

Tessa Smit (t.smit@lareb.nl), apotheker/wetenschappelijk beoordelaar, Bijwerkingencentrum Lareb, 's Hertogenbosch.

Insulten na COVID-19 vaccinatie in patiënten met epilepsie

Het Bijwerkingencentrum Lareb heeft sinds de start van de COVID-19 vaccinatiecampagne 174 meldingen ontvangen van patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. In 66% van de gevallen ontstond het insult binnen vier dagen na de vaccinatie. Koorts is het meest gemeld als mogelijk uitlokkende factor (16%), terwijl er in 20% geen uitlokkende factoren zijn gemeld. De insulten traden zowel op bij patiënten die al jaren aanvalsvrij waren, als bij patiënten met veel frequentere aanvallen.

Introductie

Na het opkomen van de COVID-19 pandemie zijn er in korte tijd verschillende vaccins ontwikkeld en op grote schaal ingezet. In Nederland is er sinds januari 2021 voornamelijk gebruikgemaakt van twee mRNA vaccins (Pfizer/BioNTech en Moderna) en twee vectorvaccins (AstraZeneca en Janssen). Inmiddels heeft tot en met 11 december 2022 83% van de Nederlands bevolking een basisserie coronavaccinaties gekregen en heeft 64% ook minstens één boostervaccinatie ontvangen (<https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>; d.d. 11 december 2022).

Vaccins worden sporadisch geassocieerd met neurologische complicaties, zoals het ontstaan van koortsstuipen bij kinderen. Koorts is één van de meest voorkomende bijwerkingen na COVID-19 vaccinatie: na een mRNA vaccin ontstaat koorts bij >10% van de mensen en na een vectorvaccin bij 1-10% van de mensen (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>; dd 6 februari 2023). Het is bekend dat koorts een uitlokkende factor kan zijn voor patiënten met epilepsie (Massoud et al., 2021; Romozzi et al., 2022). Buiten koorts door bijvoorbeeld vaccinatie zijn er ook andere uitlokkende factoren voor het krijgen van een epileptisch insult, zoals hormonale veranderingen, stress of spanning, slaapgebrek, medicatiegebruik en overmatig alcohol- of drugsgebruik (Balamurugan et al., 2013).

Bijwerkingencentrum Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten. Via een online meldformulier kunnen zowel patiënten als zorgverleners

bijwerkingen melden. De meldingen komen terecht in een database en vanuit deze database zijn ze beschikbaar voor verdere analyse. Naar aanleiding van het aantal meldingen van epileptische insulten na de COVID-19 vaccinaties is deze associatie verder geanalyseerd.

Methode

Er is een retrospectief onderzoek gedaan in de database van Lareb. In deze database is er gezocht naar meldingen waarbij er (verergering van) epilepsie of epileptische insulten werden gemeld na een COVID-19 vaccinatie vanaf januari 2021 tot juni 2022. Het ging in het totaal om 314 unieke meldingen, waarvan er 174 meldingen waren van patiënten met bestaande epilepsie die weer of meer insulten beschreven. Om te achterhalen of de patiënt een bestaande epilepsie had, is er gekeken naar de voorgeschiedenis en/of het medicatiegebruik van de patiënt. Onder de overige 140 meldingen vallen meldingen waarin er voor het eerst een epileptisch insult is opgetreden of meldingen waarin het niet duidelijk is of de patiënt al epilepsie had. Op de 174 meldingen van patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis is er een verdere beschrijvende analyse gedaan, waarin er is gekeken naar demografische gegevens, welk vaccin er is toegediend, de aard van de klachten en hoe snel deze optraden, de voorgeschiedenis van de patiënt en hoelang deze al klachtenvrij was en de beschreven mogelijk uitlokkende factoren die aanwezig waren.

Resultaten

In 120 van de 174 meldingen (69%) is er gemeld op het COVID-19 vaccin van Pfizer. Daarnaast is er 27 keer (16%) gemeld op AstraZeneca vaccin, 23 keer (13%) op het

Moderna vaccin en 4 keer (2%) op het Janssen vaccin (tabel 1). Dit komt goed overeen met het aantal vaccinaties wat per vaccin gezet is. Zo is 71% van het totaal aantal vaccinaties gezet met het Pfizer vaccin, 19% met het Moderna vaccin, 8% met het AstraZeneca vaccin en 2% met het Janssen vaccin (CIMS data op aanvraag bij RIVM d.d. april 2022). Het ging om 88 vrouwen en 86 mannen met een gemiddelde leeftijd van 47 jaar met een mediaan van 45 jaar. Dertien procent van de patiënten was al

langer dan twee jaar aanvalsvrij. De gemiddelde tijd tussen vaccinatie en het optreden van het insult (latentietijd) was vijf dagen, met een mediaan van één dag. In 66% van de gevallen trad het epileptische insult op binnen vier dagen na vaccinatie en in 83% binnen acht dagen na vaccinatie. In 16% van de meldingen wordt beschreven dat er een toename van de aanvalsfrequentie was. Het grootste deel van de patiënten was ten tijde van melden bij Lareb hersteld of herstellende (77%). Dit kan

Patiëntkenmerken		Kenmerken bijwerking	
- Man	86 (49%)	Latentietijd* in dagen (n (%))	
- Vrouw	88 (51%)	- <1 dag	51 (29%)
Leeftijd in jaar (n (%))		- 1-4 dagen	64 (37%)
- 0-20	13 (8%)	- 5-8 dagen	30 (17%)
- 21-40	56 (32%)	- 9-12 dagen	7 (4%)
- 41-60	54 (31%)	- 13-16 dagen	7 (4%)
- 61-80	45 (26%)	- >17 dagen	13 (8%)
- >80	6 (3%)	- onbekend	2 (1%)
Aantal aanvalsvrije jaren (n (%))		Beloop ten tijde van melden (n (%))	
- Geen	35 (20%)	- Hersteld	82 (47%)
- <2 jaar	14 (8%)	- Herstellende	51 (29%)
- 2-5 jaar	11 (6%)	- Niet hersteld	24 (14%)
- 6-10 jaar	6 (3%)	- Fataal	3 (2%)
- >10 jaar	7 (4%)	- Onbekend	14 (8%)
- Onbekend	101 (58%)	Toename in aanvalsfrequentie** (n (%))	27 (16%)
Vaccin		Beschreven uitlokkende factoren	
Pfizer/BioNTech totaal (n (%))	120 (69%)	Koorts (n (%))	28 (16%)
- 1 ^e dosis	67 (56%)	Hormonale veranderingen (n (%))	6 (3,5%)
- 2 ^e dosis	42 (35%)	Andere uitlokkende factoren (n (%)):	
- 3 ^e dosis	11 (9%)	- Stress/spanning	10 (6%)
Moderna totaal (n (%))	23 (13%)	- Slaapgebrek	6 (3,5%)
- 1 ^e dosis	7 (30%)	- Medicatiegebruik/medicatie vergeten in te nemen	5 (3%)
- 2 ^e dosis	7 (30%)	- Infectie aanwezig	2 (1%)
- 3 ^e dosis	9 (39%)	- Overig	2 (1%)
AstraZeneca totaal (n (%))	27 (16%)	Geen uitlokkende factoren (n (%))	36 (21%)
- 1 ^e dosis	23 (85%)	Niet bekend (n (%))	88 (51%)
- 2 ^e dosis	4 (15%)		
Janssen totaal (n (%))	4 (2%)		
- 1 ^e dosis	4 (100%)		

Tabel 1. Overzichtstabel van de meldingen van epileptische insulden na coronavaccinatie bij patiënten met epilepsie. Weergegeven is het aantal meldingen per kenmerk. Eén melding kan meerdere kenmerken van uitlokkende factoren bevatten. *Latentietijd is de tijd tussen het geven van de vaccinatie en het optreden van de bijwerking.

betekenen dat het een eenmalig epileptisch insult was, waarvan de patiënt is hersteld, of dat de toename in aanvalsfrequentie weer terug is op het normale niveau van de patiënt. In drie meldingen was het verloop fataal. Eén van deze patiënten was na vijf aanvalsvrije jaren zijn medicatie aan het afbouwen ten tijde van de vaccinatie, waarna hij in de nacht een epileptisch insult kreeg wat resulteerde in verstikking in zijn kussen. In de andere twee casussen is het precieze verloop van de klachten, de reden van overlijden en mogelijk andere uitlokkende factoren die aanwezig waren onbekend. In alle drie de meldingen was de rol van het coronavaccin niet duidelijk.

In 16% van de meldingen hadden de patiënten ook last van koorts, wat een mogelijk uitlokkende factor kan zijn geweest. Eén van deze casussen betreft een 62-jarige vrouw met epilepsie waarvoor carbamazepine in gebruik is. Ze was al twintig jaar aanvalsvrij. Twaalf uur na haar eerste COVID-19 vaccinatie met het AstraZeneca vaccin ontwikkelde de patiënt reactogene bijwerkingen, waaronder koorts. De koorts hield twee dagen aan. Eén dag na vaccinatie kreeg zij last van absences. Er waren geen andere aanwijsbare uitlokkende factoren en de patiënt meldt dat de absences zijn veroorzaakt door de koorts. Naast koorts is er in de meldingen ook gekeken naar andere mogelijke uitlokkende factoren. In 3,5% van de meldingen werden ook hormonale veranderingen gemeld, voornamelijk menstruatiestoornissen. Tien procent van de patiënten meldden andere uitlokkende factoren, waaronder slaapgebrek, stress of spanning, een aanwezige infectie, gebruik van medicatie die epileptische insulden kan uitlokken of het vergeten medicatie in te nemen. In 51% van de meldingen staat niet in de melding beschreven of er nog andere uitlokkende factoren een rol kunnen hebben gespeeld in het krijgen van het insult. In 21% van de meldingen gaven de patiënten aan geen andere uitlokkende factor te hebben gehad die het insult getriggerd kan hebben. Eén van deze meldingen gaat over een 38-jarige vrouw met epilepsie, die al twintig jaar aanvalsvrij was. Eén uur na het toedienen van het coronavaccin van Pfizer kreeg zij een tonisch clonisch insult, waar ze niet zonder medicatie uitkwam. De volgende nacht heeft zij nogmaals een tonisch clonisch insult gehad. De melder beschrijft daarbij geen andere bijwerkingen zoals koorts, geen wijzigingen in haar anti-epileptica en geen andere uitlokkende factoren die de insulden kan hebben veroorzaakt.

Discussie

Er zijn in totaal 174 meldingen binnengekomen bij Lareb waarbij patiënten met epilepsie een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. De meeste meldingen betroffen een insult na de Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccinatie, maar

deze werd veel ingezet in de vaccinatiecampagne. In 66% van de gevallen trad het insult op binnen vier dagen na COVID-19 vaccinatie. Het grootste deel van de patiënten (77%) was hersteld of herstellende ten tijde van het melden bij Lareb. Ook is er gekeken naar de aanwezigheid van andere uitlokkende factoren bij deze patiënten met epilepsie. In 16% van de meldingen was er sprake van koorts, in 3,5% was er sprake van een hormonale verandering, voornamelijk menstruatiestoornissen en 10% meldden een andere uitlokkende factor zoals stress, spanning of slaapgebrek. In 21% van de meldingen was er geen sprake van een andere bekende uitlokkende factor voor het krijgen van een insult.

In een cohort onderzoek naar patiënten met epilepsie is er gekeken naar de aanvalsfrequentie in de periode vóór en na de COVID-19 vaccinatie. De resultaten lieten zien dat 8% van de patiënten een toename had van de aanvalsfrequentie. De insulden ontstonden binnen zeven dagen en waren in geen gevallen geassocieerd met koorts of slaapgebrek. Ongecontroleerde epilepsie was in deze studie de meest predictieve factor voor het krijgen van een insult na COVID-19 vaccinatie (Romozzi et al., 2022). Daarnaast zijn er zijn verschillende *case-reports* en *case-series* gepubliceerd over patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. In deze *case-reports* worden vergelijkbare situaties beschreven. De insulden ontstaan binnen zeven dagen, maar vaak wat eerder. Daarnaast wordt er beschreven dat koorts een uitlokkende factor kan zijn, maar dat in lang niet alle gevallen er sprake is van koorts. In de studies worden insulden na COVID-19 vaccinatie beschreven zowel bij patiënten met ongecontroleerde epilepsie als bij patiënten die al jaren aanvalsvrij zijn.

Als mechanisme voor het ontstaan van een insult na vaccinatie wordt in de literatuur het meest gesproken over vaccinatie geïnduceerde koorts als trigger voor de insulden. De koorts kan zorgen voor een toename van de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière, wat kan resulteren in het toelaten van onder andere cytokines in de hersenen. Deze cytokines zouden insulden kunnen veroorzaken (Assiri et al., 2022). Een ander mechanisme, voor wanneer er geen koorts optreedt na vaccinatie, is nog niet duidelijk.

Dit onderzoek heeft limitaties. Lareb is volledig afhankelijk van de informatie die wordt aangeleverd door de melders. Wanneer Lareb meer informatie nodig heeft met betrekking tot een melding kunnen er aanvullende vragen worden gesteld aan de melder. Echter, er komt niet altijd respons. Om deze reden is het niet altijd bekend of de patiënten al bekend waren met epilepsie of epileptische insulden, maar ontbreekt ook vaak informatie over het

type epilepsie dat de patiënt heeft, hoeveel insulpen ze voor de vaccinatie hadden en/of informatie over mogelijk andere aanwezige uitlokkende factoren. Hierdoor hebben we vaak geen beeld van de epilepsie van de patiënt vóór vaccinatie. Wanneer een melding zeer summier was en het niet duidelijk was of er überhaupt sprake is geweest van een epileptisch insult is deze melding niet meegenomen in deze analyse. Een andere limitatie is dat er vaak op casus niveau geen causaal verband aangetoond kon worden tussen het optreden van het insult en de vaccinatie.

Conclusie

Concluderend heeft Bijwerkingencentrum Lareb 174 meldingen ontvangen over patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. Er is onder andere gekeken naar mogelijk andere uitlokkende factoren, zoals koorts en stress en spanning. Opvallend is dat deze maar in een kleine groep patiënten gemeld waren en dat zelfs in 21% van de patiënten er geen andere aanwijsbare uitlokkende factoren gemeld waren. Daarnaast blijkt ook uit de resultaten dat de insulpen zowel optraden in patiënten met een aantal aanvalsvrije jaren, als in patiënten die al regelmatig insulpen hadden. Om meer duidelijk-

heid te krijgen over het causale verband tussen het optreden van insulpen en de COVID-19 vaccinatie is er verder onderzoek nodig, bijvoorbeeld in een patiëntencohort bij een volgende vaccinatiecampagne.

Referenties

- Assiri SA, Althagafi RMM, Alswat K, et al. (2022) Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 18:137-154. doi: 10.2147/NDT.S343438.
- Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, et al. (2013) Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure.* 22:743-747. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.018>.
- Massoud F, Ahmad SF, Hassan AM, et al. (2021) Safety and tolerability of the novel 2019 coronavirus disease (COVID-19) vaccines among people with epilepsy (PwE): A cross-sectional study. *Seizure.* 92:2-9. doi: 10.1016/j.seizure.2021.08.001.
- Romozzi M, Rollo E, Quintieri P, et al. (2022) Impact of COVID-19 vaccine on epilepsy in adult subjects: an Italian multicentric experience. *Neurol Sci.* 43(8):4627-4634. doi: 10.1007/s10072-022-06100-0.

Epilepsie

Bezoek de website www.epilepsiejournal.nl voor directe toegang tot de digitale uitgave van 'Epilepsie'.

Vergeet vooral niet om de volgende opties aan te vinken:

- Ja, ik stem ermee in dat mijn gegevens worden verzameld en verwerkt volgens de [privacy verklaring](#).
- Ja, ik wil op de hoogte worden gehouden van publicaties en nieuwsberichten.
- Ja, ik zou graag worden gecontacteerd om inzendingen voor dit tijdschrift te reviewen.

Epilepsie
Periodiek voor professionals

HUIDIG NUMMER ARCHIEVEN NIEUWSBERICHTEN OVER ▾ [Q ZOEK](#)

Over dit tijdschrift
'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de 'International League Against Epilepsy'.

[ARTIKEL INDIENEN](#)

Registreren Inloggen