

Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie

rapportage influenzaseizoen
2017-2018



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 2017/2018 waren diverse trivalente, geïnactiveerde influenzavirusvaccins beschikbaar. Binnen het NPG werd gebruik gemaakt van de influenzavaccins Inluvac® en Vaxigrip®. 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 en naast Inluvac® en Vaxigrip® worden hier ook andere vaccins gegeven. Meldingen op deze vaccins zijn 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 het Bijwerkingencentrum Lareb. In het laatste kwartaal van 2017 zijn de vaccinaties met een influenzavaccin 2017/2018 toegediend. Dit rapport geeft een overzicht van de spontane meldingen van vermoede bijwerkingen die zijn ontvangen na vaccinatie met een influenzavaccin 2017/2018 in de periode van 1 oktober 2017 tot 1 april 2018. Daarnaast nam een groep gevaccineerden (in de huisartspraktijk) deel aan Lareb Intensive Monitoring (LIM). Deze groep kreeg tot vier weken na de vaccinatie drie 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 bij Bijwerkingencentrum Lareb worden gedaan, gaat het om het vermoeden van de melder dat de opgetreden klacht een bijwerking van de vaccinatie of het vaccin betreft. 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 de 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 Advies Raad bestaat uit medisch specialisten werkzaam in de praktijk. Opvallende meldingen worden binnen Lareb op dagelijkse basis 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.

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 Nationaal Programma Grieppreventie 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).

Aangepaste wijze van bijwerkingenregistratie in databank

Vanaf januari 2017 is de manier van registreren van mogelijke bijwerkingen na vaccinatie in de Lareb databank aangepast. Voorheen werd bijvoorbeeld een melding van roodheid en zwelling op de injectieplaats geregistreerd als ontstekingsreactie op de injectieplaats. Vanaf januari 2017 worden zowel de roodheid als de zwelling apart geregistreerd. Dit heeft tot gevolg dat het aantal vermoede bijwerkingen na vaccinatie per melding hoger ligt in deze rapportage ten opzichte van voorgaande jaren. Met deze manier van registreren sluit Lareb beter aan bij de richtlijnen van MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities opgesteld door de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [2]).

2 Meldingen

In de periode van 1 oktober 2017 tot 1 april 2018 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 230 spontane meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met een influenzavaccin.

Vaccins

Per griepseizoen zijn er meerdere vaccins in omloop. De meeste personen worden bij de huisarts gevaccineerd. 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 Inluvac® 2017/2018 en Vaxigrip® 2017/2018. Deze zijn met een verhouding van respectievelijk 60% en 40% 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 Inluvac® 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
Inluvac® 2017/2018	104	0
Vaxigrip® 2017/2018	58	3
Inluvac® of Vaxigrip® 2017/2018	22	1
Vaccin onbekend	46	0
Totaal	230	4

In de bovenstaande tabel is weergegeven hoeveel meldingen er zijn gedaan op Inluvac® 2017/2018 en Vaxigrip® 2017/2018. 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 Inluvac® of Vaxigrip® betrof. In tabel 1 is te zien dat het in 22 meldingen onduidelijk is of Inluvac® of Vaxigrip® gegeven is. In deze 22 meldingen beschikte de praktijk waarin het vaccin gegeven is namelijk over beide vaccins. In 46 meldingen is het door het ontbreken van gegevens onbekend welk type influenzavaccin is toegediend.

Melders

88,7% (n=204) van de meldingen is afkomstig van patiënten en 11,3% (n=26) is afkomstig van gezondheidszorgmedewerkers. In het seizoen 2016/2017 waren deze percentages respectievelijk 82,9% (n=213) en 17,1% (n=44) [4].

Gemelde bijwerkingen

In de 230 meldingen die gedurende het influenzaseizoen van 2017/2018 zijn ontvangen, zijn in totaal 967 AEFIs gemeld. Dit komt neer op een gemiddelde van 4,2 AEFIs per melding. Zoals gedurende het influenzaseizoen van 2015/2016 [5] en 2016/2017 [4] werd ook in het seizoen van 2017/2018 het meest melding gedaan van bekende bijwerkingen zoals een ontstekingsreactie op de injectieplaats (n=77) met daarbij de diverse ontstekingsverschijnselen (pijn (n=75), zwelling (n=75), roodheid (n=74), warmte (n=69), induratie (n=48) en jeuk (n=40)), koorts (n=38), spierpijn (n=34) en hoofdpijn (n=30). 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 230 meldingen waren er vier (1,7%) geduid als '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 [6]. Het percentage ernstige meldingen in het influenzaseizoen van 2016/2017 betrof 4,7% (n=12) [4].

Tabel 2 toont op basis van welke criteria de vier meldingen geduid zijn als ernstig. In één melding die als ernstig is aangeduid, kunnen meerdere bijwerkingen gemeld zijn. De ernst wordt aangegeven op het niveau van de melding en een melding kan dus bijvoorbeeld een ernstige alsmede een niet ernstige bijwerking omvatten die zijn opgetreden bij dezelfde persoon.

Tabel 2 Criteria voor ernst in vier meldingen

criterium	Aantal meldingen
Overlijden	1
Levensbedreigend	0
Ziekenhuisopname	2
Invaliditeit/blijvende arbeidsongeschiktheid	0
Overige klachten	1

Zoals in de bovenstaande tabel te zien is, werd tweemaal melding gedaan van een ziekenhuisopname na influenzavaccinatie. In één melding werd de patiënt in het ziekenhuis opgenomen vanwege een hartritmestoornis. In de andere melding betrof de reden voor opname een huidreactie gecombineerd met klachten van algehele malaise, koorts en diarree.

Ook werd eenmaal melding gedaan van klachten die door de melder beoordeeld zijn als ernstig zonder dat er sprake was van overlijden, een levensbedreigende situatie, ziekenhuisopname of invaliditeit/arbeidsongeschiktheid. In deze melding was er sprake van een toxicodermie na influenzavaccinatie.

Koorts, diarree en diverse huidreacties zijn bijwerkingen die kunnen optreden. Cardiale klachten zijn geen bekende bijwerkingen van influenzavaccins [7,8]. In de melding van ziekenhuisopname vanwege een hartritmestoornis bleek dat andere mogelijke oorzaken voor de klachten aanwezig waren.

In het influenzaseizoen 2017/2018 is één melding gedaan van overlijden na toediening van een influenzavaccin. Deze melding betrof een vrouw met een leeftijd tussen de 65 en 75 jaar met voor zover bekend, geen cardiovasculaire comorbiditeiten. De doodsoorzaak in deze melding betrof een acute hartdood ongeveer twee dagen na vaccinatie. Als gevolg van het ontbreken van informatie was het in deze melding niet mogelijk om de relatie tussen vaccinatie en de opgetreden klachten te kunnen beoordelen.

De ernstige meldingen gaven geen aanleiding tot nadere analyse.

Analyses

In het influenzaseizoen 2017/2018 is een nadere analyse uitgevoerd naar de associatie tussen influenzavaccinatie en het ontstaan van herpes zoster (gordelroos). Deze analyse is besproken met de Klinische Advies Raad van Lareb. Gezien de hoge achtergrondincidentie van herpes zoster en het feit dat in de meldingen de tijd tussen vaccinatie en het ontstaan van herpes zoster zeer divers was, wees deze analyse niet op een signaal van een nieuwe bijwerking. Er is besloten geen verdere actie te ondernemen met betrekking tot deze associatie.

Ook is in dit seizoen een overzicht gemaakt van de meldingen van vasculitis (ontsteking van de bloedvaten) na influenzavaccinatie. Vasculitis is een bekende bijwerking van influenzavaccinatie en wordt in de officiële productinformatie vermeld [7,8]. Deze analyse had als doel te achterhalen of er een duidelijk patroon gevonden kon worden met betrekking tot klachtenpresentatie, en tijd tussen vaccinatie en het ontstaan van het vasculitisbeeld. Op basis van de meldingen was er echter geen duidelijk patroon te herkennen.

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, probeert Lareb meer kennis te creëren 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 2017/2018 namen 60 huisartspraktijken deel aan LIM en meldden 445 patiënten zich aan voor deelname. Hiervan vulden 361 patiënten de eerste vragenlijst in, waarin onder andere de huisartsgegevens werden nagevraagd. 333 patiënten waren afkomstig uit 38 deelnemende praktijken. Uit de overige 22 deelnemende praktijken werden geen inschrijvingen ontvangen. In 28 gevallen was het onbekend in welke huisartspraktijk de influenzavaccinatie was gegeven of was er sprake van een patiënt die ingeschreven was bij een niet deelnemende huisarts.

164 van de 361 patiënten rapporteerden één of meerdere bijwerkingen. In totaal werden 488 bijwerkingen na de influenzavaccinatie gerapporteerd in de vragenlijsten. Meestal betrof het bekende bijwerkingen.

Evenals bij de spontane meldingen werd een ontsteking op de injectieplaats en de symptomen die hierbij passen het meest genoemd als bijwerking.

Ook hoofdpijn, griepachtige klachten en vermoeidheid behoren tot de meest gemelde bijwerkingen na de influenzavaccinatie. Ook dit jaar werd verkoudheid relatief vaak gerapporteerd als klacht. Verkoudheid werd vaker gemeld in de tweede en derde vragenlijst (gestuurd respectievelijk twee weken en één maand na vaccinatie). Mogelijk gaat het hier om toevallig optredende (coincidentele) virusinfecties, zeker gezien het feit dat er sprake is van een zeer hoge achtergrondincidentie van verkoudheden in de periode waarin de influenzavaccinaties gegeven worden.

In Bijlage 2 wordt een overzicht getoond van alle bijwerkingen die naar aanleiding van de influenzavaccinaties via LIM zijn gerapporteerd.

4 Beschouwing

De bijwerkingen die gemeld zijn op de influenzavaccinaties van 2017/2018 zijn vergelijkbaar met die van voorgaande jaren. In zowel de spontane meldingen als de LIM-meldingen betrof het meestal bekende bijwerkingen zoals injectieplaatsreacties, hoofdpijn, spierpijn en koorts. De aard van de meldingen die Bijwerkingencentrum Lareb in het influenzaseizoen van 2017/2018 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. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie Rapportage 2016/2017. (version date: 2017, access date: 18-7-2018).
https://www.lareb.nl/media/3080/lareb_rapport_griepvaccinatie_jul17_02.pdf
5. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie Rapportage 2015/2016. (version date: 2016, access date: 18-7-2018). https://www.lareb.nl/media/2860/lareb_rapport_griepvaccinatie_jul16_def.pdf
6. 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.
7. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Summary of Product Characteristics Influvac (version date: 05-2017, access date: 18-7-2018).
<https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22289.pdf>
8. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Summary of Product Characteristics Vaxigrip (version date: 05-2017, access date: 18-7-2018).
<https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22306.pdf>

Bijlagen

Bijlage 1 Gemelde bijwerkingen spontane rapportage

MedDRA Preferred Term	Aantal
Injection site inflammation	77
Injection site pain	75
Injection site swelling	75
Injection site erythema	74
Injection site warmth	69
Injection site induration	48
Injection site pruritus	40
Pyrexia	38
Myalgia	34
Headache	30
Fatigue	28
Malaise	21
Influenza like illness	17
Dizziness	14
Nasopharyngitis	13
Chills	12
Nausea	12
Oropharyngeal pain	11
Body temperature increased	9
Cough	9
Diarrhoea	9
Musculoskeletal stiffness	8
Pruritus	8
Vomiting	8
Abdominal pain	7
Dyspnoea	7
Extensive swelling of vaccinated limb	7
Pain in extremity	6
Listless	5
Ear pain	4
Migraine	4
Neck pain	4
Pain	4

MedDRA Preferred Term	Aantal
Paraesthesia	4
Rash	4
Somnolence	4
Urticaria	4
Arrhythmia	3
Arthralgia	3
Chest pain	3
Decreased appetite	3
Feeling cold	3
Feeling hot	3
Heart rate increased	3
Herpes zoster	3
Injection site haematoma	3
Muscle spasms	3
Muscular weakness	3
Nasal congestion	3
Oral herpes	3
Palpitations	3
Peripheral swelling	3
Rash papular	3
Abdominal discomfort	2
Arthritis	2
Axillary pain	2
Blood pressure increased	2
Burning sensation	2
Chest discomfort	2
Erythema	2
Eye irritation	2
Facial pain	2
Hyperhidrosis	2
Hypertension	2
Hypoaesthesia	2
Insomnia	2
Lymphadenopathy	2
Musculoskeletal discomfort	2
Musculoskeletal pain	2
Nodule	2
Oedema	2

MedDRA Preferred Term	Aantal
Oedema peripheral	2
Pruritus generalised	2
Rash pruritic	2
Rhinorrhoea	2
Sneezing	2
Visual impairment	2
Abdominal distension	1
Acne	1
Ageusia	1
Angina pectoris	1
Anosmia	1
Aphonia	1
Arthropathy	1
Asthenia	1
Atrial fibrillation	1
Back pain	1
Bacterial infection	1
Blister	1
Blood glucose increased	1
Bursitis	1
Cardiac death	1
Condition aggravated	1
Confusional state	1
Constipation	1
Cyanosis	1
Depressed level of consciousness	1
Depressed mood	1
Disturbance in attention	1
Dizziness postural	1
Dysgeusia	1
Erythema multiforme	1
Extrasystoles	1
Eyelid infection	1
Feeling of body temperature change	1
Flatulence	1
Gait disturbance	1
Gastrointestinal pain	1
Generalised erythema	1

MedDRA Preferred Term	Aantal
Haematoma	1
Hypersensitivity	1
Hypersensitivity vasculitis	1
Hypogeusia	1
Hypoglycaemia	1
Hyposmia	1
Hypotension	1
Increased viscosity of bronchial secretion	1
Injection site paraesthesia	1
Injection site rash	1
Injection site reaction	1
Lacrimation increased	1
Limb discomfort	1
Muscle contractions involuntary	1
Muscle tightness	1
Neuralgia	1
Night sweats	1
Oral mucosal exfoliation	1
Pain of skin	1
Paraesthesia oral	1
Pneumonia viral	1
Presyncope	1
Productive cough	1
Pulmonary pain	1
Rash erythematous	1
Sensation of foreign body	1
Sinus congestion	1
Skin exfoliation	1
Thyroiditis	1
Toxic skin eruption	1
Tremor	1
Varicophlebitis	1
Vitreous detachment	1
Vitreous floaters	1
Weight increased	1
Wheezing	1
Totaal	967

Bijlage 2 Gemelde bijwerkingen in LIM

MedDRA Preferred Term	Aantal
Injection site inflammation	57
Injection site pain	52
Injection site erythema	51
Injection site warmth	40
Injection site swelling	39
Injection site induration	32
Injection site pruritus	28
Influenza like illness	20
Nasopharyngitis	19
Fatigue	14
Injection site discomfort	12
Headache	11
Injection site haematoma	11
Malaise	8
Pyrexia	8
Myalgia	5
Oropharyngeal pain	5
Pain in extremity	5
Cough	4
Arthralgia	3
Back pain	3
Diarrhoea	3
Listless	3
Sneezing	3
Abdominal discomfort	2
Body temperature increased	2
Condition aggravated	2
Cystitis	2
Dizziness	2
Musculoskeletal stiffness	2
Nausea	2
Sinusitis	2
Vertigo	2
Abdominal pain	1
Balance disorder	1
Bronchitis	1

MedDRA Preferred Term	Aantal
Chills	1
Dry mouth	1
Dyspnoea	1
Ear infection	1
Epistaxis	1
Eye pain	1
Feeling cold	1
Gastrointestinal disorder	1
Gastrointestinal infection	1
Hypersensitivity	1
Injected limb mobility decreased	1
Injection site cellulitis	1
Injection site haemorrhage	1
Injection site papule	1
Lacrimation increased	1
Limb discomfort	1
Lymphadenopathy	1
Nasal congestion	1
Oesophageal disorder	1
Oral herpes	1
Pain	1
Paraesthesia	1
Procedural pain	1
Productive cough	1
Pruritus	1
Rash	1
Skin burning sensation	1
Skin discolouration	1
Thinking abnormal	1
Tinnitus	1
Tooth disorder	1
Totaal	488





bijwerkingen
centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl