



Meldingen van bijwerkingen meningokokken ACWY- vaccinatie Nimenrix®

juli 2019

bijwerkingen
centrumlareb

Inhoud

1 Inleiding	3
2 Meldingen van bijwerkingen	5
3 Analyses en signaleringen	14
4 Beschouwing	16
5 Referenties	17
Bijlagen	19

1 Inleiding

Meningokokkenziekte is een verzamelnaam voor ziekten die veroorzaakt worden door de meningokokken bacterie. Deze bacterie kan onder andere leiden tot bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking. Van de meningokokkenbacterie bestaan meerdere types. Sinds 2015 is er een toename van het aantal mensen dat ziek is geworden door besmetting met de meningokok van het type W. In september 2017 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport besloten om in de loop van 2018 alle kinderen van 14 maanden in plaats van een vaccin tegen meningokokken type C, het combinatievaccin tegen meningokokken typen A, C, W en Y aan te bieden. In 2018 en 2019 hebben ook jongeren tussen de 14 en 18 jaar een uitnodiging gekregen voor een meningokokken ACWY-vaccinatie. Het doel van deze vaccinaties is een toename van besmettingen met meningokokken type W tegen te gaan [1,2].

Meningokokken ACWY-vaccins

In Nederland zijn twee meningokokken ACWY-vaccins geregistreerd voor gebruik: Nimenrix® en Menveo®. Menveo® is sinds 2011 en Nimenrix® is sinds 2012 goedgekeurd voor gebruik in Nederland door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en sinds die tijd ook al toegepast buiten het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Nimenrix® kan gebruikt worden bij personen van 6 weken en ouder, Menveo® bij personen vanaf 2 jaar [3]. In het Rijksvaccinatieprogramma wordt Nimenrix® gebruikt.

Wat is Nimenrix® en waarvoor wordt het gebruikt?

Nimenrix® is een vaccin dat helpt te beschermen tegen infecties veroorzaakt door bacteriën genaamd "Neisseria meningitidis" types A, C, W-135 en Y. Neisseria meningitidis bacteriën type A, C, W-135 en Y kunnen ernstige ziekten veroorzaken zoals hersenvliesontsteking (meningitis - een infectie van het weefsel dat de hersenen en ruggenmerg omgeeft) en bloedvergiftiging (sepsis - een infectie in het bloed). Deze infecties worden makkelijk doorgegeven van persoon tot persoon en kunnen tot de dood leiden als ze niet behandeld worden [4]. De cijfers over het aantal gegeven vaccins zijn nog niet volledig bekend, maar het zijn er in ieder geval meer dan 500.000.

Hoe werkt Nimenrix®?

Nimenrix helpt het lichaam zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen de bacteriën aan te maken door het afweersysteem te stimuleren. Deze antilichamen beschermen tegen de ziekten. Dit vaccin zal alleen bescherming geven tegen infecties veroorzaakt door de bacteriën Neisseria meningitidis types A, C, W-135 en Y [4]. Aangezien Nimenrix® een zogenaamd 'dood' vaccin is en dus geen levende bacteriën bevat, kan dit vaccin zelf geen infectie veroorzaken.

Veelvoorkomende bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix®

Voordat Nimenrix® in gebruik is genomen, is het vaccin uitgebreid onderzocht. Tijdens deze onderzoeken traden onder andere koorts, vermoeidheid, flauwvallen, hoofdpijn en zwelling, pijn en roodheid op de plaats van injectie het vaakst op als bijwerking [4]. Bijwerkingen na toediening van dode vaccins zoals Nimenrix® ontstaan meestal binnen 48 uur na de vaccinatie.

Veiligheidsbewaking

Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect, het opwekken van een adequate 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 zo nodig tijdig actie wordt ondernomen. Deze rapportage geeft een overzicht van de meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix®, die sinds de registratie van dit vaccin tot en met 1 mei 2019 zijn ontvangen. Het gaat om klachten die opgetreden zijn na de vaccinatie waarvan de melder een vermoeden heeft dat het een bijwerking 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 [5].

Werkwijze Lareb

Elke 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). Deze Advies Raad bestaat uit medisch specialisten werkzaam in de praktijk. Opvallende meldingen en meldingen die besproken zijn met de KAR worden binnen Lareb op wekelijkse basis besproken. Tijdens dit overleg wordt besloten welke vermoede bijwerkingen nader geanalyseerd moeten 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 Rijksvaccinatieprogramma en de registratie van de vaccins die in Nederland worden gebruikt: het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

2 Meldingen van bijwerkingen

Tot en met 1 mei 2019 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 698 meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix®. 14 meldingen zijn afkomstig van Market Authorisation Holders (MAH)¹ en 684 meldingen zijn rechtstreeks bij Lareb gemeld.

Tabel 1 Type melder voor rechtstreekse en MAH-meldingen

	Aantal rechtstreekse meldingen	Aantal MAH-meldingen	Totaal aantal meldingen
Consument (patiënt; ouders en mantelzorgers)	628	11	639
Zorgverleners	56	3	59
Totaal	684	14	698

639 meldingen (91,5%) zijn afkomstig van consumenten (patiënten; ouders en mantelzorgers) en 59 (8,5%) van zorgverleners.

Ernstige meldingen van bijwerkingen

Van de 698 meldingen waren er 18 (2,6%) geduid als “ernstig” volgens de criteria van de Council for International Organizations of medical Sciences (CIOMS) [6].

Tabel 2 toont op basis van welke criteria de meldingen geduid zijn als “ernstig”. Het grootste gedeelte van deze meldingen was ernstig als gevolg van (verlenging van) ziekenhuisopname. In een melding die als ernstig is geduid, kunnen meerdere vermoede 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 betreffen, die zijn opgetreden bij dezelfde persoon. Ook kan een melding voldoen aan meerdere CIOMS-criteria, bijvoorbeeld een ziekenhuisopname en een levensbedreigende situatie.

Tabel 2 Criteria voor ernst in meldingen

CIOMS-criterium	Aantal rechtstreekse meldingen*
overlijden	1
levensbedreigende situatie	1
(verlenging van) ziekenhuisopname	15
invaliditeit/blijvende arbeidsongeschiktheid	0
overige ernstige aandoeningen of klachten	1

* Meldingen kunnen voldoen aan meerdere criteria

¹ Meldingen die door de fabrikant van het geneesmiddel doorgestuurd zijn naar de Europese bijwerkingendatabank ‘Eudravigilance’. Bijwerkingencentrum Lareb betreft deze ook in haar analyses om zo een volledig inzicht in alle Nederlandse meldingen te krijgen.

Beschrijving van ernstige meldingen

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 18 ernstige meldingen. In 14 van de 18 meldingen was zowel Nimenrix[®] als een vaccin tegen de bof, mazelen en rode hond (BMR) toegediend en varieerde de leeftijd van de kinderen van 13 tot 18 maanden. In 4 van de 18 meldingen was alleen Nimenrix[®] toegediend en betroffen de leeftijden respectievelijk 8, 14, 15 en 20 jaar.

In 15 meldingen hebben de vermoede bijwerkingen geleid tot (verlenging van) ziekenhuisopname. In 11 van de 15 meldingen betrof het een peuter die naast Nimenrix[®] ook een BMR-vaccin had gekregen. Bij die meldingen kan dus ook het BMR-vaccin mogelijk een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van de vermoede bijwerkingen. De gemelde redenen voor (verlenging van) ziekenhuisopname in de 11 meldingen waarbij zowel Nimenrix[®] als een BMR-vaccin gegeven waren, betroffen koortsstuipen (n=7); hoge koorts en lymfeklierontsteking met abcesvorming (n=1); laryngitis subglottica (pseudokroep) met een oorontsteking en koorts (n=1); ziekte van Kawasaki², hoge koorts en jeukende huiduitslag (n=1); koorts en een longontsteking (n=1).

De redenen voor ziekenhuisopname in de overige 4 meldingen waarin alleen Nimenrix[®] is gegeven, betreffen Henoch-Schönlein purpura bij een 8-jarige; verdenking op een virale meningitis bij een 14-jarige; en klachten lijkend op hersenvliesontsteking (meningisme) die spontaan herstelden, bij een 15- en 20-jarige.

Enmaal is melding gedaan van een levensbedreigende situatie na toediening van Nimenrix[®] en een BMR-vaccin. Het betrof hierbij een 18 maanden oud kind met koortsstuipen 10 dagen na vaccinatie. Ook is eenmaal melding gedaan waarbij aangegeven is dat de vermoede bijwerking heeft geleid tot overige ernstige aandoeningen of klachten. Dit betrof een 14 maanden oud kind met koortsstuipen 4 dagen na toediening van Nimenrix[®] en een BMR-vaccin.

Van koortsstuipen is bekend dat deze na elk type vaccinatie op kunnen treden, aangezien koorts één van de meest voorkomende bijwerkingen is na vaccinatie. Koortsstuipen komen het vaakst voor bij kinderen met een leeftijd van 12 tot 24 maanden [7]. In de officiële productinformatie van het BMR-vaccin M-M-R-VaxPro[®] wordt beschreven dat koortsstuipen, een longontsteking, infecties van de bovenste luchtwegen, oorontsteking en regionale lymfeklierzwellings op kunnen treden. Ook zijn er gevallen bekend van vasculitis na toediening van M-M-R-VaxPro[®]. Deze klachten worden in de officiële productinformatie van Nimenrix[®] niet genoemd als mogelijke bijwerkingen.

² De ziekte van Kawasaki is een ontsteking van de bloedvaten, waarbij vooral de grote slagaderen betrokken zijn en in het bijzonder de kransslagaderen van het hart. De ziekte gaat gepaard met hoge koorts. De ziekte van Kawasaki is erg zeldzaam en treft vooral kleine kinderen. De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van de ziekte ligt tussen de 1,5 en 2 jaar [8].

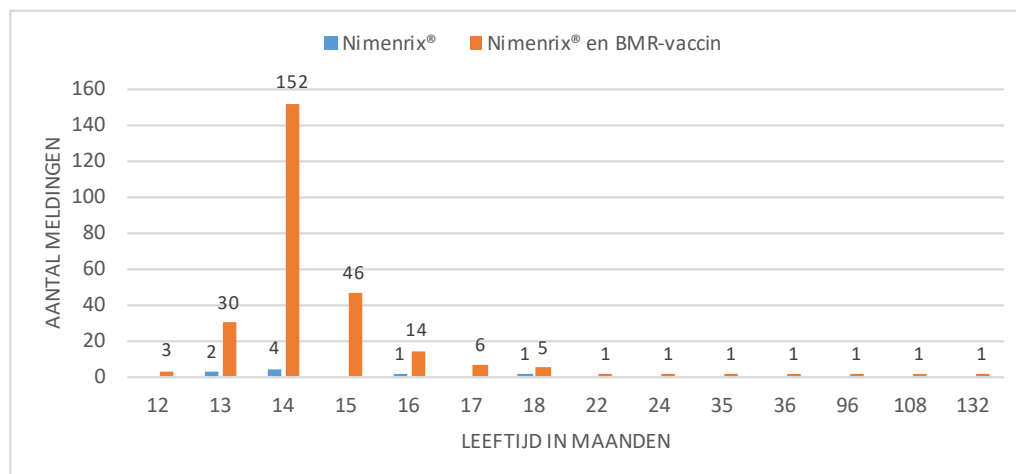
Tot en met 1 mei 2019 is eenmaal melding gedaan van overlijden van een kind van 14 maanden een dag na vaccinatie met Nimenrix®. Aanvullend onderzoek toonde aan dat het kind hoogstwaarschijnlijk was overleden ten gevolge van een virale infectie. Aangezien Nimenrix® een bacterieel vaccin is en geen levende ziekteverwekkers bevat, is een relatie tussen de vaccinatie en de virale infectie zeer onwaarschijnlijk.

Nimenrix®-vaccinatie binnen het rijksvaccinatieprogramma

Nimenrix® is sinds 1 mei 2018 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen voor kinderen rond de leeftijd van 14 maanden ter vervanging van het meningokokken C-vaccin. Nimenrix® wordt op deze leeftijd in combinatie met de BMR-vaccinatie gegeven [3,9].

Meldingen waarin de patiënt een leeftijd van 12 tot en met 18 maanden heeft en meldingen waarbij Nimenrix® in combinatie is gegeven met het BMR-vaccin zijn door Lareb beschouwd als meldingen in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma. Tot en met 1 mei 2019 heeft Bijwerkingencentrum Lareb 271 meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma gericht op peuters.

In de richtlijn Uitvoering RVP 2019 wordt beschreven dat de BMR en MenACWY-vaccinatie in de regel op de leeftijd van 14 maanden wordt gegeven, met een spreiding van 12 tot 15 maanden [9]. Figuur 1 laat zien dat in het merendeel van de meldingen Nimenrix®, al dan niet in combinatie met het BMR-vaccin, binnen deze leeftijdsrange gegeven is. Figuur 1 toont dat Nimenrix® en het BMR-vaccin ook buiten de aanbevolen leeftijdsrange toegediend worden. Mogelijke redenen hiervoor zijn uitstel van vaccinatie vanwege een bestaande (tijdelijke) contra-indicatie; maar ook toediening op jongere leeftijd in verband met een reis. Ook andere redenen kunnen meespelen bij het eerder of later vaccineren, zoals drukte bij het consultatiebureau of op verzoek van de ouders van het kind.

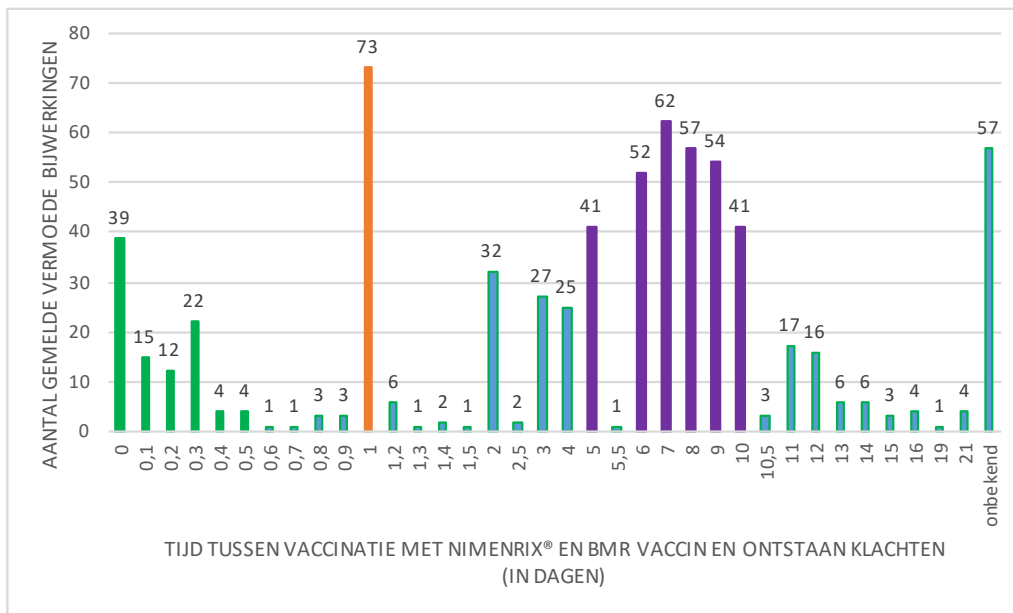


Figuur 1 Aantal binnengekomen meldingen n.a.v. Nimenrix® en Nimenrix in combinatie met het BMR-vaccin – ingedeeld naar leeftijd in maanden

In 263 van de 271 meldingen is zowel Nimenrix® als het BMR-vaccin gegeven. In tegenstelling tot Nimenrix®, is het BMR-vaccin een 'levend verzwakt' vaccin. Dit type vaccin stimuleert het immuunsysteem door het veroorzaken van een zeer milde infectie met de verwekkers waartegen gevaccineerd wordt. Wanneer bijwerkingen optreden na vaccinatie met een levend verzwakt vaccin, verwacht je bijwerkingen na 5 tot 12 dagen. In deze 263 meldingen werden in totaal 698 vermoede bijwerkingen gemeld. Dit komt neer op 2,7 bijwerking per melding. In tabel 3 worden de vermoede bijwerkingen getoond die 10 keer of vaker zijn gemeld. Het volledige overzicht van alle gemelde vermoede bijwerkingen wordt weergegeven in bijlage 1.

Tabel 3 Vermoede bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix® en het BMR-vaccin binnen het RVP, ≥ 10 keer gemeld

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Koorts (lichaamstemperatuur ≥38 en <40,5 graden Celsius)	188
Huiduitslag	48
Verminderde eetlust	37
Huilen	26
Overgeven	25
Lusteloosheid	24
Vlekkerige huiduitslag (maculair)	17
Koortsstuip	15
Op mazelen lijkende huiduitslag (morbilliform)	15
Diarree	14
Roodheid op de prikplaats	13
Zwelling op de prikplaats	13
Rode huiduitslag	13
Koorts (lichaamstemperatuur ≥40.5 en ≤42graden Celsius)	12
Ontstekingsreactie op de prikplaats	12
Sufheid/slaperigheid	10



Figuur 2 Tijd tussen toediening van Nimenrix® en het BMR vaccin en het ontstaan van klachten (698 vermoede bijwerkingen)

Wat de tijd tussen vaccinatie en het ontstaan van de klachten betreft, laat figuur 2 grofweg drie pieken zien: de eerste piek direct na vaccinatie, de tweede piek na één dag en de derde piek tussen de 5 en 10 dagen na vaccinatie.

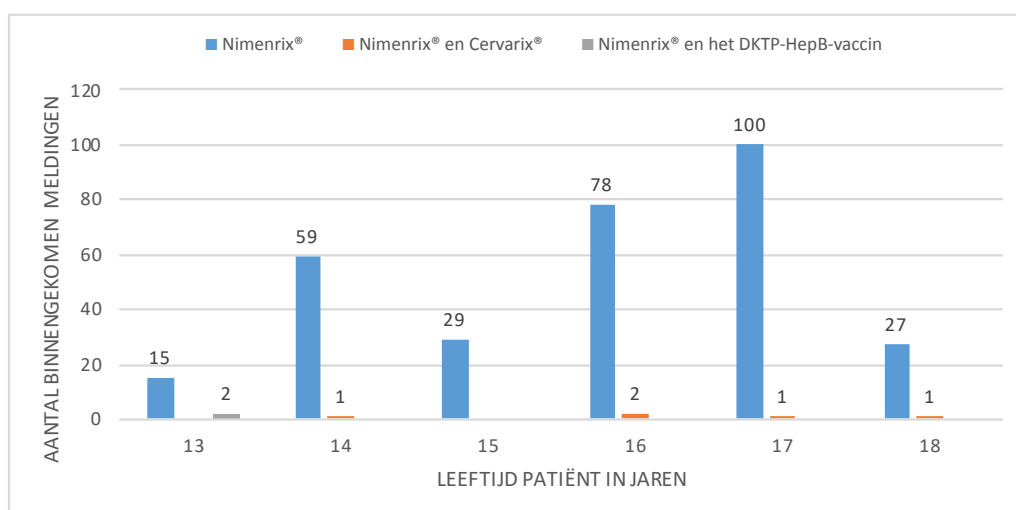
Piek 1 (weergegeven in groen) en 2 (weergegeven in oranje) betreffen de vermoede bijwerkingen die respectievelijk binnen 12 uur en na 24 uur na vaccinatie optraden. In beide pieken staan met name koorts, reacties op de injectieplaats (zoals roodheid, zwelling, pijn), huilen en klachten van algehele malaise op de voorgrond. Het type klacht wat gemeld is, komt overeen met het bijwerkingenprofiel van zowel het Nimenrix® als het BMR-vaccin [10,11].

Piek 3 (weergegeven in paars) betreft klachten die 5 tot 10 dagen na vaccinatie zijn opgetreden. Ook deze piek betreft voornamelijk klachten van koorts, huiduitslag en algehele malaise. Gezien de tijd tussen vaccinatie en het ontstaan van deze klachten, is het BMR-vaccin hoogstwaarschijnlijk verantwoordelijk voor het veroorzaken hiervan. De mazelenachtige huiduitslag (morbilliforme huiduitslag) komt alleen terug in piek 3 en is in de overige pieken niet gemeld. Deze huiduitslag is dan ook een typerende bijwerking van het BMR-vaccin [10]. Een overzicht van de reacties die behoren tot piek 1, 2 en 3 wordt gegeven in bijlage 2.

In 8 van de 271 RVP-meldingen is alleen Nimenrix®, zonder het BMR-vaccin gegeven. De meest gemelde bijwerkingen in deze 8 meldingen waren reacties op de prikplaats zoals roodheid, zwelling en warmte; en koorts. In bijlage 3 zijn de gemelde vermoede bijwerkingen weergegeven.

Nimenrix®-vaccinatie naar aanleiding van de meningokokken vaccinatiecampagne van tieners

In 2018 en 2019 hebben ook groepen tieners met een specifieke geboortedatum een uitnodiging gekregen voor vaccinatie tegen meningokokken ACWY [1]. Meldingen waarin de patiënt een leeftijd heeft van 13 tot en met 18 jaar, zijn beschouwd als meldingen behorende tot de meningokokken vaccinatiecampagne. Tot en met 1 mei 2019 heeft Bijwerkingencentrum Lareb 315 meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® binnen het kader van de meningokokken vaccinatiecampagne. In figuur 3 is zichtbaar dat het grootste gedeelte van de meldingen is gedaan naar aanleiding van vaccinatie van 16- en 17-jarigen. In 2 meldingen werd er naast Nimenrix® ook het DKTP-HepB-vaccin gegeven wat ook een mogelijke oorzaak kan zijn voor de klachten. In 5 meldingen werd er naast Nimenrix® ook het humaan papillomavirusvaccin 'Cervarix®' genoemd als mogelijke oorzaak voor de klachten.



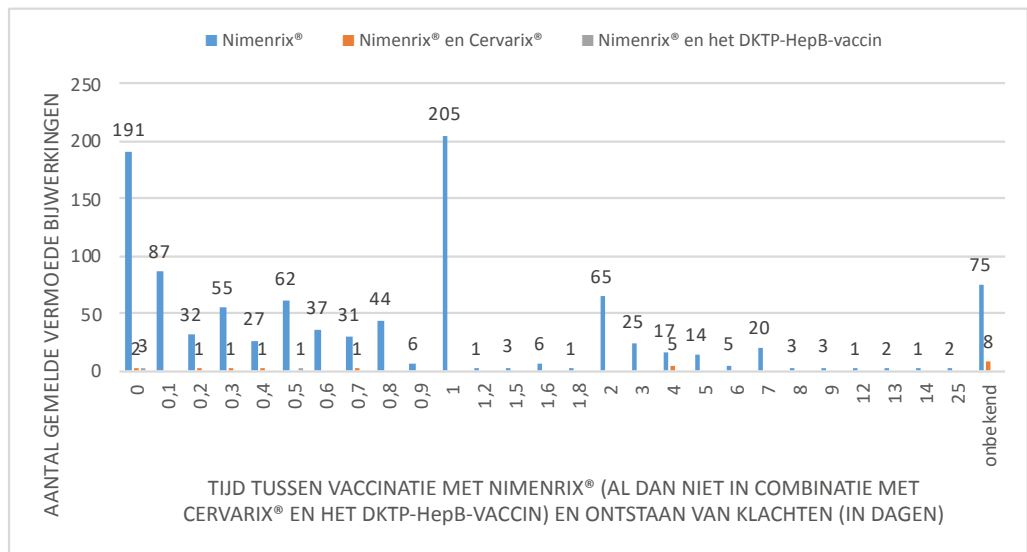
Figuur 3 Aantal binnengekomen meldingen n.a.v. Nimenrix® (al dan niet in combinatie met Cervarix® en het DKTP-HepB-vaccin) gegeven aan tieners – ingedeeld naar leeftijd in jaren.

In de 315 meldingen werden in totaal 1067 bijwerkingen gemeld, wat neerkomt op 3,5 bijwerking per melding. In tabel 4 worden de vermoede bijwerkingen getoond die 10 keer of vaker zijn gemeld. Het volledige overzicht van alle gemelde vermoede bijwerkingen in het kader van de vaccinatiecampagne van tieners wordt weergegeven in bijlage 4.

Tabel 4 vermoede bijwerkingen na vaccinatie met alleen Nimenrix® naar aanleiding van de meningokokken vaccinatiecampagne, ≥ 10 keer gemeld

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Hoofdpijn	131
Koorts (lichaamstemperatuur ≥38 en <40,5 graden Celsius)	111
Pijn op de injectieplaats	73
Misselijkheid	62
Vermoeidheid	53
Ontstekingsreactie op de prikplaats	45
Duizeligheid	41
Zwelling op de injectieplaats	40
Warmte op de injectieplaats	36
Roodheid op de injectieplaats	31
Overgeven	28
Sierpijn	26
Malaise	24
Pijn in arm of been	21
Sufheid/slaperigheid	15
Griepachtige klachten	14
Buikpijn	13
Jeuk op de prikplaats	13
Zwelling van lymfeklieren	13
Keelpijn	12
Koude rillingen	11
Skeletspierstijfheid	11
Verhoging van lichaamstemperatuur (≥37,5 en <38 graden Celsius)	10
Flauwvallen	10

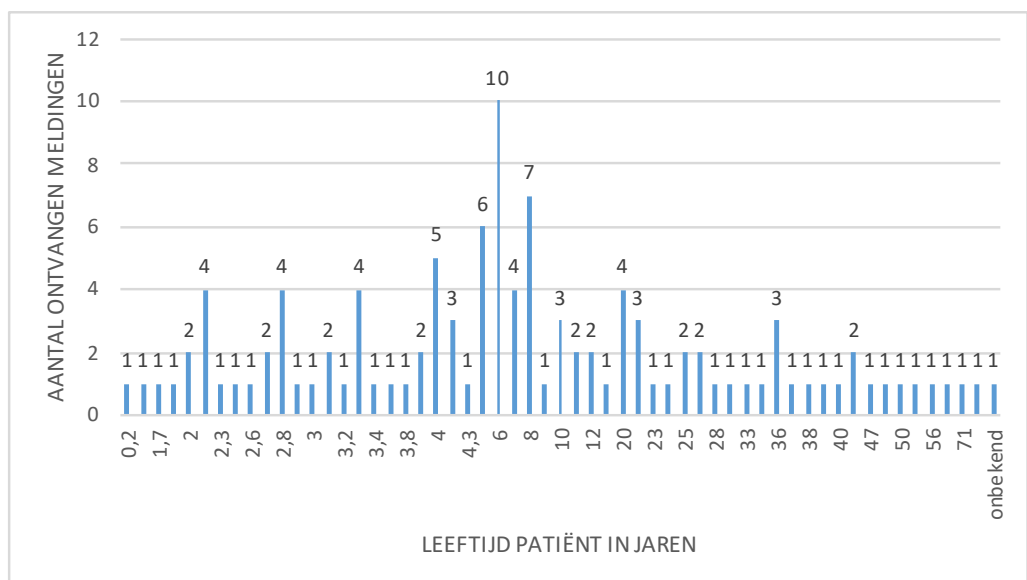
In figuur 4 wordt de tijd weergegeven tussen vaccinatie met Nimenrix®, Nimenrix® met Cervarix® en Nimenrix® met het DKTP-HepB-vaccin, en het ontstaan van de klachten. Het DKTP-HepB-vaccin en Cervarix® zijn net als Nimenrix® dode vaccins waarbij het grootste gedeelte van de bijwerkingen binnen 48 uur na vaccinatie te verwachten zijn. In figuur 4 wordt zichtbaar dat de meeste klachten in de meldingen direct en een dag na vaccinatie optraden. Er is echter ook melding gedaan van klachten die later dan 48 uur na vaccinatie ontstonden.



Figuur 4 Tijd tussen toediening van Nimenrix® (al dan niet in combinatie met Cervarix® en het DKTP-HepB-vaccin) en het ontstaan van klachten

Vaccinatie met Nimenrix® buiten het RVP en de meningokokken-campagne om

Bijwerkingencentrum Lareb ontving 113 meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix® die niet het kader van het Rijksvaccinatieprogramma en de meningokokken vaccinatiecampagne is gegeven. In 99 van deze meldingen was alleen Nimenrix® genoemd als mogelijke oorzaak voor de ontstane klachten. In de overige 14 meldingen is er naast Nimenrix® nog een ander vaccin of geneesmiddel genoemd als mogelijke oorzaak.

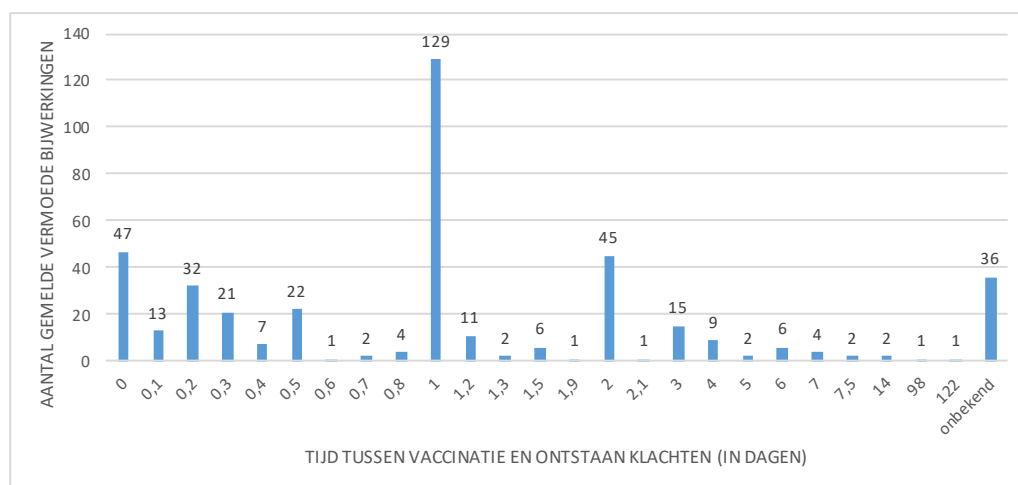


Figuur 5 Leeftijd patiënt die Nimenrix® buiten het RVP en de meningokokken vaccinatiecampagne om heeft gekregen

Figuur 5 laat zien dat buiten het RVP en de vaccinatiecampagne om, met name kinderen in de leeftijd van 4 tot 8 jaar gevaccineerd zijn. Tabel 5 toont de gemelde vermoede bijwerkingen die 10 keer of vaker zijn gemeld na toediening van Nimenrix buiten het RVP en de vaccinatiecampagne om. In bijlage 5 is de volledige lijst met gemelde vermoede bijwerkingen te raadplegen.

Tabel 5 vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® buiten het RVP en de meningokokken vaccinatiecampagne, ≥10 keer gemeld

Gemelde vermoede bijwerkingen	Aantal keer gemeld
Roodheid op de prikplaats	43
Ontstekingsreactie op de prikplaats	40
Zwelling op de prikplaats	40
Koorts (lichaamstemperatuur ≥38 en <40,5 graden Celsius)	38
Pijn op de prikplaats	32
Prikplaats voelt warm aan	31
Jeuk op de prikplaats	20
Hoofdpijn	17



Figuur 6 Tijd tussen vaccinatie met Nimenrix® gegeven buiten het RVP en de meningokokken vaccinatiecampagne om, en het ontstaan van klachten

3 Analyses en signaleringen

Naar aanleiding van de meldingen die gedaan zijn bij Bijwerkingencentrum Lareb, zijn over de onderstaande gemelde klachten in relatie tot de toediening van het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® nadere analyses gedaan door Lareb. In de analyses worden alle meldingen op Nimenrix® als één groep beschouwd zonder daarbij onderscheid te maken tussen Nimenrix® gegeven in het Rijksvaccinatieprogramma, de meningokokken vaccinatiecampagne of hierbuiten.

Koortsstuipen

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 15 meldingen van koortsstuipen na vaccinatie met Nimenrix® en het BMR-vaccin, gegeven rond de leeftijd van 14 maanden. In 8 meldingen van koortsstuipen, paste de tijd tussen geven van het vaccin en het optreden van de koortsstuip beter bij het BMR-vaccin. Bij de meldingen van koortsstuipen was in 5 meldingen de hoogte van de koorts bekend. In de officiële productinformatie van Nimenrix® wordt koorts beschreven als mogelijke reactie na vaccinatie, maar koortsstuipen worden niet vermeld. Middels een signalering zijn het CBG en het RIVM over deze mogelijke bijwerking geïnformeerd.

Lymfadenopathie

De lymfeklieren spelen een belangrijke rol bij de afweer van het lichaam tegen ziekteverwekkers. Het is bij veel vaccins bekend dat na vaccinatie opgezette lymfeklieren kunnen ontstaan. Bij Nimenrix® staat deze reactie niet in de officiële productinformatie vermeld. Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 18 meldingen van lymfadenopathie of opgezette lymfeklieren na vaccinatie met Nimenrix®. De lokalisatie van de opgezette lymfeklieren varieerde van onder andere de oksel, het sleutelbeen, de hals en rondom het oor en de kaak. Het ging in het merendeel van de meldingen om vaccinatie bij tieners. In de meerderheid van de meldingen ontstond de lymfadenopathie binnen twee dagen na vaccinatie. In 4 meldingen was ook een BMR-vaccin gegeven en in 1 melding ook een DKTP-vaccinatie. De klachten in deze meldingen kunnen dus zowel het gevolg zijn van de toediening van Nimenrix® als van het BMR- en DKTP-vaccin. Bij vijf meldingen werden er ook andere klachten vermeld die kunnen wijzen op een co incidentele (virale) infectie. Middels een signalering zijn het CBG en het RIVM over deze mogelijke bijwerking geïnformeerd.

Urticaria

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 17 meldingen van galbulten (urticaria) na vaccinatie met Nimenrix®. Urticaria of overgevoeligheid worden - behalve bij de contra-indicaties - niet vermeld als mogelijke bijwerking in de officiële productinformatie van Nimenrix®. Bij andere meningokokkenvaccins zijn urticaria wel beschreven. Middels een signalering zijn het CBG en het RIVM over deze mogelijke bijwerking geïnformeerd.

Trombocytopenie

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 3 meldingen van trombocytopenie (een tekort aan bloedplaatjes) na vaccinatie met Nimenrix®. In 1 melding was er ook sprake van petechiën (puntbloedingen). Trombocytopenie wordt niet beschreven in de officiële productinformatie van Nimenrix®. De 3 meldingen die Lareb hierover heeft ontvangen, geven echter onvoldoende onderbouwing om hierover een signalering uit te brengen. In de literatuur is ook geen nadere informatie beschikbaar over het ontstaan van een trombocytopenie na toediening van een MenACWY-vaccin.

Petechiën en Henoch-Schönlein purpura

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 4 meldingen van petechiën (puntbloedingen) na vaccinatie met Nimenrix®. Petechiën worden niet beschreven in de officiële productinformatie van Nimenrix®. Het betrof tweemaal een kind met een leeftijd van 14 maanden waarbij ook gelijktijdig het BMR-vaccin was gegeven. Bij deze kinderen werd ook éénmaal trombocytopenie als oorzaak voor de petechiën gemeld (zie ook bovenstaande informatie over trombocytopenie). De andere twee meldingen betroffen tieners. De meldingen en literatuur vormen op dit moment nog onvoldoende onderbouwing voor een signalering over petechiën in relatie tot vaccinatie met Nimenrix®.

Ook ontving Lareb in deze periode 1 melding van het ontstaan van Henoch-Schönlein purpura bij een kind wat op 8-jarige leeftijd Nimenrix® toegediend heeft gekregen. Vaak is een infectie de aanleiding voor het ontstaan van de ziekte van Henoch-Schönlein. In de medische literatuur zijn er echter ook aanwijzingen dat vaccinaties het ontstaan van Henoch-Schönlein purpura uit kunnen lokken [12]. Deze auto-immuun ziekte wordt niet beschreven als mogelijke bijwerking in de officiële productinformatie van Nimenrix®. In de melding werd aangegeven dat er kort voor vaccinatie sprake was van impetigo (krentenbaard) en milde verkoudheidsklachten. Dit kan mogelijk ook een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van de purpura. De beschikbare informatie geeft op dit moment onvoldoende aanleiding voor een signalering over Henoch-Schönlein purpura en andere vasculitiden (bloedvatontstekingen) in relatie tot vaccinatie met Nimenrix®.

Nekpijn

Lareb ontving tot en met 1 mei 2019 14 meldingen van nekpijn na vaccinatie met Nimenrix®. Daarnaast zijn eerder ook 2 meldingen op het meningokokken ACWY-vaccin Menveo® gedaan. Nekstijfheid is ook 14 maal gemeld. Vaak gingen de nekkklachten gepaard met hoofdpijn, griepachtige klachten en/of koorts. In de meldingen staan geen aanwijzingen dat er mogelijk sprake zou zijn van meningitis (hersenvliesontsteking). Analyse van de meldingen heeft op dit moment onvoldoende aanleiding gegeven voor een signalering over nekpijn in relatie tot vaccinatie met Nimenrix®.

4 Beschouwing

Bijwerkingencentrum Lareb heeft tot en met 1 mei 2019 698 meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie met het meningokokken ACWY vaccin Nimenrix®. In deze meldingen werden in totaal 1792 vermoede bijwerkingen gemeld. De aard van de meeste gemelde bijwerkingen sluit aan bij wat men zou verwachten na toediening van een dood vaccin. De meeste hiervan staan ook vermeld in de bijsluiter. Door grootschalige vaccinaties met Nimenrix® en analyses van meldingen wordt aanvullend inzicht verkregen in welke bijwerkingen kunnen optreden.

Op basis van de tot nu toe ontvangen meldingen heeft Lareb nadere analyses gedaan naar urticaria, lymfadenopathie, koortsstuipen, trombocytopenie, petechiën, Henoch-Schönlein purpura, koortsstuipen en nekpijn. De meldingen van lymfadenopathie, koortsstuipen en urticaria hebben geleid tot een signalering wat met het RIVM en het CBG besproken is.

Op basis van de door Lareb ontvangen meldingen is er geen aanleiding geweest om andere signaleringen uit te brengen in het kader van vaccinveiligheid. Bijwerkingencentrum Lareb blijft de meldingen van petechiën, trombocytopenie, Henoch-Schönlein purpura en nekpijn, evenals alle andere meldingen die gedaan worden naar aanleiding van vaccinatie met Nimenrix® nauwlettend in de gaten houden.

5 Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Addendum: MenACWY-vaccinatie voor peuters en tieners in 2019. (versie datum: 27-11-2018, datum van raadplegen: 23-05-2019). <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/19-addendum-menacwy-vaccinatie-voor-peuters-en-tieners-in-2019>
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meningokokken ACWY-vaccinatie Factsheet. (versiedatum: 11-09-2018, datum van raadplegen: 06-06-2019). <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-acwy-vaccinatie>
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meningokokken ACWY-vaccinatie. (versiedatum: 29-01-2019, datum van raadplegen: 24-4-2019). <https://www.rivm.nl/meningokokken/meningokokken-acwy-vaccinatie>
4. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker. Nimenrix poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit; Meningokokkengroep A, C, W-135 en Y conjugaatvaccin. (versiedatum: 31-01-2017, datum van raadplegen: 24-04-2019). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_nl.pdf
5. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Adverse events following immunization (AEFI). (versiedatum: 2017, datum van raadplegen: 05-2019). http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/
6. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. (versiedatum: 1999, datum van raadplegen: 05-2019). https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf
7. Kinderneurologie.eu. Koortsstuip. (versiedatum: 14-05-2019, datum van raadplegen: 21-06-2019). <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/koortsstuip.php>
8. Vasculitis Stichting. De ziekte van Kawasaki (Mucocutaan Lymfeklier syndroom). (versiedatum: 16-08-2016, datum van raadplegen: 21-06-2019). https://www.vasculitis.nl/media/mcls_02_150816.pdf
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Richtlijn uitvoering RVP 2019. Tijdstip van vaccinaties. (versiedatum: 27-11-2018, datum van raadplegen: 11-06-2019). <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/6-tijdstip-van-vaccinaties>
10. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). SmPC M-M-RVaxPro poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Mazelen-bof-rubellavaccin (levend). (versiedatum: 16-01-2019, datum van raadplegen: 13-06-2019). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_nl.pdf

11. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). SmPC Nimenrix poeder en oplossing voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Meningokokkengroep A, C, W-135 en Y geconjugerd vaccin (versiedatum: 31-01-2017, datum van raadplegen: 13-06-2019).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_nl.pdf

12. Kinderneurologie.eu Ziekte van Henoch-Schönlein. (versiedatum 18-04-2018, datum van raadplegen: 21-06-2019).
<https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/huid/henoch%20schonlein.php>

Bijlagen

Bijlage 1 - Gemelde vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® en het BMR-vaccin

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pyrexia	188
Rash	48
Decreased appetite	37
Crying	26
Vomiting	25
Listless	24
Rash macular	17
Febrile convulsion	15
Rash morbilliform	15
Diarrhoea	14
Injection site erythema	13
Injection site swelling	13
Rash erythematous	13
Hyperpyrexia	12
Injection site inflammation	12
Somnolence	10
Injection site pain	8
Injection site warmth	8
Rash papular	7
Body temperature increased	6
Cough	6
Erythema	6
Insomnia	6
Rash generalised	6
Rash pruritic	6
Urticaria	6
Malaise	5
Swelling face	5
Ear infection	4
Eczema	4
Fatigue	4
Lymphadenopathy	4

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Blister	3
Conjunctivitis	3
Eye discharge	3
Eye inflammation	3
Gait disturbance	3
Headache	3
Influenza like illness	3
Myalgia	3
Nasopharyngitis	3
Poor quality sleep	3
Pruritus	3
Restlessness	3
Abdominal pain	2
Aggression	2
Arthralgia	2
Arthritis	2
Body temperature decreased	2
Breath odour	2
Epistaxis	2
Haematoma	2
Hypersomnia	2
Injection site pruritus	2
Mumps	2
Ocular hyperaemia	2
Oropharyngeal pain	2
Pain	2
Petechiae	2
Respiration abnormal	2
Rhinorrhoea	2
Subglottic laryngitis	2
Swelling	2
Thrombocytopenia	2

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Abnormal behaviour	1
Anxiety	1
Aphthous ulcer	1
Asthenia	1
Cardiovascular insufficiency	1
Dizziness	1
Ear pain	1
Extensive swelling of vaccinated limb	1
Eye swelling	1
Feeling hot	1
Fluid intake reduced	1
Flushing	1
Fontanelle bulging	1
Food refusal	1
Gianotti-Crosti syndrome	1
Heart rate irregular	1
Hepatic function abnormal	1
High-pitched crying	1
Hyperhidrosis	1
Hypersensitivity	1
Injection site induration	1
Injection site rash	1
Intertrigo	1
Kawasaki's disease	1
Lymph node abscess	1
Muscle spasms	1
Muscular weakness	1
Myoclonus	1
Nausea	1
Oral pain	1
Pain in extremity	1
Papule	1
Pharyngitis	1
Pneumonia	1
Productive cough	1
Pruritus generalised	1
Psychomotor hyperactivity	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Rash maculo-papular	1
Rhinitis	1
Screaming	1
Scrotal swelling	1
Skin discolouration	1
Skin erosion	1
Swelling of eyelid	1
Syncope	1
Tachycardia	1
Tachypnoea	1
Tonsillar hypertrophy	1
Unresponsive to stimuli	1
Totaal	698

Bijlage 2 - Rechtstreeks gemelde vermoede bijwerkingen in piek 1, 2 en 3 na toediening van Nimenrix® en het BMR-vaccin

Piek 1: opgetreden 0-12 uur na vaccinatie

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pyrexia	20
Injection site swelling	6
Crying	5
Injection site inflammation	5
Injection site pain	5
Vomiting	5
Decreased appetite	4
Injection site erythema	4
Injection site warmth	4
Rash papular	4
Listless	3
Epistaxis	2
Erythema	2
Rash	2
Restlessness	2
Swelling face	2
Body temperature increased	1
Diarrhoea	1
Eczema	1
Extensive swelling of vaccinated limb	1
Fatigue	1
Febrile convulsion	1
Headache	1
High-pitched crying	1
Hypersensitivity	1
Injection site pruritus	1
Injection site rash	1
Intertrigo	1
Nasopharyngitis	1
Poor quality sleep	1
Psychomotor hyperactivity	1
Rash erythematous	1
Rash pruritic	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Somnolence	1
Syncope	1
Unresponsive to stimuli	1
Urticaria	1
Totaal	96

Piek 2: opgetreden 24 uur na vaccinatie

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pyrexia	15
Injection site erythema	5
Injection site swelling	5
Rash	5
Vomiting	5
Injection site inflammation	4
Listless	4
Crying	3
Diarrhoea	3
Febrile convulsion	2
Injection site pain	2
Urticaria	2
Body temperature decreased	1
Body temperature increased	1
Cardiovascular insufficiency	1
Decreased appetite	1
Eczema	1
Fontanelle bulging	1
Gait disturbance	1
Headache	1
Hyperpyrexia	1
Injection site warmth	1
Lymphadenopathy	1
Malaise	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Myalgia	1
Nausea	1
Respiration abnormal	1
Skin discolouration	1
Swelling	1
Tachycardia	1
Totaal	73

Piek 3: opgetreden 5 tot 10 dagen na vaccinatie

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pyrexia	111
Rash	26
Decreased appetite	18
Rash morbilliform	11
Listless	10
Rash erythematous	10
Rash macular	9
Febrile convulsion	7
Hyperpyrexia	7
Vomiting	7
Crying	5
Diarrhoea	5
Cough	3
Erythema	3
Eye discharge	3
Rash generalised	3
Somnolence	3
Aggression	2
Blister	2
Ear infection	2
Gait disturbance	2
Hypersomnia	2
Influenza like illness	2
Injection site erythema	2
Injection site inflammation	2
Insomnia	2
Malaise	2

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Ocular hyperaemia	2
Rash pruritic	2
Swelling face	2
Urticaria	2
Abdominal pain	1
Arthritis	1
Body temperature decreased	1
Body temperature increased	1
Breath odour	1
Conjunctivitis	1
Eczema	1
Eye inflammation	1
Fatigue	1
Feeling hot	1
Fluid intake reduced	1
Flushing	1
Food refusal	1
Gianotti-Crosti syndrome	1
Haematoma	1
Hepatic function abnormal	1
Hyperhidrosis	1
Injection site induration	1
Injection site pruritus	1
Injection site swelling	1
Injection site warmth	1
Lymphadenopathy	1
Mumps	1
Muscle spasms	1
Myalgia	1
Oral pain	1
Oropharyngeal pain	1
Pain	1
Papule	1
Pneumonia	1
Rash papular	1
Rhinorrhoea	1
Scrotal swelling	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Skin erosion	1
Subglottic laryngitis	1
Swelling	1
Swelling of eyelid	1
Tachypnoea	1
Tonsillar hypertrophy	1
Totaal	308



Bijlage 3 - Gemelde vermoede bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix® aan kinderen met een leeftijd tussen de 13 en 18 maanden

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Injection site erythema	3
Injection site swelling	3
Injection site warmth	3
Injection site inflammation	2
Pyrexia	2
Agitation	1
Blister	1
Body temperature increased	1
Crying	1
Diarrhoea	1
Enanthema	1
Extensive swelling of vaccinated limb	1
Febrile convulsion	1
Injection site pruritus	1
Insomnia	1
Mood swings	1
Rash erythematous	1
Urticaria	1
Vomiting	1
Totaal	27

Bijlage 4 - Gemelde vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® aan tieners in de leeftijd van 13 tot en met 18 jaar

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Headache	131
Pyrexia	111
Injection site pain	73
Nausea	62
Fatigue	53
Injection site inflammation	45
Dizziness	41
Injection site swelling	40
Injection site warmth	36
Injection site erythema	31
Vomiting	28
Myalgia	26
Malaise	24
Pain in extremity	21
Somnolence	15
Influenza like illness	14
Abdominal pain	13
Injection site pruritus	13
Lymphadenopathy	13
Oropharyngeal pain	12
Chills	11
Musculoskeletal stiffness	11
Body temperature increased	10
Syncope	10
Neck pain	9
Diarrhoea	8
Presyncope	8
Urticaria	7
Decreased appetite	6
Dyspnoea	6
Feeling cold	6
Listless	6
Rash	6
Axillary pain	5
Nasopharyngitis	5

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pallor	5
Pruritus	5
Ear pain	4
Hyperhidrosis	4
Pain	4
Paraesthesia	4
Confusional state	3
Crying	3
Erythema	3
Feeling hot	3
Musculoskeletal pain	3
Palpitations	3
Tremor	3
Abdominal discomfort	2
Agitation	2
Arthralgia	2
Back pain	2
Chest pain	2
Extensive swelling of vaccinated limb	2
Hallucination	2
Hypoaesthesia	2
Injection site haematoma	2
Insomnia	2
Lip swelling	2
Migraine	2
Muscle spasms	2
Muscular weakness	2
Musculoskeletal discomfort	2
Petechiae	2
Photophobia	2
Poor quality sleep	2
Rash macular	2
Rash pruritic	2
Skin discolouration	2
Swelling face	2

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Vision blurred	2
Anger	1
Asthenia	1
Asthma	1
Blepharitis	1
Depressed mood	1
Diabetes mellitus	1
Disturbance in attention	1
Dry throat	1
Dysgeusia	1
Epistaxis	1
Eye disorder	1
Eye pain	1
Feeling abnormal	1
Flushing	1
Generalised tonic-clonic seizure	1
Haematoma	1
Hot flush	1
Hypersensitivity	1
Hyperventilation	1
Hypoacusis	1
Hypotonia	1
Injection site discomfort	1
Injection site haemorrhage	1
Injection site paraesthesia	1
Irritable bowel syndrome	1
Jaundice	1
Limb discomfort	1
Localised oedema	1
Meningitis viral	1
Muscle discomfort	1
Musculoskeletal chest pain	1
Myositis	1
Neuralgia	1
Oedema peripheral	1
Oral disorder	1
Oropharyngeal discomfort	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Pain in jaw	1
Peripheral swelling	1
Pharyngeal swelling	1
Pharyngitis	1
Rash papular	1
Restlessness	1
Seasonal allergy	1
Seizure	1
Sick relative	1
Slow speech	1
Speech disorder	1
Suicidal ideation	1
Swelling	1
Swollen tongue	1
Thyroid function test abnormal	1
Tongue eruption	1
Urinary incontinence	1
Vaccination site erythema	1
Vaccination site pruritus	1
Vaccination site swelling	1
Viral labyrinthitis	1
Yellow skin	1
Totaal	1067

Bijlage 5 - Gemelde vermoede bijwerkingen na toediening van Nimenrix® buiten het RVP en de vaccinatiecampagne om

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Injection site erythema	43
Injection site inflammation	40
Injection site swelling	40
Pyrexia	38
Injection site pain	32
Injection site warmth	31
Injection site pruritus	20
Headache	17
Fatigue	8
Abdominal pain	7
Chills	7
Extensive swelling of vaccinated limb	6
Malaise	6
Body temperature increased	5
Dizziness	4
Nausea	4
Vomiting	4
Decreased appetite	3
Erythema	3
Injection site induration	3
Insomnia	3
Neck pain	3
Pain in extremity	3
Paraesthesia	3
Rash	3
Rash vesicular	3
Urticaria	3
Diarrhoea	2
Incorrect route of product administration	2
Injection site vesicles	2
Lymphadenopathy	2
Myalgia	2
Peripheral swelling	2
Pruritus	2
Somnolence	2

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Vaccination site erythema	2
Vaccination site pain	2
Vaccination site swelling	2
Abdominal discomfort	1
Abdominal pain upper	1
Agitation	1
Angina pectoris	1
Arthralgia	1
Asthenia	1
Crying	1
Delirium febrile	1
Dizziness postural	1
Dysphagia	1
Ear pain	1
Eye swelling	1
Henoch-Schonlein purpura	1
Herpes zoster	1
Hyperhidrosis	1
Hypoaesthesia	1
Hyporesponsive to stimuli	1
Incontinence	1
Inflammation	1
Injection site discolouration	1
Injection site extravasation	1
Injection site haematoma	1
Injection site infection	1
Injection site rash	1
Listless	1
Livedo reticularis	1
Meningism	1
Muscle rigidity	1
Musculoskeletal pain	1
Musculoskeletal stiffness	1
Off label use	1
Oral pain	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Oropharyngeal pain	1
Presyncope	1
Product administration error	1
Pruritus generalised	1
Rash macular	1
Rash papular	1
Secretion discharge	1
Seizure	1
Skin exfoliation	1
Skin hyperpigmentation	1
Staring	1
Syncope	1
Tachycardia paroxysmal	1
Thrombocytopenia	1
Vaccination site reaction	1
Vaccination site warmth	1
Vision blurred	1
Totaal	413

bijwerkingen
centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl