

# Gemelde bijwerkingen '14 en '15 van reizigersvaccins en malariaprofylaxe bij Bijwerkingencentrum Lareb

**Bijwerkingencentrum Lareb is het kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins. Om meer kennis hierover te genereren verzamelt, registreert en beoordeelt Lareb meldingen van mogelijke bijwerkingen van de in Nederland gebruikte geneesmiddelen en vaccins.**

Naast meldingen van bijwerkingen van vaccins uit het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en de influenzavaccins (griepvaccins), worden ook mogelijke bijwerkingen van andere vaccins gemeld. Het gaat hier dan om vaccins die gegeven worden in het kader van een reis, of voor een ander doel zoals profylaxe van bijvoorbeeld tetanus, werkgerelateerde vaccinaties of als nieuw te werven basisimmunitet na een beenmergtransplantatie. Het gros van deze meldingen betreft reizigersvaccins. Daarnaast worden bijwerkingen van geneesmiddelen voor malariaprofylaxe gemeld. Om de veiligheid van deze vaccins en geneesmiddelen goed te kunnen bewaken, is een hoge meldingsbereidheid van belang.

## Aantallen meldingen

In 2014 heeft het Bijwerkingencentrum een overzicht gemaakt van de meldingen die zijn gedaan van 2008 tot en met 2013 (Zie ook Update Jaargang 17, nummer 1, maart 2015). Nu is een nieuw overzicht gemaakt voor de jaren 2014 en 2015. In 2014 en 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 261 meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccins, gemeld door zorgverleners en gevaccineerden (of hun ouders). Het aantal meldingen per jaar is in grafiek 1 te

zien, met een verdeling tussen ernstige en niet-ernstige meldingen. In 2014 en 2015 is er een lichte stijging te zien van het aantal meldingen ten opzichte van de jaren 2008 tot en met 2013. Waar in de jaren 2008 tot en met 2014 de meeste meldingen zijn gedaan door zorgverleners, geldt dit niet voor 2015. Dat jaar werd 74% van de meldingen door gevaccineerden zelf gedaan. Het absolute aantal meldingen van zorgverleners nam ook af. Zowel de toename van het aantal meldingen als de verschuiving van het melden van zorgverlener naar gevaccineerden lijkt toegeschreven te kunnen worden aan een effect van een PR-campagne die in juli 2014 door Lareb is uitgevoerd onder een groot aantal reizigersvaccinatiebureaus. Hierbij is gevraagd informatiemateriaal in de vorm van een kaartje na vaccinatie mee te geven aan de cliënten. In 2014 en 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 109 meldingen van mogelijke bijwerkingen van malariaprofylaxe. Het aantal meldingen na het gebruik van malaria-profylaxe is ook iets toegenomen in 2014 en 2015 in vergelijking tot het aantal meldingen in 2012 en 2013. De reden hiervan zou kunnen zijn dat het aantal gebruikers ook is gestegen. (tabel 1)

hiervan, bijwerkingen resulterend in ernstige en/of permanente handicap of die leiden tot aangeboren afwijkingen. Als laatste is er een criterium 'anders', waarbij het voor de melder mogelijk is om op basis van (medisch) inzicht bijwerkingen als ernstig te beschouwen.

**Malariaprofylaxe:** In totaal werden 11 meldingen op middelen voor malariaprofylaxe als 'ernstig' beschouwd volgens de CIOMS criteria (10%).

**Vaccins:** Van de 261 meldingen van reizigersvaccins in 2014 en 2015 waren er 33 meldingen (13%) ernstig. Er was in 2014 en 2015 één melding van overlijden. Dit betrof een 55 jarige vluchteling uit West-Afrika die 2 dagen na vaccinatie met HBVaxpro® is overleden. Vermoedelijk is hij overleden door onbekende oorzaak.

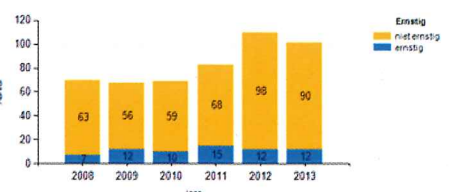
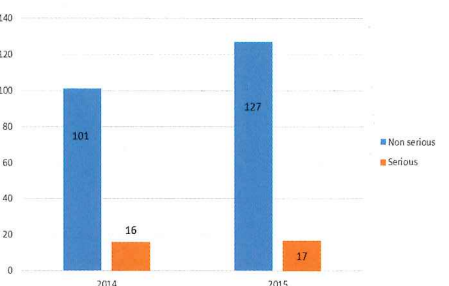
Een overzicht van het aantal meldingen in de verschillende categorieën is te zien in de onderstaande tabel:

## Criteria ernst CIOMS

### aantal meldingen:

|      | Overlijden | Levensbedreigende gebeurtenis | Ziekenhuisopname | Blijvende beperking | Anders |
|------|------------|-------------------------------|------------------|---------------------|--------|
| 2014 | 1          | 7                             | 20               | 5                   | -      |
| 2015 | -          | -                             | 7                | 1                   | 2      |

|      | vaccins | malariaprofylaxe |
|------|---------|------------------|
| 2014 | 1       | -                |
| 2015 | -       | 2                |



Grafiek 1: aantal meldingen per jaar onderverdeeld in ernstig en niet-ernstig

|      | Chloroquine  |         | Proguanil    |         | Mefloquine (Lariam®) |         | Atovaquon/proguanil |         |        |
|------|--------------|---------|--------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|--------|
|      | niet ernstig | ernstig | niet ernstig | ernstig | niet ernstig         | ernstig | niet ernstig        | ernstig | totaal |
| 2012 | 1            | -       | -            | 2       | 1                    | 14      | 4                   | 12      | 34     |
| 2013 | -            | -       | -            | 1       | 3                    | 9       | 2                   | 27      | 42     |
| 2014 | -            | -       | 1            | -       | 3                    | 8       | 3                   | 41      | 56     |
| 2015 | -            | -       | -            | 1       | 3                    | 5       | 1                   | 43      | 53     |

Tabel 1: Aantal meldingen per jaar op malariaprofylaxe, onderverdeeld in ernstig en niet ernstig

## Aard van de meldingen

Meldingen worden onderverdeeld in ernstige en niet-ernstige bijwerkingen. Onder een ernstige bijwerking wordt, volgens de internationaal afgesproken CIOMS-criteria, verstaan: bijwerkingen met als gevolg overlijden, levensbedreigende gebeurtenissen, ziekenhuisopname of verlenging

De meeste ernstige meldingen betroffen het gele koorts vaccin, gevolgd door het hepatitis B vaccin en daarna het hepatitis A vaccin.

Volgende tabel geeft een overzicht van de vaccins waarop ernstige bijwerkingen zijn gemeld.

## Type vaccin

### aantal ernstige meldingen:

|                           | 2014 | 2015 |
|---------------------------|------|------|
| Gele koorts               | 10   | -    |
| Hepatitis B               | 7    | -    |
| Hepatitis A               | 6    | -    |
| DTP/DKTP                  | 5    | -    |
| Buiktyfus geïnactiveerd   | 2    | -    |
| Hepatitis A+B             | 3    | -    |
| Tetanus                   | 3    | -    |
| Rabiës                    | 1    | -    |
| Japanse encefalitis check | 1    | -    |
| Cholera                   | 1    | -    |
| BMR                       | 1    | -    |
| HPV                       | 3    | -    |
| Pneumokokken              | 1    | -    |
| DKTP-Hib                  | 1    | -    |

Omdat er vaak meerdere vaccins per bezoek worden gezet, zijn er vaak ook meer verdachte vaccins per melding. Voor malariaprofylaxe waren er 6 ernstige meldingen op mefloquine, 4 op atovaquone/proguanil en 1 op proguanil.

## Gemelde bijwerkingen

De meeste gemelde bijwerkingen op vaccins waren bekende bijwerkingen van de betreffende vaccins zoals koorts, spierpijn, gewrichtspijn, injectieplaatsreacties, hoofdpijn, malaiseklachten, duizeligheid, huiduitslag (inclusief urticaria) en gastro-intestinale klachten. Ook een vasovagale reactie is een aantal keren gemeld. De meest gemelde bijwerkingen op de middelen voor malariaprofylaxe waren gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid, diarree en buikpijn), nachtmerries, depressiviteitsklachten, huiduitslag en haaruitval. Daarnaast zijn ook niet bekende bijwerkingen gemeld. Bijwerkingencentrum Lareb is alert op onbekende bijwerkingen, maar ook op bekende bijwerkingen met een onbekend patroon.

De gemelde ernstige bijwerkingen lopen zeer uiteen. Gemeld zijn onder andere: afwijkende leverenzymwaarden, MS en optische neuritis, reumatoïde artritis, status epilepticus, nefropathie, geneesmiddelenovergevoeligheid, oedeem en meningitis (YEL-AND). Ernstige bijwerkingen van malariaprofylaxe middelen betroffen onder andere: manisch psychotisch worden (1x), mondzweer met pneumonie, pancreatitis en anemie, paniek-

stoornis met agorafobie, allergische reactie, hallucinaties en epileptische aanval.

## Opvallende melding

Opvallend was een melding van meningitis na gele koorts vaccinatie. Drie dagen na een gele koorts en een hepatitis A/B vaccinatie kreeg een cliënt een injectieplaatsreactie en hoofdpijn. Enige tijd later begon de cliënt over te geven, werd fotosensitief en kreeg nekstijfheid. Negen dagen na vaccinatie ontwikkelde de cliënt koorts (39 graden Celsius), gevolgd door een ziekenhuisopname met uitvalsverschijnselen van spraak en ledematen. Na uitsluiting van meerdere virussen door middel van lumbaalpunctie was de conclusie een virale meningitis. Ook gele koorts virus (PCR) was negatief bevonden in de liquor. De cliënt werd behandeld met IV-medicatie. Na ontslag uit ziekenhuis redelijk vlot herstel. Twee tot drie weken daarna een terugval met dezelfde verschijnselen. Daarvan ten tijde van de melding nog herstellende met vooralsnog blijvende vermoeidheid. De cliënt had nooit nadelige effecten ondervonden van eerdere DTP, buiktyfus en hepatitis A/B vaccinaties.

De verschijnselen in deze melding lijken op de verschijnselen die voorkomen bij YEL-AND: yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. In de officiële productinformatie van Stamaryl® wordt deze met het gele koorts vaccin geassocieerde neurotrope aandoening beschreven als een zeer zelden (<1/10.000) voorkomende mogelijke bijwerking. Er zijn gevallen gerapporteerd binnen 30 dagen na een vaccinatie met Stamaryl® en andere vaccins tegen gele koorts. YEL-AND kan zich uiten in de vorm van hoge koorts met hoofdpijn die kan verergeren tot verwardheid, slaapzucht, encefalitis, encefalopathie en meningitis of een combinatie daarvan. Andere gemelde neurologische tekenen en symptomen omvatten convulsie, syndroom van Guillain-Barré en focale neurologische afwijkingen. Tot nu toe werden de meeste gevallen van YEL-AND gemeld na een eerste vaccinatie. Het risico blijkt hoger te zijn bij personen ouder dan 60 jaar en jonger dan 9 maanden (inclusief zuigelingen die aan het vaccin worden blootgesteld via borstvoeding), hoewel ook gevallen zijn gerapporteerd bij andere leeftijdsgroepen. Congenitale of verworven immunodeficiëntie wordt ook als mogelijke risicofactor erkend.

## Wat melden?

Meld die bijwerkingen waarvan u vindt dat uw collega's en/of cliënten het zouden moeten weten. Dat kunnen vermoedens van potentiële nieuwe bijwerkingen zijn, maar het kan ook gaan om bijzondere aspecten van bekende bijwerkingen, zoals de ernst, het beloop, of bijvoorbeeld het risico van het niet herkennen ervan in de praktijk.

<https://www.lareb.nl/Meld-bijwerking/Meldformulier>

## Analyses

Bijzondere meldingen worden binnen Lareb besproken en zo nodig geanalyseerd. Hierbij wordt onder meer gekeken naar het aantal, de aard en de kwaliteit van vergelijkbare meldingen in de databank van Lareb en in internationale databases. Er wordt ook gekeken naar de bekendheid van de associatie in de literatuur. Een analyse kan de basis vormen voor een signalering of een publicatie over een bijwerking.

Er is in 2013 een analyse uitgevoerd naar de psychotische bijwerkingen op atovaquone/proguanil hydrochloride (Malarone® en Malarone Junior®). Naar aanleiding hiervan is in 2014 een signaal geschreven. Dit is te vinden op [http://www.lareb.nl/Signalen/KWB\\_2014\\_3\\_atov](http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_3_atov). Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is hier destijds over geïnformeerd. Het College neemt eventuele vervolgacties. In dit geval betrof dit een aanpassing van de productinformatie van Malarone® en Malarone Junior®. Daarnaast is er een analyse uitgevoerd naar aanleiding van meldingen ontvangen in 2014 en 2015 van dyspneu na hepatitis B vaccin en hepatitis A/B vaccins. De conclusie van de analyse was dat bij de meeste meldingen dyspneu is gemeld naast vele andere symptomen, zoals passend bij overgevoeligheid, wat een bekende bijwerking is die in de productinformatie staat beschreven.

## Melden belangrijk

Om de veiligheid van vaccins en geneesmiddelen goed te kunnen bewaken en kennis over bijwerkingen te genereren is een hoge meldingsbereidheid van belang. Hoewel cliënten geattendeerd kunnen worden op de mogelijkheid van melden bij Bijwerkingencentrum Lareb, blijft Lareb ook graag meldingen van zorgverleners ontvangen. Melden kan digitaal via een meldformulier op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) of via de Bijwerkingen app. Download ook de Bijwerkingen app voor actuele informatie over bijwerkingen. Bovendien kunt u uw cliënten kaartjes meegeven waarop de website vermeld staat. Wilt u deze kaartjes ontvangen? Stuur dan een mail naar [info@lareb.nl](mailto:info@lareb.nl) onder vermelding van het aantal en het verzendadres.

Nu ook in de APP-store!



bijwerking