

Associatie tussen antidepressivagebruik en glucosedisregulatie: bewijs op basis van bijwerkingenmelding

H.J. Derijks^{ab*}, R.H.B. Meyboom^{ac}, E.R. Heerdink^a, G.H.P. de Koning^{ad}, R. Janknegt^b, M. Lindquist^c en A.C.G. Egberts^{ae}

^a Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

^b Afdeling Klinische Farmacie, Maastrichtziekenhuis Sittard.

^c The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Zweden.

^d Kring Apotheek, 's-Hertogenbosch.

^e Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: j.derijks@orbisconcern.nl; h.j.derijks@uu.nl.

Kernpunten

- De associatie tussen het gebruik van antidepressiva en hypoglykemie is het sterkst bij antidepressiva met overeenkomstige receptor-bindingsaffiniteit voor de serotonineheropnamepomp.
- De associatie tussen het gebruik van antidepressiva en hyperglykemie is het sterkst bij antidepressiva met overeenkomstige receptor-bindingsaffiniteit voor de norepinefrineheropnamepomp, de H₁-receptor en de 5HT_{2C}-receptor.
- Het is van belang dat patiënten met diabetes mellitus beseffen dat antidepressiva de glucoseregulatie in twee richtingen kunnen verstoren en hyper- en hypoglykemieën kunnen uitlokken of versterken.

Psychotropica kunnen de glucoseregulatie verstoren. Het is bekend dat (atypische) antipsychotica hyperglykemie, diabetes mellitus type 2 en andere metabole bijwerkingen kunnen veroorzaken [1]. Ook antidepressiva zijn in de literatuur in verband gebracht met het verstoren van de glucosehomeostase; dat zowel hyper- als hypoglykemieën voorkomen is incidenteel gerapporteerd [2-4]. Bewijsvoering ontbreekt grotendeels en is voornamelijk gebaseerd op individuele casuïstiek en kortetermijn-onderzoeken met kleine groepen patiënten.

De prevalentie van depressie bij patiënten met diabetes mellitus is ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten zonder diabetes mellitus [5]. Recent is hierop in het RIVM-rapport *Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel* de aandacht voor de Nederlandse situatie gevestigd. Depressieve patiënten met diabetes mellitus zullen vaak behandeld worden met antidepressiva. Maar wanneer antidepressiva de glucosehomeostase verstoren, kan deze behandeling een beperkende factor zijn in de nauwgezette zelfregulatie van glucosespiegels. Deze regulatie is juist essentieel voor de preventie van microvasculaire en mogelijk ook macrovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes mellitus type 2 [6-9]. Praktijkonderzoek naar de mate van antidepressivagerelateerde glucosedysregulatie en

Abstract

The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports

Objective

Depression is common in patients with diabetes, and the use of antidepressants may impair glycaemic control. We assessed the association between antidepressant use and hyperglycaemia and hypoglycaemia.

Design and methods

Based on spontaneous reports listed in the World Health Organization Adverse Drug Reaction Database, a case-control study was conducted. The study base consisted of all adverse drug reactions ascribed to antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines between 1969 and 2005. Cases were defined as reported adverse drug reactions classified as hyper- or hypoglycaemia and separated in different study populations. All other reports were considered as controls. Exposure to antidepressants was the primary determinant investigated. Benzodiazepines and antipsychotics were chosen as reference groups. Potential confounding factors – age, gender, use of antidiabetic medication, use of hyper- or hypoglycaemia-inducing comedication and reporting year – were determined on the index date. Multivariate logistic regression was used to evaluate the strength of the association, which was expressed as reporting odds ratios (RORs) with 95% confidence intervals (CI95).

Results

Overall, the use of antidepressants was associated with hyperglycaemia [ROR 1.52 (CI95: 1.20-1.93)] and of hypoglycaemia [ROR 1.84 (CI95: 1.40-2.42)]. The association with hyperglycaemia was most pronounced for antidepressants with affinity for the serotonin 5HT_{2C} receptor, histamine H₁ receptor and norepinephrine reuptake transporter. The association with hypoglycaemia was most pronounced for antidepressants with affinity for the serotonin reuptake transporter.

Conclusion

The results of this study strengthen the findings in individual case reports that the use of antidepressants is associated with disturbances in glucose homeostasis.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(2):22-27

Dit artikel is een samenvatting van: Derijks HJ, Meyboom RHB, Heerdink ER, de Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, Egberts ACG. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5):531-8.

achterliggende mechanismen ontbreekt en is daarom noodzakelijk. Het doel van deze studie is de associatie onderzoeken tussen antidepressivagebruik en hyper- en hypoglykemieën op basis van meldingen van vermoede bijwerkingen in de database van de Wereldgezondheidsorganisatie. Ook is onderzocht of deze verstoringen in de glucosehomeostase te verklaren zijn op basis van de wijze waarop antidepressiva aangrijpen op verschillende transporters en receptoren.

Methoden

Omgeving en populatie

Dit onderzoek is uitgevoerd met de database van het World Health Organization Uppsala Monitoring Center (WHO UMC). Deze database bevat 3,7 miljoen meldingen van (vermoedelijke) geneesmiddelenbijwerkingen door professionals en – sinds kort – patiënten uit 82 landen over de periode van 1969 tot heden.

De associatie tussen het gebruik van antidepressiva en hyper- en hypoglykemieën is onderzocht met een geneste case–controloperzet. Het basiscohort bestaat uit alle meldingen van bijwerkingen van antidepressiva, benzodiazepinen en antipsychotica in de periode van januari 1969 t/m januari 2005. De inclusiecriteria waren:

- een leeftijd van 18 jaar of ouder;
- bekendheid met het geslacht van de patiënt.

Meldingen van hyper- en hypoglykemieën (de cases) zijn opgedeeld in twee aparte studiepopulaties. Alle andere meldingen zijn aangemerkt als controles.

Blootstelling en confounders

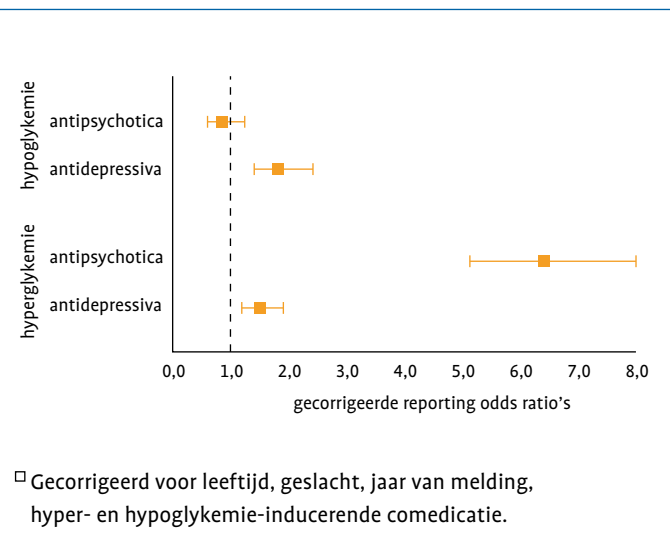
Blootstelling is gedefinieerd als het gebruik van een antidepressivum. Antidepressiva zijn opgedeeld in vier clusters op basis van bindingsaffiniteiten voor zes aangrijpingspunten om te ontrafelen of de hyper- en de hypoglykemieën te verklaren zijn op basis van de farmacologische eigenschappen van antidepressiva. Deze aangrijpingspunten waren:

- de serotonineheropnamepomp (5HT-heropnamepomp);
- de norepinefrineheropnamepomp (NE-heropnamepomp);
- de muscarine₃-receptor (M₃-receptor);
- de histamine₁-receptor (H₁-receptor);
- de α_1 -receptor;
- de serotonine_{2c}-receptor (5HT_{2c}-receptor).

Dit model is elders uitgebreid beschreven [10]. Benzodiazepinen zijn gekozen als negatieve vergelijkingsgroep omdat benzodiazepinen behoren tot de psychotropica maar niet in verband zijn gebracht met hyper- of hypoglykemie. Antipsychotica zijn gebruikt als positieve vergelijkingsgroep voor hyperglykemieën en negatieve vergelijkingsgroep voor hypoglykemieën omdat antipsychotica geassocieerd zijn met hyperglykemie maar niet met hypoglykemie. De volgende covariaten werden bestudeerd om te corrigeren voor

Figuur 1

Risico op hyper- en hypoglykemie bij gebruik van antidepressiva en antipsychotica



potentiële confounding: leeftijd, geslacht, gebruik van diabetes-medicatie, gebruik van hyper- en hypoglykemie-inducerende comedicatie en het jaar van de melding.

Gegevensanalyse

Voor de verwerking van basiskarakteristieken is voor continue variabelen gebruikgemaakt van de Student-t-test. Voor categorale variabelen is gebruikgemaakt van niet-conditionele logistische regressie. Significante verschillen zijn uitgedrukt in een p-waarde. Met niet-conditionele logistische regressie is een schatting gemaakt van het relatieve risico op hyper- en hypoglykemie tijdens antidepressivagebruik. De schatting van dit risico is uitgedrukt als de reporting odds ratio (ROR) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) en gecorrigeerd voor confounding.

Resultaten

Hyperglykemie

Het basiscohort bestond uit 192.292 meldingen van bijwerkingen. 1953 meldingen (1,02%) zijn geïdentificeerd als cases en 190.338 meldingen (98,98%) als controles. Tabel 1 geeft de patiëntenkarakteristieken weer. Figuur 1 geeft het risico op hyperglykemie bij antidepressivagebruik weer. Antidepressivagebruik was geassocieerd met hyperglykemie [ROR_{cor} 1,52 (BI95 1,20-1,93)]. Antipsychotica waren geassocieerd met een meer dan zesmaal zo hoog risico op hyperglykemie [ROR_{cor} 6,40 (BI95 5,11-7,99)].

Tabel 1

Patiëntenkenmerken van de onderzoekspopulatie hyperglykemieën

Risicofactor	Cases (hyperglykemie) (n = 1953)		Controles (geen hyperglykemie) (n = 190.339)		p-waarde
Gemiddelde leeftijd (jaren)	45,1		47,3		p <0,05
Leeftijdscategorie					
• 18-35 jaar	568	(29,1%)	57.220	(30,1%)	referentie
• 36-55 jaar	958	(49,1%)	75.546	(39,7%)	p <0,05
• >55 jaar	427	(21,9%)	57.573	(30,2%)	p <0,05
Geslacht					
• man	1138	(58,3%)	76.024	(39,9%)	referentie
• vrouw	815	(41,7%)	114.315	(60,1%)	p < 0,05
Diabetische comedicaatie					
• geen	1648	(84,4%)	187.674	(98,6%)	referentie
• insuline	150	(7,7%)	923	(0,5%)	p <0,05
• orale antidiabetica	131	(6,7%)	1647	(0,9%)	p <0,05
• orale antidiabetica + insuline	24	(1,2%)	95	(0,0%)	p <0,05
Hyper- of hypoglykemie inducerende comedicaatie					
• nee	1610	(82,4%)	150.112	(78,9%)	referentie
• ja	343	(17,6%)	40.227	(21,1%)	p <0,05
Jaar van melden					
• 1968-1990	92	(4,7%)	36.644	(19,3%)	referentie
• 1991-2000	713	(36,5%)	102.266	(53,7%)	p <0,05
• 2001-2005	1148	(58,8%)	51.429	(27,0%)	p <0,05

Figuur 2 geeft het risico op hyperglykemie weer van verschillende groepen antidepressiva ingedeeld op basis van receptorbindings-profielen. De associatie tussen antidepressivagebruik en hyperglykemie was het sterkst bij cluster-2-antidepressiva [ROR_{cor} 1,91 (BI95 1,30-2,81)] en cluster-3-antidepressiva [ROR_{cor} 1,93 (BI95 1,32-2,83)] met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de NE-heropnamepomp, de H_1 -receptor en de $5HT_{2C}$ -receptor (rood omkaderd).

Hypoglykemie

Het basiscohort bestond uit 190.864 meldingen van bijwerkingen. 525 meldingen (0,28%) zijn geïdentificeerd als cases en 190.339 meldingen (99,72%) als controles. **Tabel 2** geeft de patiëntenkenmerken weer. **Figuur 1** geeft het risico op hypoglykemie bij antidepressivagebruik weer. Antidepressivagebruik was geassocieerd met hypoglykemie [ROR_{cor} 1,84 (BI95 1,04-2,42)]. Antipsychotica waren niet geassocieerd met een hoger risico op hypoglykemie.

Figuur 2 geeft het risico op hypoglykemie weer van verschillende groepen antidepressiva ingedeeld op basis van receptorbindings-profielen. De associatie tussen antidepressivagebruik en hypoglykemie was het sterkst bij cluster-1-antidepressiva [ROR_{cor} 2,00 (BI95 1,51-2,65)] en cluster-3-antidepressiva [ROR_{cor} 2,19 (BI95 1,44-3,33)] met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de $5HT$ -heropnamepomp (groen omkaderd).

Beschouwing

Antidepressivagebruik was geassocieerd met zowel hyper- als hypoglykemie. De associatie tussen antidepressivagebruik en

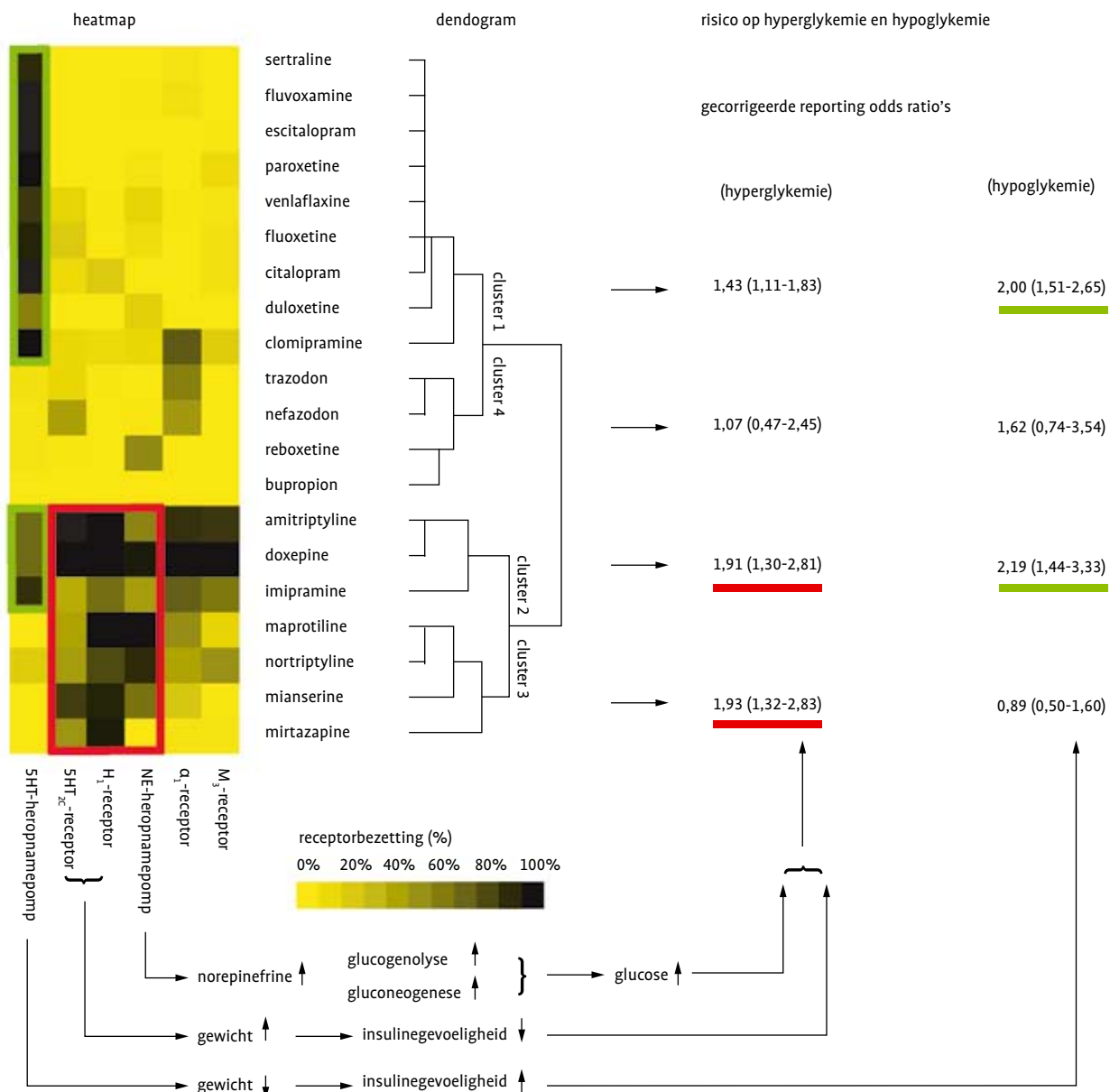
hyperglykemie was het sterkst bij antidepressiva met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de NE-heropnamepomp, de H_1 -receptor en de $5HT_{2C}$ -receptor (cluster-2- en cluster-3-antidepressiva). De associatie tussen antidepressivagebruik en hypoglykemie was het sterkst bij antidepressiva met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de $5HT$ -heropnamepomp (cluster-1- en cluster-3-antidepressiva).

Hyperglykemie is het primaire symptoom van diabetes mellitus en het gevolg van een absoluut of relatief insulinetekort. Drie studies lieten zien dat imipramine (cluster-2-antidepressivum) en nortriptyline en mirtazapine (cluster-3-antidepressiva) in een periode van twee tot drie maanden de body mass index en de glucosespiegels konden verhogen (hetgeen een risicofactor is voor het ontwikkelen van insulineresistentie) en de insulinesecretie konden verlagen [11-13]. Deze resultaten stemmen overeen met de resultaten van dit onderzoek dat cluster-2- en cluster-3-antidepressiva het sterkst geassocieerd zijn met hyperglykemie.

Hypoglykemieën bij patiënten met diabetes mellitus zijn vaak het gevolg van een disbalans tussen een absoluut of relatief insulineoverschot en een gestoorde glucosetegenregulatie. Uit een aantal studies met fluoxetine (cluster-1-antidepressivum) en fenfluramine bleek dat deze middelen over een periode variërend van 1 tot 24 weken de insulinegevoeligheid konden vergroten (hetgeen een relatief insulineoverschot kan veroorzaken) [14-18]. In een longitudinale studie waarin de insulinebehoefte onder diabetes is gemeten voor, tijdens en na gebruik van antidepressiva, is een trend gevonden waarbij serotonerge middelen een insulinesparend effect

Figuur 2

Risico op hyper- en hypoglykemie gekoppeld aan receptorbindingsprofielen van verschillende antidepressiva



Hypothese over het mechanisme

Heatmap: Van twintig antidepressiva is voor zes farmacologische aangrijpingspunten de receptorbezetting uitgerekend op basis van de bindingsconstante en de vrije plasmaconcentratie. De receptorbezetting is een percentage tussen 0 (geel) en 100 (zwart). Een rij in de heatmap kan geïnterpreteerd worden als een 'farmacologische barcode' voor een antidepressivum.

Dendrogram: Het dendrogram is een boomstructuur waarin de verwantschap tussen antidepressiva is weergegeven op basis van farmacologische eigenschappen. Deze boomstructuur wordt gegenereerd met de hiërarchische clusteranalyse, een statistische techniek om een groep onderzoeksobjecten (in casu: antidepressiva) te classificeren op basis van overeenkomstige kenmerken (in casu: affiniteit voor verschillende farmacologische aangrijpingspunten). De lengte van de verticale lijn tussen een paar geneesmiddelen is omgekeerd evenredig aan de homologie tussen dit paar geneesmiddelen. Er zijn vier clusters antidepressiva met overeenkomstige bindingsprofielen te onderscheiden.

Risico op hyper- en hypoglykemie: Het risico op hyperglykemie is het grootst voor antidepressiva uit cluster 2 en cluster 3 met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de NE-heropnamepomp, de H₁-receptor en de 5HT_{2c}-receptor (rood omkaderd). Het risico op hypoglykemie is het grootst voor antidepressiva uit cluster 1 en cluster 3 met overeenkomstige receptorbindingsaffiniteit voor de 5HT-heropnamepomp (groen omkaderd).

5HT: serotonine, NE: norepinefrine, M₃-receptor: muscarine₃-receptor, H₁-receptor: histamine₁-receptor, 5HT_{2c}-receptor: serotonine_{2c}-receptor.

Tabel 2

Patiëntenkenmerken van de onderzoekspopulatie hypoglykemieën

Risicofactor	Cases (hypoglykemie) (n = 525)		Controles (geen hypoglykemie) (n = 190.339)		p-waarde
Gemiddelde leeftijd (jaren)	50,9		47,3		p <0,05
Leeftijdscategorie					
• 18-35 jaar	115	(21,9%)	57.220	(30,1%)	referentie
• 36-55 jaar	216	(41,1%)	75.546	(39,7%)	p <0,05
• >55 jaar	194	(37,0%)	57.573	(30,2%)	p <0,05
Geslacht					
• man	207	(39,4%)	76.024	(39,9%)	referentie
• vrouw	318	(60,6%)	114.315	(60,1%)	p >0,05
Diabetische comedicaatie					
• geen	336	(64,0%)	187.674	(98,6%)	referentie
• insuline	128	(24,4%)	923	(0,5%)	p <0,05
• orale antidiabetica	50	(9,5%)	1647	(0,9%)	p <0,05
• orale antidiabetica + insuline	11	(2,1%)	95	(0,0%)	p <0,05
Hyper- of hypoglykemie inducerende comedicaatie					
• nee	378	(72,0%)	150.112	(78,9%)	referentie
• ja	147	(28,0%)	40.227	(21,1%)	p <0,05
Jaar van melden					
• 1968-1990	69	(13,1%)	36.644	(19,3%)	referentie
• 1991-2000	296	(56,4%)	102.266	(53,7%)	p <0,05
• 2001-2005	160	(30,5%)	51.429	(27,0%)	p <0,05

hadden [19]. De resultaten uit deze onderzoeken stemmen overeen met de resultaten van dit onderzoek, dat cluster-1- en cluster-3-antidepressiva (middelen die aangrijpen op de 5HT-heropname-pomp) het sterkst geassocieerd zijn met hypoglykemie. Eenzelfde niet-significant verband werd gevonden in een case-controlstudie waarbij de associatie tussen antidepressivagebruik en gehospitaliseerde hypoglykemieën onderzocht is [20].

Hypothesen over het mechanisme achter antidepressiva-geïnduceerde hyper- en hypoglykemieën zijn uitgewerkt in figuur 2.

Dit onderzoek heeft een aantal beperkingen. Confounding by indication is niet uit te sluiten. Informatie over de indicatie (depressie) en de ernst ervan was niet beschikbaar. Daarom kan niet met zekerheid gesteld worden dat de hyper- en hypoglykemieën het gevolg zijn van een farmacologisch effect van antidepressiva danwel van de onderliggende depressie. Op de tweede plaats was de uitkomstmaat in dit onderzoek 'een gerapporteerde hyper- of hypoglykemie'. Deze uitkomstmaat omvat waarschijnlijk slechts het topje van de ijsberg van alle hyper- en hypoglykemieën. De meeste hyper- en hypoglykemieën coupeert de patiënt zelf met insuline respectievelijk glucagon. Andere onderzoeken zijn nodig om meer verrijnd naar veranderingen in de glucosehomeostase als gevolg van antidepressivagebruik te kijken.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat de associatie tussen antidepressivagebruik en hyper- en hypoglykemie is onderzocht in een grote populatie en gebaseerd is op meldingen van bijwerkingen in de klinische praktijk. Onze bevindingen ondersteunen eerdere aanwijzingen dat antidepressiva de glucosehomeostase kunnen

beïnvloeden en hyper- en hypoglykemieën kunnen uitlokken.

Daarnaast zijn we in staat geweest op basis van farmacologische profielen een onderscheid te maken tussen antidepressiva die sterker geassocieerd zijn met hyperglykemieën danwel met hypoglykemieën.

Het is van belang dat patiënten met diabetes mellitus zich ervan bewust zijn dat antidepressiva de glucoseregulatie in twee richtingen kunnen verstoren en hyper- en hypoglykemieën kunnen uitlokken of versterken. Een follow-up-onderzoek is gewenst om de associaties die we gevonden hebben te bevestigen.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van H.J. Derijks.

LITERATUUR

1. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, et al. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):328-35.
2. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995;56(4):128-36.
3. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(1):157-68.
4. Derijks HJ, De Koning FH, Meyboom RH, et al. Impaired glucose homeostasis after imipramine intake in a diabetic patient. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):621-3.
5. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of

- long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
- 7 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- 8 UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- 9 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- 10 Derijks HJ, Heerdink ER, de Koning GH, et al. Visualizing pharmacological activities of antidepressant: a novel approach. *Open Pharmacol J* 2008;2:54-62.
- 11 Moosa MY, Panz VR, Jeenah FY, et al. African women with depression: the effect of imipramine and fluoxetine on body mass index and leptin secretion. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(6):549-52.
- 12 Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59(3):241-50.
- 13 Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006;67(3):421-4.
- 14 Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, et al. Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and in obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(2):79-85.
- 15 Araya V, Contreras P, Aguirre C, et al. The effect of fluoxetine on insulin resistance in non diabetic obese patients. *Rev Med Chil* 1995;123(8):943-7.
- 16 Scheen AJ, Paolisso G, Salvatore T, et al. Improvement of insulin-induced glucose disposal in obese patients with NIDDM after 1-wk treatment with d-fenfluramine. *Diabetes Care* 1991;14(4):325-32.
- 17 Gray DS, Fujioka K, Devine W. Fluoxetine in the treatment of the obese diabetic. *Int J Obesity* 1992;16(2):79-85.
- 18 Pestell RG, Crock PA, Ward GM. Fenfluramine increases action in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1989;12:252-8.
- 19 Knol MJ, Derijks HJ, Geerlings MI, et al. Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(6):577-86.
- 20 Derijks HJ, Heerdink ER, de Koning FH, et al. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(4):336-44.

Effect van samenstelling, ruimtelijke structuur en immunisatieroute op de werkzaamheid van influenzavaccins

Suzanne Vink-Hermeling

De meeste influenzavaccins worden momenteel nog gemaakt in eieren. De grote nadelen van vaccinproductie in eieren is de plotseling stijgende vraag naar eieren tijdens een pandemie, de gelimiteerde productiecapaciteit en de verschillen in vaccinopbrengst. Verder is bekend dat deze vaccins bij mensen allergische reacties tegen eiwitverontreinigingen kunnen opwekken. Verschillende bedrijven proberen deze nadelen te omzeilen door gebruik te maken van zoogdiercellijnen voor de productie van vaccins. Om de verschillende types vaccins te vergelijken, kan het beste gekeken worden naar vaccins die gemaakt worden uit één batch. In deze studie keken de auteurs naar vier verschillende soorten vaccins geprepareerd uit dezelfde antigeenbatch: hele geïnactiveerde virussen, split-, subunit- en virosoomvaccins. De effectiviteit werd bepaald na intranasale en intramusculaire toediening in muizen. De intramusculaire route bleek een hogere humorale respons op te leveren dan de intranasale toediening. Bovendien bood de intramus-

culaire toediening bescherming met alle types vaccins. Na intranasale toediening leverden alleen de hele virussen en de splitvaccins detecteerbare IgG-titers op en slechts gedeeltelijke bescherming. De verschillen tussen de split- en de helevirusvaccins die dezelfde samenstelling hebben, zijn waarschijnlijk gerelateerd aan hun karakteristieke ruimtelijke organisatie. De conclusie is dat de verschillen in immuunrespons tussen de vier typen influenzavaccins goed verklaard kunnen worden door zowel de samenstelling als de structuur van deze vaccinformuleringen.

Hagenaars N, Mastrobattista E, Glansbeek H, Heldens J, van den Bosch H, Schijns V, Betbeder D, Vromans H, Jiskoot W. Head-to-head comparison of four nonadjuvanted inactivated cell culture-derived influenza vaccines: Effect of composition, spatial organization and immunization route on the immunogenicity in a murine challenge model. *Vaccine* 9 oktober 2008 [Epub ahead of print].