

Gemelde bijwerkingen na influenzavaccinatie

Leontine van Balveren-Slingerland, Hans C. Rümke en Agnes C. Kant

- DOEL** Een overzicht geven van meldingen van mogelijke bijwerkingen na vaccinatie met een influenzavaccin in de afgelopen 3 jaar.
- OPZET** Beschrijvend, retrospectief.
- METHODE** We beoordeelden de meldingen van mogelijke bijwerkingen na vaccinatie met een influenzavaccin in de seizoenen 2010-2011, 2011-2012 en 2012-2013 zoals gemeld aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
- RESULTATEN** In de afgelopen 3 seizoenen werden totaal 531 meldingen ontvangen na het toedienen van seizoensinflenzavaccins. Ieder jaar steeg het aantal meldingen, vooral de meldingen die direct van de gevaccineerde afkomstig waren. In 32 gevallen (6%) betrof het een 'ernstige' melding, waarbij meestal sprake was van een ziekenhuisopname. Er waren 2 meldingen van overlijden, waarbij een relatie met de vaccinatie als 'onwaarschijnlijk' werd beoordeeld. Acute levensbedreigende gebeurtenissen, met name anafylaxie, angio-oedeem en hartstilstand, werden 3 maal gemeld. De meldingen hadden betrekking op 961 mogelijke bijwerkingen. Bij 256 bijwerkingen (ruim een kwart) waren er ontstekingsverschijnselen op de injectieplaats. Daarnaast werden hoofdpijn (101), spierpijn (90) en koorts (86) het meest gemeld. Opvallend waren 26 meldingen van een zeer uitgebreide ontstekingsreactie rond de injectieplaats. Deze 'extensive limb swelling' doet vaak denken aan cellulitis of een allergische reactie, en gaat meestal over met symptomatische behandeling. Het ontstaansmechanisme is onbekend.
- CONCLUSIE** Afgezien van de extensive-limb-swelling vonden wij in de meldingen van deze 3 seizoenen geen signalen van onbekende bijwerkingen van influenzavaccinatie. Op basis van de gemelde bijwerkingen lijken influenzavaccins veilig.

Binnen het Nationaal Programma Grieppreventie worden jaarlijks ruim 3 miljoen influenzavaccinaties toegevend aan risicogroepen. Daarnaast worden mensen met intensief patiëntcontact gevaccineerd. In de seizoenen 2010-2011, 2011-2012 en 2012-2013 werden 2 influenzavirusvaccins gebruikt: Influvac en Vaxigrip. In het seizoen 2012-2013 werden sommige gezondheidszorgmedewerkers gevaccineerd met Intanza 9. Deze influenzavaccins bevatten trivalente geïnactiveerde virusdeeltjes zonder adjuvans.

Lareb bewaakt de veiligheid van de seizoensgriepvaccinaties.¹ Ook deed Lareb dit tijdens de H1N1-vaccinatiecampagne.²⁻⁴ In discussies over influenzavaccinaties spelen bijwerkingen een ondergeschikte rol.⁵ Tot nu toe blijken influenzavaccins veilig, maar continue bewaking en signalering van onbekende bijwerkingen blijven uiteraard belangrijk. Sinds 2011 wordt jaarlijks gerapporteerd over de meldingen van het afgelopen griepvaccinatie-seizoen.

Dit artikel geeft een overzicht van de meldingen na influenzavaccinaties van de seizoenen 2010-2011, 2011-2012 en 2012-2013. Details hiervan zijn in de jaarrapporten te vinden.⁶

MATERIAAL EN METHODEN

De veiligheidsbewaking van influenzavaccins beruiste op meldingen van vermoede bijwerkingen door zowel

Lareb, 's-Hertogenbosch.

Afd. Meldingen: L. van Balveren-Slingerland, MSc, gezondheidswetenschapper; dr. H.C. Rümke, arts-epidemioloog.

Afd. Directie: dr. A.C. Kant, epidemioloog.

Contactpersoon: L. van Balveren-Slingerland, MSc (l.vanbalveren@lareb.nl).

UITLEG

MedDRA codering en causaliteitsbeoordeling

De 'Medical dictionary for regulatory activities' (MedDRA) is een internationale methode om vermoede bijwerkingen te classificeren. In de MedDRA-systematiek bestaan verschillende niveaus. Hiervan is de 'Lower-level term' (LLT) het laagste en meest gedetailleerde niveau, gevolgd door de 'Preferred term' (PT), 'High-level term' (HLT), 'High-level group term' (HLGT) en het hoogste niveau 'System organ class' (SOC).

De mate van causaliteit wordt ingedeeld in klassen van een hoge naar een lage waarschijnlijkheid:

- **zeker:** betrokkenheid staat vast
- **waarschijnlijk:** er zijn sterke aanwijzingen voor een verband met het vaccin
- **mogelijk:** een verband met het vaccin is mogelijk vanwege de typische tijdsrelatie en een mogelijk veroorzakend mechanisme, maar andere oorzaken kunnen ook mogelijk zijn
- **onwaarschijnlijk:** er zijn geen aanwijzingen voor een verband, maar het is ook niet uit te sluiten
- **niet te beoordelen:** onvoldoende gegevens voor een diagnose en beoordeling van oorzakelijk verband

zorgverleners als patiënten. De gemelde bijwerkingen werden gecodeerd volgens de MedDRA-terminologie (MedDRA staat voor 'Medical dictionary for regulatory activities') en het oorzakelijk verband tussen geneesmiddel en bijwerking werd beoordeeld (zie uitlegkader). Een melding werd als 'ernstig' beschouwd als de bijwerking had geleid tot 1 van deze internationaal vastgestelde criteria: overlijden, levensbedreigende gebeurtenis, ziekenhuisopname of verlenging ervan, blijvende handicap of aangeboren afwijking.⁷

TABEL 1 Aantal al dan niet ernstige meldingen en bijwerkingen tijdens 3 seizoenen

variabele	2010-2011	2011-2012	2012-2013	totaal
melding; n*	146	164	221	531
ernstige melding; n (%)†	11 (8)	8 (5)	13 (6)	32 (6)
bijwerking; n	240	267	454	961

* Een melding betreft 1 persoon, met één of meer klachten.

† Een melding werd als 'ernstig' beschouwd als de bijwerking had geleid tot 1 van deze internationaal vastgestelde criteria: overlijden, levensbedreigende gebeurtenis, ziekenhuisopname of verlenging ervan, blijvende handicap of aangeboren afwijking.

RESULTATEN

MELDINGEN

Lareb ontving 531 meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatie gedurende de 3 seizoenen. Een melding betreft 1 persoon, met één of meer klachten. Tabel 1 beschrijft het aantal al dan niet ernstige meldingen en het aantal bijwerkingen.

De kenmerken van de melders en gevaccineerden staan in tabel 2. Drie kwart van de meldingen kwam van gevaccineerden. Van de zorgverleners meldden huisartsen het meest.

Soms was onbekend welk merk influenzavaccin was toegediend. Daar waar bekend, waren er geen opvallende verschillen in bijwerkingen tussen de gebruikte vaccins. Daarom worden de bijwerkingen niet per vaccin beschreven.

BIJWERKINGEN

De 531 meldingen betroffen 961 vermoede bijwerkingen (tabel 3). Voornamelijk bekende, niet-ernstige reacties werden gemeld. Bij ruim een kwart (256) betrof het injectieplaatsreacties met één of meer ontstekingsverschijnselen. Bij 26 van deze injectieplaatsreacties was de uitgebreidheid opvallend (zie onder het kopje 'Opvallende bijwerkingen'). Daarnaast werden hoofdpijn (101), spierpijn (90) en koorts (86) het meest gemeld; regelmatig betrof het een combinatie van deze klachten. Bij 33 meldingen ging het om een infectie, meestal van de luchtwegen. De resterende bijwerkingen (13%) waren divers van aard.

ERNSTIGE MELDINGEN

Van de 531 meldingen werden er 32 als 'ernstig' geïnclassificeerd.

Overlijden Er werden 2 sterfgevallen gemeld. Een 73-jarige vrouw bekend met diabetes mellitus en hypertensie werd 11 dagen na vaccinatie comateus aangetroffen; zij overleed door anoxische hersenschade. Een 62-jarige man bekend met hartritmestoornissen overleed 1,5 dag na influenzavaccinatie, waarschijnlijk tijdens zijn slaap. Bij beiden is zeker dat zij klachtenvrij waren tussen de vaccinatie en het fatale moment. Er werd geen obductie verricht. Een verband met de vaccinaties werd als 'onwaarschijnlijk' beoordeeld.

Ziekenhuisopname Bij 25 meldingen betrof het een ziekenhuisopname. Bij enkele meldingen ging het om een verergering van een bestaande aandoening, zoals hartritmestoornissen (3), COPD-gerelateerde klachten (2) of huidafwijkingen (2). Bij de laatste betrof het opvlammen van psoriasis en dermatomyositis. Een oorzakelijk verband werd als 'mogelijk' of 'onwaarschijnlijk' beoordeeld, met name op basis van de tijd tussen de vaccinatie en de verergering van symptomen. Bij 5 meldingen was

TABEL 2 Melders en gevaccineerden tijdens 3 seizoenen*

variabele	2010-2011 (n = 146)	2011-2012 (n = 164)	2012-2013 (n = 221)	gemiddelde
melding door gevaccineerde	63	76	80	73
gevaccineerde was man	29	31	29	30
gevaccineerde was 60+	40	57	39	45

* Alle waarden zijn percentages.

een infectie de reden van opname. Een oorzakelijk verband werd bij deze meldingen als 'onwaarschijnlijk' beoordeeld.

Levensbedreigende gebeurtenis Bij 3 patiënten werd een acute levensbedreigende situatie gemeld. Een 74-jarige vrouw kreeg binnen enkele minuten na vaccinatie een hartstilstand en brak haar enkel. Zij werd succesvol gereanimeerd. Deze vrouw was bekend met hartrit-mestoornissen en werd hiervoor behandeld. Een verband met vaccinatie werd als 'onwaarschijnlijk' beoordeeld.

Bij 2 meldingen was er angio-oedeem. Een 69-jarige vrouw had na 2 h een zwelling rond de keel, kortademigheid, een jeukende huiduitslag en presyncope. Een verband met vaccinatie werd als 'mogelijk' beoordeeld. De andere melding betrof een 23-jarige vrouw die bekend was met een kippeneiwitallergie. 5 min na vaccinatie traden angio-oedeem, urticaria en presyncope op en patiënte werd behandeld met antihistaminica en glucocorticoiden. Gezien de kippeneiwitallergie en de korte tijd tussen de vaccinatie en het optreden van de symptomen werd een anafylactische reactie vermoed, en werd een verband met vaccinatie als 'waarschijnlijk' beoordeeld.

Langdurige pijn Bij 2 meldingen was er langdurige invaliderende neuralgische pijn in de gevaccineerde arm. Bij de 1e patiënte werd een aantal maanden later een nekhermia vastgesteld. Een oorzakelijk verband werd hierdoor 'onwaarschijnlijk' geacht. Bij de andere melding werd geen lichamelijke oorzaak gevonden. De pijn werd behandeld met zenuwstimulatie. Een relatie met vaccinatie werd als 'waarschijnlijk' beoordeeld.

TABEL 3 Gemelde bijwerkingen tijdens 3 seizoenen

bijwerking	2010-2011	2011-2012	2012-2013	totaal	% van totaal
totaal	240	267	454	961	
injectieplaatsreacties	54	71	131	256	26,6
ELS	0	9	17	26	
koortsreacties	19	24	43	86	8,9
malaise, slapheid, flauwte etc.	11	15	33	59	6,1
hoofdpijn, migraine, duizeligheid	23	20	58	101	10,5
influenza-achtig ziektebeeld	15	8	14	37	3,9
spier-, skelet-, gewrichtsklachten	20	23	47	90	9,4
luchtwegklachten (benauwdheid, hoesten, keelpijn)	12	4	14	30	3,1
maag-darmklachten	18	21	27	66	6,9
huidreacties	20	20	28	68	7,1
diverse infecties	7	16	10	33	3,4
syndroom van Guillain-Barré	0	0	0	0	0,0
angio-oedeem en overgevoeligheid (niet levensbedreigend)	1	4	1	6	0,6
acute anafylactische reacties	1	1	0	2	0,2
acute overige reacties	0	0	1	1	0,1
overlijden	1	1	0	2	0,2
subtotaal	202	228	407	837	87,1
rest	38	39	47	124	12,9

ELS = 'extensive limb swelling'

LEERPUNTEN

- **Influenzavaccins zijn veilig op basis van de gemelde bijwerkingen.**
- **Na influenzavaccinatie worden relatief weinig bijwerkingen gemeld.**
- **Een zeer uitgebreide ontstekingsreactie rond de injectieplaats ('extensive limb swelling') is een bekende vaccinbijwerking van de DKTP-vaccinatie die kleuters krijgen, maar blijkt ook op te treden na influenzavaccinatie.**
- **Het melden van vermoede bijwerkingen blijft belangrijk, zowel door zorgprofessionals als door gevaccineerden zelf. Een meldformulier is te vinden op www.lareb.nl.**

OPVALLENDE BIJWERKINGEN

Opvallend waren 26 meldingen van injectieplaatsreacties die zich uitbreidden over een aangrenzend gewricht of rondom de bovenarm. Dit wordt 'extensive limb swelling' (ELS) genoemd. In het seizoen 2011-2012 waren er 9 en in 2012-2013 17 meldingen, waarvan het respectievelijk 7 en 12 kinderen betrof. ELS is een indrukwekkende, goedaardige reactie op basis van een steriele, waarschijnlijk niet-IgE-gemedieerde ontsteking. Soms werden patiënten behandeld met antibiotica of antihistaminica, wegens vermoeden van cellulitis of een allergische reactie. ELS herstelt na enkele dagen meestal spontaan.⁸⁻¹⁰

BESCHOUWING

Lareb ontving de afgelopen 3 seizoenen 531 meldingen na influenzavaccinatie. Jaarlijks zagen we een toename van het aantal meldingen door patiënten; het aantal meldingen door zorgverleners bleef vrij constant. Meldingen van zorgverleners blijven echter onontbeerlijk voor het bewaken van de vaccinveiligheid. Zorgverleners zien veelal ernstige of anderszins verontrustende bijwerkingen. Grotere alertheid en bereidheid tot melden door deze groep is daarom belangrijk.

Het aantal meldingen (531) is laag in verhouding tot het aantal gevaccineerden (jaarlijks ruim 3 miljoen). Door onderrapportage zien wij slechts een fractie van de daadwerkelijke opgetreden bijwerkingen. Wij verwachten dat er minder onderrapportage is bij ernstige bijwerkingen. Om ook meer inzicht te krijgen in de frequentie en het beloop van bijwerkingen na influenzavaccinatie, is dit seizoen aanvullend onderzoek gestart met 'Lareb intensive monitoring' (LIM). In 80 huisartspraktijken worden patiënten na de vaccinatie gevraagd hieraan mee te doen. Deelnemers krijgen via e-mail 3 maal een vragenlijst over

het al dan niet optreden van bijwerkingen. Tijdens de H1N1-vaccinatiecampagne heeft Lareb met deze monitoring al goede ervaring opgedaan.²⁻⁴

Verreweg de meeste meldingen gingen over bekende, niet-ernstige bijwerkingen, zoals injectieplaatsreacties, koorts, spier- en hoofdpijn. Dergelijke klachten duren meestal maximaal enkele dagen. Daarnaast waren er klachten die kunnen samenhangen met de indicatie voor influenzavaccinatie. Een deel van deze verschijnselen komt in de doelgroep vaker voor, ook buiten de periode waarin wordt gevaccineerd. Door de hogere achtergrondincidentie kunnen deze klachten een vertekening geven van de gemelde bijwerkingen.

Bij een aantal meldingen vermoedde de melder (meestal de patiënt zelf) dat de griep prik een griepachtig ziektebeeld veroorzaakte. Men vermoedt dan dat de vaccinatie niet werkt of dat je van vaccinatie de griep krijgt. Deze beweringen zijn uiteraard onjuist. Het influenzavaccin beschermt niet tegen ziekten door verkoudheidsvirussen of andere virussen, die in de volksmond 'griep' worden genoemd. Daarnaast bestaan de in Nederland gebruikte influenzavaccins uit virusdeeltjes ('split'-virus, of gezuiverde antigenen), die geen infecterend vermogen hebben. Deze misvattingen illustreren dat voorlichting over influenzavaccinatie belangrijk blijft.

Opvallend waren de meldingen van extensive-limb-swelling. ELS is een bekende vaccinbijwerking van de DKTP-vaccinatie die kleuters krijgen, maar is tot nu zeer beperkt beschreven na influenzavaccinatie.⁸⁻¹⁰ De meeste meldingen (19 van de 26) van ELS na influenzavaccinatie betroffen kinderen jonger dan 10 jaar. Mogelijk zijn kinderen gevoeliger voor het ontwikkelen van een dergelijk ziektebeeld. Hoe ELS ontstaat, is echter onbekend.

CONCLUSIE

Uit de meldingen aan het Lareb over de afgelopen 3 seizoenen komen geen signalen naar voren van onbekende bijwerkingen van influenzavaccinatie, behalve extensive-limb-swelling. Op basis van de gemelde bijwerkingen lijken influenzavaccins veilig. Het melden van vermoede bijwerkingen blijft belangrijk, zowel door zorgprofessionals als door gevaccineerden zelf. Een meldformulier is te vinden op www.lareb.nl.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 januari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6841

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK**

LITERATUUR

- 1 Labadie J, van Grootheest AC. Meldingen van bijwerkingen van vaccins bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in 2004-2006. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:2738-42.
- 2 Broos N, van Puijenbroek EP, van Grootheest K. Fever following immunization with influenza A (H1N1) vaccine in children: a survey-based study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33:1109-15.
- 3 Van Puijenbroek EP, Broos N, van Grootheest K. Monitoring adverse events of the vaccination campaign against influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33:1097-108.
- 4 Härmark L, van Hunsel F, Hak E, van Grootheest K. Monitoring the safety of influenza A (H1N1) vaccine using web-based intensive monitoring. *Vaccine.* 2011;29:1941-7.
- 5 Bijl D. Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie. *Geneesmiddelenbulletin.* 2011;45:109-17.
- 6 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Jaarrapportages bijwerkingen vaccinaties griepvaccinaties en Rijksvaccinatieprogramma. Te downloaden van www.lareb.nl.
- 7 Reporting adverse drug reactions. Definitions of terms and criteria for their use. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, Gallagher J, Kremer G, Venulet J, eds. Genève: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1999.
- 8 Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SNM, Ball R; the VAERS working group. Extensive limb swelling after immunization: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Clin Infect Dis.* 2003;37:351-8.
- 9 Vermeer-de Bondt PE, Moorer-Lanser N, Phaff TAJ, Oostvogels B, Wesselo C, Van der Maas NAT. Adverse events in the Netherlands Vaccination Programme. Reports in 2010 and Review 1994-2010. Rapport 205051004/2011. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 10 David S, Vermeer-de Bondt P, van der Maas N. Toename van lokale verschijnselen bij 4-jarigen na revaccinatie met DKTP. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A980.