30 dagen. Ook werden er bij combinatiegebruik minder negatieve consequenties gezien van alcoholgebruik (onverantwoorde risico's, ongelukken).

De auteurs kunnen niet verklaren waarom er minder gedronken wordt bij combinatie met energiedranken. Mogelijk speelt de prijs van de drankjes hierbij een rol (mixdrankjes zijn duurder). Deze studie werd overigens mogelijk gemaakt door Red Bull.

de Haan L, de Haan HA, van der Palen J, Olivier B, Verster JC. Effects of consuming alcohol mixed with energy drinks versus consuming alcohol only on overall alcohol consumption and negative alcohol-related consequences. *Int J Gen Med*. 2012;5:953-60.

Borgsteede S. Minder alcoholproblemen bij mixen met energiedranken? *PW Wetenschappelijk Platform*. 2013;7:e1311.