



Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinaties

rapportage influenzaseizoen
2018-2019

bijwerkingen
centrumlareb

Inhoud

1 Inleiding	3
2 Meldingen	5
3 Lareb Intensive Monitoring (LIM)	8
4 Beschouwing	9
Referenties	10
Bijlagen	11

1 Inleiding

In het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) worden influenzavaccinaties aangeboden aan personen met een verhoogde kans op complicaties bij infectie met het influenzavirus. De kans op complicaties wordt ingeschat op basis van de leeftijd en eventueel aanwezige comorbiditeiten en/of medische behandelingen die personen (hebben) ondergaan. Jaarlijks worden ruim drie miljoen mensen gevaccineerd, meestal via de huisartspraktijk. In het seizoen 2018/2019 waren diverse trivalente, geïnactiveerde influenzavirusvaccins beschikbaar. Binnen het NPG werd gebruik gemaakt van de influenzavaccins Inluvac® en Vaxigrip®. Daarnaast was op het einde van de campagne door schaarste van de vaccins ook Inluvac tetra® (quadrivalent vaccin) beschikbaar. Personen die werkzaam zijn in de zorg en hierbij intensief patiëntencontact hebben, krijgen ook de optie zich te laten vaccineren tegen influenza. Deze vaccinaties vinden niet plaats in het kader van het NPG. Naast Inluvac® en Vaxigrip® worden hier ook andere vaccins gegeven. Deze meldingen worden ook in dit overzichtsrapport meegenomen.

Veiligheidsbewaking

Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect, het opwekken van een adequate immuunrespons (afweerreactie), ook ongewenste verschijnselen optreden. Het is belangrijk dat de veiligheid van vaccins en de bijwerkingen die na vaccinatie optreden goed bewaakt worden en dat indien nodig, tijdig actie wordt ondernomen.

De veiligheidsbewaking van vaccins is de taak van Bijwerkingencentrum Lareb. In het laatste kwartaal van 2018 zijn de vaccinaties met een influenzavaccin 2018/2019 toegediend. Dit rapport geeft een overzicht van de spontane meldingen van vermoede bijwerkingen die zijn ontvangen na vaccinatie met een influenzavaccin 2018/2019 in de periode van 1 oktober 2018 tot 15 mei 2019. Daarnaast nam een groep gevaccineerden (in de huisartspraktijk) deel aan Lareb Intensive Monitoring (LIM). Deze groep kreeg tot 4 weken na de vaccinatie 3 online vragenlijsten toegestuurd. Met behulp van deze vragenlijsten werd naar eventuele bijwerkingen van het influenzavaccin gevraagd en het beloop ervan. De gerapporteerde vermoede bijwerkingen van deze groep worden ook in dit rapport weergegeven.

In de meldingen die Bijwerkingencentrum Lareb ontvangt, gaat het om het vermoeden van de melder dat de opgetreden klacht een bijwerking van de vaccinatie of het toegediende vaccin is. De gemelde bijwerkingen in dit rapport vallen daarmee onder de internationale definitie van een Adverse Event Following Immunisation (AEFI): een ongewenste gebeurtenis die optreedt na vaccinatie, waarbij er niet per se sprake is van een oorzakelijk verband met het gegeven vaccin [1].

Werkwijze Lareb

Elke spontane melding wordt individueel beoordeeld. Tijdens de beoordeling van meldingen kan Bijwerkingencentrum Lareb een beroep doen op de expertise van de leden van de Klinische Advies Raad (KAR) en in het bijzonder de vaccincommissie van deze adviesraad. De KAR bestaat uit medisch specialisten werkzaam in de praktijk. Opvallende meldingen,

trends en patronen worden binnen Lareb wekelijks besproken. Tijdens dit overleg wordt besloten welke vermoede bijwerkingen nader geanalyseerd worden. Hierbij kan het gaan om nieuwe (onbekende) bijwerkingen, een nieuw aspect van een bekende bijwerking of een toename in het aantal meldingen van bepaalde bijwerkingen.

Het patroon van gemelde bijwerkingen wordt vergeleken met dat van bijwerkingen van de afgelopen jaren. Ook het vaker voorkomen van een bijwerking of een afwijkend patroon van optreden, kan een reden zijn voor nadere analyse.

Naar aanleiding van de resultaten van een analyse kan een zogenaamde signalering tot stand komen over een bijwerking. Deze signaleringen worden gerapporteerd aan de autoriteiten die belast zijn met de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma en de registratie van de vaccins die in Nederland worden gebruikt: het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) en het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen).

2 Meldingen

In de periode van 1 oktober 2018 tot 15 mei 2019 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 491 spontane meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met een influenzavaccin 2018/2019. In het vorige griepseizoen ontving Lareb 230 spontane meldingen. Er is dus sprake van meer dan een verdubbeling van het aantal meldingen.

Vaccins

Per griepseizoen zijn er meerdere vaccins in omloop. Veruit de meeste personen worden bij de huisarts gevaccineerd. De campagne van de huisarts valt onder het NPG en wordt bevoorrad door het RIVM met de voor dit programma ter beschikking gestelde vaccins. Dit jaar zijn dit de influenzavaccins: Influvac® 2018/2019, Vaxigrip® 2018/2019 en Influvac tetra® 2018/2019. Deze zijn met een verhouding van respectievelijk ongeveer 60% en 40% en minder dan 1% verdeeld onder de Nederlandse huisartsenpraktijken [3].

Naast het NPG worden door bedrijfsgeneeskundige diensten influenzavaccinaties aangeboden aan personen met intensief patiëntencontact. Deze vaccins worden via apotheek en groothandel ingekocht en niet door het RIVM geleverd. Bij meldingen uit deze categorie kunnen naast Influvac (tetra)® en Vaxigrip® ook andere vaccins zijn gebruikt, waaronder Agrippal®, Xanaflu®, Vacciflu®, Batrevac®, Afluria® of Fluarix®.

Tabel 1 Aantal meldingen per vaccin

Vaccin	Aantal meldingen	Waarvan ernstig
Influvac® 2018/2019	182	3
Vaxigrip® 2018/2019	71	2
Influvac® of Vaxigrip® 2018/2019	100	1
Influvac® of Vaxigrip® of Influvac tetra® 2018/2019	2	
Vaccin onbekend	136	4
Totaal	491	10

In de bovenstaande tabel is weergegeven hoeveel meldingen er zijn gedaan op Influvac (tetra)® 2018/2019 en Vaxigrip® 2018/2019. Wanneer in de initiële melding niet duidelijk was welk vaccin gegeven is, werd op basis van de ingevoerde praktijkgegevens van de huisarts achterhaald over welke batches de desbetreffende praktijk beschikte. Op basis van de batchgegevens kon bepaald worden of het Influvac (tetra)® of Vaxigrip® betrof. In tabel 1 is te zien dat het in 102 meldingen onduidelijk is of Influvac (tetra)® of Vaxigrip® gegeven is. In deze 102 meldingen beschikte de praktijk waarin het vaccin gegeven is namelijk over alle vaccins die beschikbaar zijn binnen het vaccinatieprogramma. In 136 meldingen is het door het ontbreken van gegevens onbekend welk type influenzavaccin is toegediend.

Melders

91% (n=447) van de meldingen is afkomstig van patiënten en 9% (n=44) is afkomstig van gezondheidszorgmedewerkers. In het seizoen 2017/2018 waren deze percentages respectievelijk 88.7% (n=204) en 11.3% (n=26) [5].

Gemelde bijwerkingen

Eén melding kan meerdere AEFIs bevatten. In totaal werden in de campagne 2018/2019, 2.074 AEFIs gerapporteerd. Dit komt uit op een gemiddelde van 4,2 AEFIs per melding.

Net als in voorgaande jaren [5,6] hebben de meeste meldingen betrekking op een injectieplaatsreactie zoals zwelling (n=208), roodheid (n=197) en pijn (n=185). In 205 gevallen werden deze klachten geduid als een ontstekingsreactie op de injectieplaats. Verder werden hoofdpijn (n=95), koorts (n=80) en vermoeidheid (n=65) frequent gerapporteerd. Een overzicht van de gemelde AEFIs staat weergegeven in Bijlage 1.

Zowel de meldingen van vermoedens van onbekende bijwerkingen als de meldingen van vermoedens van bekende bijwerkingen, vormden geen aanleiding voor signaleringen.

Ernstige meldingen

Van de 491 meldingen waren er 10 (2,2%) ernstig volgens de criteria van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): het internationaal samenwerkingsverband van autoriteiten, fabrikanten en de WHO rondom vaccinaties [4]. Het percentage ernstige meldingen in het influenzaseizoen van 2017/2018 betrof 1,7% (n=4) [6].

Tabel 2 toont op basis van welke criteria de 10 meldingen geduid zijn als 'ernstig'. In een melding die als ernstig is geduid, kunnen meerdere bijwerkingen gemeld zijn. De ernst wordt aangegeven op het niveau van de melding. Een melding kan dus zowel een ernstige als een niet ernstige bijwerking omvatten die zijn opgetreden bij dezelfde persoon. Ook kan een melding voldoen aan meerdere CIOMS-criteria, bijvoorbeeld (verlenging van) een ziekenhuisopname en een levensbedreigende situatie.

Tabel 2 Criteria voor ernst in 10 serious meldingen

criterium	Aantal meldingen
Overlijden	1
levensbedreigende situatie	2
(verlenging van) ziekenhuisopname	5
invaliditeit/blijvende arbeidsongeschiktheid	1
overige ernstige aandoeningen of klachten	3

Zoals te zien in de bovenstaande tabel, werd eenmaal melding gedaan van een overlijden na influenzavaccinatie.

De patiënt overleed ten gevolge van acute hartdood. Het overlijden werd door de melder gerapporteerd als natuurlijke dood. Een relatie met de vaccinatie werd onwaarschijnlijk geacht gezien onderliggende aandoeningen.

Tweemaal was er sprake van een levensbedreigende situatie. Eenmaal betrof het een acute allergische reactie, die binnen enkele minuten na de vaccinatie optrad. Er werd behandeld met een antihistaminicum, maar er was geen ziekenhuisopname nodig. De andere melding betrof een acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), waarbij de patiënt opgenomen werd in het ziekenhuis. Bij deze melding was de tijd tussen vaccinatie en start van de klachten erg kort, daardoor wordt een verband met vaccinatie minder waarschijnlijk geacht. De overige meldingen van ziekenhuisopname betroffen: pijn op de borst, algemene plotselinge ziekte met woordvindstoornis (ondanks verschillende onderzoeken werd geen oorzaak gevonden), vermoeden van myositis (lokaal) en auto-immuun necrotiserende myositis met rhabdomyolyse. Bij deze meldingen was gezien de tijd tussen vaccinatie en de start van de klachten een verband met vaccinatie mogelijk, er waren echter meestal ook andere oorzaken die een relatie met de vaccinatie minder aannemelijk maakten.

Er waren twee meldingen waarbij klachten door de melder beoordeeld zijn als 'ernstig' zonder dat er sprake was van overlijden, een levensbedreigende situatie, (verlenging van) ziekenhuisopname of invaliditeit/blijvende arbeidsongeschiktheid. In deze meldingen was er sprake van neuralgische amyotrofie en angio-oedeem na influenzavaccinatie.

De ernstige meldingen gaven geen aanleiding voor nadere analyses.

Analyses en Publicaties

In het influenzaseizoen 2018/2019 is een analyse uitgevoerd naar de associatie tussen influenzavaccinatie en vertigo (draaiduizeligheid) en andere klachten van het evenwichtsorgaan. Het aantal meldingen, het aantal gerapporteerde bijwerkingen in LIM, de inhoud en kwaliteit van de meldingen, de aanwezigheid van mogelijke andere oorzaken als verklaring voor de klachten en de beschikbare medische literatuur, gaven onvoldoende aanleiding tot een signalering.

Begin 2019 verscheen een artikel over bijwerkingen van influenzavaccinatie in het Pharmaceutisch Weekblad. In dit artikel worden de verschillen en overeenkomsten tussen meldingen via het spontane meldsysteem en meldingen via Lareb Intensive Monitoring beschreven [7].

3 Lareb Intensive Monitoring (LIM)

LIM is een onderzoek waarbij gebruikers van geneesmiddelen of vaccins gevraagd wordt naar hun ervaringen met een geneesmiddel of vaccin. Sinds 2013 worden patiënten die gevaccineerd zijn met een influenzavaccin, gevraagd deel te nemen aan dit online onderzoek.

Patiënten worden door hun huisarts uitgenodigd voor deelname en krijgen na aanmelding driemaal een uitnodiging om een vragenlijst in te vullen. In deze vragenlijst wordt gevraagd naar de indicatie voor de vaccinatie, de relevante medische voorgeschiedenis en medicijngebruik. Ook kunnen patiënten eventuele bijwerkingen rapporteren, waarna het beloop van de bijwerking en de belasting van de bijwerking op de patiënt wordt uitgevraagd.

Met de informatie die via dit onderzoek wordt verkregen, wordt meer kennis gegenereerd over het optreden van bijwerkingen, de aard van de klachten, het beloop, mogelijke risicofactoren, behandeling en de impact van bijwerkingen op het dagelijks leven.

In het influenzaseizoen 2018/2019 werden patiënten die eerder meededen opnieuw uitgenodigd om mee te doen met de monitor. Daarnaast hebben 39 huisartspraktijken patiënten uitgenodigd deel te nemen aan LIM. In totaal meldden 383 patiënten zich aan voor deelname. Hiervan vulden 302 de eerste vragenlijst in, waarin onder andere de huisartsgegevens werden nagevraagd. 201 patiënten waren afkomstig uit 28 deelnemende praktijken. Uit de overige 11 deelnemende praktijken werden geen vragenlijsten ontvangen. Bij 101 patiënten was het onbekend in welke huisartspraktijk de influenzavaccinatie was gegeven of betrof het een patiënt die ingeschreven was bij een niet deelnemende huisarts.

170 van de 302 patiënten rapporteerden één of meer bijwerkingen. In totaal werden 644 bijwerkingen na de influenzavaccinatie gerapporteerd in de vragenlijsten. Meestal betrof het bekende bijwerkingen.

Evenals bij de spontane meldingen werd een ontstekingsreactie op de injectieplaats en de symptomen ervan het meest genoemd als bijwerking. Daarnaast werden bekende klachten zoals hoofdpijn, spierpijn, koorts en vermoeidheid frequent gerapporteerd.

Een overzicht van alle bijwerkingen die naar aanleiding van de influenzavaccinaties via LIM zijn gerapporteerd, wordt weergegeven in Bijlage 2.

4 Beschouwing

De gemelde bijwerkingen na de influenzavaccinaties van 2018/2019 zijn vergelijkbaar met voorgaande jaren. Wel is er in vergelijking tot eerdere jaren een toename van het aantal meldingen. Een mogelijke verklaring is meer aandacht voor de (griep)vaccinatie in de media. Maar ook kunnen er na toediening van de toegediende influenzavaccins daadwerkelijk vaker bijwerkingen zijn opgetreden. Uitgaande van 3 miljoen gegeven influenzavaccinaties, is het aantal gemelde vermoede bijwerkingen laag. Het percentage patiënten in LIM dat minimaal één bijwerking meldde, nam toe van 45% naar 56% in vergelijking met het seizoen 2017/2018. In vergelijking met voorgaande campagnes verschilt de aard van de gerapporteerde bijwerkingen niet. Ook dit seizoen zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen ontstekingsreacties op de prikplaats, hoofdpijn, koorts, spierpijn en vermoeidheid.

De aard van de meldingen die Bijwerkingencentrum Lareb in het influenzaseizoen van 2018/2019 heeft ontvangen, gaf geen aanleiding voor signalen.



Referenties

1. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Adverse events following immunization (AEFI). (version date: 2018, access date: 18-07-2018).
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/
2. MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities. Points to consider. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users. (version date: 03-2018, access date: 04-06-2018).
https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000156_termselptc_r4_15_mar2018.pdf.
3. Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (RIVM-DVP) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - DVP Centraal Logistiek 2018 Jul 18; Afleveraantallen Influvac® en Vaxigrip® voor het griepseizoen 2017/2018.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. (version date: 1999, access date: 05-2018)
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf.
5. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie Rapportage 2016/2017. (version date: 12-09-2019)
https://www.lareb.nl/media/3150/lareb_rapport_griepvaccinatie_jul17_o2.pdf.
6. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie Rapportage 2017/2018. (version date: 12-09-2019)
<https://www.lareb.nl/media/3149/griepvaccinatie-jaarrapport-2017-2018.pdf>.
7. L. van Balveren en A. Kant. Bijwerkingen Influenzavaccins nog beter in kaart gebracht. Pharm Weekbl: 15 februari 2019; 154-7
(via https://databankws.lareb.nl/Downloads/2019_1_bijwerkingen_influenzavaccins_PW.pdf)

Bijlagen

Bijlage 1. Gemelde bekende bijwerkingen spontane rapportage 2018/2019

MedDRA Preferred Term	Aantal
Injection site swelling	208
Injection site inflammation	205
Injection site erythema	197
Injection site pain	185
Injection site warmth	173
Headache	95
Injection site pruritus	93
Pyrexia	80
Fatigue	65
Myalgia	48
Influenza like illness	45
Malaise	44
Nausea	37
Dizziness	34
Listless	26
Pain in extremity	22
Chills	22
Diarrhoea	21
Oropharyngeal pain	19
Nasopharyngitis	18
Body temperature increased	17
Cough	16
Arthralgia	13
Vomiting	13
Dyspnoea	12
Injection site discomfort	12
Abdominal pain	12
Hyperhidrosis	11
Musculoskeletal pain	10
Neck pain	9
Extensive swelling of vaccinated limb	9
Injection site bruising	9

MedDRA Preferred Term	Aantal
Rash pruritic	8
Urticaria	8
Paraesthesia	8
Muscular weakness	8
Lymphadenopathy	8
Asthenia	7
Abdominal discomfort	6
Injection site haematoma	6
Somnolence	6
Pruritus	5
Rhinorrhoea	5
Musculoskeletal stiffness	5
Vertigo	5
Feeling cold	5
Decreased appetite	5
Pain	5
Palpitations	5
Swelling	4
Maternal exposure during pregnancy	4
Nasal congestion	4
Influenza	4
Injection site vesicles	4
Insomnia	4
Migraine	4
Feeling hot	4
Tachycardia	3
Neuralgic amyotrophy	3
Tinnitus	3
Oral herpes	3
Back pain	3
Musculoskeletal discomfort	3
Throat irritation	3
Presyncope	3
Peripheral coldness	3
Sneezing	3
Chest pain	3
Rash generalised	3
Injection site rash	3

MedDRA Preferred Term	Aantal
Rash erythematous	2
Pneumonia	2
Hot flush	2
Chest discomfort	2
Pruritus generalised	2
Aphonia	2
Heart rate increased	2
Lacrimation increased	2
Peripheral swelling	2
Laryngitis	2
Productive cough	2
Abdominal pain upper	2
Gastroenteritis	2
Muscle spasms	2
Rash papular	2
Erythema	2
Herpes zoster	2
Nervousness	2
Tonsillar hypertrophy	2
Night sweats	2
Axillary pain	2
Thinking abnormal	1
Rash vesicular	1
Confusional state	1
Abdominal distension	1
Skin discomfort	1
Diplopia	1
Hypersensitivity	1
Disturbance in attention	1
Gastrointestinal sounds abnormal	1
Cardiac death	1
Head discomfort	1
Multiple sclerosis	1
Speech disorder	1
Affect lability	1
Tongue blistering	1
Dumping syndrome	1
Hypoglycaemia	1

MedDRA Preferred Term	Aantal
Dysgeusia	1
Rash	1
Dyspepsia	1
Constipation	1
Dysphonia	1
Rhabdomyolysis	1
Asthma	1
Sinus congestion	1
Myositis	1
Blood pressure increased	1
Eczema	1
Injected limb mobility decreased	1
Nasal discomfort	1
Hyperglycaemia	1
Epistaxis	1
Toothache	1
Erysipelas	1
Vertigo positional	1
Angioedema	1
Depressed mood	1
Necrotising myositis	1
Conjunctivitis	1
Injection site haemorrhage	1
Injection site urticaria	1
Neuralgia	1
Rash macular	1
Autoimmune disorder	1
Gout	1
Apathy	1
Restlessness	1
Ocular discomfort	1
Rhinitis	1
Eye irritation	1
Rotator cuff syndrome	1
Eye pain	1
Sinusitis	1
Eyelid disorder	1
Skin exfoliation	1

MedDRA Preferred Term	Aantal
Increased appetite	1
Aphasia	1
Pain of skin	1
Bronchitis	1
Acute disseminated encephalomyelitis	1
Taste disorder	1
Balance disorder	1
Thirst	1
Parasitic gastroenteritis	1
Body temperature decreased	1
Feeling jittery	1
Butterfly rash	1
Injection site irritation	1
Upper respiratory tract infection	1
Chronic fatigue syndrome	1
Hypoacusis	1
Polymyalgia rheumatica	1
Vestibular disorder	1
Feeling of body temperature change	1
Condition aggravated	1
Fluid retention	1
Totaal	2074

Bijlage 2 Gemelde bijwerkingen in LIM

MedDRA Preferred Term	Aantal
Injection site pain	84
Injection site inflammation	83
Injection site swelling	73
Injection site erythema	66
Injection site warmth	59
Injection site pruritus	42
Fatigue	21
Myalgia	20
Headache	18
Pyrexia	16
Nasopharyngitis	14
Injection site haematoma	13
Influenza like illness	12
Malaise	11
Pain in extremity	9
Injection site discomfort	7
Abdominal discomfort	5
Body temperature increased	5
Cough	5
Oropharyngeal pain	5
Nausea	4
Vomiting	4
Arthralgia	3
Chills	3
Diarrhoea	3
Dyspnoea	3
Listless	3
Palpitations	3
Back pain	2
Injection site induration	2
Musculoskeletal pain	2
Musculoskeletal stiffness	2
Pruritus	2
Abdominal distension	1
Allergy to arthropod bite	1
Asthma	1

MedDRA Preferred Term	Aantal
Chest discomfort	1
Constipation	1
Cystitis	1
Decreased appetite	1
Dry eye	1
Dysphonia	1
Ear pain	1
Extensive swelling of vaccinated limb	1
Eye irritation	1
Eye pruritus	1
Feeling hot	1
Herpes simplex	1
Hypokalaemia	1
Injected limb mobility decreased	1
Insomnia	1
Lacrimation increased	1
Limb discomfort	1
Lymphadenopathy	1
Migraine	1
Muscle spasms	1
Nervousness	1
Palatal disorder	1
Paraesthesia oral	1
Pharyngeal swelling	1
Pharyngitis	1
Productive cough	1
Psychomotor hyperactivity	1
Rash pruritic	1
Respiratory tract congestion	1
Sinusitis	1
Sleep disorder	1
Sneezing	1
Swollen tongue	1
Thirst	1
Throat irritation	1
Urticaria	1
Weight decreased	1
Totaal	644



bijwerkingen
centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl