

RIVM rapport 240082001/2004

**Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige
Meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002**

Meldingen bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking

PE Vermeer-de Bondt, A Džaferagic,
NAT van der Maas, C Wesselo, TAJ Phaff

patricia.vermeer@rivm.nl

postbak 70, postbus 1, 3720 BA Bilthoven

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van VWS, in het kader van project 240082, Veiligheidsbewaking MenC-campagne 2002.

Het rapport in het kort

Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige meningokokken C vaccinatiecampagne; meldingen bij gestimuleerde passieve veiligheidsbewaking.

De landelijke meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002 werd intensief bewaakt op veiligheid door het RIVM. De meldgraad van postvaccinale verschijnselen was hoog (5,1/10.000 of 1/1960 vaccinaties) met grote bereidheid tot melden van de GGD-en. Een zeer klein deel van de meldingen betrof ernstige ziektebeelden (105); 41 hiervan waren als bijwerking van de vaccinatie te beschouwen en de overige ernstige ziektebeelden werden door iets anders veroorzaakt. Deze gevoelige bijwerkingenbewaking heeft bevestigd dat de landelijke MenC-campagne veilig was.

Van totaal 1512 meldingen betrof het overgrote deel niet-ernstige verschijnselen (1407), met in 62% een oorzakelijke relatie met de vaccinatie. Dit percentage varieerde van 34% bij gemelde huidverschijnselen tot boven 96% bij flauwtes en lokale reacties. Bij de 41 gemelde ernstige bijwerkingen betrof het 17 kinderen met heftige lokale reacties, 3 stuipen bij koorts, 7 atypische aanvallen en 14 kinderen met zeer hoge koorts ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$). Al deze kinderen herstelden volledig. De overige meldingen met een ernstig ziektebeeld (61) hadden een andere oorzaak voor de klachten. Hier was sprake van toevallige samenloop. Bij 3 meldingen miste de noodzakelijke informatie voor beoordeling.

De bijwerkingen vallen in het niet bij de grote aantallen vaccinaties tijdens de campagne (bijna 3 miljoen vaccinaties bij kinderen van 1 tot 19 jaar). Dit wordt verder geaccentueerd door het grote effect van deze MenC-campagne met zeer sterke reductie van het aantal opgetreden ziektegevallen en tot op heden nog geen enkel geval van vaccinfalen.

De MenC-campagne van 2002 kan daarmee tot een zeer veilige en uitermate effectieve interventie worden gerekend.

Trefwoorden: bijwerking, meningokokken serogroep C, vaccinatiecampagne, veiligheidsbewaking, menC

Abstract

Some results of the enhanced passive safety surveillance of the national meningococcal C vaccination campaign in the Netherlands in 2002

RIVM monitored the safety of the national vaccination campaign against meningococcal serogroup C disease. The reporting rate of adverse events was quite high (5.1/10,000 or 1/1960 vaccinations) and professionals of the Community Health Services showed great compliance. A very small number of reports (105) concerned severe adverse events, of which 41 were considered adverse reactions and the remaining were attributed to other, unrelated causes. This signal-sensitive enhanced passive surveillance system confirmed the safety of the MenC-vaccination campaign.

The vast majority (1407 out of 1512) reports were minor adverse events, 62% of which were found to have a causal relation with the MenC-vaccination. This percentage ranged from 34% of the reported skin manifestations to over 96% of the reported faints and local reactions. The reported 41 severe adverse reactions were made up by 17 children with major local reactions, 3 febrile convulsions, 7 atypical attacks and another 14 vaccinees with very high fever ($\geq 40.5^{\circ}\text{C}$). All recovered completely. 61 Severe events were considered to be coincidental. Three reports were unclassifiable because of insufficient data.

In view of a total of nearly 3 million MenC-vaccinations the number of reported adverse reactions was very low. Considering the high efficacy of the vaccine, resulting in a striking reduction of MenC-disease and so far without cases of vaccine failure, its benefits outweighed the risk of adverse events by far. The MenC-vaccination campaign in children aged one till 19 has been a safe and very effective intervention.

Key words: Adverse event following immunisation, safety surveillance, menC vaccination campaign, vaccination programme

Dankbetuiging

De auteurs willen graag de GGD-en en alle andere personen en instanties bedanken voor het melden van postvaccinale verschijnselen. In het bijzonder hartelijk dank aan Ingrid Pladdet, Aura Timen, Bert-Jan Bos en Joyce Kuyper, die allen een belangrijke bijdrage hebben geleverd in de werkgroep 'Bijwerkingen meningokokkenC-vaccinatiecampagne'. Daarnaast zijn wij ook veel dank verschuldigd aan de ouders van de kinderen voor het verstrekken van waardevolle informatie.

Inhoud

Samenvatting 7

Summary 8

Afkortingen 9

1. Inleiding 11

2. Meningokokkenziekte door serogroep C 13

- 2.1. *Infectie met meningokokken groep C* 13
- 2.2. *Epidemiologie meningokokken C infecties* 15
- 2.3. *Preventie van meningokokkenziekte* 16

3. Landelijke Meningokokken C-vaccinatiecampagne 19

- 3.1. *Organisatie van de landelijke MenC-campagne* 19
- 3.2. *Regionale uitvoering van de MenC-campagne* 20
- 3.3. *Vaccin* 20
- 3.4. *Vaccinatiegraad* 20
- 3.5. *Inhoudelijke ondersteuning en voorlichting* 21
- 3.6. *Evaluatie van uitvoering en klanttevredenheid* 21
- 3.7. *Monitoren effectiviteit MenC-vaccinatie* 21
- 3.8. *Veiligheidsbewaking* 21

4. Methoden Veiligheidsbewaking MenC-campagne 23

- 4.1. *Postvaccinale verschijnselen versus bijwerkingen* 23
- 4.2. *Meldingen* 24
- 4.3. *Analyse* 25
- 4.4. *Causaliteitsbeoordeling* 25
- 4.5. *Rubricering postvaccinale ziektebeelden* 26

5. Resultaten 29

- 5.1. *Meldingen* 29
- 5.2. *Melders en manier van melden* 29
- 5.3. *Regioverdeling en meldende GGD* 30
- 5.4. *Leeftijds- en geslachtverdeling meldingen* 31
- 5.5. *Aard en ernst van gemelde ziektebeelden* 32
 - 5.5.1. *Aard gemelde ziektebeelden* 33
 - 5.5.2. *Ernst van de gemelde ziektebeelden* 33
 - 5.5.3. *Geslachtsverdeling per ziekerubriek* 33
 - 5.5.4. *Verdeling over leeftijdsklassen van gemelde ziektebeelden* 34
 - 5.5.5. *Regioverdeling van gemelde ziekerubrieken* 34
- 5.6. *Oorzakelijk verband van ziektebeeld en vaccinatie* 35

5.7. Informatiebronnen en interventie 35

5.8. Specifieke ziektebeelden 37

- 5.8.1. Lokale verschijnselen 37
- 5.8.2. Algemene ziekteverschijnselen 38
- 5.8.3. Verkleurde en gezwollen ledematen 42
- 5.8.4. Huidverschijnselen 43
- 5.8.5. Flauwtes 44
- 5.8.6. Stuipachtige beelden 45
- 5.8.7. Hersenaandoening 46
- 5.8.8. Anafylactische shock 47
- 5.8.9. Overlijden 47

6. Discussie 49

- 6.1. Aantal meldingen tijdens de MenC-campagne 49*
- 6.2. Ernst en oorzakelijk verband bij de meldingen 50*
- 6.3. Meldgraad en onderrapportage 51*
- 6.4. Specifieke ziektebeelden 52*
- 6.5. Publieke perceptie 53*
- 6.6. Veiligheidsbalans van de MenC-campagne 53*

7. Conclusie en aanbevelingen 55

Literatuur 57

Bijlage 1 Informatie folders GGD MenC-campagne 61

Bijlage 2 Meldformulier MenC-campagne 65

Bijlage 3 Productinformatie Neisvac-C 66

Samenvatting

In het voorjaar van 2002 besloot de Minister van VWS, na advies van de Gezondheidsraad in januari 2002, een landelijke vaccinatiecampagne tegen meningokokken C-infecties te starten voor kinderen van één tot en met 18 jaar (peildatum 1 juni 2002). Deze campagne, gecoördineerd door GGD-Nederland, werd uitgevoerd door de regionale GGD-en. Er werd in twee groepen gevaccineerd, samengesteld op basis van de kans op MenC-infecties: voor de zomervakantie waren dat de kinderen tot zes jaar en die van 15 jaar en ouder; na de vakantie de tussengroep.

Er werd besloten tot zeer intensieve veiligheidsbewaking, met centraal de gestimuleerde passieve surveillance. Tevens werd de verdraagbaarheid getoetst door meting van de gewonere, frequente klachten. Tijdens de campagne werden de acute incidenten tijdens de entsessies gepeild. De heftiger klachten hieruit zijn ook als vermoede bijwerking in de analyse opgenomen. Dit rapport geeft een beeld van de resultaten van de gestimuleerde passieve bijwerkingen bewaking.

Er werden 1512 meldingen van postvaccinale verschijnselen ontvangen, resulterend in 5,1 meldingen per 10.000 vaccinaties of 1 op de 1960 kinderen. In 60% (881) van de meldingen werd oorzakelijk verband met de vaccinatie vastgesteld. 51 Meldingen waren niet te beoordelen vanwege missende informatie. Bij 40% van de meldingen was het ziektebeeld echter coïncidenteel, een toevallige samenloop van omstandigheden. De beoordeling en indeling is zoals die voor bijwerkingen in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma. Het overgrote deel van de meldingen betrof niet-ernstige klachten (1407). Het percentage dat als bijwerking werd beoordeeld was 62%, variërend per ziekterubriek met 34% bij de huidverschijnselen tot 96% bij de flauwtes en 99% bij de lokale reacties.

Er zijn 105 ernstige/heftige ziektebeelden gemeld. 41 Bijwerkingen hiervan betroffen 17 kinderen met heftige lokale reacties, 3 stuipen bij koorts, 7 atypische aanvallen en 14 kinderen met zeer hoge koorts ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$). Drie mogelijk ernstige beelden waren niet te beoordelen omdat geen aanvullende gegevens achterhaald konden worden. De overige 61 meldingen werden niet als bijwerking geduid. Deze hadden een andere oorzaak en/of een veel te lang tijdsinterval. Dit was het geval bij 13 van de gemelde convulsies, 3 atypische aanvallen en 1 kind met toename van abscessen. Van 37 meldingen van heftige of ernstige algemene verschijnselen (ziek major) was de ziekte coïncidenteel, te weten meningitis (9), andere infecties veelal met zeer hoge koorts (19), nefrotisch syndroom (2), syndroom van Kawasaki (1), Henoch Schönlein (2), (ontregeling van) diabetes mellitus (2), verwardheid (1), moeheidssyndroom (1), artritis (1). Dat gold ook, na uitgebreide beoordeling, voor de twee gemelde sterfgevallen (een meisje met late-wiegedood en een vrouw met een intra-uteriene vruchtdood). Ook bij de vier gemelde kinderen met een hersenziekte werd die niet door de vaccinatie veroorzaakt of verergerd. Aantal en aard van de gerapporteerde bijwerkingen moeten in het licht gezien worden van het totaal aantal vaccinaties (bijna 3 miljoen). Het lage aantal van 41 gemelde ernstige bijwerkingen, waarvan de kinderen volledig herstelden, toont de veiligheid aan van het MenC-vaccin. Andere peilingen naar gewone klachten en acute incidenten, en de literatuur bevestigen dit beeld. De MenC-ziekten zijn sinds de vaccinaties sterk gereduceerd, met tot nu toe geen kinderen met vaccinfalen. De conclusie is dat de MenC-vaccinatiecampagne een veilige en uitermate effectieve interventie is geweest.

Summary

The national vaccination-campaign against meningococcal C-disease was launched in the Netherlands in spring 2002. The campaign targeted all 1 till 19 year-olds. For younger children MenC-vaccine was included in the Netherlands Vaccination Programme (RVP), from September 2002 onwards. The campaign was organised by the regional Community Health Services (GGD) supported by the Netherlands Association of GGD's (GGD-NL). Because of the higher MenC-risk, children younger than six and 15 years and over were vaccinated before the summer-holiday, and the others in autumn.

The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) monitored the safety of this vaccination campaign through enhanced passive surveillance, survey of tolerability through questionnaires, and listing of immediate events at the vaccination setting. The more severe events from these latter surveys were included in the analysis. The current report contains all reported adverse events and discusses the safety issue of the MenC-campaign. 1512 reported adverse events resulted in a high reporting rate of 5.1 per 10,000 vaccinations or 1 in 1960 vaccinees. 60% of reports were considered adverse reactions/side effects. 51 Reports could not be assessed because of insufficient data. 40% of reports were considered coincidental/unrelated, having different causes and/or too long a time interval with the vaccination. Assessment and categorisation followed the same 'procedures as for the National Vaccination Programme.

The vast majority of reports concerned non-serious common events (1407). Of these, 62% (881) were found to have causal relation with the vaccination, ranging from 34% for skin manifestations to 96% for the faints and 99% for the local reactions.

105 severe adverse events were reported. Of the 41 reports considered severe adverse reactions to the vaccination, 14 were major local reactions, 3 febrile convulsions, 7 atypical attacks and 14 very high fever ($\geq 40.5^{\circ}\text{C}$). Three possibly severe events missed essential information and could not be assessed.

The remaining reported severe events were all considered coincidental with other causes established and/or incompatible interval. This included 13 convulsions, 3 atypical attacks, and one child with increasing absences. 37 Reports of major systemic illness were found to be chance occurrences: meningitis (9), other infections mainly with $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ (19), nephrotic syndrome (2), (derangement of) diabetes mellitus (2), Henoch Schönlein (2), Kawasaki syndrome (1), delirium (1) and fatigue syndrome (1), arthritis (1). Thorough assessment revealed no link with the vaccination in the reported case of possible late-SIDS and a case of intra-uterine fetal death. In the 4 children with cerebral disease the vaccination did not cause or aggravate the illness.

Number and type of reported adverse reactions must be weighted against the large number of vaccinations (nearly 3 million). The low number of 41 severe reactions confirms the safety of the MenC-vaccine. Results from the tolerability study and immediate reactions as well as other sources from the international literature substantiate this. The striking reduction in invasive MenC-disease, so far without vaccine failures, results in a very favourable benefit-risk ratio. The MenC-vaccination campaign in children aged one till 19 years has been a safe and very effective intervention.

Afkortingen

AE	-Adverse Event (postvaccinale gebeurtenis)
AMC	-Academisch Medisch Centrum Amsterdam
AZC	-Asielzoekers centrum
BCG	-Bacillus Callmette-Guerin (tuberculose vaccinatie)
BHS	-Breath Holding Spell
BMR	-Bof- Mazelen- Rodehond vaccin
CB	-Consultatiebureau
CBS	-Centraal bureau voor de statistiek
CIE	-Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
CIE	-counter-immuno-electroforese
EMA	-European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
GGD	-Gemeenschappelijke (of Gemeentelijke) Gezondheidsdienst
GGD-nl	-Landelijke vereniging voor GGD'en
GR	-Gezondheidsraad
HA	-huisarts
HepB	-hepatitisB
IGZ	-Inspectie voor de Gezondheidszorg
KA	-kinderarts
Lareb	-Nederlands Bijwerkingen Centrum
LCI	-Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding
LTR	-Laboratorium voor Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma
LVE	-Landelijke Vereniging voor Entadministraties
MenC	-Meningokokken serogroep C
NMS	-Nederlandse Meningitis Stichting
NVI	-Nederlands Vaccin Instituut
PCR	-Polymerase ketting reactie
PEA	-Provinciale Entadministratie
RBM	-Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis
RIVM	-Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	-Rijksvaccinatieprogramma
SAE	-Serious Adverse Event
SFK	-Stichting farmaceutische kengetallen
SIDS	-Sudden infant death syndrome
SVM	-Stichting tot bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne
VWS	-Volksgezondheid, Welzijn en Sport (ministerie van -)
WGBO	-Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WHO	-World Health Organisation
WV	-wijkverpleegkundige/verpleegkundige van het consultatiebureau

1. Inleiding

In begin 2002 is door de Minister van VWS besloten (in een brief aan de kamer op 18 maart 2002), in navolging van het advies van de gezondheidsraad (dd 9-01-02), om een landelijke vaccinatiecampagne te voeren tegen invasieve infecties door de meningokok serogroep C (MenC). Deze infecties kwamen de laatste jaren toenemend voor en er waren sinds kort effectieve geconjugeerde meningokokken C-vaccins beschikbaar. Deze vaccinatie werd aangeboden aan alle kinderen van 1 t/m 18 jaar. Tevens werd deze vaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma op de leeftijd van 14 maanden voor alle kinderen geboren vanaf 1 juni 2001 ^{1,2,3}. Dergelijke massale vaccinatiecampagnes dienen naast goed georganiseerd en intensief begeleid ook goed gevolgd en bewaakt te worden ^{4,5,6}. De begeleiding betrof naast ondersteuning vanuit GGD-nl, een uitgebreide publieksvoorlichting en de nieuwsbrieven voor de uitvoerders, ook een brochure voor professionals van VWS ^{3,7}. Er was een landelijke postbus-51-telefoondienst voor het publiek (naast de door de eigen GGD opgezette bereikbaarheidsdiensten) en de telefonische informatiedienst van het RIVM voor consultatie en advies voor de beroepsbeoefenaren.

De bewaking van de campagne betrof o.a. het bereik, de klanttevredenheid en het aantal door MenC veroorzaakte infecties. Daarnaast werd een intensieve veiligheidsbewaking gestart. Dit rapport beschrijft de resultaten van de veiligheidsbewaking van de campagne door middel van de (actief) gestimuleerde spontane meldingen. Kort zal daarbij worden ingegaan op de tevens verrichte actieve peiling van de gewonere bijwerkingen en de registratie van de zogenoemde acute incidenten op de priklocaties tijdens vaccinaties. Deze laatste onderzoeken worden inmiddels separaat beschreven ^{8,9}.

In hoofdstuk 2 wordt kort ingegaan op de meningokokkenziekte door serogroep C en het effect van de vaccinaties.

Hoofdstuk 3 beschrijft de organisatie van de landelijke vaccinatiecampagne en het bereik ervan.

De veiligheidsbewaking van de campagne wordt beschreven in hoofdstuk 4 en de resultaten daarvan staan in hoofdstuk 5.

De discussie, conclusies en aanbevelingen volgen in hoofdstuk 6 en 7.

2. Meningokokkenziekte door serogroep C

Meningokokken zijn gramnegatieve diplokokken. Zij behoren tot het geslacht *Neisseria* van de familie *Neisseriaceae*. De invasieve vormen van de meningokok hebben een polysaccharide kapsel. Indeling in serogroepen gebeurt aan de hand van de samenstelling van die polysaccharide kapsels. Twaalf verschillende serogroepen zijn te onderscheiden met daarbinnen verschillende subtypen afhankelijk van de samenstelling van de buitenmembraan-eiwitten en lipopolysacchariden. Alleen serogroep A, B, C, Y en W zijn klinisch als pathogeen van belang. Ongekapselde meningokokken zijn niet typeerbaar. Typeringen gebeuren aan de hand van resultaten met agglutinerende, precipiterende en bactericide antisera door het Referentie Laboratorium Bacteriële Meningitis (RBM), een samenwerkingsverband van RIVM en AMC¹⁰. Typering gebeurt op door microbiologische laboratoria ingestuurde stammen uit patiëntenmateriaal (bloed, liquor, biopten). Andere methoden zijn bijvoorbeeld CIE (counter-immuno-electroforese) of PCR (polymerase ketting reactie). Er blijkt een grote antigene diversiteit te zijn binnen de verschillende serogroepen en -types, met veel kruisreagerende antigenen binnen de meningokokken evenals tussen meningokokken en andere bacteriën.

De natuurlijke 'habitat' van de meningokok is het achterste deel van de neus-keelholte. De mens is de enige gastheer. Besmetting vindt plaats door het inademen van microdruppeltjes of via direct contact. De hechting van de bacterie aan het slijmvlies is specifiek en kan leiden tot kolonisatie. In de meeste gevallen is dit zonder klinische symptomen. De bacteriën kunnen zich daar weken tot maanden handhaven, waarbij beschermende immuniteit wordt opgebouwd, maar de gezonde drager kan weer besmettingsbron zijn voor anderen. Bepaalde virulentiefactoren kunnen bij de meningokokken aanwezig zijn, zoals de kapselpolysacchariden die de fagocytose door granulocyten bemoeilijken, bepaalde buitenmembraan-eiwitten en extracellulair enzym dat IgA splitst. Daarnaast spelen gastheerfactoren ook een rol. Behalve het niet hebben van serotypespecifieke bactericide antistoffen zijn er ook immuunstoornissen zoals genetisch bepaalde $\text{Fc}\gamma$ -receptor polymorfismen waardoor klaring van de bacteriën wordt bemoeilijkt. Ook personen met bepaalde complement deficiënties bezitten een verhoogde gevoeligheid voor invasieve infecties, evenals mensen met anatomische of functionele asplenie (miltlozen).

2.1. Infectie met meningokokken groep C

Veel mensen dragen de meningokokken bij zich in de neus of de keel zonder daarvan ziek te worden. Bij sommigen ontwikkelt zich een ernstig ziektebeeld. Meestal betreft dat volkomen gezonde personen, hoewel er ook onderliggende immuunstoornissen zijn die kans op invasieve meningokokkenziekte verhogen.

Het gaat om een zeer verraderlijke ziekte omdat de eerste verschijnselen van meningokokkose aspecifiek zijn en lijken op gewone griepigheid, gevolgd door snel erger wordend ziektegedrag met hoge koorts. Nekstijfheid en met name niet-wegdrukbaarere of grotere huidbloedinkjes zijn alarmsymptomen. Dergelijke vlekjes zijn te onderscheiden

van gewone uitslag door er een doorzichtig glas op te drukken, waarbij de vlekjes zichtbaar blijven. Sepsis en meningitis door de meningokok onderscheiden zich niet wezenlijk van die veroorzaakt door andere bacteriën. Wel wordt er in een veel hoger percentage huidbloedingen gezien (50-60% tegen 5% bij andere oorzaken). Die huidbloedingen (purpura en petechiën) doen zich vooral voor op drukplaatsen, bijvoorbeeld lichaamplooien en de broekrand. In heftige gevallen kan er intravasale stolling optreden en bijnierbloedingen met shock tot gevolg. Dit beeld staat bekend als het syndroom van Waterhouse-Friderichsen en kan van volledige gezondheid in

6-12 uur dodelijk verlopen. Behalve in de hersenvliezen kunnen de bacteriën zich ook nestelen in de huid, gewrichten en longen bijvoorbeeld. Bij langzamer verlopende infectie zal het beeld vooral gekenmerkt zijn door de verschijnselen van nekstijfheid en luierpain door de verhoogde hersendruk. Bij snel verlopende infecties zal shock en uitgebreid weefselversterf door vaatafsluiting optreden voordat de meningitis tot ontwikkeling komt.



Glasproef met zichtbaar blijven van de vlekjes bij druk (NMS) ³

Complicaties zijn bij deze invasieve meningokokkeninfecties frequent met in 10-20% een dodelijk verloop. Ernstige restverschijnselen treden op in 20-30% van de gevallen. Dat betreft amputaties, littekenvorming, doofheid, motorische problemen en leer- en gedragsstoornissen. Een aantal van deze restverschijnselen komt pas op de lange duur aan het licht.



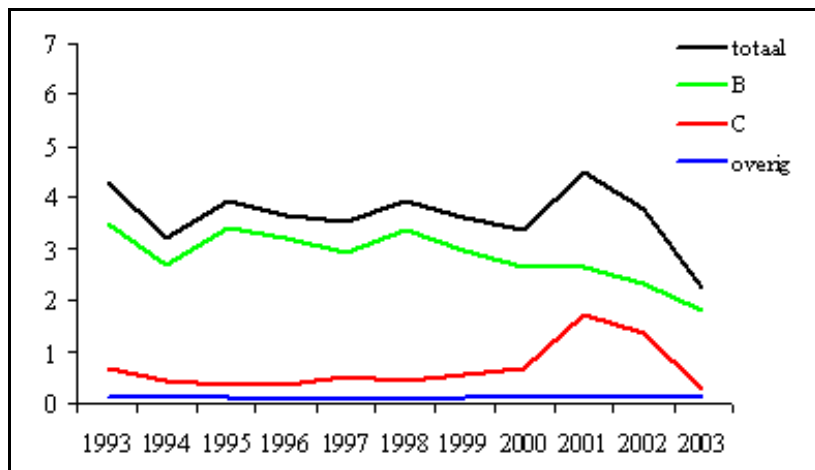
*Nekstijfheid met opisthotonus bij meningitis
(HC Rümke, Vaxinostics)*



*Petechiën en ecchymosen bij sepsis
(HC Rümke, Vaxinostics)*

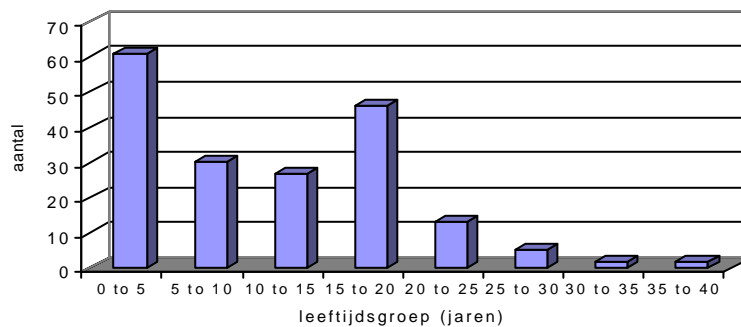
2.2. Epidemiologie meningokokken C infecties

Meningokokkeninfecties zijn endemisch in Nederland. Het grootste deel van de meningokokkenziekten (meningokokkose) wordt hier veroorzaakt door serogroep B (MenB) dat lange tijd een aandeel had van 80%. Sinds 2000 is het relatieve aandeel en het absolute aantal infecties door serogroep C (MenC) gestegen tot circa 40%, per eind 2001. Er waren in 2001 en 2002 ook enkele lokale clusters die zeer veel publieke onrust gaven¹¹. Bij het begin van de vaccinatiecampagne was het aandeel van MenC gestegen tot bijna 50% bij een stabiel blijven van het aantal MenB-infecties. Andere serogroepen dan MenB en MenC zijn zeldzaam in Nederland (A, W135 en Y).



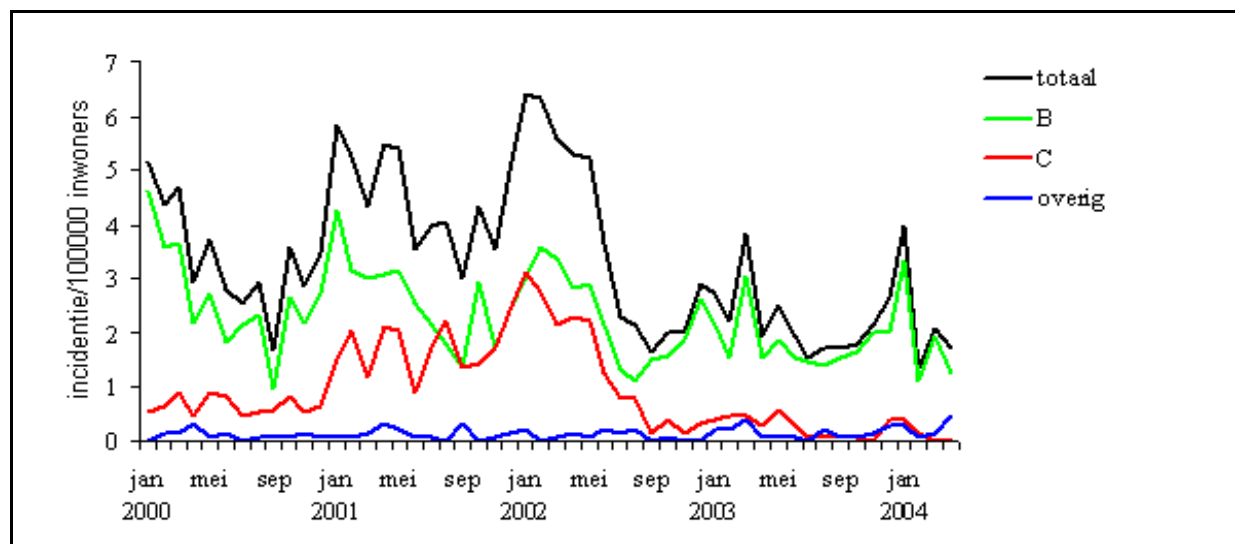
Figuur A. Incidentie van meningokokkenziekte per 100.000 inwoners in Nederland vanaf 1993 (www.rivm.nl/isis/rbm/meningokok_RBM.html)

In figuur A is te zien dat de incidentie van MenC sterk was toegenomen in 2001-2002. Na de introductie van vaccinatie tegen MenC is de incidentie zichtbaar afgenomen sinds medio 2002 (figuur C).

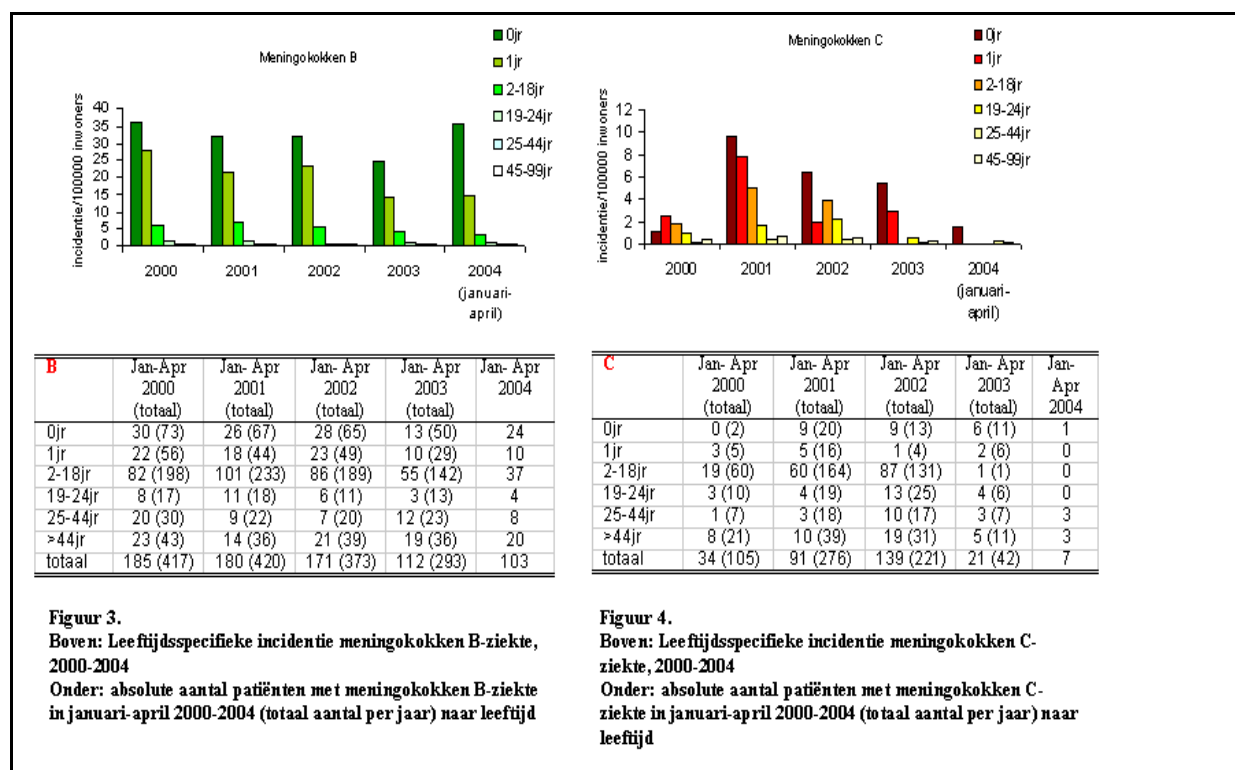


Figuur B. Leeftijdsverdeling invasieve MenC-infecties, voor de campagne (januari 2000 tot juni 2001, HC Rümke, Vaxinostics)

Meningokokkose kent een seizoensvariatie met toename van de gevallen in de late winter en het vroege voorjaar. De hoogste incidentie wordt gevonden bij de peuters tot 5 jaar met een vergelijkbare piek in de leeftijdsgroep van 15-19 jaar. (Figuur B).



Figuur C. Incidentie van meningokokkenziekte per 100.000 inwoners (serogroep B, C, en overig) in Nederland per maand vanaf 2000 (www.rivm.nl/isis/rbm/meningokok_RBM.html)



Figuur D. Leeftijdsspecifieke incidentie meningokokkose door MenC, voor en sinds de vaccinaties zijn gestart. (www.rivm.nl/isis/rbm/meningokok_RBM.html)

2.3. Preventie van meningokokkenziekte

Sinds 1999 is er een vaccin tegen MenC dat bij jonge kinderen reeds werkzaam is en tevens immunologisch geheugen induceert. De eerdere vaccins bestonden uit louter kapselpolysacchariden zonder dragereiwit en waren bij jonge kinderen niet effectief. Bovendien ontstond er bij ouderen geen immunologisch geheugen en zelfs uitdoven van de immuunrespons. Van de nieuwe geconjugeerde vaccins, waarbij de kapselpolysacchariden

aan een drager eiwit zijn gekoppeld heeft onderzoek en ervaring in het buitenland laten zien dat deze vaccins ook uitermate effectief en veilig zijn ^{12, 13,14,15}. Deze vaccins zijn pas sinds medio 2001 ook werkelijk in Nederland verkrijgbaar en kwamen pas in de loop van 2002 in grotere mate beschikbaar. Daardoor kwam op grote schaal vaccineren binnen bereik. In 2001 en begin 2002 zijn bij diverse lokale epidemietjes kleine vaccinatiecampagnes gehouden, met dit nieuwe geconjugeerde vaccin ¹¹. (Zie verder onder paragraaf 3.3)

De keuze voor een landelijke vaccinatiecampagne werd bepaald door het daardoor voorkómen van circa 230 sterfgevallen en ongeveer 100 tot ernstige invaliditeit leidende complicaties. De keuze voor het MenC-vaccinatiemoment binnen het RVP bij 14 maanden is gedaan omdat dan de kosten-effectiviteit balans het gunstigste is. Vervroeging naar de leeftijd van 2 maanden heeft weliswaar een wat groter aantal voorkómen MenC-infecties maar leidt tot sterke stijging van de kosten omdat elk kind dan 3 vaccinaties nodig heeft. Er is inmiddels gebleken dat twee vaccinaties volstaan en misschien zelfs 1 (met aangepaste dosering en eventueel een booster op 1 jarige leeftijd) ¹⁶. De keuze van het vaccinatiemoment hangt verder af van de beschikbaarheid van gecombineerde meningitisvaccins ¹.

De GR zal, als daar aanleiding toe is, tot een nieuw advies aan de minister komen.

Inmiddels lijkt het aantal MenC-infecties dat onder de leeftijd van vaccinatie optreedt van 16 in 2003 (11 nuljarigen en 5 eenjarigen) in 2004 verder verminderd te zijn. Zie figuur D.

Mogelijk is dit het gevolg van verminderde infectiedruk door de hoge beschermingsgraad in de bevolking die nu tot de leeftijd van 20 jaar gevaccineerd is. Dit zal echter nauwlettend gevolgd worden in de komende jaren.

Sinds de start van de vaccinaties is er nog geen enkel geval van vaccinfalen voorgekomen. Wel zijn enkele kinderen gemeld bij het RBM die niet gevaccineerd waren, maar wel gevaccineerd hadden kunnen zijn. Helemaal in het begin van de campagne waren er enkele kinderen met een MenC-infectie die nog geen vaccinatie hadden gehad, maar wel gepland waren in de campagne, en ook een kind dat al wel net was gevaccineerd maar nog geen immuniteit had kunnen opbouwen.

3. Landelijke Meningokokken C-vaccinatiecampagne

De Minister VWS heeft op advies van de Gezondheidsraad (van 9 januari 2002) besloten de MenC-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) op te nemen per september 2002, voor kinderen geboren vanaf 1 juni 2001. Deze kinderen krijgen het MenC-vaccin tegelijk met de BMR-vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden.

Oudere kinderen tot en met 18 jaar (peildatum 1 juni 2002) kregen de vaccinatie in een landelijke campagne. Deze campagne is georganiseerd door de regionale GGD, in samenwerking met thuiszorg en entadministraties. Er is in twee periodes gevaccineerd, mede vanwege de beperkte beschikbaarheid van voldoende vaccin. Op basis van het infectierisico is in juni en juli 2002 begonnen met de 1 tot 5 jarigen en de groep vanaf 15 jaar. Na de zomervakantie volgden de overige leeftijdsgroepen. Er was slechts beperkte mogelijkheid om kinderen die de vaccinatie hadden gemist nog kostenloos door de GGD te laten vaccineren op een later tijdstip in 2002 ^{5,17,18}.

3.1. Organisatie van de landelijke MenC-campagne

Nadat door VWS offerte was gevraagd (18 maart 2002) werd in aanvulling op het binnen twee weken ingediende plan van aanpak door GGD-NL, ook de Landelijke Vereniging Entadministraties (LVE) betrokken bij de vaccinbevoorrading, het oproepen en de registratie van de vaccinaties ⁵. Het RIVM kreeg op 19 maart 2003 opdracht 3 miljoen doses vaccin aan te kopen (waarvan 300.000 in optie). GGD-NL kreeg op 2 april 2002 de mondelinge opdracht tot het uitvoeren van de landelijke campagne, met op 9 april daarover berichtgeving van de Minister aan de kamer. De randvoorwaarde werd dat per gemeente minimaal 90% van de kinderen moest zijn gevaccineerd aan het eind van de campagne.

De gehele campagne werd gecoördineerd en begeleid door het Meningokokken C-projectteam met de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) voor inhoudelijke ondersteuning en de Landelijke Begeleidingscommissie om samenwerking van alle betrokken organisaties te waarborgen. Tevens werd een Onderzoekspatform gevormd onder voorzitterschap van het LCI, om surveillance / evaluatie te begeleiden en uit te werken. Dit betrof het intensief monitoren van meningokokkenziekte (RBM/RIVM/GGD, zie hoofdstuk 2), registratie en analyse bijwerkingen (RIVM) en evaluatie vaccinatiegraad, uitvoering en klanttevredenheid (GGD/GGD-NL/LVE).

De publieksvoorlichting en een pro-actief mediabeleid werd vanuit GGD-NL vormgegeven. Landelijke, inhoudelijke en logistieke richtlijnen werden geformuleerd. Afstemming vond plaats met de entadministraties over vaccinbevoorrading, oproepen en registratie van de vaccinaties. Een landelijke slogan met logo werd ontwikkeld om uniformiteit te bereiken. Tijdens de campagne werden wekelijks nieuwsbrieven aan alle deelnemende organisaties digitaal verspreid.

3.2. Regionale uitvoering van de MenC-campagne

40 GGD-en voerden de campagne uit onder leiding van een opgericht campagneteam in samenspraak met de entadministraties en binnen de afgesproken landelijke kaders. Regionaal werden afspraken met andere partijen gemaakt, zoals Thuiszorg, Rode Kruis, gemeentebestuur enz ⁵. De GGD-teams droegen zorg voor de complete organisatie en het informeren van alle betrokkenen. In het totaal werden 7000 hulpverleners ingezet op ruim 200 priklocaties. Het aantal entingen per priklocatie liep uiteen van 1000 tot 30.000 per dag. Er werd zo goed mogelijk rekening gehouden met de vakantiespreiding. Standaard oproepsets zijn verzonden met informatiefolder, van barcode voorziene oproep- en registratiekaart met begeleidende brief van de GGD (bijlage 1). Samen met de entadministratie werd een strak distributie schema opgesteld om de beschikbaarheid van vaccin te verzekeren. De entadministratie bewaakte tevens de koude keten.

3.3. Vaccin

De drie leveranciers van geconjugeerde MenC-vaccins werden door het RIVM en SVM benaderd. Baxter was als enige in staat om de benodigde 3 miljoen vaccins te leveren. Daarom werd NeisVacC voor de campagne gekozen. Het is een geconjugerd vaccin, waarbij kapsel-polysacchariden zijn gekoppeld aan tetanustoxoid als dragereiwit ¹⁹. Het vaccin is met aluminiumhydroxide geadjuveerd. Zie ook bijlage 3 voor de bijsluiter.

Harde contra-indicaties lijken er niet te zijn. Overgevoeligheidsreacties met bedreigende problemen zijn uit Engeland niet bekend. De in de bijsluiters genoemde overgevoeligheid voor tetanustoxoid is binnen het RVP nog nooit een probleem geweest, noch bij gebruik van DKTP/DTP noch bij Hib dat ook geconjugerd tetanustoxoid bevat. Bij ernstige intercurrente ziekte kan de vaccinatie beter enige tijd worden uitgesteld, zoals dat ook gebeurt bij de andere RVP vaccins.

Besloten werd zo goed mogelijk de gebruikelijke intervallen met andere vaccinaties te respecteren als niet tegelijkertijd werd gevaccineerd. Deze aanwijzing is per regio heel verschillend geïnterpreteerd, met o.a. Zeeland dat op de priklocaties BMR-vaccin aanbood voor peuters die daarvoor in aanmerking kwamen en Limburg die zelf bepaalde dat geen enkel interval hoefde te worden gehanteerd. Dit punt heeft veel vragen opgeroepen en onduidelijkheid gegeven. Dat gold ook voor door verschillende organisaties soms dwingend voorgeschreven toedieningsroute, zonder deugdelijke onderbouwing.

3.4. Vaccinatiegraad

Er zijn bijna 3,6 miljoen oproepkaarten verstuurd aan kinderen van 1 t/m 18 jaar ⁵. Tijdens de campagne is een kleine 3 miljoen vaccinaties verricht (vaccinatiegraad 82,8%) Voorafgaand aan de campagne waren 404830 kinderen van de doelgroep reeds gevaccineerd (totaal werden 405529 geconjugeerde MenC-vaccins door apotheken geleverd volgens SFK-Stichting farmaceutische kengetallen. Onduidelijk is wel welk aandeel hiervan zuigelingen geldt met

drie doses vaccin. De totale vaccinatiegraad komt hiermee uit op circa 94%. 1% van de aangeschreven kinderen maakte bezwaar tegen de vaccinatie (0,1% om medische redenen, 0,4% principieel en 0,5% om andere redenen).

3.5. Inhoudelijke ondersteuning en voorlichting

Buiten het voorlichtingsmateriaal in publieksfolders en persberichten was er op de website van VWS een rubriek met veelgestelde vragen en antwoorden beschikbaar ⁷. Tevens was er een landelijk postbus 51-telefoonnummer voor publieksvragen beschikbaar. De regionale GGD-en hadden alle ook een eigen bereikbaarheid voor vragen vanuit de doelpopulatie. Inhoudelijke ondersteuning werd bovendien geboden via GGD kennisnet dat echter een besloten website is en daarmee niet toegankelijk voor beroepsbeoefenaren buiten de GGD. De telefonische informatiedienst van het RIVM-LTR werd 10.000 keer extra benaderd met vragen en verzoeken om consultatie en advies over MenC-vaccinaties. Naast beroepsbeoefenaren betrof een aanzienlijk deel hiervan particulieren met bijzondere problematiek en /of tegenstrijdige adviezen. De brochure van VWS voor professionals over de MenC-vaccinatie voorzag in een behoefte ³.

3.6. Evaluatie van uitvoering en klanttevredenheid

De evaluatie van de uitvoering op lokaal en regionaal niveau is gedaan door de GGD-en en gecoördineerd door het project VISI (Versterking Infrastructuur Infectieziektebestrijding) ⁵. Dit betrof een vragenlijst voor de GGD-en en zes regioverslagen. Het klanttevredenheidsonderzoek is door verschillende GGD-en uitgevoerd en betrof alleen het tweede deel van de campagne bij kinderen van 6 tot 15 jaar, na een pilot voor de zomer. Zie voor gegevens hierover het woordverslag van GGD-nl. Gepland onderzoek naar non-compliance onder de mensen die zich niet lieten vaccineren, ging niet door wegens het uitblijven van financiering.

3.7. Monitoren effectiviteit MenC-vaccinatie

Ook het (blijven) bijhouden van het effect van vaccinatiecampagnes is een onderdeel van een dergelijke programmatische interventie. Vaccineren is immers de uitkomst van de balans tussen het (verwachte) effect afgezet tegen de eventuele bijwerkingen in de breedste zin. Daarom werd tijdens de campagne tot december 2002 ook geïntensiveerd de optredende invasieve meningokokkenziekte bijgehouden door het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE) van het RIVM met gegevens van de GGD-en en het RBM ^{10,17}. Zie verder de gegevens hierover in hoofdstuk 2.

3.8. Veiligheidsbewaking

Het voorlichten over bijwerkingen en het bewaken van het optreden ervan kan gezien worden als een onderdeel van de 'omzorg' van de interventie. Het is daarmee een onderdeel van de campagne (WGBO). De WHO geeft tevens richtlijnen hoe de bewaking van de veiligheid van

vaccinatieprogramma's te organiseren^{20,21,22,23}. Daarnaast is er de landelijke bijwerkingen bewaking van geneesmiddelen. Vaccinatieprogramma's echter onderscheiden zich op diverse punten van 'gewone' geneesmiddelen, omdat het biologische farmaceutica betreft met van partij tot partij verschillen en met een blijvend (beoogd) effect op de enteling (schema 1). Het preventieve karakter van de interventie, het toepassen bij gezonde kinderen, een zekere mate van morele dwang, het volksgezondheidsaspect, het gebrek aan alternatieve interventies onder andere maken dat er bijzondere eisen gesteld moeten worden aan de veiligheidsbewaking van vaccinatieprogramma's.

Schema 1. Bijzondere aspecten van de MenC-campagne met extra eisen aan veiligheidsbewaking

- Preventieve interventie
- Gezonde (jonge) kinderen
- Programmatisch
- Kostenloos en sterke aandrang op de bevolking om te vaccineren
- Individueel- en volksgezondheidsbelang
- Vaccin pas kort op de markt
- Formeel geen groot fase 3 onderzoek verricht (ervaring in Engeland: milde klachten)
- Talloze coïncidentele ziektebeelden
- Geen goede alternatieven
- Onrust vanuit kritische groepen

Juist acute vaccinatieprogramma's eisen nog extra van de bewaking of begeleiding. De sterke publieke en politieke aandrang tot de campagne kan van brede steun plotseling omslaan in een tegenover gestelde beweging als er bijzondere of onverwachte vermoede bijwerkingen worden gesignaleerd. Het doet er dan niet eens zoveel toe of het werkelijke signalen zijn of vermeende. Dit kan het vertrouwen schaden niet alleen in het betrokken vaccin maar tevens in het vaccinatieprogramma in het algemeen met bijzonder ernstige gevolgen voor de (Nederlandse) kinderen. De onrust in Frankrijk bij de uitvoer van de landelijke vaccinatiecampagne tegen hepatitis B is hier een voorbeeld van^{24,25}. Het is nodig zo mogelijk pro-actief de eventuele veiligheidsaspecten van de gebruikte vaccins te bestuderen. Daarom is ook besloten een actieve peiling van de verdraagbaarheid van het MenC-vaccin in deze campagne te laten 'meelopen' en tevens de acute incidenten tijdens de vaccinaties bij te houden. Op die manier wordt maximaal de vinger aan de pols gehouden met de mogelijkheid tot snelle actie, als nodig. Zie verder in hoofdstuk 4.

4. Methoden Veiligheidsbewaking MenC-campagne

Veiligheidsbewaking van geneesmiddelen op de markt gebeurt vooral via passieve surveillance gebaseerd op spontane meldingen. Dit is met name gericht op de relatief zeldzame, heftige, ernstige of nieuwe bijwerkingen. Nader onderzoek van gegenereerde signalen of hypothesen vanuit de passieve bewaking gebeurt met gericht onderzoek. Op gezette tijden kan tevens een toetsende re-evaluatie van de verdraagbaarheid, met meting van de gewone frequent voorkomende bijwerkingen met vragenlijsten plaatsvinden. Bij nieuwe vaccincombinaties binnen een bestaand vaccinatieprogramma is dergelijk vragenlijstonderzoek ook geïndiceerd ²⁶.

Tijdens de MenC-campagne werd actief onderzoek verricht naar de verdraagbaarheid van de MenC-vaccinatie ⁹. Daarnaast werden de acute incidenten tijdens de vaccinaties gevolgd ⁸. Onderstaand wordt de methodiek van de gestimuleerde passieve bijwerkingenbewaking van de MenC-campagne besproken.

4.1. Postvaccinale verschijnselen versus bijwerkingen

Ongewenste verschijnselen na een vaccinatie zijn niet per se door de vaccinatie veroorzaakt. Om die reden wordt de neutrale term postvaccinale gebeurtenis gebruikt. (Adverse Event, AE). Deze term laat in het midden of er wel of geen oorzakelijke relatie is tussen vaccinatie en verschijnsel. Het door ons gebruikte woord melding (report) is hier synoniem mee. In geval het oorzakelijk verband als mogelijk, waarschijnlijk of zeker wordt beoordeeld is er een bijwerking of reactie (Adverse Reaction of side-effect). Zie ook onder de paragraaf 4.4, causaliteitsbeoordeling.

Het is gebruikelijk postvaccinale verschijnselen bij vaccinatieprogramma's na beoordeling onder te verdelen in verschillende categorieën die uitgaan van het ontstaansmechanisme ²⁷. Het nut hiervan is dat dit aanzet kan geven tot preventie van bijwerkingen, door contra-indicaties, preventieve behandeling of voorzorgsmaatregelen, aanpassingen in de uitvoering of voorlichting bijvoorbeeld (schema 2).

Naast door het vaccin zelf of door de verrichting veroorzaakte verschijnselen zijn er verschijnselen die berusten op een speciale gevoeligheid ervoor bij de enteling, zoals koortsstuipen of flauwvallen. Vooral de zeldzame bijwerkingen zijn waarschijnlijk allemaal van deze groep, met een speciale predispositie bij de enteling. Belangrijk bij programmabewaking zijn ook de bijwerkingen die ontstaan door toedienings- of procedurefouten. De grootste groep postvaccinale verschijnselen wordt gevormd door de toevallige ziektebeelden die geen oorzakelijke relatie hebben met de vaccinatie, maar alleen een tijdsrelatie. Hoewel dit geen bijwerkingen zijn in engere zin, zijn ze wel van belang vanwege de invloed op het vertrouwen in het programma. Vooral ernstige ziektes kunnen ten onrechte aan de vaccinatie worden toegeschreven, wat heel begrijpelijk is, maar hoogst zelden terecht.

Schema 2. Herkomst van postvaccinale verschijnselen

a- vaccin / vaccinatie intrinsieke reacties	zijn veroorzaakt door vaccinbestanddelen of vaccinatieprocedures; voorbeelden zijn koorts huilen en lokale ontstekingsreacties. Collapsreacties, flauwvallen en het bij zuigelingen voorkomende ontroostbaar huilen zijn veel minder frequent en zijn mogelijk het gevolg van speciale gevoeligheid daarvoor van sommige kinderen (en horen dan mogelijk in categorie 2)
b- door vaccin / vaccinatie gepotentieerde beelden	komen voor bij kinderen met een speciale predispositie of risicofactor. Bijvoorbeeld koortsstuipen of spierbloeding bij hemofilie
c- programmatic errors of toedieningsfouten	zijn het gevolg van vergissingen of procedurefouten. Bijvoorbeeld subcutane toediening van BCG of vuil injectiemateriaal. Het onwerkzaam zijn van vaccin door verkeerde toediening of koude ketenfalen valt hier ook onder.
d- coincidentele gebeurtenissen	zijn ziekteverschijnselen die alleen een tijdsrelatie hebben met de vaccinatie en geen oorzakelijk verband. Er is daarbij een toevallige samenloop van gebeurtenissen. Deze verschijnselen zijn vanzelfsprekend het meest talrijk en vooral de gewone leeftijdsspecifieke klachten.

Juist om de signaalgevoeligheid van de bijwerkingenbewaking te vergroten gelden hele ruime meldcriteria en een lage melddrempel (schema 3). De methode van melden is volledig naar keuze van de melder, telefonisch, schriftelijk per post, fax of e-mail.

Schema 3. Meldcriteria voor postvaccinale verschijnselen in de MenC-campagne.

<ul style="list-style-type: none"> - ernstige of heftige verschijnselen - onverwachte of bijzondere verschijnselen - verschijnselen die vragen oproepen ten aanzien van vervolgvaccinaties - verschijnselen die (publieke) onrust (kunnen) veroorzaken 	<i>ongeacht het oorzakelijke verband</i>
--	--

Speciaal voor de bijwerkingenbewaking van de MenC-campagne werd een meldformulier beschikbaar gesteld, dat door GGD-nl bij de GGD-en is geïntroduceerd (bijlage 2)

Dit kon tevens dienst doen als medisch dossier bij de GGD waar immers voor deze campagne verder geen dossier werd bijgehouden (WGBO). Hoewel voor het RVP bij ons telefonische meldingen de voorkeur hebben omdat nadere verduidelijking en afspraken dan beter mogelijk zijn, wat de kwaliteit van de melding ook verhoogt, was meteen duidelijk dat dit in een dergelijke campagne niet mogelijk is. Voor de MenC-campagne is gevraagd om alle bijwerkingen die bij de GGD binnenkwamen ook door te melden aan het RIVM. Daarmee werden de meldcriteria nog wat ruimer dan voor het RVP gebruikelijk is, omdat bij deze campagne er geen vervolgsconsult is waar specifiek naar bijwerkingen kan worden gevraagd.

4.2. Meldingen

Elke melding die binnenkomt bij het RIVM wordt geregistreerd en behandeld als mogelijke bijwerking. De melder is degene die het eerst over het voorgevallene bericht. Andere en latere gegevensbronnen gelden als nadere informanten. Er zijn verschillende soorten meldingen, afhankelijk van aard en aantal bijwerkingen en het aantal betrokken vaccinatiemomenten. Zie schema 4. Bij een dergelijke eenmalige campagne zijn vrijwel alle meldingen *enkelvoudig*,

met één enkele vaccinatie en één enkel klinisch relevant postvaccinaal ziektebeeld. Als er meerdere niet met elkaar samenhangende heftige verschijnselen zijn wordt de melding *samengesteld*. Een klein aantal kinderen had al eerder ook een melding van een bijwerking van een RVP-vaccin. Dan gaat het om een *meervoudige* melding. Voor deze campagne hebben we dat niet verder uitgesplitst, omdat er binnen de campagne slechts eenmalig werd gevaccineerd. (Op de paar kinderen na die per abuis een tweede prik kregen).

Schema 4. Onderverdeling van meldingen

enkelvoudige meldingen	<ul style="list-style-type: none"> • betreffen één vaccinatiedatum • met alleen milde of matig ernstige klachten of slechts één enkelvoudig heftig ziektebeeld
samengestelde meldingen	<ul style="list-style-type: none"> • betreffen één vaccinatiedatum • met twee of meer niet met elkaar samenhangende heftige of ernstige ziektebeelden
meervoudige meldingen	<ul style="list-style-type: none"> • betreffen meer dan één vaccinatiedatum • met één of meer afzonderlijke heftige of ernstige gebeurtenissen bij elke vaccinatie • of meldingen op verschillende datum ongeacht de ernst
cluster meldingen	<ul style="list-style-type: none"> • betreffen een groep van meldingen • met één vaccinatiedatum en/of één vaccin, of partijnummer, of één plaats, of één leeftijdsgroep, toediener of aard ziektebeeld.

Van speciaal belang zijn verder *clustermeldingen* (bij verschillende kinderen) dit is samengaan van bijwerkingen in aard, plaats en tijd. Deze hebben een bijzondere signaalfunctie voor onder andere procedurefouten of andere fouten in product of toediening. Ook bij volkomen gescheiden binnenkomst van meldingen wordt voortdurend gelet op clustering. Waar duidelijk geclusterd in plaats en tijd wordt gevaccineerd, als in deze campagne, ontstaan hierbij wel duidingproblemen.

Deze onderverdeling in soort meldingen is ongeacht het oordeel over het oorzakelijk verband.

4.3. Analyse

Beoordeling en waardering van de melding gebeuren aan de hand van de verkregen gegevens. Daar waar nodig en mogelijk zijn aanvullende gegevens over de melding en eventuele follow-up verzameld bij betrokkenen ²⁸. Er wordt een (werk)diagnose gesteld met waardering van de ernst van de verschijnselen. Het interval en de duur van de verschijnselen worden bepaald.

4.4. Causaliteitsbeoordeling

Op basis van weegpunten wordt een beoordeling van de causaliteit gedaan. Van belang daarbij is de aard en de ernst van het ziektebeeld en wanneer de verschijnselen optraden. Aanwijzingen of bewijzen voor een andere oorzaak worden nagegaan en eventuele onderliggende problematiek of nevenziekten (schema 5).

De mate van oorzakelijk verband wordt aangegeven met een nummering van 1 tot 6 (schema 6). Een zeker causaal verband wordt aangegeven met een 1, een waarschijnlijk met 2 en 3 bij een mogelijke oorzakelijke relatie. In deze gevallen betreft de melding een bijwerking. Bij een onwaarschijnlijk geacht causaal verband (4) of een afwezig (6) betreft het een

coïncidentiele gebeurtenis. Bij een tekort aan informatie is de melding soms niet te beoordelen wat betreft diagnose, interval of duur. De causaliteit is dan 5.

Schema 5. Weegpunten bij de causaliteitsbeoordeling

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - diagnose met ernst en duur verschijnselen - tijdsinterval - biologische plausibiliteit - specificiteit van de symptomen - aanwijzingen voor andere oorzaken - bewijs voor vaccin betrokkenheid - onderliggende ziekten of nevenziekten |
|--|

Uiteindelijk worden de meldingen gerubriceerd aan de hand van de opgetreden beelden en de mate van het beoordeelde oorzakelijke verband. Zie verder onder resultaten in hoofdstuk 5.

Schema 6. Criteria voor de mate van het beoordeeld causaal verband

1-zeker	betrokkenheid van vaccin(atie) is zeker door laboratoriumbewijs of mono-specificiteit van de verschijnselen met een passend tijdsinterval.
2-waarschijnlijk	betrokkenheid van vaccin(atie) is aannemelijk vanwege tijdsinterval met hoge biologische plausibiliteit bij afwezigheid van aanwijzingen voor een andere oorzaak.
3-mogelijk	betrokkenheid van vaccin(atie) is voorstelbaar vanwege tijdsinterval en plausibiliteit maar een andere oorzaak is tevens mogelijk.
4-onwaarschijnlijk	andere oorzaak is zeer aannemelijk of het tijdsinterval maakt causaliteit onwaarschijnlijk.
5-niet te beoordelen	de informatie laat diagnose stellen of causaliteitsbeoordeling niet toe.
6-geen	andere oorzaak is overtuigend aangetoond of de tijdsrelatie is verkeerd om.

4.5. Rubricering postvaccinale ziektebeelden

Aan de hand van (werk)diagnoses worden de meldingen gerubriceerd. Daarvoor worden casusdefinities gehanteerd. Hierbij wordt uitgegaan van eventuele internationaal (voorlopig) aanvaarde casus definities (schema 7) ^{28,29,30}.

De bestaande / gebruikelijke rubricering is vooral toegesneden op de vaccinaties van het RVP en de eventuele bijwerkingen van vooral jonge kinderen. Zo zal binnen de campagne persistent screaming zo goed als niet voorkomen, en flauwvallen veel vaker dan binnen het RVP.

We hebben toch besloten in grove lijnen deze rubricering ook voor de MenC-campagne te volgen met enkele aanpassingen aan de hand van de aard van de binnengekomen meldingen. Zo hebben we in de rubriek van flauwttes een extra subcategorie opgenomen van vasovegetatieve klachten zoals misselijk en/of duizelig, zweten en tintelingen al of niet met paniekgevoel of hyperventileren.

De onderverdeling, op basis van ernst, in minor en major is min of meer historisch bepaald en is niet precies hetzelfde als de criteria van de EMEA voor serious adverse events (SAE). Ziekenhuisopname per se is in onze verdeling niet major omdat juist bij jonge kinderen niet alleen de ernst van het opgetreden beeld bepalend is voor opname, maar met name ook onzekerheid bij ouders of behandelaars.

Schema 7. Hoofdrubrieken van postvaccinale ziektebeelden met onderverdeling naar ernst

lokale reactie	minor	milde of matig ernstige ontstekingsverschijnselen op de prikplek en andere plaatselijke verschijnselen
	major	ernstige, bijzonder heftige of zeer langdurige lokale verschijnselen of abces
algemene ziekteverschijnselen	minor	milde of matig ernstige algemene ziekteverschijnselen die niet vallen onder een van de andere specifieke ziekterubrieken
	major	ernstige algemene ziekteverschijnselen niet vallend onder een van de specifieke ziekterubrieken
persistent screaming		ontroostbaar onafgebroken huilen gedurende 3 of meer uur
algemene huidverschijnselen	minor	huidverschijnselen die niet horen bij een algemene ziekte of bij een lokale reactie
	major	ernstige huidverschijnselen of huidziekte
verkleurde ledematen		syndroom waarbij diffuse egale of vlekkerige huidverkleuring van de benen/armen optreedt niet beperkt tot de prikplek, en of petechiën. Gezwollen ledematen zonder (bekende) verkleuring worden ook hieronder gerubriceerd
flauwtes		collapsreacties met de trias wit (en/of blauw)-slap-weg vallen hieronder. Daarnaast flauwvallen en breath-holding-spells; Andere vasovegetatieve beelden als duizeligheid met misselijkheid en klamme huid worden hierbij apart ondergebracht.
stuipachtige beelden		stuipen met of zonder koorts, epilepsie en atypische aanvallen die mogelijk stuipen betroffen worden hier ondergebracht.
hersenziekten		hieronder valt encefalopathie met coma of abnormale bewustheidstoestand langer dan 24 uur durend die niet veroorzaakt wordt door medicatie, intoxicatie of post-ictale fase, al of niet met verschijnselen van hersenontsteking (leeftijdsafhankelijk). Eventuele andere hersenziekten zoals multiple sclerose of infarcten kunnen hier ook onder vallen.
anafylactische shock		levensbedreigend circulatie tekort als gevolg van een allergische reactie met of zonder larynx oedeem of bronchospasme
overlijden		elke gemelde sterfte na een vaccinatie ongeacht interval of oorzaak

5. Resultaten

5.1. Meldingen

Tijdens de MenC-campagne zijn 1512 spontane meldingen van vermoede bijwerkingen ontvangen. Dit geldt voor meldingen die van 1 juni 2002 tot 1 januari 2003 binnenkwamen. Drie en veertig wat heftiger en/of atypische incidenten uit de acute incidenten registratie zijn ook spontaan gemeld en in dit rapport opgenomen ⁸. Van de kinderen die geparticipeerd hebben in het actieve vragenlijstonderzoek naar de gewone frequente bijwerkingen is een kind ook spontaan gemeld ⁹.

In het jaarrapport 2002 zijn reeds 27 meldingen betreffende MenC-vaccinatie opgenomen (waarvan twee maal ongeconjugeerde vaccins) die in de precampagne periode zijn gegeven. Latere meldingen die de MenC-(pre)campagne vaccinaties betreffen, worden gerapporteerd in de betrokken jaarrapporten van de veiligheidsbewaking van het RVP. In 2003 waren dat 30 meldingen (2 van vóór- en 28 van tijdens de campagne).

Bijna alle meldingen zijn enkelvoudig. Van de 1512 meldingen zijn er 19 meervoudig, met een eerdere of latere melding van postvaccinale klachten van RVP vaccinaties; van niet alle kinderen is dat overigens nagegaan of bekend gemaakt. Drie kinderen hadden een zogenoemde samengestelde melding met twee verschillende heftige en niet gerelateerde verschijnselen. Daarnaast waren er enkele kinderen die korte tijd eerder of later een BMR vaccinatie kregen, waarbij de verschijnselen niet altijd aan de ene of andere vaccinatie waren toe te schrijven. Twee kinderen kregen tegelijkertijd een BMR vaccinatie. Een kind had enige tijd eerder een BCG in dezelfde bovenarm gekregen. Alle andere kinderen die gemeld waren, hadden voor zover bekend geen simultane andere vaccinaties gekregen.

5.2. Melders en manier van melden

De meeste meldingen kwamen van de GGD-en. Enkele door huisartsen of kinderartsen bij de GGD gemeld werden onverkort doorgemeld naar het RIVM. 83 meldingen kwamen direct van huisartsen en 27 direct van kinderartsen. Consultatiebureaus (CB) meldden 43 keer. Het overgrote deel van de meldingen betrof verschijnselen die door de ouders bij de GGD gemeld werden. 50 Ouders meldden zelf bij het RIVM. 16 meldingen kwam via een andere route binnen. Zie hiervoor ook tabel 1 en figuur 1.

De meeste meldingen waren schriftelijk, nogal eens eerst per fax en later ook nog per post.

Die latere meldingen hadden een heel enkele keer nog aanvullende follow-up informatie, meestal was het een exacte kopie of het origineel. Een klein deel van de meldingen kwam primair binnen per telefoon (179), vooral van huisartsen, kinderartsen, CB's en ouders.

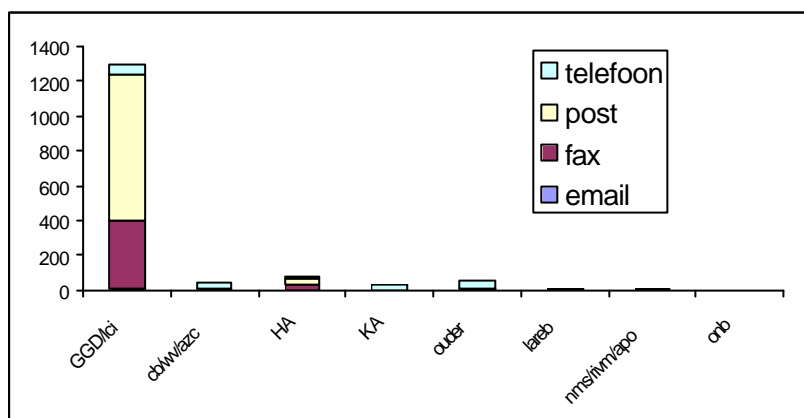
Daarbuiten zijn er in 2002 nog circa 10.000 telefonische consulten of vragen door het RIVM behandeld die MenC(-campagne) betroffen, zonder dat het ging om vermoede bijwerkingen van verrichte MenC-vaccinaties.

Tabel 1. Meldingen MenC-campagne naar melder en manier van melden

melder ↓ route⇒	e-mail	fax	schriftelijk	telefonisch	totaal
ggd	12	384	846	51	1293
consultatiebureau ^a	-	3	3	37	43
huisarts	-	27	36	20	83
kinderarts	-	1	-	26	27
ouder	2	1	6	41	50
lareb	-	1	8	-	9
anders ^b	2	-	-	3	5
onbekend	-	1	-	1	2
totaal	16	418	899	179	1512

a inclusief AZC

b NMS en RIVM

**Figuur 1.** Melders en manier van melden

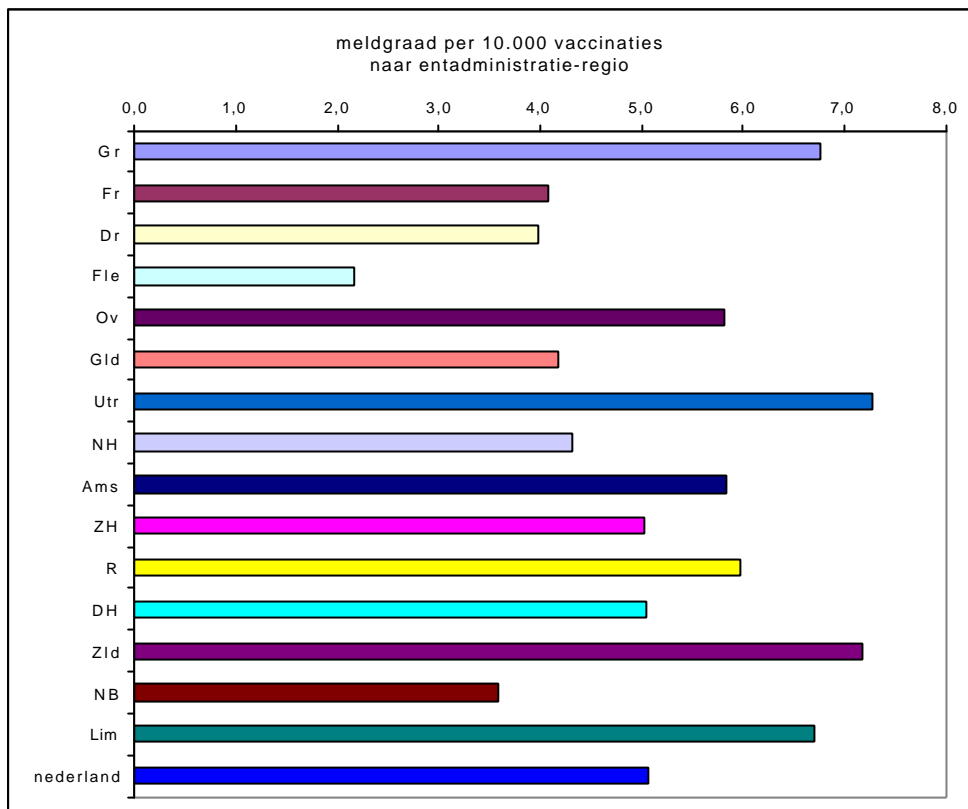
Er is bij het melden veelvuldig gebruik gemaakt van het meldformulier. De kwaliteit van invullen varieerde sterk, zowel wat volledigheid en duidelijkheid van de informatie betreft als wat betreft de leesbaarheid. Slechts enkele GGD-en hadden de formulieren voorzien van een eigen volgnummer, hetgeen het navragen van aanvullende informatie en feedback vergemakkelijkte.

5.3. Regioverdeling en meldende GGD

Het aantal meldingen wisselde per regio. Per 10.000 verrichte vaccinaties was de meldgraad 5,1 met een spreiding van 2,2-7,2 (figuur 2). Als de meldgraad wordt bepaald per GGD dan is de spreiding groter (figuur 4). De minst meldende GGD was Eindhoven met slechts één melding (0,3 per 10.000 vaccinaties) en de meest meldende GGD was Eemland met 11,2 meldingen per 10.000 vaccinaties.

Tabel 2. Meldgraad naar regio per 10.000 MenC-vaccinaties (met 95% betrouwbaarheidsgrenzen)

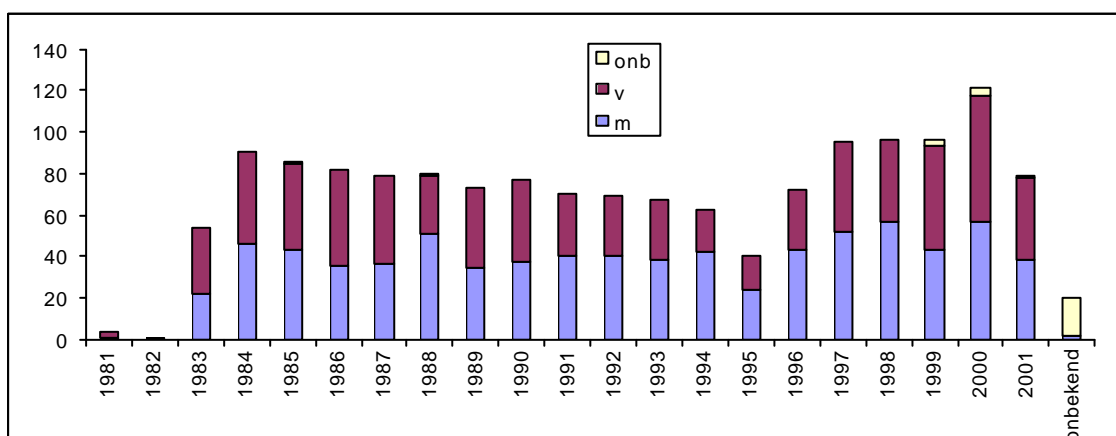
regio	Gr	Fr	Dr	Fle	Ov	Gld	Utr	NH	Ams	ZH	Rot	DenH	Zld	NB	Lim	Nederland
meldgraad	6,8	4,1	4,0	2,2	5,8	4,2	7,3	4,3	5,8	5,0	6,0	5,0	7,2	3,6	6,7	5,1
95% b.i.	5,2	3	2,8	1,2	4,9	3,5	6,2	3,6	4,4	4,3	4,5	3,3	5,2	3	5,6	4,8
	8,3	5,1	5,2	3,2	6,8	4,8	8,4	5	7,2	5,7	7,5	6,8	9,1	4,2	7,8	5,3



Figuur 2. Aantal meldingen per 10.000 MenC-vaccinaties naar provincie

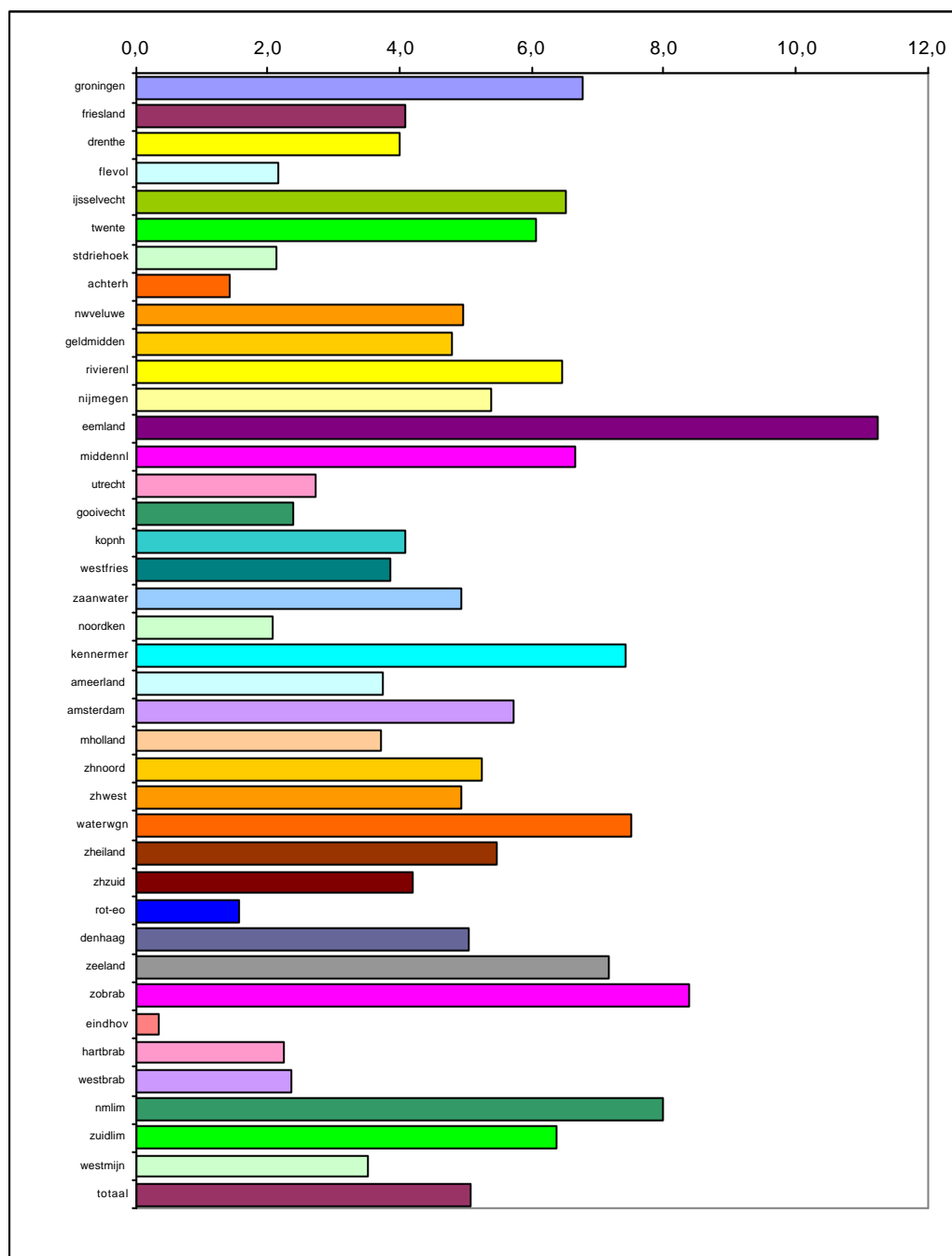
5.4. Leeftijds- en geslachtverdeling meldingen

De geslachtsverdeling van de gemelde kinderen varieerde van 41% tot 68% jongens (geboortejaren met 40 of meer meldingen), met gemiddeld aandeel van de jongens van 53% (figuur 4). Het is niet bekend (nog) hoe de geslachtsverdeling was van het aantal geënte kinderen per cohort en evenmin hoe groot het totale aantal vaccinaties was per cohort *. Van 28 meldingen was het geslacht niet genoteerd. Hieronder waren ook enkele clustermeldingen die niet verder zijn uitgesplitst op individueel niveau.



Figuur 3. Geslachtsverdeling van gemelde kinderen naar leeftijd

* Volgens het CBS is het percentage jongens tussen 50,3%-51,5% en de cohortgrootte 170.000 in 1983, oplopend tot 199.000 in 1991 en daarna via 190.000 in 1996 weer tot 207.000 in 2000.



Figuur 4. Aantal meldingen per GGD per 10.000 MenC-vaccinaties

5.5. Aard en ernst van gemelde ziektebeelden

De verschijnselen van de meldingen zijn gegroepeerd naar diagnoses, waarbij elke melding gerubriceerd werd onder een van de ziekterubrieken. Alleen als er meer dan een specifiek heftig of ernstig verschijnsel was die onafhankelijk van elkaar waren, werd de melding samengesteld met meer dan een diagnose (zie onder methoden paragraaf 4.2)

Dat was niet één keer het geval. Wel waren er drie kinderen waarbij er op verschillende datum een verschillend beeld werd gemeld. Tweemaal was dat flauwvallen en latere klachten van respectievelijk een gezwollen arm en koorts. Het derde kind had maagdarminfectie en enkele weken later migraine. Alle andere meldingen waren enkelvoudig en gerubriceerd onder het meest geprononceerde verschijnsel of diagnose. Alle meldingen zijn in de tabellen

opgenomen, ongeacht het oorzakelijke verband met de vaccinatie. Zie ook onder causaliteit in paragraaf 5.6 en onder de specifieke ziekterubrieken in paragraaf 5.9.

5.5.1. Aard gemelde ziektebeelden

Het meest frequent gemeld werden algemene ziekteverschijnselen (858) die voor het overgrote deel mild of matig ernstig waren. 53 Meldingen betroffen heftige of ernstige algemene ziekte(verschijnselen); deze zijn onder de rubriek ziek major gerubriceerd. 233 meldingen zijn gerubriceerd onder lokale verschijnselen; hiervan waren er 17 ernstig en de overige 216 betroffen mildere of matig ernstige lokale klachten.

211 kinderen hadden algemene huidverschijnselen, geen van alle ernstig. 19 Meldingen betroffen gezwollen en/of verkleurde ledematen, waarbij de verschijnselen niet beperkt waren of uitgingen van de prikplek, maar meer diffuus waren. Vasovegetatieve verschijnselen, voor het merendeel flauwvallen, werden 156 keer gemeld. 29 Meldingen betroffen stuipen of atypische aanvallen en 4 kinderen hadden een hersenaandoening. Er was een kind gemeld dat overleden is aan (late) wiegendood en een zwangere met een intra-uteriene vruchtdood. Geen van de meldingen betrof anafylactische shock of een anderszins ernstige allergische reactie.

5.5.2. Ernst van de gemelde ziektebeelden

105 van de 1512 meldingen waren als ernstig aan te merken (tabel 3). Hierin zijn niet de meldingen van flauwvallen met letsel en van verkleurde ledematen opgenomen. Dit is ook ongeacht ziekenhuisopname en ongeacht het oorzakelijke verband met de vaccinatie. Zie methoden onder paragrafen 4.4 en 4.5. en de onderstaande paragraaf over de oorzakelijke relatie, 5.6.

Tabel 3. Meldingen onderverdeeld naar geslacht en ziekterubriek (ongeacht oorzakelijk verband met de MenC-vaccinatie)

rubriek	totaal	waarvan heftig of ernstig	% jongens van totaal aantal meldingen
lokale verschijnselen	233	17	49
ziek algemeen minor	805	-	54
ziek algemeen major	53	53	47
huidverschijnselen	211	-	55
verkleurde ledematen	19	-	37
flauwtes	156	-	50
stuipachtige beelden	29	29	55
hersenaandoeningen	4	4	50
anafylactische shock	0	-	-
overleden	2	2	0
totaal	1512	105	53

5.5.3. Geslachtsverdeling per ziekterubriek

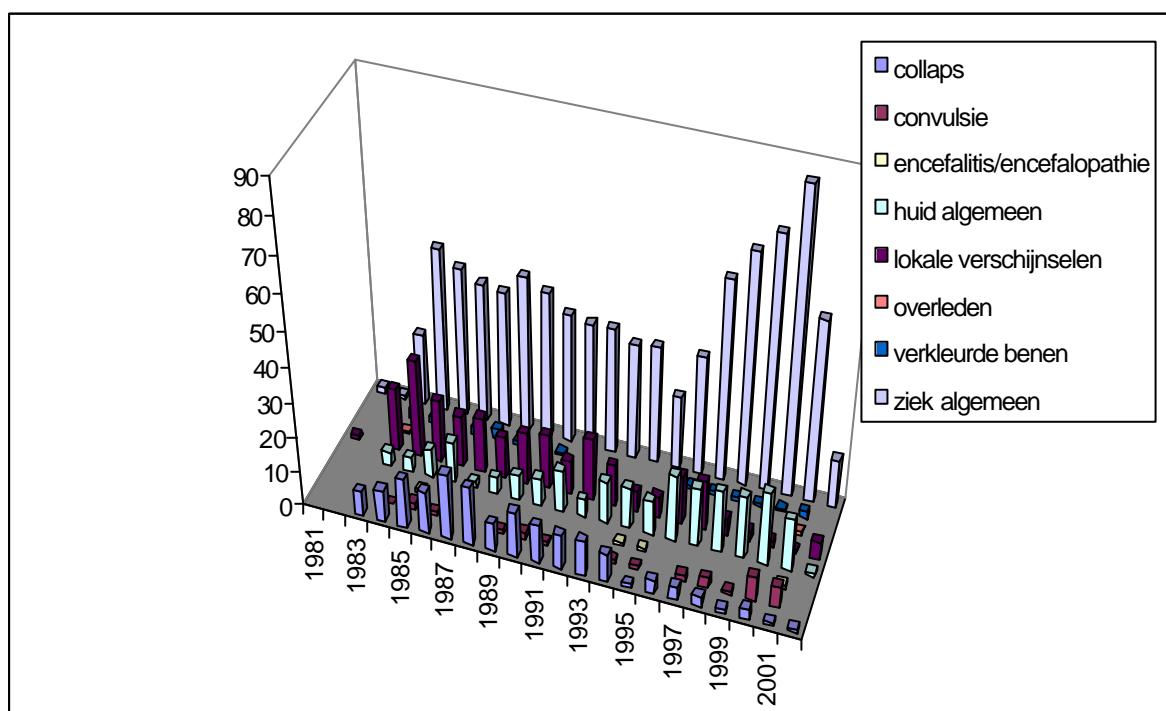
53% van de gemelde kinderen is van het manlijke geslacht. Dit lijkt geen oververtegenwoordiging van jongens te zijn in de meldingen, maar omdat de precieze aantallen geënte jongens en meisjes op dit moment bij ons nog niet bekend zijn is dit niet met zekerheid te zeggen. Voor alle ziekterubrieken is het percentage jongens verklaarbaar uit random fluctuatie, aannemend dat het werkelijke percentage jongens 51,5% is.

5.5.4. Verdeling over leeftijdsklassen van gemelde ziektebeelden

De verdeling van de gemelde ziektebeelden over de verschillende leeftijdsklassen wisselt sterk. (Zie tabel 4 en figuur 5.) De jongere kinderen hadden vaker huidverschijnselen en de oudere kinderen vaker lokale klachten, flauwvallen en andere vasovegetatieve verschijnselen. Zie verder onder de specifieke ziekterubrieken in paragraaf 5.9.

Tabel 4. Aantal meldingen van MenC-vaccinaties naar ziekterubriek en leeftijd, ongeacht oorzakelijke verband

geboortejaar ⇒	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	onbekend	totaal	meldingen per 100.000
rubriek ↓																								
lokale verschijnselen	1	-	18	28	18	15	16	12	15	16	10	18	12	6	6	14	14	5	3	2	1	5	233	7,8
ziek algemeen minor	2	1	21	44	42	37	39	42	40	36	36	33	33	33	20	33	52	61	65	74	47	14	805	26,8
ziek algemeen major	-	-	-	3	1	3	-	3	2	1	-	3	-	1	1	1	5	5	7	12	5	-	53	1,8
verkleurde ledematen	-	-	3	2	-	2	3	1	-	1	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	2	-	19	0,6
huidverschijnselen	-	-	4	4	8	12	2	5	7	8	12	5	12	12	10	19	17	18	18	21	15	1	211	7,1
flauwte	-	-	7	9	14	12	19	17	8	13	11	10	10	8	1	4	4	3	1	3	1	1	156	5,2
stuipachtige beelden	-	-	-	0	2	1	-	-	1	2	1	-	-	1	1	-	2	3	1	7	6	-	29	1,0
hersenaandoeningen	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	4	0,1
anafylactische shock	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
overleden	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	0,07
totaal	3	1	53	90	86	82	79	80	73	77	70	69	67	62	40	72	95	96	96	120	79	21	1512	50,4



Figuur 5. Leeftijdverdeling van de meldingen naar aard van de klachten

5.5.5. Regioverdeling van gemelde ziekterubrieken

Er zijn geen in het oog springende verschillen per regio in de aard van de gemelde verschijnselen. De frequentere beelden als algemene ziekteverschijnselen komen uit het hele

land en de zeldzamere beelden zijn niet significant verschillend in aantal voor de verschillende regio's (poissonverdeling)

5.6. Oorzakelijk verband van ziektebeeld en vaccinatie

Van alle gemelde 1512 ziektebeelden werden 881 (60%) meldingen als bijwerking beoordeeld met zeker, waarschijnlijk of mogelijk causaal verband. Zie tabel 5.

Het percentage bijwerkingen (ziektebeelden met een zeker, waarschijnlijk of mogelijk causaal verband) per rubriek varieert sterk met een spreiding van 0% tot 99%. Vrijwel alle lokale verschijnselen (99%) waren bijwerkingen en bijvoorbeeld 96% van de flauwtes. Onder de heftige of ernstige algemene ziektebeelden was dat percentage 27% en geen van de sterfgevallen of encefalitis beelden was een bijwerking.

Tabel 5. Oorzakelijk verband van MenC-vaccinatie en gemeld ziektebeeld

rubriek	zeker	waarschijnlijk	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal	% bijwerking	aantal bijwerkingen per 100.000
lokale verschijnselen	133	45	51	3	1	233	98,7%	7,6
ziek algemeen minor	-	38	355	377	35	805	51,0%	13
ziek algemeen major	-	2	12	38	1	53	26,9%	0,4
verkleurde ledematen	1	5	11	1	1	19	94,4%	0,5
huidverschijnselen	-	-	68	132	11	212	33,8%	2,2
flauwtes	-	106	44	6	-	156	96,2%	5
stuipachtige beelden	-	5	5	17	2	29	37,0%	0,3
hersenaandoeningen	-	-	-	4	-	4	0,0%	0
overleden	-	-	-	2	-	2	0,0%	0
totaal	134	201	546	580	51	1512	60,3%	30

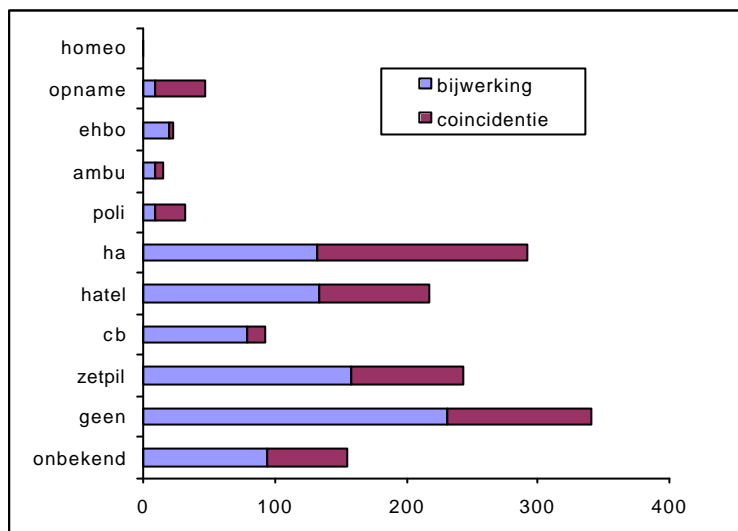
5.7. Informatiebronnen en interventie

Van de 1512 meldingen werd bij 1238 alleen gegevens van de melder ontvangen en bij 274 ook van anderen dan de melder (tabel 6). De GGD (1361) was de belangrijkste informatiebron (waaronder circa 50 consultatiebureaus). 247 ouders leverden een direct ooggetuigenverslag, naast de 46 ouders die zelf de melder en enige informant waren. Van huisartsen werd 100 keer informatie verkregen en uit het ziekenhuis 59 maal. 12 meldingen hadden alleen informatie uit andere bron (lareb-8, onbekend-3, ander-1)

Tabel 6. Informatiebronnen van de meldingen van MenC-vaccinaties

info van ⇒ ggd/cb														1361
ouder														293
huisarts														100
ziekenhuis														59
ander														12
ziekerubriek ↓														
lokale verschijnselen	182	7	6	-	1	26	3	-	2	4	-	2	-	232
ziek algemeen minor	624	22	28	3	7	89	3	5	8	1	1	13	1	805
ziek algemeen major	18	4	2	3	1	15	-	7	-	2	-	1	-	53
huidverschijnselen	140	9	17	5	2	24	2	6	3	1	-	2	-	212
verkleurde ledematen	10	1	-	1	-	4	2	-	1	-	-	-	-	19
flauwtes	124	3	1	2	-	21	-	3	-	1	-	-	1	156
stuipachtige beelden	9	-	1	1	1	10	-	4	1	0	1	-	1	29
hersenaandoeningen	-	-	-	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-	4
overleden	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2
totaal	1108	46	55	17	12	189	10	27	15	10	2	18	3	1512

De ernst van het ziektebeeld na vaccinatie wordt tevens bepaald door de medische behandeling (noodzaak). 52% van de meldingen kreeg geen medische behandeling en 40% benaderde de GGD (CB) of de huisarts. 7% van de kinderen werd in het ziekenhuis onderzocht, waarin bij in het totaal 3,1% een opname volgde. In tabel 7 en figuur 6 staan de meldingen geassocieerd naar niveau van interventie.



Figuur 6. Mate van interventie bij meldingen tijdens de MenC-campagne

Van 180 kinderen was dat niet bekend. 349 kinderen kregen geen enkele therapie. Bij 250 kinderen bleef de behandeling beperkt tot pijnstillers of koortswerende medicatie op eigen initiatief. Over 93 kinderen werd contact opgenomen met de GGD of het consultatiebureau. De huisarts werd 221 keer gebeld en 295 keer bezocht vanwege de klachten. 36 kinderen bezochten de polikliniek van het ziekenhuis na afspraak en 23 de EHBO. De ambulance werd geroepen bij 15 kinderen, zonder dat ze naar het ziekenhuis vervoerd werden. 47 kinderen werden opgenomen. Twee kinderen hadden alternatieve medische behandeling vanwege de verschijnselen. Van de 47 kinderen die in het ziekenhuis zijn opgenomen hadden de verschijnselen in 37 van de gevallen geen oorzakelijke relatie met de vaccinatie. Van de 10 opgenomen kinderen met klachten die mogelijk wel door de vaccinatie werden veroorzaakt waren er vijf met een niet als ernstig gekwalificeerd ziektebeeld (drie keer huidverschijnselen en twee keer een flauwvaller).

Tabel 7. Niveau van interventie bij de meldingen

Rubriek	onbekend	geen	zetpil	ggd	hatal	ha	poli	ambu	ehbo	opname	homeo	Totaal
lokale verschijnselen	34	75	42	14	24	39	2	-	1	2	-	233
ziek algemeen minor	102	195	173	26	142	143	14	2	1	5	2	805
ziek major	1	2	7	-	6	13	4	-	1	19	-	53
huidverschijnselen	28	49	21	10	26	63	10	-	-	4	-	211
verkleurde ledematen	-	1	1	5	3	6	3	-	-	-	-	19
flauwtes	10	25	7	36	20	27	1	9	19	2	-	156
stuipen	4	2	-	3	-	4	2	4	1	9	-	29
hersenaandoeningen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4
overleden	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2
totaal	180	349	251	93	221	295	36	15	23	47	2	1512

5.8. Specifieke ziektebeelden

5.8.1. Lokale verschijnselen

Er zijn 233 meldingen binnengekomen waarbij de lokale verschijnselen op of rond de prikplek domineerden (tabel 8). Dat komt neer op 7,8 per 100.000 entingen. Op vier na werden alle meldingen toegeschreven aan de vaccinatie (zie paragraaf 5.6). Bij een kind was het beeld niet te beoordelen vanwege missende informatie en in drie gevallen werd er geen oorzakelijke relatie vastgesteld met de MenC-vaccinatie. Het betrof late nekpijn die geen substraat had, een kind met heel langdurige nekpijn en het derde kind had 's nachts scheef met zijn hoofd op zijn beer gelegen (enkele dagen na de vaccinatie, naar later bleek). Een abces werd daarnaast toegeschreven aan een enkele weken eerder verrichte BCG-vaccinatie en niet aan de MenC-vaccinatie. Het betrof in 216 gevallen mildere of matige ernstige verschijnselen. Het merendeel hiervan was gewone ontstekingsreactie (138). Enkele malen was er een plaatselijke bloeditstorting en bij drie kinderen was het niet (goed) kunnen gebruiken van de arm de meest geprononceerde klacht. Vooral lokale spierpijn en/of stijfheid van de arm hadden acht kinderen en nek en/of schouderpijn 12. Anderszins atypische lokale verschijnselen betroffen vooral lokale jeuk en/of uitslag, uitstralende pijn, kramp of latere tintelingen. Een enkel maal was er meer dan normaal nabloeden en een maal depigmentatie. Tintelingen in de hand meteen na de inenting traden op bij een kind.

Tabel 8. Lokale verschijnselen en oorzakelijk verband met de MenC-vaccinatie

diagnose	Zeker	Waarschijnlijk	Mogelijk	Onwaarschijnlijk	Niet te beoordelen	totaal
abces / pustel	1	-	2	-	-	3
gebruik arm verminderd	-	1	1	-	-	2
hematoom	1	2	-	-	-	3
lokale ontstekingsreactie met roodheid en/of zwelling en/of pijn	104	22	18	-	-	144
atypisch lokale verschijnselen	27	14	15	-	1	57
nekpijn/ schouderpijn	-	2	7	3	-	12
spierpijn/stijve arm	-	2	6	-	-	8
tintelingen	-	1	-	-	-	1
zwelling hals/hand/oksel	-	1	2	-	-	3
totaal	133	45	51	3	1	233

De 17 kinderen met een zogenoemde major reactie hadden ongewoon heftige of ernstige verschijnselen. Al deze gevallen werden als bijwerking beoordeeld, met een zeker, waarschijnlijk of mogelijk causaal verband.

Bij twee kinderen was er sprake van een huidinfectie ter hoogte van de prikplek, zoals erysipelas en impetiginisatie.

Drie van de 17 kinderen hebben een abces op de injectieplaats gekregen. Bij één van hen was het interval tot de vaccinatie slechts 2 tot 3 dagen, hetgeen erg kort is voor het ontwikkelen van een abces als gevolg van de prik. Bij navraag bleek dat dit kind op diezelfde plaats enkele weken eerder een BCG vaccinatie heeft gehad. Bij één patiënt is uit het abces een Streptokok groep A gekweekt; dit kind heeft ook antibiotica i.v. gehad en het abces is chirurgisch gedraineerd. Bij de derde patiënt is geen kweek verricht en heeft de huisarts antibioticum-zalf voorgeschreven.

12 kinderen hadden heftige en/of langdurige lokale reacties met verschijnselen van:

- heftige (spier)pijn in de arm, soms met uitstraling naar schouder/nek of hand
- functiebeperking, waarvoor in een aantal gevallen ook fysiotherapie noodzakelijk was
- zwelling en roodheid van de gehele bovenarm

Soms gingen deze lokale klachten ook gepaard met andere klachten, zoals hoofdpijn en duizeligheid.

In enkele gevallen was de vaccinatie in het gewricht of in een pees terechtgekomen, hetgeen de ernst van de klachten kan verklaren.

5.8.2. Algemene ziekteverschijnselen

In deze rubriek worden geregistreerd die ziektebeelden die geen plek kunnen hebben in een van de andere specifieke rubrieken. Er bestaat een (historische) onderverdeling in minor (de niet heftige en niet ernstige verschijnselen/ziektebeelden) en in major (voor de ernstige of ongewoon heftige beelden). Ziekenhuisopname is niet per se een major verschijnsel en verhindert opname onder ziek minor niet. Zie methoden in paragraaf 4.5.

Ziek minor

Het merendeel van de meldingen is geclassificeerd in deze rubriek (805). Het betreft mildere of matig ernstige ziekteverschijnselen. 35 beelden waren niet te beoordelen op oorzakelijk verband vanwege het ontbreken van informatie. Overall werd er in ruim de helft van de meldingen een mogelijke causale relatie aangenomen en was er derhalve sprake van een bijwerking. 49% van de meldingen in deze ziek minorgroep werd als coïncidenteel beoordeeld (374) vanwege het aanwezig zijn van een andere oorzaak en/of vanwege een niet plausibel interval met de vaccinatie. De gemelde verschijnselen waren nogal divers (tabel 9). Een groot deel betreft gewone verschijnselen die ook zonder vaccinatie voorkomen. De meest voorkomende hoofdklacht was koorts. 299 keer was de temperatuur tussen de 38,5°C en 40,4°C en 51 keer subfebriel (<38,5°C). 74 keer werd de temperatuur niet gemeten, maar als koorts/heet gemeld. Een kind had geen koorts maar ondertemperatuur.

Bij een derde van de kinderen met vooral koorts was oorzakelijke relatie met de vaccinatie onwaarschijnlijk. Bij allen was het interval met de vaccinatie te groot en vaak waren er ook duidelijke andere oorzaken aanwijsbaar. Bij 14 kinderen met koorts was de oorzakelijke relatie niet vast te stellen omdat elke aanwijzing van het interval met de vaccinatie ontbrak. Hangerigheid zonder duidelijke nadere specificatie was bij 41 kinderen de voornaamste klacht, soms werd dat meer geuit als misselijkheid, veel vaker als hoofdpijn. Een enkel kind huilde vooral meer en bij een kind werden de klachten helemaal niet verder omschreven. Nogal wat kinderen hadden klachten van nekpijn, spierpijn en pijn in beide armen en/of benen. Vijf kinderen hadden moeite met lopen: twee tweejarigen zakten op de dag van de prik zonder verklaring enkele malen door de benen (in de armen geprikt). Een 15-jarige had op dag van de vaccinatie ook dergelijke klachten, leek het evenwicht te verliezen; de volgende dag was alles over. Een vijfjarige had de volgende ochtend een slap been, dat hij een week lang niet gebruikte, onderzoek bij de huisarts was zonder bijzonderheden. Relatie hiervan met de vaccinatie werd onwaarschijnlijk geacht, evenals bij het vijfde kind, 14 maanden oud, die neiging had om te vallen vanaf enkele dagen na de prik. Allen zijn geheel hersteld.

Maagdarmklachten waren nogal frequent, volgens de melders heerste er ook van alles in de

omgeving. Samen met de acht gevallen met vooral misselijkheid betrof dat 105 meldingen met in 39 kinderen een mogelijke oorzakelijke relatie met de vaccinatie. Dit dan niet direct maar indirect via de koorts, vooral bij de jongere kinderen, of spanning bij de oudere. Bij 2 van de 4 kinderen met trillingen of rillerigheid werd een verband met de vaccinatie voor mogelijk gehouden.

Tabel 9. Algemene ziek minor klachten en oorzakelijk verband met de MenC-vaccinatie

diagnose	waarschijnlijk	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal
koorts	27	241	142	14	424
ondertemperatuur	-	-	1	-	1
vlekjes (ziekte)	-	2	49	2	53
vaccinitis	-	-	1	-	1
hangerig	4	24	10	3	41
hoofdpijn	2	24	22	5	53
huilen	-	1	1	-	2
misselijk	2	5	1	-	8
maagdarmlachten	1	31	61	4	97
moeheid	-	1	3	1	5
moeheidsyndroom	-	-	5	-	5
gedrag	-	2	7	-	9
Slapen meer	1	1	-	-	2
Slapen minder	-	-	1	1	2
angstdromen	-	2	2	-	4
klachten nno	-	-	-	1	1
infectieziekte	-	-	11	1	12
keelontsteking	-	-	6	-	6
benauwdheid	-	4	3	1	8
kinkhoest	-	-	1	-	1
luchtweginfectie	-	-	17	-	17
otitis	-	-	4	-	4
stomatitis	-	-	7	-	7
lymfadenopathie	-	-	6	-	6
nekpijn	-	5	2	1	8
krachtsverlies	-	-	1	-	1
problemen met lopen	-	4	1	-	5
spierpijn	1	4	-	-	5
pijnarmen of benen	-	2	3	1	6
meningisme	-	-	3	-	3
rillen / trillen	-	2	2	-	4
bloedneus	-	-	1	-	1
traanogen	-	-	1	-	1
hypertensie	-	-	1	-	1
kneuzing	-	-	1	-	1
totaal	38	355	377	35	805

Ook moeheid werd gemeld, waarvan vijf keer als een langdurend syndroom. Vijf van de kinderen waren onderdeel van een cluster, waarbij de behandelend acupuncturist de vaccinatie als oorzaak vaststelde. Bij deze moeheidscategorie was er na beoordeling slechts een keer een mogelijk verband met de MenC-vaccinatie. Bij de andere negen kinderen was relatie met de vaccinatie er niet. Negen andere kinderen waren anders in gedrag na de vaccinatie; dat werd omschreven als dufheid of zombie, als driftbuien of agressiviteit, onrustig slapen en angstdromen. Een kind had huiswerkproblemen. Bij twee van deze kinderen met voorbijgaand van slag zijn werd relatie met de vaccinatie voor mogelijk

gehouden. Van de andere kinderen was oorzakelijke relatie met de vaccinatie onwaarschijnlijk.

Tabel 10. Algemene ziek minor klachten na MenC-vaccinatie per leeftijdsgroep

diagnose	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	onbekend	totaal
koorts	1	-	10	22	17	16	16	18	28	24	18	26	19	21	10	16	29	33	29	36	27	8	424
ondertemperatuur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
vlekjes(ziekte)	-	-	1	-	2	3	1	-	1	-	1	-	2	1	1	4	7	2	9	9	8	1	53
vaccinitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
hangerig	-	-	1	6	4	3	5	4	3	-	3	-	1	-	2	2	-	2	3	2	-	-	41
hoofdpijn	1	-	2	5	4	4	5	7	3	3	6	2	2	3	2	-	1	1	-	1	-	1	53
huilen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2
misselijk	-	-	-	2	2	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
maagdarm	-	1	5	2	5	4	6	3	-	3	3	3	3	4	2	6	7	12	12	12	3	1	97
moeheid	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	5
moeheidsyndroom	-	-	-	-	-	-	1	2	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
gedrag	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	1	2	1	-	9
slapenmeer	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
slapenminder	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	2
angstdromen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	1	-	-	-	4
klachten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
infectieziekte	-	-	-	-	4	2	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	1	1	-	1	12
keelontsteking	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	1	-	-	-	-	6
benauwdheid	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	2	1	1	-	-	8
kinkhoest	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
luchtweginfectie	-	-	-	2	1	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	1	-	3	2	2	2	-	17
otitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	-	4
stomatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-	3	-	-	7
lymfadenopathie	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-	6
nekpijn	-	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	2	-	-	-	1	-	-	-	8
krachtsverlies	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
problemen met lopen	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	5
spierpijn	-	-	-	3	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
pijnarmen of benen	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	6
meningisme	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	3
rillen / trillen	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
bloedneus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
traanogen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
hypertensie	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
kneuzing	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
totaal	2	1	21	44	42	37	39	42	40	36	36	33	33	33	20	33	52	61	65	74	47	14	805

Vrij vaak werd vlekjes (ziekte) gemeld, in twee gevallen kon relatie met de vaccinatie niet worden uitgesloten; de andere 49 werden als coïncidenteel beoordeeld (exclusief de twee niet te beoordelen casus). Een kind werd bijvoorbeeld aanvankelijk gemeld met uitslag die enkele dagen later waterpokken bleken te zijn. In diverse regio's heerste dat tijdens de campagne. Van de 61 kinderen met een luchtweginfectie of andere infectieziekte was er bij 4 kinderen een eventueel verband met de vaccinatie; alle andere ziektebeelden werden als coïncidenteel beoordeeld.

Verschijnselen van hoge bloeddruk, bloedneus, traanogen werden elk eenmaal gemeld. Het kind met de kneuzing kreeg zijn vinger tussen de deur vlak voor de vaccinatie.

De verdeling van de verschillende klachten over de verschillende leeftijden is vrij gelijk met voor vrijwel alle beelden een spreiding van 0 tot 7 (tabel 10). Voor hoofdpijn geldt dat ook, maar daarbij betreft het vooral de kinderen vanaf een jaar of 10. Als tweede of bijkomende klacht (376) is hoofdpijn in die groep nog vaker voorkomend. Maagdarmklachten worden veel meer bij de jongere kinderen gemeld en koorts is heel duidelijk ook frequenter in de een- tot vijfjarigen-groep.

Ziek major

Bij 53 gemelde kinderen waren er ernstige of heftige verschijnselen na de MenC-vaccinatie. Het merendeel hiervan had een duidelijk andere oorzaak (37). Van 14 kinderen met zeer hoge koorts ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$) werd een relatie met de vaccinatie mogelijk gehouden. Dit waren de enige meldingen in de ziek major groep die als bijwerking zijn te beschouwen. Die kinderen hadden in acht gevallen ook maagdarmklachten en ook nogal eens hoofdpijn. Eenmaal waren er tevens luchtwegverschijnselen. Zie tabel 12.

Tabel 11. Ziek major beelden en oorzakelijk verband met de MenC-vaccinatie

diagnose	waarschijnlijk	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal
artritis	-	-	1	1	2
diabetes mellitus	-	-	1	-	1
Henoch Schönlein	-	-	2	-	2
infectieziekte	-	-	3	-	3
Kawasaki	-	-	1	-	1
ketoacidose	-	-	1	-	1
koorts	2	12	4	-	18
luchtweginfectie	-	-	1	-	1
maagdarm	-	-	4	-	4
meningitis	-	-	9	-	9
moeheidsyndroom	-	-	1	-	1
nefrotisch syndroom	-	-	2	-	2
otitis	-	-	2	-	2
verwardheid	-	-	1	-	1
vlekjesziekte	-	-	5	-	5
totaal	2	12	38	1	53

Van de kinderen waarbij de ziekte geen bijwerking betrof maar een andere oorzaak had, hadden er negen kinderen een meningitis. Bij zes kinderen bleek Meningokok serotype B de verwekker, bij één kind was dit de Meningokok serotype C. Bij één kind kon uit de liquor geen Meningokok gekweekt worden en één kind ontwikkelde 12 dagen na de vaccinatie een aseptische meningitis op basis van een chronische systemische vasculitis.

Een kind, bekend met diabetes mellitus type I, raakte 6 dagen na de vaccinatie in coma als gevolg van een ketoacidotische ontregeling. Deze ontregeling was het gevolg van een infectie, waarvoor geen verwekker kon worden gevonden.

Vier kinderen hadden zeer hoge koorts als voornaamste verschijnsel. Bij hen was er een niet passend interval om de koorts aan de vaccinatie toe te schrijven. Twee van hen hadden ook luchtweg- of maagdarmklachten. Nog eens 11 kinderen hadden koorts hoger dan $40,4^{\circ}\text{C}$ als begeleidend verschijnsel, veroorzaakt door een luchtweginfectie (3), een maagdarminfectie (4) en vlekjesziekte (3). Twee kinderen bleken de ziekte van Pfeiffer te hebben waarvan een ook zeer hoge koorts had.

Er zijn twee kinderen gemeld met een nefrotisch syndroom na de vaccinatie. Van een kind zijn geen nadere gegevens bekend, bij het andere kind ontstonden de klachten 2-3 weken na de vaccinatie. Ook hier werd relatie met de vaccinatie onwaarschijnlijk geacht. Dat gold ook voor een kind dat aansluitend aan de prik het syndroom van Kawasaki ontwikkelde. Zij was voor de vaccinatie al hangerig.

Twee kinderen kregen zeven dagen na de prik klachten, die passen bij het syndroom van Henoch-Schönlein. Ook hier is relatie met de vaccinatie onwaarschijnlijk en betreft het een toevallige samenloop en geen bijwerking.

Twee kinderen kregen een artritis van een knie. Bij het ene kind ontstonden de verschijnselen drie weken na de vaccinatie en is een kweek gedaan van de pus, maar hieruit kwam geen verwekker. Van het andere kind konden geen aanvullende gegevens achterhaald worden.

Een kind kreeg vanaf enkele dagen na de vaccinatie last van een langdurig moeheidsyndroom met verergering van de preëxistente slaapproblemen en veel schoolverzuim. Uitgebreide diagnostiek leverde geen verklaring. Na een opname voor onderzoek en observatie, en homeopathische ontgiftigingsbehandeling is hij weer opgeknapt.

Een kind had op de dag van de vaccinatie last van verwardheid, gepaard gaand met hoofdpijn en spugen, maar zonder koorts. Er was sprake van een soort delirium zonder goede verklaring. Hij werd opgenomen en herstelde voorspoedig. Later kon hij vertellen dat hij een dag eerder was aangereden en van de fiets gevallen.

Een kind kreeg twee dagen na de prik heftige huilbuien, mogelijk het gevolg van een urineweginfectie of een darminvaginatie met spontaan herstel.

Een kind ontwikkelde zes weken na de vaccinatie diabetes mellitus type I.

5.8.3. Verkleurde en gezwollen ledematen

Er waren 19 kinderen die klachten van de arm hadden, die niet aan de prikplek gebonden was. Dit was zes keer een gezwollen arm zonder (gemelde) duidelijke verkleuringen. Vijf keer was de arm rood, al of niet vlekkelig verkleurd. Een van deze kinderen had ook petechiën op die arm. Bij acht kinderen waren er alleen petechiën op de arm aan de prikkant zonder algehele zwelling of verkleuring voorafgaand of begeleidend.

De leeftijdsverdeling is vrij diffuus met geen meldingen onder de vijf- tot tienjarigen en in de andere leeftijdsgroepen een enkele melding, zonder clustering. Bij een kind werden de verschijnselen als coïncidenteel beschouwd en bij een ander kind was het beeld niet te beoordelen omdat noodzakelijke informatie ontbrak. De andere 17 gevallen gelden derhalve als een bijwerking. Er waren meer meisjes dan jongens met deze klachten, maar vanwege de kleine aantallen was dit niet significant verschillend.

Tabel 12. Gezwollen of verkleurde ledematen en oorzakelijk verband met de MenC-vaccinatie

diagnose	waarschijnlijk	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal
gezwollen-arm	3	3	-	-	6
petechiën	1	6	1	-	8
rode-arm	2	2	-	1	5
totaal	6	11	1	1	19

5.8.4. Huidverschijnselen

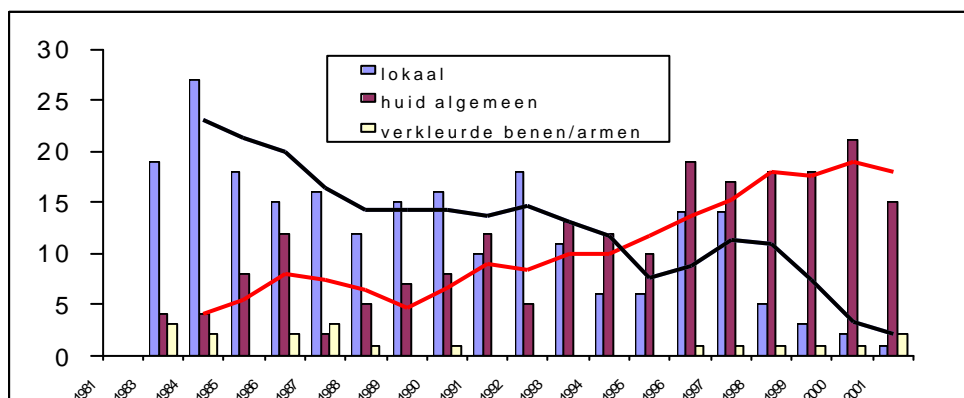
211 Kinderen werden gemeld met (vooral) huidverschijnselen zonder verdere algemene klachten. Geen van de huidklachten was ernstig. De grootste groep had exantheem al of niet met jeuk. Bij 37 van deze kinderen was de uitslag mogelijk urticarieel. 11 Meldingen betroffen zuivere urticaria. Bij een derde van de kinderen met algehele uitslag was er een mogelijke oorzakelijke relatie met de vaccinatie. Vier kinderen hadden petechiën, een keer mogelijk als bijwerking. 12 Kinderen hadden zwelling van het gezicht, oorlellen en/of ogen en eenmaal was er zwelling van een voet. Zwellingen werden ook 14 maal gemeld als bijkomende klacht bij kinderen met uitslag. Zes kinderen hadden tijdelijk (verergering van) eczeem, in de helft mogelijk als gevolg van de vaccinatie. Van alle andere huidbeelden was de oorzakelijke relatie met de MenC-vaccinatie onwaarschijnlijk. In 11 meldingen was de oorzakelijke relatie niet te beoordelen vanwege missende informatie. De geslachtsverdeling tussen jongens en meisjes was vrijwel gelijk (zie tabel 3).

Tabel 13. *Huidverschijnselen na MenC-vaccinatie en oorzakelijk verband*

diagnose	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal
exantheem	51	109	7	167
urticaria	6	5	-	11
zwelling gezicht of voeten	7	4	1	12
eczeem	3	2	1	6
petechiën	1	3	-	4
haairuitval	-	2	-	2
impetigo	-	3	-	3
jeuk	-	1	-	1
koortslip	-	-	1	1
lichenplanus	-	1	-	1
luieruitslag	-	1	1	2
pityriasis	-	1	-	1
totaal	68	132	11	211

Huidverschijnselen traden meer op bij de jonge kinderen, zoals te zien is in figuur 7. Dat was vooral door de exanthemen. De andere huidverschijnselen waren zeer gelijkmatig over de cohorten verdeeld. Dat gold ook voor de zwellingen en urticaria. Gemelde lokale klachten waren meer uitgesproken bij de oudere kinderen.

Bij geen van de gemelde kinderen was er reden om de huidverschijnselen als een allergische reactie op het vaccin te duiden.



5.8.5. Flauwtes

156 Gemelde kinderen hadden (vooral) vasovegetatieve klachten. Het merendeel betrof flauwvallen (129); 43 van deze kinderen zijn ook op de acute-incidenten formulieren gemeld. In deze rubriek hebben we tevens de kinderen opgenomen met klachten als duizelig, misselijk, klam, bleek en/of wazig zien. Enkele kinderen met duidelijk aan hyperventilatie toe te schrijven verschijnselen zijn ook hier gerubriceerd, evenals een jong kind met een breath-holding-spell.

De verdeling over jongens en meisjes was gelijk (tabel 14).

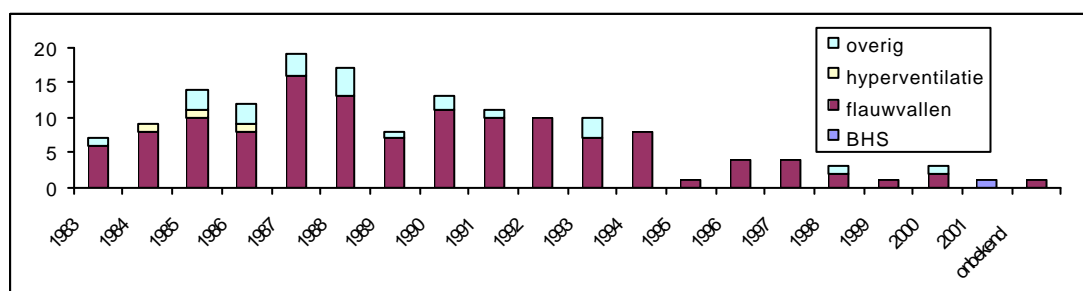
Tabel 14. Vasovegetatieve verschijnselen na MenC-vaccinatie

diagnose	m	v	onbekend	totaal
flauwvallen	69	59	1	129
hyperventilatie	2	1	-	3
duizelig/zweterig/misselijk/trillen/wazig zien	7	16	-	23
breath-holding-spell	-	1	-	1
totaal	78	77	1	156

Van de 129 flauwvallers hadden er 17 een buil of andere kneuzing, en nog eens 17 kinderen een (hoofd)wond, waarvan een aantal gehecht moest worden. Een kind had een sleutelbeenbreuk opgelopen bij flauwvallen op straat, vlak na de vaccinatie. Een bijzonder geval was een meisje dat 's morgens na de prik, onder de douche de pleister wilde verwijderen en toen flauwviel tegen de thermostaatkraan die op heet schoot. Ze had toen tweedegraads verbrandingen op de rug, bil en kuit. 25 van de flauwgevallen kinderen hadden myoclonieën en/of hypertonie en vier waren incontinent. Zes kinderen hadden tevens klachten passend bij hyperventileren, naast de drie waar dat de hoofddiagnose was. Nog eens 23 kinderen hadden een verschillende combinatie van klachten als bleek, duizelig, klam, wazig zien, tintelingen en/of trillen, met of zonder paniekerigheid en zonder dat ze (bijna) flauwvielen (figuur 8.).

Op zes meldingen na werden de beelden in deze rubriek als bijwerking beschouwd. Van vier flauwvallers was het interval met de vaccinatie veel te lang om er een oorzakelijke relatie mee te hebben. Dat gold ook voor de twee kinderen met (herhaalde) klachten van duizeligheid met slikklachten en duizeligheid met benauwd gevoel. Bij een van hen hield de huisarts het op de 'zenuwen'.

De helft van de kinderen zocht of kreeg medische verzorging, buiten de zorg op de entlokatie zelf. Voor 49 kinderen werd de huisarts gebeld of bezocht en voor negen kinderen werd de ambulance gebeld. 20 kinderen bezochten het ziekenhuis en twee werden opgenomen.



Figuur 8. Flauwtes na MenC-vaccinatie en leeftijdsverdeling

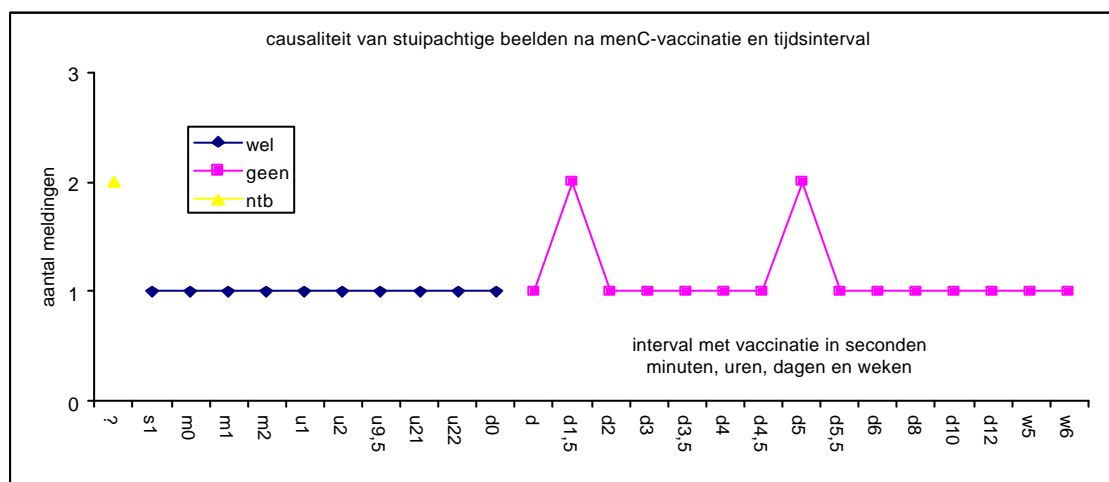
5.8.6. Stuipachtige beelden

In deze rubriek worden convulsies en epileptische aanvallen geclassificeerd (tabel 15). Tevens wordt hierin een restgroep van atypische aanvallen opgenomen, waarbij een definitieve diagnose niet mogelijk is en waarbij niet kan worden uitgesloten dat het om een convulsie gaat en niet met zekerheid is vast te stellen dat het een collaps, (koude) rilling of myoclonie is.

Dergelijke atypische aanvallen waren er 11 keer. 17 Kinderen hadden een convulsie. Er was een kind met een toename van de absences vanaf 5-6 dagen na de vaccinatie. Er waren daarnaast nog zeven kinderen die al bekend waren met epilepsie en hetzij een stuip kregen hetzij een atypische aanval (bij vier waarschijnlijker flauwvallen dan een insult). Van de onder convulsies gerubriceerde meldingen was eenmaal onbekend wanneer de stuip optrad. Drie keer was dat op de dag van vaccinatie, alle drie gepaard met koorts. Deze drie meldingen werden beschouwd als mogelijke bijwerking (figuur 9).

Tabel 15. *Stuipachtige beelden en oorzakelijke verband met de MenC-vaccinatie*

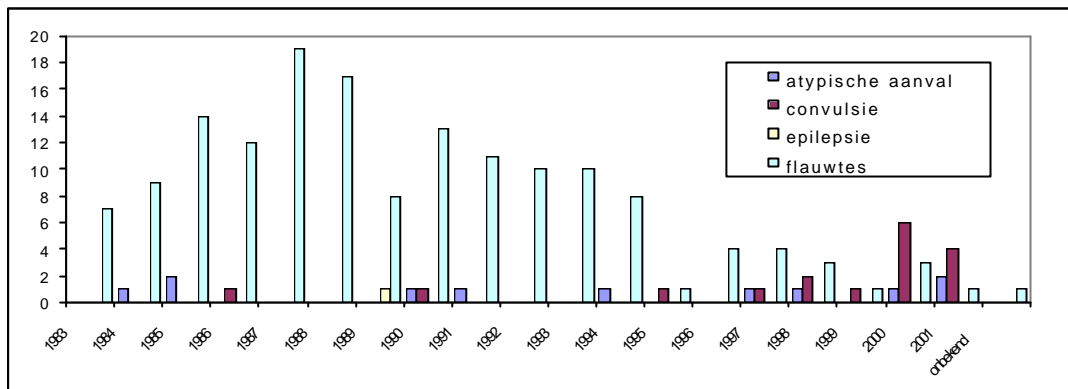
diagnose	waarschijnlijk	mogelijk	onwaarschijnlijk	niet te beoordelen	totaal
atypische aanval	4	3	3	1	11
convulsie	1	2	13	1	17
absences	-	-	1	-	1
totaal	5	5	17	2	29



Figuur 9. *Oorzakelijk verband van stuipachtige beelden met de MenC-vaccinatie naar tijds interval met de vaccinatie*

Het interval van de andere 13 convulsies was langer na de prik variërend van 1,5 dag tot meer dan zes weken na de vaccinatie. Deze meldingen werden alle als toevallige samenloop van omstandigheden geduid, met naast het te lange interval veelal ook een andere verklaring voor de stuip. Een aantal keren was er een onderliggende epilepsie en eenmaal was de stuip veroorzaakt door kleuterhypoglykemie bij een streptokokkeninfectie, waardoor het kind te weinig at en dronk. Bij een van de kinderen was er mogelijk een intoxicatie met luchtverfrissende spray. Van de 11 kinderen met atypische aanvallen betrof het vier keer een vrijwel aansluitend aan de prik optredende aanval met trekkingen. Door gebrek aan informatie is niet met zekerheid vast te stellen of het hier om flauwvallen gaat.

Dat is echter wel waarschijnlijk, gezien het interval. Drie andere kinderen hadden op dag 0 aanvallen die mogelijk zijn uitgelokt door de vaccinatie. Een kind hiervan was bekend met epilepsie, waarvoor de medicatie net werd afgebouwd. Zij had geen koorts tijdens de aanval. Drie kinderen hadden hun aanval veel langer na de vaccinatie. Alle werden als coïncidentie beoordeeld. Bij een van hen ging het om een conversieverschijnsel met trekkingen in een hand. Bij een kind met een atypische aanval was het oorzakelijk verband niet te beoordelen bij gebrek aan nadere informatie.



Figuur 10. Leeftijds verdeling van gemelde flauwtes en stuipen na de MenC-vaccinatie

De leeftijdsverdeling van de stuipachtige beelden is duidelijk anders dan die van de flauwtes met voor de stuipen vooral meldingen bij de jongere kinderen en voor de flauwtes de piek bij de veertienjarigen.

5.8.7. Hersenaandoening

In deze categorie vinden encefalitis en encefalopathie een plaats. Daarnaast ziektebeelden als hersenbloedingen, -infarcten of bijvoorbeeld multiple sclerose, shaken baby syndroom als die gemeld worden (tabel 16). Nogmaals zij gezegd dat rubricering gebeurt ongeacht het beoordeelde causale verband. Tijdens de MenC-campagne zijn in 2002 vier meldingen ontvangen, twee kinderen met een encefalitis en een kind met een encefalopathie. Daarnaast was er een kind met, naar bleek, een herseninfarct. Het betroffen twee meisjes en twee jongens. Deze gevallen werden geen van alle beoordeeld als bijwerking, maar als coïncidentele gebeurtenis. Zie de ziektebeschrijvingen hieronder.

Tabel 16. Hersenaandoeningen na MenC-vaccinatie naar geslacht

diagnose	m	v	totaal
encefalitis	2	-	2
encefalopathie	-	1	1
hereninfarct	-	1	1
totaal	2	2	4

Een meisje van een jaar en twee maanden oud heeft de MenC-vaccinatie gehad. Zij was ten tijde van de prik al snotterig. Vier weken voor de vaccinatie heeft zij een trauma capitis gehad. Twee dagen na de prik kreeg zij koorts van $>40^{\circ}\text{C}$, 's avonds gevolgd door herhaalde convulsies. Tijdens observatie in het ziekenhuis had zij een wisselend bewustzijn. Er is uitgebreide diagnostiek verricht, waarbij duidelijk werd dat dit kind beiderzijds een otitis had

en mogelijk ook een virale encephalitis. Er is een belaste familieanamnese voor epilepsie. Er zijn ernstige neurologische afwijkingen blijven bestaan, waaronder een tetraplegie. Hiervoor wordt zij behandeld in een revalidatiecentrum. Er kon geen etiologische diagnose gesteld worden. De aard van het ziektebeeld en het interval met de vaccinatie pleit tegen betrokkenheid van het vaccin.

Een meisje van bijna 17 jaar kreeg drie dagen na de MenC-vaccinatie een herseninfarct waarschijnlijk op basis van thrombose. Dit resulteerde in een complete hemiparese rechts, afasie en een gedaald bewustzijn. Twee weken daarvoor was zij gestart met een oraal anticonceptivum. Als restverschijnsel heeft zij een blijvende beschadiging in het talige deel. Deze melding is als mogelijke bijwerking van de pil doorgegeven aan Lareb.

Enkele dagen na de MenC-vaccinatie kreeg een zevenjarige jongen ritmische trekkingen in de linkerarm en -hand samen met een griepachtig beeld. Een maand na de vaccinatie werd hij opgenomen met hoge koorts, hoofdpijn en convulsies. Uitgebreid onderzoek is ingezet. In de liquor is met PCR een herpes simplex infectie aangetoond. Na revalidatie zijn er nog lichte restverschijnselen van de handmotoriek aanwezig, waarvan hij geen hinder heeft. De herpes encefalitis en -vasculitis zijn niet veroorzaakt of verergerd door de MenC-vaccinatie.

Een jongen van acht jaar kreeg drie weken na de vaccinatie plotseling bewustzijnsverlies. Sinds drie dagen voelde hij zich niet lekker, klaagde over hoofdpijn en was hongerig. Op de dag van opname heeft hij gebraakt. De liquorpunctie gaf aanwijzingen voor een virale encephalitis. Een verwekker kon niet worden aangetoond. Na opname ging de jongen nog meer braken en kreeg ook diarree. Er volgde klinisch een snel herstel.

5.8.8. Anafylactische shock

Er zijn geen anafylactische reacties gemeld, noch bij het systeem van spontane meldingen, noch in de acute-incidenten registratie. Enkele kinderen die er aanvankelijk van verdacht werden, hadden een vasovegetatieve en geen allergische reactie. Bij geen van de kinderen gemeld met urticariële huidverschijnselen en/of angiooedeem wordt een allergische genese verondersteld. Zie daarvoor onder de huidverschijnselen, paragraaf 5.3.4.

5.8.9. Overlijden

Er zijn twee overlijdensgevallen gemeld in enige tijdsrelatie met voorafgaande MenC-vaccinatie. In beiden werd betrokkenheid van het vaccin / de vaccinatie onwaarschijnlijk geacht. Bij het ene kind werd de (klinische) diagnose late wiegendood gesteld. Er werd geen obductie verricht. Het interval met de vaccinatie was 4-5 dagen.

Het andere overlijdensgeval was een intra-uteriene vruchtdood circa drie weken na de vaccinatie met eerder, een paar dagen na de vaccinatie, opname wegens premature weeënactiviteit. Zie hieronder voor meer detail.

Een meisje van een jaar en drie maanden oud kreeg de MenC vaccinatie op 25 juni 2002. Vier dagen na de vaccinatie heeft zij 's avonds twee maal gebraakt. De volgende ochtend hebben de ouders haar in bed aangetroffen met een oppervlakkige ademhaling, erg warm, niet reagerend en met blauwe lippen. Mogelijk had zij een epileptisch insult gehad. Met de

ambulance is zij naar het ziekenhuis gebracht, onderweg is zij gereanimeerd. Het reanimeren is na 1 uur gestaakt, waarna het kind is overleden.

Na overlijden is het kind onderzocht, obductie werd niet toegestaan. Bij het onderzoek heeft men strogeel pericardvocht aangetroffen, waarvoor geen verklaring is gevonden. Ook het onderzoek van bloed, urine en huidbiopt liet geen afwijkende uitslagen zien, die dit plotselinge overlijden kunnen verklaren.

Een jonge vrouw van 18 jaar is op 12-06-2002 gevaccineerd tegen MenC. Ze was toen bijna 27 weken zwanger. Drie dagen later is zij opgenomen in verband met een dreigende partus praematurus. Zij kreeg weeënremmende medicatie en middelen om de longrijping van het kind te bevorderen. Uiteindelijk kon zij in goede conditie het ziekenhuis verlaten zonder medicatie. Bij poliklinische controle 1 week na ontslag vertelde de zwangere zelf dat zij af en toe een harde buik had. Drie weken na de eerste opname kwam patiënte op de verloskamers in verband met sinds vier dagen bestaande buikpijn en al twee dagen geen leven meer voelen. Er bleek sprake van een intra-uteriene vruchtdood. Vijf dagen later is zij bevallen van een levenloze dochter. De obductie van het kind kon geen verklaring geven voor deze vruchtdood. Het onderzoek van de placenta gaf aan dat het weefsel onrijp was met veel fibrinoïde deposities en ook tekenen van een infarct. Dit kan mogelijk wel de vruchtdood verklaren.

6. Discussie

Er is een intensieve veiligheidsbewaking geweest van de MenC-vaccinatie campagne die in de tweede helft van 2002 werd gehouden. Hierop werd ook door de IGZ en het LCI sterk aangedrongen en later tevens door de Gezondheidsraad ^{4,6}. Bewaking is een normaal onderdeel van vaccinatiecampagnes of -programma's. Publiek vertrouwen kan plotseling omslaan, ook bij vermeende bijwerkingen waarvan een causale relatie niet is aangetoond of onaannemelijk is ^{31,32,33,34,35,36,37}. Zeker bij een nieuw vaccin moet men de vinger aan de pols houden. De ruggengraat van veiligheidsbewaking is de passieve surveillance op basis van spontane meldingen. Dit is de (enige) manier om bijzondere, ernstige en zeldzame bijwerkingen op het spoor te komen. Het RIVM koos voor laagdrempelige en ruime meldcriteria, om de sensitiviteit of signaalgevoeligheid van de bewaking zo groot mogelijk te maken. De GGD-en is gevraagd om elk vermoeden van een bijwerking, ongeacht de ernst, door te melden aan het RIVM. Omdat het vaccin nog niet zo lang op de (wereld) markt is, is de campagne met bijzondere aandacht gevolgd, waarbij ook met name de ervaringen in Engeland zijn betrokken ^{12,38}.

Omdat het vaccin in Nederland niet eerder grootschalig was gebruikt, is tevens een vragenlijstonderzoek uitgevoerd naar de veerdraagbaarheid van het vaccin, in Den Haag en onder ouders binnen het RIVM. Dit onderzoek vond plaats in beide campagne perioden. Daarnaast werd een registratie gevoerd van acute incidenten tijdens de entsessies. Over deze beide laatste onderzoeken wordt separaat gerapporteerd ^{8,9}. Wel zijn de heftiger beelden uit deze laatste onderzoeken tevens in de passieve surveillance opgenomen. Daarmee geeft deze rapportage een goed beeld over de ernstiger vermoede bijwerkingen van de MenC-campagne. De meldbereidheid bleek groot, hoewel er ook grote verschillen tussen de GGD-regio's waren wat meldgraad betreft. De verwachting dat heftige/ernstige bijwerkingen bij de MenC-vaccinatie zeldzaam zouden zijn, is bevestigd.

Met nadruk zij gezegd dat de gegevens uit dit rapport niet gebruikt mogen worden om incidentieschattingen te maken. Daarvoor zijn andere onderzoeksopzetten nodig, aan de hand van de signalen of hypothesen die met behulp van deze passieve surveillance gegenereerd worden. Kanttekeningen bij het bovenstaande worden besproken in de paragrafen 6.1-6.6.

6.1. Aantal meldingen tijdens de MenC-campagne

Hoewel de kwaliteit van de meldingen varieerde en er vaak geen follow-up gegevens beschikbaar kwamen, vooral van de niet-ernstige ziektebeelden, is een goed beeld gevormd van de bijwerkingen van de MenC campagne. De meldkanalen waren alle voortdurend open en bemand, maar de instructie van de GGD-en bij de organisatie van de campagne had beter en tijdiger gekund. Deze kwam in het gedrang door het strakke tijdschema. Het ware beter geweest als op de eerste coördinatorenendag de veiligheidsbewaking van de campagne, 'omzorg', expliciet aandacht had gekregen. Dat dit niet gebeurde is niet zo verwonderlijk als al het werk om het geheel logistiek te organiseren in een dergelijke korte tijdsspanne in aanmerking wordt genomen. Het feit dat bij (vrijwel) alle GGD-en de campagne niet door de afdeling JGZ was georganiseerd, maakte dat er minder bekendheid was met de procedures en organisatie van de bijwerkingenbewaking van het RVP. De meeste meldingen waren

schriftelijk, met vooral CB's, huisartsen en kinderartsen onder de telefonische melders. Dit is een opvallend verschil met de meldingen van vermoede bijwerkingen van het Rijksvaccinatieprogramma waar de overwegend telefonische meldingen het mogelijk maken om nadere informatie in te winnen en verduidelijking te vragen. Er zijn nog andere verschillen tussen de vaccinaties van de landelijke MenC-campagne en die van het RVP, waardoor de beide passieve bewakingen niet met elkaar te vergelijken zijn. Zie ook onder paragraaf 6.3. Een van de knelpunten in het verkrijgen van aanvullende informatie was de financiering van de veiligheidsbewaking en ondersteuning van de MenC-campagne. Dat heeft ook de totstandkoming van deze samenvattende rapportage vertraagd.

De verschillen in de aantallen meldingen per leeftijdsgroep zijn verklaarbaar en leveren geen bijzonder signaal. De verschillen in geslachtsverdeling zijn niet significant, ook niet binnen de verschillende ziekterubrieken.

Het interval van de gemelde verschijnselen met de vaccinaties (van alle meldingen) varieerde sterk, van rondom de prik tot 9 weken erna. Bij 747 kinderen traden de verschijnselen op de dag van vaccinatie op, waarvan 131 binnen 1 uur en 616 binnen 1 dag (24u) en bij 638 was het interval meer dan 24 uur. Bij 127 meldingen miste informatie over de start van de klachten, bij 50 van hen kon de causaliteit niet beoordeeld worden, bij de overige 77 kon dat wel.

6.2. Ernst en oorzakelijk verband bij de meldingen

Van de 1512 meldingen is 60% (881) als bijwerking te beschouwen en 51 waren niet op oorzakelijk verband te beoordelen, omdat noodzakelijke informatie ontbrak. Buiten de flauwvallers met letsel en de 19 kinderen met verkleurde ledematen, zijn 105 meldingen ontvangen die als ernstig of buitengewoon heftige ziektebeelden zijn te beschouwen volgens de gebruikelijke criteria. Van die 105 zogenoemde major beelden waren er 41 die als bijwerking beoordeeld (40%) konden worden. Dat betrof 17 lokale reacties, waarvan drie kinderen met abces, een kind met impetiginisatie van de prikplek en een met erysipelas, waarvoor opname volgde. Drie convulsies werden gemeld (stuipen bij koorts) en zeven atypische aanvallen met een mogelijk oorzakelijk verband. Voorts 14 kinderen met zeer hoge koorts ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$). Alle andere major beelden werden als coïncidentie geduid (60%). Bij drie kinderen was het bepalen van het oorzakelijk verband niet mogelijk wegens missende informatie. Onder de overige 61 kinderen met ernstige ziektebeelden die berustten op een toevallige samenloop, waren vier gemelde gevallen van hersenaandoening, twee sterfgevallen, 16 stuipachtige beelden, een kind met toename van abscesses en 37 meldingen uit de algemeen-ziek major groep. In deze gevallen werd een duidelijke andere oorzaak gevonden voor de klachten en/of viel het tijdsinterval met de vaccinatie ver buiten dat van bijwerkingen van dode vaccins. Zie voor precieze gegevens de desbetreffende paragrafen in hoofdstuk 5.

Van de meldingen onder flauwte gerubriceerd, was in op zes na alle gevallen een oorzakelijk verband met de vaccinatie aannemelijk (96%) en bij de verkleurde ledematen in 94%, met een enkele melding niet te beoordelen op causaliteit.

Van de 1232 overige niet-ernstige meldingen was het oorzakelijke verband met de vaccinatie aannemelijk in 512 kinderen (43%), en bij 47 kinderen niet te beoordelen.

Er werden 47 kinderen opgenomen in het ziekenhuis, waarvan 36 met een zogenoemd major ziektebeeld en daarnaast twee flauwvallers. In zeven daarvan werd een oorzakelijk verband van de klachten met de vaccinatie aangenomen. Negen kinderen werden opgenomen met niet-ernstige ziektebeelden. Van drie kinderen met algemene huidverschijnselen was er een mogelijke bijwerking. (Deze drie brengen het aantal ernstige mogelijke bijwerkingen op 44 als de EMEA criteria gehanteerd worden.)

Bij een dergelijke massale vaccinatiecampagne gebeuren er na de prik tevens dingen die zonder vaccinaties ook zouden zijn opgetreden. Er zijn onder de meldingen geen opmerkelijke verheffingen gezien ten opzichte van wat op toevalsbasis verwacht mag worden. Een uitzondering lijkt hierop het aantal kinderen dat gemeld werd met een (bacteriële) meningitis. Hier heeft mogelijk meegewerkt dat werd gedacht dat het MenC-vaccin soms ook meningitis kan veroorzaken en om die reden toch een melding werd gedaan.

6.3. Meldgraad en onderrapportage

Ruim 3,5 miljoen kinderen zijn opgeroepen tijdens de campagne, in min of meer gelijke groepen over de twee campagne-perioden verdeeld, met een entgraad van gemiddeld 82,3%. Inclusief de entingen die al voorafgaand aan de campagne werden gegeven is de vaccinatiegraad ruim boven de 90%, met voor de kinderen onder de 15 jaar een hogere totale vaccinatiegraad dan voor de oudste groep. Het aandeel van de precampagne entingen neemt af met de leeftijd ⁵.

De meldgraad van vermoede bijwerkingen was gemiddeld 5,1 per 10.000 verrichte vaccinaties, variërend per regio van 2,2 tot 7,2. Dat komt neer op 1 melding per 1960 entingen, variërend van 1 per 1515 voor de jongsten, 1 per 1640 voor de oudsten en 1 per 2380 voor de middengroep. De leeftijdsgroepen van het eerste deel van de campagne hadden een hogere meldgraad dan die uit het tweede deel: 6,1 per 10.000 entingen (6,6 per 10.000 voor de 1-5 jarigen en 5,4 voor de 15-18 jarigen en 4,2 voor de tussengroep). In deze schatting is uitgegaan van een stabiel geboortecohort; de precieze aantallen entingen per leeftijdsgroep zijn ons nog niet meegedeeld door GGD-nl / entadministraties. Bijstelling van de meldgraad op basis van cohortgrootte-gegevens van het CBS geeft mogelijk wat kleinere verschillen maar ze verdwijnen niet. Hierbij spelen mogelijk leeftijdsspecifieke bijwerkingen en bezorgdheid, maar ook leeftijdsspecifieke coïncidentele aandoeningen een rol. De meldgraad verschillen zijn in ieder geval tegengesteld aan de verwachting omdat de noodzaak van veiligheidsbewaking na de eerste helft van de campagne opnieuw onder de aandacht is gebracht en verschillende GGD-en hierover ook actief benaderd zijn. De meldgraad was in de tweede vaccinatieperiode wel gelijkmatiger over de regio's verdeeld, inderdaad wijzend op een verbeterd meldgedrag. De lagere meldgraad in het tweede deel van de campagne is daarom waarschijnlijk veroorzaakt door minder (gepercipieerde) vermoede bijwerkingen bij deze groep kinderen.

Van alle meldingen met een mogelijke causale relatie, de bijwerkingen, was de meldgraad 3 per 10.000 kinderen/vaccinaties. Dat varieerde van 1,3 voor de algemene ziek minor verschijnselen tot 0,2 per 10.000 voor de huidverschijnselen (0,8 voor lokale reacties, 0,5 voor de flauwtes) en 0,6 per 100.000 voor verkleurde ledematen tot 0,3 per 100.000 stuipachtige beelden (0,5 per 100.000 voor de ziek major verschijnselen). Voor het totaal aan

heftige / ernstige bijwerkingen was de meldgraad 1,4 per 100.000 vaccinaties, hetgeen de veiligheid van het MenC-vaccin onderschrijft.

De achilleshiel van passieve bewaking is onderrapportage, waarbij met name selectieve (onder)rapportage vertekening kan geven. De mate van onderrapportage is niet te bepalen. Gezien de grote aantallen mildere verschijnselen en coïncidentele ziektebeelden is de meldbereidheid groot geweest. De meldgraad van 5,1 per 10.000 wijst daar ook op. De meldgraad was hoger dan in Engeland waar het vaccin zeer intensief gevolgd is, mede omdat het zonder fase 3 onderzoek werd ingevoerd (en de vaccinatiecampagne werd gevolgd als ware het een fase 3 pre-registratie onderzoek). Bij de Nederlandse campagne was de meldgraad 1 per 1960 vaccinaties versus 1 per 2875 doses in Engeland ¹².

Echter, de grote verschillen per GGD wijzen wel degelijk in de richting van onderrapportage. Omdat het patroon van de meldingen per regio niet wezenlijk verschillend is kan toch geconcludeerd worden dat de meldingen een goed beeld geven van opgetreden bijwerkingen. De onderrapportage is wel groter dan bij de meldingen over de inenting van het Rijksvaccinatieprogramma ²⁸. Dat kan het gevolg zijn van de andere organisatiestructuur, de grotere ervaring en betere training van die beroepsgroep en het systematisch navragen naar postvaccinale klachten bij vervolgscholen op het consultatiebureau. Tevens speelt een grote rol de andere leeftijdsgroep en andere type vaccins die gebruikt worden in het RVP. Wat zeker ook meegespeeld heeft is de korte voorbereidingstijd en de te beperkte instructie aan de GGD-en in dezen. Onze conclusie is dat de onderrapportage geen vertekening heeft gegeven van het veiligheidsprofiel van de MenC-vaccinaties.

6.4. Specifieke ziektebeelden

Onder de meldingen vallen enkele beelden op. Ten eerste het aantal gemelde kinderen met een meningitis en/of sepsis. Er is hierbij geen oorzakelijke relatie met de MenC-vaccinatie, maar die werd door melders soms wel verondersteld. Het betrof op één na kinderen uit het eerste deel van de campagne. Bij twee kinderen ontstonden de eerste klachten binnen 1 dag na de vaccinatie, bij de anderen tussen de 3 en 17 dagen na de vaccinatie.

Bij een van hen was de meningokok van serogroep C de veroorzaker, zes hadden een MenB-infectie en eenmaal kon geen verwekker worden aangetoond, maar werd er in de liquor wel een gramnegatieve diplokok gezien. Eén meningitis bleek te berusten op een chronische systemische vasculitis bij een jongen die vanaf 12 dagen na de prik heftige hoofdpijn had. Geen van deze ziekten werd door de MenC-vaccinatie veroorzaakt of verergerd. Wel was er mogelijk éénmaal enige vertraging in de onderkenning van de ernstige infectie omdat aanvankelijk de klachten aan de vaccinatie werden toegeschreven. Dan heeft het feit dat er was gevaccineerd mogelijk indirect enige rol gespeeld.

Opvallend is hoe vaak hoofdpijn gemeld werd. Dat heeft deels te maken met de leeftijd, maar het is ons ook gebleken dat mensen een onbestemd gevoel van hangerigheid en niet lekker voelen mogelijk uitdrukken in de 'richting' van het ziektebeeld dat met de vaccinatie bestreden wordt. Bijvoorbeeld dat mensen zich griepig voelen na de griepvaccinatie, krampgevoelens en spierpijn uren na tetanusvaccinatie en na poliovaccinatie een lam gevoel in de ledematen. Bij deze MenC-vaccinatie werden ook opvallend vaak nekpijn, nekkramp, stijve nek of nekstijfheid genoemd. Een jongen klaagde over 'kriebel aan zijn hersenvliezen'.

Het bovenstaande wil niet zeggen dat de personen geen klachten hebben en sluit ook oorzakelijke relatie van de klachten met de vaccinatie niet uit. Het zegt wel iets over de perceptie van de klachten en het duiden ervan. Bij het melden kunnen dergelijke percepties hebben meegespeeld, bijvoorbeeld bij de gevallen van meningitis en de petechiën, ook al was er een groot interval met de vaccinatie.

Voor het overige was er niets opmerkelijks aan de gemelde ziektebeelden.

6.5. Publieke perceptie

In bovenstaande paragraaf is iets gezegd over perceptie en duiding van de klachten. De perceptie van de ernst van mogelijke bijwerkingen en de acceptatie daarvan hangt samen met het verwachte nut van de vaccinaties. Bekend is dat bij het verdwijnen van de doelziekten aan de eventuele bijwerkingen meer gewicht wordt gegeven^{27,39,40}. Als de gepercipieerde effectiviteit van vaccinaties minder is dan zal ook acceptatie van bijwerkingen kunnen verminderen. Tijdens een beperkte campagne in 1997 (met een ongeconjugerd vaccin) op de Veluwe tijdens een lokale epidemie werd niet één bijwerking gemeld, noch bij het RIVM, noch bij Lareb of de fabrikant⁴⁰. Ook bij de lokale campagnes in West Brabant en in de Betuwe en Bommelerwaard, die wel zijn verricht met het geconjugeerde vaccin, werden zo goed als geen bijwerkingen gemeld. Bij de landelijke MenC-campagne die volgde op veel publieke (en politieke) onrust en veel media-aandacht was er grote roep om vaccinatie en grote bereidheid tot vaccineren onder de bevolking. Veel onrust over de optredende bijwerkingen is niet opgevallen. Wel in enige mate over klachten, soms ernstige ziektebeelden, die weliswaar na de vaccinatie optraden, maar er niet door veroorzaakt waren. Dat geldt vooral bij de ziektebeelden met onbekende oorzaak. Van geen van dergelijk binnen de campagne gemelde ernstige ziektebeelden is relatie met de vaccinatie aannemelijk. De aantallen zijn ook niet hoger dan te verwachten op toevalbasis. Uitgebreide literatuursearches van de betrokken ziektebeelden leveren evenmin aanwijzingen voor oorzakelijke relatie. Zo zijn er van het Henoch Schönlein syndroom slechts enkele gevalsbeschrijvingen met louter tijdsrelatie. Dat geldt ook voor het syndroom van Kawasaki en het nefrotisch syndroom. Van Diabetes Mellitus is in enkele epidemiologische studies aangetoond dat er geen relatie is met o.a. Hib, kinkhoest bevattende vaccins en BMR^{41,42,43,44}. Voor MenC-vaccins zijn er geen aanwijzingen dat er hierdoor een toename is van het optreden van Diabetes Mellitus in andere landen met grootschalige vaccinatie, zoals Engeland o.a.. Elk nieuw signaal zal opnieuw onderzocht moeten worden met herbeoordeling van eventuele eerdere meldingen en actualiseren met en uitwisseling van internationale gegevens. Daartoe is het nodig dat er gelijklopende criteria gehanteerd worden met onder andere gestandaardiseerde casus definities. Daarmee is in de afgelopen jaren een begin gemaakt binnen de Brighton Collaboration^{29,30,45,46,47,48,49,50}.

6.6. Veiligheidsbalans van de MenC-campagne

Het bijwerkingen profiel van de landelijke MenC-vaccinatie campagne is met 41 meldingen van heftige of ernstige bijwerkingen op bijna 3 miljoen vaccinaties heel gunstig. Al deze kinderen herstelden. Onder de actieve peiling in Den Haag en op het RIVM waren geen ernstige ziektebeelden (ruim 2500 geretourneerde vragenlijsten). Het daaruit naar

vorenkomende profiel van de gewonere bijwerkingen is conform de verwachting uit de productinformatie van het vaccin en vergelijkbaar met bijvoorbeeld het DTP vaccin en de ervaring in Engeland. Het aantal gemelde acute incidenten omvatte enkele flauwvallers met atypische verschijnselen of letsels die ook zijn gemeld bij de passieve surveillance en in dit rapport zijn opgenomen. In het totaal werden bijna 3700 acute incidenten gemeld hetgeen neerkomt op ongeveer 1 per 800 kinderen. Hierbij was geen enkele ernstige anafylactische reactie^{8,9}.

De vaccinatiecampagne was een succes met hoge acceptatie (vaccinatiegraad en klanttevredenheid) en effectiviteit, met een volledig verdwijnen van MenC-infecties onder de gevaccineerden en nog geen enkel geval van vaccinfalen tot nu toe. Bovendien is er een daling van het aantal gevallen van MenC onder de kinderen jonger dan 14 maanden, de leeftijd van MenC-vaccinatie binnen het RVP, mogelijk wijzend op groepsimmunitet. Als deze aspecten worden meegenomen in de zogenoemde baten/lasten analyse met bereik en effectiviteit aan de ene kant en de bijwerkingen aan de andere kant dan pakt dit zeer gunstig uit. Het voordeel van de vaccinaties tegen MenC-infecties is vele malen groter dan het nadeel van de eventuele bijwerkingen ervan.

7. Conclusie en aanbevelingen

De bewaking van de MenC-campagne in 2002 heeft aangetoond dat het een zeer veilige en uitermate effectieve campagne is geweest. Duidelijk werd ook dat geïnvesteerd moet worden in een goede organisatie van de veiligheidsbewaking bij dergelijke grootschalige campagnes. De uitvoerders moeten zich bewust zijn dat bijwerkingenbewaking een onlosmakelijk onderdeel is van de medische handeling van vaccineren en geen facultatief onderzoek. De procedures voor deze bewaking moeten worden meegenomen in de planning van een dergelijke campagne. Naast duidelijke en eenduidige aanwijzingen over wat er van de toedieners verwacht wordt, dient tevens voldoende facilitering te worden geboden aan de uitvoerders om daar aan te kunnen voldoen.

Aandacht is nodig voor voldoende duidelijke meldgegevens en met name duidelijker omschrijving van de klachten en vooral interval met vaccinatie en duur ervan. Bij nog aanwezig zijn van klachten ten tijde van de melding dient de melder ook vervolggegevens door te melden aan het RIVM. Bereikbaarheidsgegevens van de melder moeten voldoende bruikbaar ingevuld worden en voorzien van een identificerend kenmerk opdat de gemelde enteling ook in de eigen administratie is terug te vinden. Dit is des te meer van belang bij schriftelijk melden omdat anders verduidelijkende vragen niet gesteld kunnen worden.

Een punt van aandacht is de financiering voor veiligheidsbewaking. De MenC-campagne betekende een hoge werklast voor de betrokkenen. Bij eventuele volgende campagnes, maar ook bij introductie van nieuwe vaccins in het RVP, zal hieraan meer aandacht moeten worden geschonken, opdat ook tijdiger overzichtsrapportages kunnen worden uitgebracht.

Gegeven de grote haast, met een groot beslag op de organisaties, waarmee de hele campagne moest worden gepland was de grote meldbereidheid van de GGD-en een positief aspect. Met 1 melding per 1961 vaccinaties is de meldgraad zeer hoog te noemen. De gemelde bijwerkingen en de goede werkzaamheid van het vaccin met het totaal verdwijnen van de MenC-infecties bij de geënte groepen, onderstrepen de uitermate positieve voordeel/nadeel balans van het MenC-vaccin.

Voor de toekomst wordt aanbevolen:

- blijven volgen van de veiligheid van het MenC-vaccin, zowel binnen het RVP als van zogenoemde late meldingen van de MenC-campagne
- bij nieuwe vaccins in RVP en / of in een campagne tijdig aandacht voor veiligheidsbewaking bij de uitvoerders
- faciliteren van centrale veiligheidsbewaking met voldoende follow-up mogelijkheden en tijdiger overzichtsrapportages
- pro-actief aandacht voor signaal onderzoek, bij ‘onverhoede’ bijwerkingen of onrust
- anticiperen op bijzondere/onverwachte bijwerkingen, bijvoorbeeld door ‘geleide’ invoering
- bij alle postvaccinale verschijnselen waakzaam te blijven opdat andere oorzaken die behandeling behoeven niet te laat worden onderkend

Literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Den Haag, 2001; 2/27.
- ² Brief minister, 18 maart 2002. www.minvws.nl
- ³ Vermeer-de Bondt PE. Informatiebrochure voor professionals over Vaccinatie tegen Meningokokken C. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport / Landelijke Vereniging van Entadministraties, juni 2002.
- ⁴ Vries de M, Dankert J, Ruijs H, Timen A, De Greeff S, De Melker H. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken; samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146 (33): 1562-3.
- ⁵ Neppelenbroek SE, de Vries M, de Greeff SC, Timen A. 'Da's goed gedaan?' Woordverslag van de landelijke vaccinatiecampagne meningokokken C. 2002 GGD Nederland, Utrecht, 2003.
- ⁶ Ruitenbergh EJ, Houweling H. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken; samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146 (20): 938-40.
- ⁷ <http://www.vaccinatie.minvws.nl>
- ⁸ Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige Meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002; registratie van opgetreden acute incidenten op de priklocatie in 2002, Bilthoven, 240082003/2004 in bewerking.
- ⁹ Ervaringen met bijwerkingen van de eenmalige Meningokokken C-vaccinatiecampagne in 2002; peiling van verdraagbaarheid van de vaccinaties tijdens de campagne in 2002, Bilthoven, 240082002/2004 in bewerking
- ¹⁰ http://www.rivm.nl/isis/rbm/meningokok_RBM.html
- ¹¹ Lodder E. Cluster van meningokokkenziekte door serogroep C in Zevenbergen en Klundert. Infectieziekten Bulletin 2002; 13(5):175-179.
- ¹² Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine 2002; 20: S58-S67.
- ¹³ Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. J Med Microbiol 2002; 51 (9): 717-22.
- ¹⁴ Wals de P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. JAMA 2001; 285 (2): 177-81.
- ¹⁵ Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. Vaccine 2003; 21 (7): 729-33.
- ¹⁶ Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, Lal G, Riley C, Rahim R, Cartwright K, Allan G, Miller E. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-Tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. Infection and immunity 2003; (10): 5549-55.
- ¹⁷ Greeff de SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. Eerste effect van landelijke vaccinatiecampagne tegen meningokokken-C-ziekte: snelle en sterke afname van het aantal patiënten. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147 (23): 1132-5.
- ¹⁸ Greeff de SC, van Vliet JA, de Melker HE. De huidige vaccinatiecampagne tegen meningokokken C. Infectieziekten Bulletin 2002; 13: 219-223.
- ¹⁹ Baxter Bio Science. NeisVac-C the only meningococcal vaccine with a 2 dose indication for infants 2-12 months of age. Product monograph.
- ²⁰ Wassilak SG, Sokhey J. Monitoring of Adverse Events Following Immunization Programmes in the Expanded Programme on Immunisation. WHO/EPI/GEN/91.2 Geneva: WHO, 1991.

- ²¹ WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 14th Annual Meeting of participating National Centres. Barcelona: 1991.
- ²² World Health Organization. Surveillance of Adverse Events Following Immunization: Field Guide for Managers of Immunization Programmes. WHO/EPI/TRAM/93.2. Geneva: WHO, 1991.
- ²³ Immunisation Focus of WPRO-WHO. Immunisation Safety Surveillance for managers of immunisation programmes on reporting and investigating adverse events following immunisation. WPRO/EPI/ 99.01. Manila: WHO, 1999.
- ²⁴ Berger P, Micallef J, Barrau K, Manuel C, Auquier P. Anti-hepatitis B vaccination: after the health authorities decision. *Presse Med* 1999; 28 (31): 1702-6.
- ²⁵ Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, Chen RT. Impact of the anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-61.
- ²⁶ Moret-Huffmeijer L, Kroesbergen HT. Postvaccinale verschijnselen bij het gelijktijdig vaccineren tegen BMR en Meningokokken C op de leeftijd van 14 maanden. GGD West-Brabant. 2003.
- ²⁷ Burgmeijer RJF, Bolscher DJA, Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC, Verhaaff C et al. Vaccinaties bij kinderen; uitvoering en achtergronden van het Rijksvaccinatieprogramma en andere vaccinaties bij kinderen. Assen: van Gorcum, 1998.
- ²⁸ Vermeer-de Bondt PE, Maas van der NAT, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse Events Following Immunisation under the National Vaccination Programme of the Netherlands. Number IX –Reports in 2002. Bilthoven: RIVM report 000001009, 2004.
- ²⁹ Kohl KS, Bonhoeffer J, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, Loupi E. The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 4: 335-40.
- ³⁰ Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardised case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002; 21: 298-302.
- ³¹ Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 3:S41-S46.
- ³² Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse events: causal or coincidental? *Lancet* 1998; 351(9103): 611-2.
- ³³ Fenichel GM. The pertussis vaccine controversy. The danger of case reports [editorial]. *Arch Neurol* 1983; 40 (4): 193-4.
- ³⁴ Baker, JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. *Vaccine* 2003; 21: 4003-10.
- ³⁵ Expanded Programme on Immunization (EPI); Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record*. 1997; 72, 149-56.
- ³⁶ Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-9.
- ³⁷ Coughlan S, Connell J, Cohen B, Jin L, Hall WW. Suboptimal measles-mumps-rubella vaccination coverage facilitates an imported measles outbreak in Ireland. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (1): 84-6. Epub 2002 Jun 06.
- ³⁸ Campell H, Ramsay M, Gungabissoon U, Rush M, Miller E, Andrews N. Impact of Meningococcal C conjugate Vaccination Programme in England. Third Surveillance Report from the Public Health Laboratory Service (PHLS). July 2001.
- ³⁹ Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic Methods for Immunization Programs. *Epidemiol Rev*. 1996; 18: 99-117.
- ⁴⁰ Steenbergen van JE, Kraayeveld AG, Spanjaard L. Vaccination campaign for meningococcal disease in a rural area in the Netherlands – January 1998. *Euro Surveill* 1999; 4 (2): 18-21.

- ⁴¹ Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999; 318:1169-72.
- ⁴² Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 1997; 20(2):173-5.
- ⁴³ Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 674-5.
- ⁴⁴ Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1398-404.
- ⁴⁵ Bonhoeffer J, Vermeer P, Halperin S, Kempe A, Shindman J, Walop W; Brighton Collaboration Persistent Crying Working Group. Persistent crying in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 586-91.
- ⁴⁶ Rothstein E, Kohl KS, Ball L, Halperin SA, Halsey N, Hammer SJ, Heath PT, Henning R, Kleppinger C, Labadie J, Varricchio F, Vermeer P, Walop W; Brighton Collaboration Local Reaction Working Group. Nodule at injection site as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 575-85.
- ⁴⁷ Bines JE, Kohl KS, Forster J, Zanardi LR, Davis RL, Hansen J, Murphy TM, Music S, Niu M, Varricchio F, Vermeer P, Wong EJ; Brighton Collaboration Intussusception Working Group. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 569-74.
- ⁴⁸ Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M, De Souza- Brito G, Davis RL, Halperin S, Heininger U, Khuri-Bulos N, Menkes J, Nokleby H; Brighton Collaboration HHE Working Group. Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 563-8.
- ⁴⁹ Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, De Souza- Brito G, Fisher MC, Halsey N, Vermeer P; Brighton Collaboration Seizure Working Group. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 557-62.
- ⁵⁰ Michael Marsy S, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Jones MC, Hansen j, Labadie J, Martin BL, O'Brien K, rothstein E, Vermeer P; Brighton Collaboration fever Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004 Jan 26; 22 (5-6): 551-6.

Bijlage 1 Informatie folders GGD MenC-campagne

Kinderen die in juni en juli 2002 14 maanden worden, krijgen ook in mei 2002 een oproep. Na de zomervakantie is de leeftijdsgroep van 6 t/m 14 jaar aan de beurt. Dat zijn de kinderen die geboren zijn op of na 1 juni 1987 en vóór 1 juni 1996. Zij ontvangen hiervoor later een oproep. Het is niet nodig om hierover contact op te nemen met de GGD.

Vanaf september aanstaande krijgen alle kinderen die geboren zijn op of na 1 juni 2001 standaard van het consultatiebureau een oproep voor vaccinatie tegen meningokokken C, tegelijk met de eerste BMR prik. Dit vindt plaats in het kader van het rijkevaccinatieprogramma.

Kunnen mijn kinderen gelijktijdig worden geprikt als ze in twee verschillende oproeperiodes zitten?

Nee, dit is helaas niet mogelijk. Alleen kinderen met een oproepkaart worden gevaccineerd.

Is vaccinatie verplicht?

De vaccinatie is niet verplicht.

Moet ik voor de vaccinatie betalen?

Nee, er zijn geen kosten aan verbonden.

Als mijn kinderen eerder op eigen kosten gevaccineerd zijn, kan ik deze kosten terug vorderen?

Nee, dit is niet mogelijk.

Waar kan ik terecht voor meer informatie?

Informatie over de oproep is verkrijgbaar bij uw GGD in uw regio. Adres en telefoonnummer zijn te vinden op www.ggd.nl. Voor algemene informatie over meningokokken C en de landelijke vaccinatiecampagne kunt u het gratis telefoonnummer 0800 - 300 80 51 bellen (op werkdagen tussen 09.00 en 21.00 uur). U kunt ook de website bezoeken van het ministerie van VWS: www.vaccinatie.minvws.nl

Mei 2002

Concept & ontwerp: AC + M. Marissen

De GGD vaccinatiecampagne meningokokken C wordt uitgevoerd door GGD Nederland, in opdracht van het ministerie van VWS en in samenwerking met VNG, LVE, LVT, SVM en RIVM.

Informatie over de GGD vaccinatie-campagne tegen meningokokken C bij kinderen en jongeren van 14 maanden t/m 18 jaar

Antwoorden op veelgestelde vragen



De GGD vaccinatiecampagne meningokokken C wordt uitgevoerd door GGD Nederland, in opdracht van het ministerie van VWS en in samenwerking met VNG, LVE, LVT, SVM en RIVM.

Antwoorden op veelgestelde vragen

Wat is meningokokkenziekte?

Meningokokken zijn bacteriën die hersenvliesontsteking (keizeramp, meningitis) en/of bloedvergiftiging (sepsis) kunnen veroorzaken. Er zijn veel mensen die meningokokken bij zich dragen in de neus of de keel zonder dat ze daarvan ziek worden. In sommige gevallen kan een drager wel ziek worden en heeft de ziekte een ernstiger verloop, soms met blijvende gevolgen. De ziekte kan in enkele gevallen zelfs dodelijk aflopen. Het is niet bekend waaraan sommige mensen wel ziek worden en anderen niet. De ziekte kan zich op alle leeftijden voordoen, maar komt voornamelijk voor bij kinderen en jongeren. De tijd tussen besmetting en ziek worden kan variëren van twee tot tien dagen.

Waarom krijgen kinderen en jongeren een oproep voor vaccinatie?

Stands kort blijkt dat meningokokken C infecties vaker voorkomen in Nederland dan vroeger. Sinds vorig jaar zijn er vaccins die werken tegen meningokokken C bij alle leeftijdsgroepen, ook bij heel jonge kinderen. Het ministerie van VWS heeft besloten om alle kinderen en jongeren de vaccinatie gratis aan te bieden. In de landelijke vaccinatiecampagne worden de kinderen en jongeren van 14 maanden tot en met 18 jaar opgeroepen voor een vaccinatie. Dit geldt ook voor de kinderen die in juni en juli 2002 14 maanden worden.

Kinderen geboren na 1 juni 2001 krijgen de vaccinatie vanaf september 2002 aangeboden. Dit zal worden uitgevoerd door de consultatiebureaus in het kader van het rijsvaccinatieprogramma, tegelijk met de eerste BMR prik.

Hoe werkt het vaccin?

Het vaccin dat in deze campagne gebruikt wordt is langdurig werkzaam en biedt een goede bescherming. Het vaccin werkt alleen tegen meningokokken C. Na de vaccinatie duurt het ongeveer twee weken voordat het kind volledig beschermd is. Bij kinderen ouder dan één jaar volstaat één prik. Het vaccin werkt niet tegen meningokokken uit groep B, of andere groepen (zoals A, W135 en Y) en ook niet tegen hersenvliesontsteking veroorzaakt door andere bacteriën.

Hoe wordt het vaccin toegediend?

Het vaccin wordt in de bovenarm toegediend, door middel van een injectie. Na vaccinatie kunnen de gewone dagelijkse bezigheden weer opgepakt worden.

Geeft de vaccinatie bijwerkingen?

Er kunnen milde klachten optreden op de dag van de vaccinatie of de dag erna. Hiertbij valt te denken aan temperatuurverhoging, hangergheid, hoofdpijn en reacties als roodheid, zwelling en pijn op de plaats van de injectie. Ernstige bijwerkingen of blijvende schade na vaccinatie zijn niet aangetoond. Kinderen die gevoelig zijn voor koortsstijpen kunnen dit ook na de vaccinatie tegen meningokokken krijgen. De kans op koorts is echter klein.

Kinderen en jongeren die gemakkelijk flauwvallen bij prikken kunnen daar ook bij deze vaccinatie last van hebben. Meld dit vooraf aan de degene die de prik toedient. Mochten er na vaccinatie heftige of bijzondere klachten optreden, neem dan contact op met uw huisarts en meld dit ook bij uw GGD.

Zijn er andere verwekkers van hersenvliesontsteking waartegen nu al gevaccineerd wordt?

Ja, in Nederland worden sinds 1993 alle kinderen in het kader van het rijsvaccinatieprogramma ingezet tegen hersenvliesontsteking veroorzaakt door de bacterie genaamd Haemophilus influenzae type B (Hib). Deze Hib-vaccinatie beschermt niet tegen meningokokken C.

Wanneer mag mijn kind niet geprikt worden?

Hoge koorts kan een reden zijn om de vaccinatie uit te stellen. Bij verkoudheid en lichte verhoging van temperatuur kan de vaccinatie gewoon doorgaan. Bij chronische aandoeningen zoals suikerziekte, epilepsie en astma kan de vaccinatie eveneens gegeven worden. Als u twijfelt, neemt u dan contact op met de plaatselijke GGD.

Hoe verloopt de vaccinatiecampagne?

De vaccinatiecampagne verloopt in 2 fasen. De kinderen en jongeren behorend tot de leeftijdsgroepen waarbij meningokokken C het meeste voorkomen worden voor de schoolvakanties opgeroepen en als eerste ingezet. Dit zijn kinderen in de leeftijdsgroep van 14 maanden t/m 5 jaar (d.w.z. kinderen geboren op of na 1 juni 1996 en vóór 1 juni 2001) en jongeren van 15 t/m 18 jaar (d.w.z. geboren op of na 1 juni 1983 en vóór 1 juni 1987).

Hoe zijn de ziekteverschijnselen te herkennen?

Er is geen verschil in ziekteverschijnselen tussen de verschillende meningokokken typen (A, B, C, W135, Y). De ziekteverschijnselen zijn soms moeilijk te herkennen en lijken vaak op een zware griep: hoge koorts, hoofdpijn, braken, hangenigheid en spierpijn. De ziekte kan plotseling optreden en binnen korte tijd een ernstig verloop hebben. Kenmerkende ziekteverschijnselen bij hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging zijn: nekstijfheid, innerpijn en puntbloedminkjes. Innerpijn is pijn die optreedt bij het verschuiven van de huid tijdens het optillen van de beenlides. Puntbloedminkjes zijn roodpaarse vlekjes onder de huid, die snel groter kunnen worden en zich uitbreiden over een steeds groter huidgebied. Puntbloedminkjes zijn te herkennen door een doorzichtig glas op de vlekjes te drukken. Wanneer de vlekjes niet wit worden (u kunt de roodpaarse vlekjes niet wegduwen) moet u direct contact opnemen met de huisarts!

Kan eenmaal ontstane meningokokkenziekte ook behandeld worden?

De huisarts zal een kind met meningokokkenziekte onmiddellijk doorverwijzen naar het ziekenhuis. Behandeling is mogelijk met antibiotica. Omdat de ziekte zich snel kan ontwikkelen en uitbreiden, is het belangrijk geen tijd verloren te laten gaan.

Waar kan ik terecht voor meer informatie?

Voor algemene informatie over meningokokken C en de landelijke vaccinatiecampagne kunt u het gratis telefoonnummer 0800-3008051 bellen (op werkdagen tussen 09.00 en 21.00 uur). U kunt ook de website bezoeken van het ministerie van VWS: www.vaccinatie.nl/vws.nl

Jun 2002

Centropo G. entberg, M.C. - M. Meester

De GGD vaccinatiecampagne meningokokken C wordt uitgevoerd door GGD Nederland, in opdracht van het ministerie van VWS en in samenwerking met VNG, LVE, LVT, STW en RIVM.

**Wat moet ik weten na de
vaccinatie tegen meningokokken C?**



De GGD vaccinatiecampagne meningokokken C wordt uitgevoerd door GGD Nederland, in opdracht van het ministerie van VWS en in samenwerking met VNG, LVE, LVT, STW en RIVM.

Wat moet ik weten na de vaccinatie tegen meningokokken C?

In deze folder staat informatie over de werking en mogelijke bijwerkingen van de vaccinatie. Ook is er informatie opgenomen over meningokokkenziekte veroorzaakt door andere bacteriën.

Ben ik nu beschermd tegen alle vormen van meningokokkenziekte?

De injectie die in de landelijke vaccinatiecampagne is gebruikt, biedt uitsluitend bescherming tegen de ziekte veroorzaakt door meningokokken C. Andere vormen zijn meningokokken uit groep A, B, W135, Y. Meningokokken uit groep B + C komen het meest voor in Nederland. Er is nog geen vaccin tegen meningokokken B beschikbaar.

Hoe lang duurt het voordat deze vaccinatie bescherming biedt?

Vanaf twee weken na de vaccinatie treedt langdurig bescherming op tegen meningokokken C infecties.

Geeft de vaccinatie bijwerkingen?

Er kunnen milde klachten optreden op de dag van de vaccinatie of de dag erna. Hierbij moet u denken aan temperatuurverhoging, hangergiftheid, hoofdpijn en reacties als roodheid, zwelling en pijn op de plaats van de injectie. Ernstige bijwerkingen of blijvende schade na vaccinatie zijn niet aangetoond. Jonge kinderen die gevoelig zijn voor koortsstuipten kunnen dit ook na de vaccinatie tegen meningokokken krijgen. De kans op koorts is echter klein.

Kan ik wat doen tegen eventuele bijwerkingen?

Op de plaats van de injectie kunt u eventueel een natverbandje aanbrengen. Medicijnen zoals paracetamol of iets dergelijks zijn niet nodig.

Bij welke klachten na de vaccinatie moet ik contact opnemen met de huisarts?

Neem contact op met de huisarts als er heftige of bijzondere klachten optreden. Klachten die anders zijn dan hiervoor aangegeven.

Kan ik een bijsluitertekst opvragen?

Ja, de bijsluitertekst van het toegediende vaccin is bij de GGD op te vragen.

Moet ik mogelijke bijwerkingen ook melden bij de GGD?

Ja, de GGD wil weten of er na de vaccinatie bijzondere of heftige klachten zijn opgetreden. Dit kunt u melden bij de GGD in uw regio. Mogelijke bijwerkingen worden landelijk geregistreerd en onderzocht.

Wat moet ik nog meer weten over meningokokkenziekte?

Ook na de vaccinatie is het belangrijk dat u voldoende kennis heeft over het ziektebeeld, hoe de ziekteverschijnselen te herkennen zijn en hoe te handelen.

Wat is meningokokkenziekte?

Meningokokken zijn bacteriën die hersenvliesontsteking (meningitis) en/of bloedvergiftiging (sepsis) kunnen veroorzaken. Hersenvliesontsteking wordt ook wel nektramp genoemd. Er zijn veel mensen die meningokokken bij zich dragen in de neus of de keel zonder dat ze daarvan ziek worden (dragers). In sommige gevallen kan een drager wel ziek worden en heeft de ziekte een ernstig verloop, soms met blijvende gevolgen. De ziekte kan in enkele gevallen zelfs dodelijk aflopen. Het is niet bekend waarom sommige mensen wel ziek worden en anderen niet. De ziekte kan zich op alle leeftijden voordoen, maar komt voornamelijk voor bij kinderen en jongeren. De tijd tussen besmetting en ziek worden kan variëren van twee tot tien dagen.



Bijlage 2 Meldformulier MenC-campagne

RIVM-LTR- Afdeling Klinisch Onderzoek Bijwerkingen Bewaking Reg-nr-melder:		Meldformulier-MenCC-campagne Verschijnselen na Vaccinatie Datum:	
Naam:	Geboortedatum:	geslacht: m/v	
Adres:	Plaats:	Postcode:	
Telefoon:		Toestemming <input type="checkbox"/>	
Vaccin:	Partij-nr:	Vaccinatiedatum:	Tijdstip:
		Lokatie:	
Klachtenanamnese: beschrijving van welke verschijnselen, ernst en uitbreiding, wanneer begonnen en hoe lang en welke actie ondernomen.		Van wie zijn gegevens verkregen:	
vervolg eventueel op tweede bladzijde ➡			
Lokale klachten : ernst, interval, duur		Pijn:	
Roodheid en zwelling:		Minder gebruik arm:	
Algemene klachten: ernst, interval, duur			
Koorts:	gemeten j/n	Flauwvallen:	
		Misselijkheid:	
Hangerigheid		Braken:	
Huilen:		Diarree:	
Hoofdpijn:		Buikpijn:	
Duizeligheid:		Huiduitslag:	
Spierpijn:		Jeuk:	
Gewrichtsklachten:		Verkoudheid:	
Therapie meerdere mogelijkheden		Datum HA-telefonisch:	of -HA-bezoek:
Paracetamol:		-ZH-bezoek:	
Anders:			
Bijzonderheden:			
Eerdere vaccinaties:			
Onderliggende ziekte:			
Ziekte in familie:			
Huisarts:	Adres:	Tel:	
Ziekenhuis:			
CB bij < 4 jaar:			
Arts/verpleegkundige : die melding behandeld heeft	Tel:		
Verstuurd door:	Datum:		
opsturen naar :		RIVM Postbak 70, Postbus 1, 3720 BA BILTHOVEN	
telefoon: 030-274 2424		P.E.Vermeer-de Bondt, C.Wesselo, T.A.J. Phaff, A.Dzaferagic	
telefax : 030-274 4430		libris@rivm.nl	

Bijlage 3 Productinformatie Neisvac-C

Naam van het geneesmiddel

NeisVac-C¹, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Geconjugerd meningokokken-groep C-polysacharide vaccin (geadsorbeerd).

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén dosis (0,5 ml) bevat :

Neisseria meningitidis groep C (C11-stam) polysacharide (O-gedeacetyleerd)	10 µg
geconjugerd aan tetanustoxoïd	10-20 µg
geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide	0,5 mg Al ³⁺

Farmaceutische vorm

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Een semi-opaak witte tot gebroken witte suspensie.

Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie van kinderen vanaf de leeftijd van 2 maanden, adolescenten en volwassenen, ter preventie van invasieve ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* van serogroep C.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zuigelingen met een leeftijd van 2 tot 12 maanden :

Twee doses van elk 0,5 ml moeten worden toegediend met een interval van ten minste 2 maanden.

Kinderen met een leeftijd van 1 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen : één dosis van 0,5 ml.

Vanwege de beperkte hoeveelheid aan gegevens is de noodzaak van een boosterdosis (hervaccinatie) niet vastgesteld.

Wijze van toediening

NeisVac-C moet intramusculair worden toegediend, bij voorkeur aan de anterolaterale zijde van de dij bij zuigelingen en in de deltaspier bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen.

Bij kinderen met een leeftijd van 12 tot 24 maanden mag de vaccinatie worden uitgevoerd in de deltaspier of aan de anterolaterale zijde van de dij.

Het vaccin mag niet subcutaan of intraveneus worden toegediend.

NeisVac-C mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde spuit. Indien meer dan één vaccin toegediend wordt, moet dit op verschillende injectieplaatsen gebeuren.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het vaccin, waaronder tetanustoxoïd.

Zoals bij alle vaccins, moet ook de toediening van NeisVac-C worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute en met koorts gepaard gaande, ernstige ziekte.

Bijwerkingen

Bijwerkingen opgetreden tijdens klinische studies

In vergelijkende klinische studies, uitgevoerd in alle leeftijdsgroepen, zijn tekenen en symptomen na de toediening van het vaccin nauwkeurig gecontroleerd, gevolgd en opgetekend in dagboeken.

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens klinische studies zijn in onderstaande tabel weergegeven.

<u>Frequentie van bijwerkingen</u>	Bijwerkingen
Zeer vaak	Reacties op de injectieplaats : roodheid, gevoeligheid/pijn, zwelling

¹ NeisVac-C is een handelsmerk van Baxter International Inc.

(> 1/10)	Pijn in de ledematen bij oudere kinderen Hoofdpijn Huilen en prikkelbaarheid bij zuigelingen en peuters Sufheid/somnolentie/slaapstoornissen bij zuigelingen en peuters Braken/nausea/diarree bij zuigelingen Verlies van eetlust bij zuigelingen
Vaak (> 1/100 en < 1/10)	Koorts Verlies van eetlust bij kinderen Braken/nausea/diarree bij kinderen Spierpijn bij oudere kinderen en volwassenen Pijn in de ledematen bij kinderen

Uit klinische studies waarin NeisVac-C gelijktijdig toegediend is met het OPV, het IPV, het vaccin tegen kinkhoest (acellulair) en het Hib-vaccin bij zuigelingen, het BMR-vaccin bij kinderen met een leeftijd van 1 jaar, het DT-vaccin bij kinderen met een leeftijd van 3,5 tot 6 jaar en het Td-vaccin bij adolescenten van 13 tot 17 jaar, is gebleken dat het aantal bijwerkingen als gevolg van een gelijktijdige toediening niet toegenomen was. NeisVac-C en gelijktijdig injecteerbare vaccins zijn op verschillende injectieplaatsen toegediend.

Bijwerkingen opgetreden nadat het product op de markt gebracht is (Post Marketing Surveillance) (voor alle leeftijdsgroepen)

Deze frequenties zijn gebaseerd op het aantal spontane meldingen en berekend met het aantal meldingen en het aantal verdeelde doses.

Aandoeningen van het immuunsysteem :

Zeer zelden (< 0,01 %) : lymfadenopathie, anafylaxie, overgevoelighedsreacties zoals bronchospasme, oedeem in het aangezicht en angio-oedeem.

Aandoeningen van het zenuwstelsel :

Zeer zelden (< 0,01 %) : duizeligheid, convulsies zoals koortsconvulsies, syncopes, hypesthesie en paresthesie, hypotonie bij zuigelingen.

In zeer zeldzame gevallen zijn aanvallen waargenomen na de toediening van het geconjugeerde meningokokken-C-vaccin. Het herstel verliep doorgaans snel. Sommige van deze aanvallen kunnen syncopes geweest zijn. Het aantal gemelde aanvallen lag lager dan het normale aantal gevallen van epilepsie bij kinderen. Bij zuigelingen gingen de aanvallen doorgaans gepaard met koorts en waren het waarschijnlijk koortsconvulsies.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel :

Zeer zelden (< 0,01 %) : braken en nausea.

Aandoeningen van huid of onderhuid :

Zeer zelden (< 0,01 %) : rash, urticaria en pruritus.

Aandoeningen van skeletspieren, bindweefsel en botten :

Zeer zelden (< 0,01 %) : artralgie.

In zeer zeldzame gevallen zijn petechie en/of purpura gemeld na immunisatie.

Nadat het product op de markt gebracht is, zijn het syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme gemeld, in combinatie met de toediening van het geconjugeerde meningokokken-C-vaccins.

NeisVac-C mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde spuit.

REGISTRATIEHOUDER

Baxter Healthcare Limited, Caxton Way, Thetford, Norfolk IP24 3SE, Verenigd Koninkrijk

REGISTRATIENUMMER

RVG 26343.

AFLEVERINGSWIJZE

Op medisch voorschrift.

DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

November 2003.

