

Meningokokkenvaccins veranderden tussen 2002 en 2023: de bijwerkingen ook?

Sofie Broeken, Priya Somar, Rachel Kalf, Sanne Boetzkes, Leontine van Balveren

Samenvatting

Sinds 2002 is de vaccinatie tegen meningokokken C opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Nadien hebben er een aantal wijzigingen rondom de vaccinatie tegen meningokokken plaatsgevonden: het meningokokken C-vaccin is vervangen door een meningokokken ACWY-vaccin, de doelgroep is uitgebreid naar kinderen van 14 jaar oud en recentelijk heeft er een merkwissel voor kinderen van 14 maanden plaatsgevonden. Het is belangrijk dat iedereen die met vaccins te maken krijgt erop kan vertrouwen dat bijwerkingen goed worden bewaakt en dat zo nodig tijdig actie wordt ondernomen. Bijwerkingencentrum Lareb is in Nederland het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten. Bij wijzigingen in het RVP monitort Lareb actief of deze wijzigingen hebben geleid tot een verandering in het bijwerkingenpatroon. Bij de veranderingen rondom de meningokokkenvaccinaties zijn hierbij de binnengekomen bijwerkingmeldingen en vragenlijstonderzoeken geanalyseerd. In 2019 gaven meldingen over lymfadenopathie, koortsstuipen en urticaria na vaccinatie met het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix[®] aanleiding om deze associaties nader te onderzoeken en uit te werken tot een signalering. Deze signalering werd gedeeld met de belaste autoriteiten. In 2023 is hier een signalering van allergieklachten bij 14-jarigen bij gekomen. De wijzigingen rondom de meningokokkenvaccinaties hebben niet tot nieuwe, verontrustende bijwerkingen geleid. Goede monitoring is onmisbaar bij het signaleren van mogelijk nieuwe bijwerkingen en bijwerkingspatronen.

Trefwoorden: meningokokken; vaccinatie; Rijksvaccinatieprogramma; bijwerking monitoring

Abstract

Vaccination against meningococcal C infection has been included in the National Vaccination Program (RVP) since 2002. Subsequently, several changes were made regarding the vaccination against meningococci: the meningococcal C vaccine has been replaced by a meningococcal ACWY vaccine, the target population has been expanded to include children of 14 years old and recently there was a brand change of the vaccine for the children of 14 months.

Auteursgegevens

Broeken, Sofie; MSc. Bijwerkingencentrum Lareb. Klinisch wetenschappelijk medewerker

Somar, Priya; MSc. Bijwerkingencentrum Lareb. Communicatieadviseur

Kalf, Rachel; PhD. Bijwerkingencentrum Lareb. Epidemiologisch wetenschappelijk medewerker.

Boetzkes, Sanne; MD. Bijwerkingencentrum Lareb. Klinisch wetenschappelijk medewerker

van Balveren, Leontine; MSc. Bijwerkingencentrum Lareb. Klinisch wetenschappelijk medewerker

Correspondentieadres: l.vanbalveren@lareb.nl

It is important that every vaccinated person can trust that adverse events are properly monitored and that action is taken in time if necessary. Pharmacovigilance Center Lareb is the reporting and knowledge center in the Netherlands for adverse events of medicines, vaccines and other health products. When changes are made in the RVP, Lareb actively monitors whether there were also changes in patterns of adverse events. After the changes in meningococcal vaccinations, received individual case safety reports and questionnaire surveys were analyzed. In 2019, this led to a signal/alert for the meningococcal ACWY vaccine Nimenrix®. Reports of lymphadenopathy, febrile convulsions and urticaria were indicated associations shared with the responsible authorities. In 2023, there was an alert for allergy related symptoms in children aged 14 years. Changes in meningococcal vaccinations have not shown any new and worrying adverse events. Close monitoring is indispensable in identifying possible new adverse events and adverse events patterns.

Keywords: meningococci, vaccination, National Immunization Program, Side effect Monitoring.

Inleiding

De hoogste incidentie van invasieve meningokokkenziekte wordt gezien bij jonge kinderen. Sinds september 2002 is vaccinatie tegen meningokokken C (Neisvac-C®), naast vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella (MMRVAXPRO®), onderdeel van het RVP voor kinderen van 14 maanden. De invoering van het meningokokkenvaccin heeft geleid tot een zeer sterke afname van het aantal patiënten met meningokokken C-ziekte van 277 in 2001 naar minder dan 10 per jaar (1; 2). Tussen 2015 en 2018 was er in West-Europese landen een toename van invasieve meningokokken W infecties. Om die reden werd op 1 mei 2018 het meningokokken C-vaccin vervangen door een combinatievaccin, Nimenrix®, dat bescherming biedt tegen vier typen meningokokken: A, C, W en Y (3). Pubers vormen een belangrijke groep als het gaat om dragerschap van de bacterie *Neisseria meningitidis*. Om de uitbraak van meningokokken W infecties verder te bestrijden en om de adolescenten zelf ook beter te beschermen tegen meningokokkenziekte werd in oktober 2018 een noodmaatregel doorgevoerd om adolescenten te vaccineren tegen meningokokken ACWY. Daarna werd deze vaccinatie permanent opgenomen in het RVP voor 14-jarigen (3; 4; 5). Sinds augustus 2022 is de aanbesteding van het meningokokken ACWY-vaccin voor de leeftijdsgroep van 14 maanden veranderd van Nimenrix® naar Menquadfi® (6).

Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect namelijk, het opwekken van een adequate immuunrespons, ook ongewenste verschijnselen optreden. Bijwerkingencentrum Lareb bewaakt de vaccinveiligheid door middel van een spontaan meldsysteem en cohortmonitorstudies. De meldingen bestaan uit klachten die opgetreden zijn na vaccinatie waarvan de melder een vermoeden heeft dat het een bijwerking betreft. De gemelde bijwerkingen vallen daarmee onder de internationale definitie van een Adverse Event Following Immunisation (AEFI): een ongewenste gebeurtenis die optreedt na vaccinatie, waarbij er niet per se sprake is van een oorzakelijk verband met het gegeven vaccin. Nadere analyses en trendbewakingen van de meldingen leiden tot het signaleren van mogelijke bijwerkingen die eerder niet of onvoldoende bekend waren.

Methode

Dataverzameling

Bijwerkingencentrum Lareb maakt voor veiligheidsbewaking gebruik van een spontaan meldsysteem en cohortstudies. Alle gerapporteerde AEFIS zijn gecodeerd volgens the Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA) (7).

Het spontane meldsysteem stelt zowel (ouders/verzorgers van) gevaccineerden als zorgverleners in staat een melding te doen van een vermoede bijwerking. Via een digitaal meldformulier worden persoonsgegevens, vaccinatiegegevens, het beloop van de klachten en mogelijke andere factoren die aan de klachten hebben bijgedragen uitgevraagd. Zo nodig wordt er extra informatie bij de melder opgevraagd. De mate van ernst van de gemelde bijwerkingen werd geïnduceerd volgens de criteria van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (8). De meldingen worden na codering en beoordeling opgeslagen in de databank. Lareb maakt hiervan jaarlijkse overzichten (zie www.lareb.nl/nl/pages/jaarrapporten-vaccins).

De cohortstudies maken gebruik van Lareb Intensive Monitoring (LIM). Met behulp van online vragenlijsten worden ervaringen van patiënten omtrent bijwerkingen verzameld. Toen in 2018 het meningokokken ACWY-vaccin werd geïntroduceerd bij peuters en adolescenten zijn er twee cohorten gevolgd. Tot een maand na vaccinatie werden mogelijke bijwerkingen uitgevraagd. Deze cohortstudies werden samen met het RIVM uitgevoerd. In januari 2022 is Lareb gestart met de RVP monitor. Deze cohortstudie geeft inzicht in het bijwerkingenpatroon van de opeenvolgende RVP-vaccinaties en loopt tot en met de DKT(P) vaccinatie in het vierde levensjaar. De cohortstudies verschaffen meer inzicht in de frequentie, de duur, het beloop, de afloop, de impact, mogelijke risicofactoren en herhalingsrisico's van bijwerkingen.

Data analyse

Binnen het spontane meldsysteem worden de vermoede bijwerkingen weergegeven als een percentage van het totaal aantal ontvangen meldingen na de vaccinatie. Bekende en daarmee te verwachten bijwerkingen worden begrijpelijkerwijs minder gemeld ten opzichte van de frequentie waarin ze voorkomen. Met behulp van de cohortstudies kunnen de frequenties van gemelde AEFIs beter in kaart gebracht worden. Binnen de cohortstudies worden de vermoede bijwerkingen dan ook weergegeven als de frequentie van deze bijwerking binnen het gevolgde cohort.

Het meningokokkenvaccin wordt rond de leeftijd van 14 maanden in combinatie met de BMR-vaccinatie (MMRVAXPRO[®]) gegeven. Wanneer twee vaccins simultaan worden toegediend dan kunnen systemische bijwerkingen door beide vaccins worden veroorzaakt. De meningokokkenvaccins zijn geïnactiveerde vaccins. Bijwerkingen ten gevolge van deze vaccins verschijnen meestal binnen 24 tot 48 uur na vaccinatie. MMRVAXPRO[®] is een levend verzwakt vaccin. Bijwerkingen van een levend verzwakt vaccin worden binnen 5 tot 12 dagen verwacht. Om het effect van de meningokokkenvaccins op de gemelde AEFIs waar te nemen zijn enkel de reacties met een latentietijd tot en met vier dagen meegenomen in de analyses.

1. Verandering van Neisvac-C[®] (meningokokken C) naar Nimenrix[®] (meningokokken ACWY) bij 14 maanden

Binnen het spontane meldsysteem zijn de meldingen na vaccinatie met NeisVac-C[®]/MMRVAXPRO[®] (vaccinatieperiode 01-11-2016 t/m 30-04-2018) systematisch vergeleken met de meldingen na Nimenrix[®]/MMRVAXPRO[®] (vaccinatieperiode 01-05-2018 t/m 30-11-2019). In deze vergelijking werden uitsluitend

kinderen geïncludeerd die op het moment van vaccineren tussen de 12 en 18 maanden oud waren en aantoonbaar gelijktijdig zijn gevaccineerd met MMRVAXPRO®. Kinderen die andere combinaties van vaccinaties ontvingen werden geëxcludeerd.

De cohortstudie werd uitgevoerd tussen oktober 2018 en december 2019. Ouders kregen in totaal drie vragenlijsten. In deze vragenlijsten werd gevraagd naar klachten na Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie. Deze resultaten zijn naast een vergelijkbare cohortstudie uit 2014-2016 naar het Neisvac-C® vaccin gelegd (9).

2. Invoering meningokokken ACWY-vaccinatie (Nimenrix®) voor 14-jarigen

Binnen het spontane meldsysteem zijn alle meldingen tot en met 31 december 2020 na vaccinatie met Nimenrix® bij jongeren van 13 tot en met 18 jaar oud geanalyseerd. Adolescenten met andere combinaties van vaccinaties werden geëxcludeerd.

De cohortstudie werd uitgevoerd tussen oktober en november 2018. Adolescenten kregen in totaal vier vragenlijsten. In deze vragenlijsten werd gevraagd naar klachten voor en na de vaccinatie.

3. Verandering van Nimenrix® (meningokokken ACWY) naar Menquadfi® (meningokokken ACWY) op de leeftijd van 14 maanden

Binnen het spontane meldsysteem zijn de meldingen na vaccinatie met Nimenrix®/MMRVAXPRO® (vaccinatieperiode 01-01-2022 t/m 31-07-2022) systematisch vergeleken met de meldingen na Menquadfi®/MMRVAXPRO® (vaccinatieperiode 01-01-2023 t/m 31-07-2023). In deze vergelijking werden uitsluitend kinderen geïncludeerd die op het moment van vaccineren tussen de 12 en 23 maanden oud waren en aantoonbaar gelijktijdig zijn gevaccineerd met MMRVAXPRO®. Kinderen met andere combinaties van vaccinaties werden geëxcludeerd. Vanaf augustus 2022 kunnen er naast notatie in het opentekstvlak ook reacties geselecteerd worden uit een vooraf gedefinieerde lijst van veel voorkomende bijwerkingen.

Voor de cohortstudie zijn alle respondenten binnen de RVP monitor die de vragenlijst na Menquadfi®/MMRVAXPRO® vaccinatie hebben ingevuld geïncludeerd.

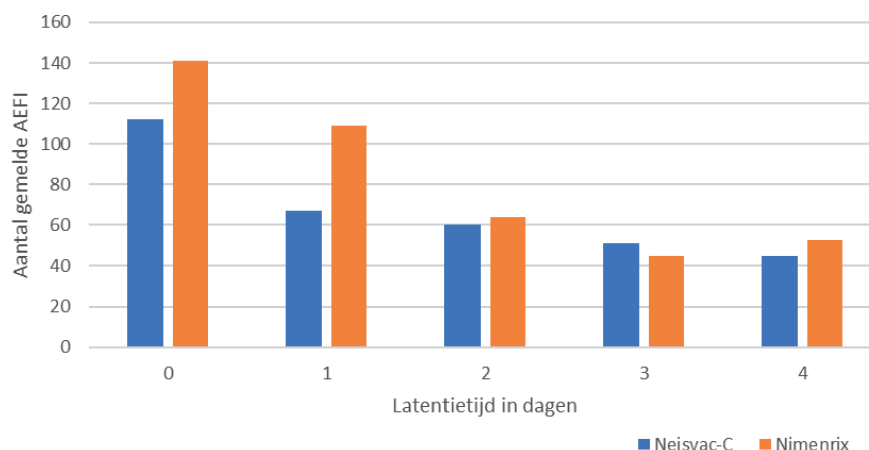
Resultaten

1. Verandering van Neisvac-C® (meningokokken C) naar Nimenrix® (meningokokken ACWY) bij 14 maanden

Van de 307 meldingen ontvangen binnen het spontane meldsysteem hadden er 129 betrekking op NeisVac-C®/MMRVAXPRO® vaccinatie en 178 meldingen op Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie. De 129 meldingen na NeisVac-C®/MMRVAXPRO® vaccinatie bevatten in totaal 335 AEFIs. De 178 meldingen na Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie bevatten 412 AEFIs.

In Figuur 1 is te zien dat de meeste gemelde AEFIs binnen het spontane meldsysteem ontstonden binnen de eerste twee dagen na vaccinatie. Ondanks dat er meer meldingen en AEFIs gemeld zijn na Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinaties is er wel een vergelijkbaar patroon waar te nemen als bij de AEFIs die optraden na de NeisVAC-C®/MMRVAXPRO® vaccinatie (Tabel 1). In de periode tot 4 dagen na vaccinatie werden per melding vaker huidreacties gemeld bij Nimenrix® ten opzichte van het aantal Neisvac-C meldingen. Ook werden na Nimenrix® meer koortsconvulsies gerapporteerd, namelijk 8 ten opzichte van 2 koortsconvulsies na Neisvac-C®. Bij de cohortstudie vulden 1157 ouders de vragenlijst in waarin klachten die binnen 4 dagen na vaccinatie ontstonden zijn uitgevraagd. Een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon

met het spontane meldsysteem werd waargenomen na de verschillende vaccinaties. In Tabel 1 en 2 wordt de top 5 bijwerkingen per meningokokkenvaccin weergegeven voor zowel de spontane meldingen als de cohorten.



Figuur 1. Latentietijd in dagen van de gemelde AEFIs per combinatie meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO® binnen het spontane meldsysteem.

Tabel 1. Top 5 meest gemelde AEFIs ontstaan binnen 4 dagen na vaccinatie per combinatie meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO® in de leeftijdscategorie 14 maanden gerapporteerd in het spontane meldsysteem.

NeisVac® spontane rapportage (N=129)		Nimenrix® spontane rapportage (N=178)	
Gemelde vermoede bijwerking	% meldingen	Gemelde vermoede bijwerking	% meldingen
Koorts¹	43,4%	Koorts¹	42,7%
Injectieplaats-reactie	20,9%	Huiduitslag	24,2%
Overgeven	20,9%	Injectieplaats-reactie	18,5%
Huilen	15,5%	Verminderde eetlust	12,4%
Huiduitslag	12,4%	Overgeven	11,2%
Verminderde eetlust	10,9%		

¹ De reactie is hier als koorts gedefinieerd wanneer de AEFI is gecodeerd als fever (zonder specificatie van temperatuur), pyrexia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ en $<40,5^{\circ}\text{C}$) of hyperpyrexia ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$), waarbij de temperatuur niet specifiek gerapporteerd hoeft te zijn. Meldingen met gerapporteerde verhoging ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en $<38,0^{\circ}\text{C}$) zijn hierbij niet meegeteld.

Tabel 2. Top 5 meest gemelde AEFIs ontstaan binnen 4 dagen na vaccinatie per combinatie meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO® in de leeftijdscategorie 14 maanden gerapporteerd in de cohorten.

Neisvac-C® cohort (N=2727)		Nimenrix®C cohort (N=1157)	
Gemelde vermoede bijwerking	% totaal deelnemers	Gemelde vermoede bijwerking	% totaal deelnemers
Slaperigheid	24,3%	Lusteloosheid	22,4%
Verminderde eetlust	11,3%	Slaap-problemen	13,9%
Slaap-problemen	11,2%	Koorts²	13,4%
Koorts²	8,3%	Verminderde eetlust	10,5%
Diarree	6,5%	Diarree	6,3%

² De reactie is hier als koorts gedefinieerd wanneer de AEFI is gecodeerd als pyrexia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ en $<40,5^{\circ}\text{C}$) of hyperpyrexia ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$), waarbij de temperatuur specifiek gerapporteerd is. Meldingen met gerapporteerde verhoging ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en $<38,0^{\circ}\text{C}$) of koorts zonder specificatie zijn hierbij niet meegeteld.

2. Invoering meningokokken ACWY-vaccinatie (Nimenrix®) voor 14-jarigen

In de 534 binnengekomen meldingen binnen het spontane meldsysteem zijn in totaal 1.771 vermoede bijwerkingen gerapporteerd. In de uitgevoerde cohortstudie werden in totaal gegevens van 108 adolescenten na Nimenrix® vaccinatie verzameld. In Tabel 3 wordt de top 5 van de meest gemelde klachten weergegeven en het percentage meldingen waarbij deze klacht gemeld werd.

Tabel 3. Top 5 meest gemelde AEFIs ontstaan binnen 4 dagen na Nimenrix vaccinatie® in de leeftijdscategorie 14 jaar gemeld in het spontane meldsysteem en in de cohortstudie.

Nimenrix®			
Spontaan (N=534)		Cohort (N=108)	
Gemelde vermoede bijwerking	% meldingen	Gemelde vermoede bijwerking	% deelnemers
Koorts¹	35,0%	Injectieplaatsreacties	50,9%
Hoofdpijn	32,6%	Sierpijn	36,1%
Injectieplaatsreacties	27,5%	Hoofdpijn	22,2%
Misselijkheid	18,2%	Verkoudheid	20,4%
Vermoeidheid	11,8%	Vermoeidheid	17,6%

3. Verandering van Nimenrix® (meningokokken ACWY) naar Menquadfi® (meningokokken ACWY) op de leeftijd van 14 maanden

Van de 78 ontvangen meldingen ontvangen in het spontane meldsysteem hadden er 41 betrekking op Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie en 37 meldingen op Menquadfi®/MMRVAXPRO® vaccinatie.

In de 41 meldingen na Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie werden 104 AEFIs gerapporteerd. De 37 meldingen na Menquadfi®/ MMRVAXPRO® vaccinatie bevatten 126 AEFIs. Een gelijkaardig bijwerkingenpatroon werd waargenomen (Tabel 4). In het RVP-cohort is bekeken of dezelfde trend rondom Menquadfi®/MMRVAXPRO® vaccinatie zichtbaar was. Op de peildatum 13-03-2024 hadden 4297 respondenten de vragenlijsten omtrent Menquadfi®/MMRVAXPRO® vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden ingevuld. In Tabel 4 staat de top 5 van meeste gemelde klachten en het percentage deelnemers waarbij deze klacht gemeld werd.

Signaleringen

Op basis van de door Lareb ontvangen meldingen zijn een aantal gemelde bijwerkingen na toediening van Nimenrix® binnen het RVP uitgewerkt tot een signalering.

Koortsconvulsies

De overgang van NeisVac-C® naar Nimenrix® heeft tot een geringe toename van het aantal koortsconvulsies in de periode 0-2 dagen na vaccinatie geleid (10). Koortsconvulsies kunnen uiteraard door koorts na een infectie komen, maar koorts na vaccinatie kan ook een convulsie uitlokken in het kwetsbare, ontwikkelende zenuwstelsel (11; 12). In de officiële productinformatie van Nimenrix® wordt koorts beschreven als mogelijke reactie na vaccinatie, maar koortsconvulsies werden niet vermeld (13).

Tabel 4. Top 5 meest gemelde AEFIs ontstaan binnen 4 dagen na vaccinatie per combinatie meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO® in de leeftijdscategorie 14 maanden gemeld in het spontane meldsysteem en in het RVP-cohort.

Nimenrix®		Menquadfi®		Cohort (N=4297)	
Spontaan (N=41)		Spontaan (N=37)		Cohort (N=4297)	
Gemelde vermoede bijwerking	Aantal (% meldingen)	Gemelde vermoede bijwerking	Aantal (% meldingen)	Gemelde vermoede bijwerking	Aantal (% deelnemers)
Koorts¹	37,0%	Koorts¹	48,6%	Koorts¹	8,0%
Lusteloosheid	17,1%	Malaise	45,9%	Injectieplaats- reacties	4,6%
Overgeven	14,6%	Misselijkheid	24,3%	Diarree	3,1%
Huilen	12,2%	Injectieplaats- reacties	21,6%	Lusteloosheid	2,7%
Injectieplaats- reacties	12,2%			Huiduitslag	2,7%
Urticaria	9,8%	Vermoeidheid	16,2%	Huilen	2,6%
Diarree		Diarree			

¹ De reactie is hier als koorts gedefinieerd wanneer de AEFI is gecodeerd als fever (zonder specificatie van temperatuur), pyrexia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ en $<40,5^{\circ}\text{C}$) of hyperpyrexia ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$), waarbij de temperatuur niet specifiek gerapporteerd hoeft te zijn. Meldingen met gerapporteerde verhoging ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en $<38,0^{\circ}\text{C}$) zijn hierbij niet meegeteld.

Lymfadenopathie

Lymfeklieren kunnen opzwellen bij een ontsteking, een infectie, auto-immuunziekte of na vaccinatie. Lareb ontving in de periode tot en met 1 mei 2019 18 meldingen van lymfadenopathie na vaccinatie met Nimenrix®. Bij vijf meldingen werden er ook andere klachten vermeld die kunnen wijzen op een co-incidentele infectie. De lokalisatie van de opgezette lymfeklieren varieerde van onder andere de oksel, het sleutelbeen, de hals en rondom het oor en de kaak. In het grootste gedeelte van de meldingen startte de lymfadenopathie binnen twee dagen (14).

Urticaria

Lareb ontving tot en met 31 mei 2019 17 meldingen van urticaria (galbulten) na vaccinatie met Nimenrix® (15). Urticaria werd uitsluitend bij de contra-indicaties vermeld in de officiële productinformatie van Nimenrix® (13).

Allergie

Lareb heeft in de periode tot en met 25 augustus 2023 twaalf meldingen ontvangen van mogelijke allergische reacties na vaccinatie met alleen Nimenrix®. Van de twaalf meldingen hadden er twee mogelijk een IgE-gemedieerde reactie. Een vertraagde reactie lijkt ook mogelijk, met urticaria, zwelling van het gezicht (lippen/ogen) en dyspneu of misselijkheid (16). Momenteel staan urticaria, uitslag en roodheid genoemd in de officiële productinformatie van Nimenrix®. Allergische en anafylactische reacties staan (nog) niet in de officiële productinformatie (13).

Beschouwing

Nadat in mei 2018 het meningokokkenvaccin NeisVac-C® werd vervangen door Nimenrix® is het aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen bij Lareb licht toegenomen. Vooral huidreacties werden relatief vaker in meldingen gerapporteerd. Ook werden er meer koortsconvulsies gerapporteerd. In de cohortstudie werd iets vaker koorts gezien in de eerste 4 dagen na Nimenrix® vaccinatie. Deze toenames

zouden mogelijk verklaard kunnen worden door een hogere reactogeniciteit van Nimenrix®. Elk vaccin kent een eigen reactogeniciteitsprofiel. Vaccins hebben een hoge reactogeniciteit wanneer ze een aanzienlijke ontsteking veroorzaken na immunisatie. Reactogene reacties kunnen injectieplaatsreacties omvatten, maar ook systemische reacties, zoals koorts, spierpijn, hoofdpijn of huiduitslag. Zowel de hoeveelheid en type antigeen en adjuvans als de vaccinsamenstelling kunnen de mate van reactogeniciteit beïnvloeden (17). Nimenrix® bevat in tegenstelling tot Neisvac-C® geen adjuvans, maar heeft een hogere totale hoeveelheid meningokokkenantigeen en tetanustoxoïd (18; 13). De verwachting dat de reactogeniciteit van een vaccin bij jonge kinderen zich minder vaak uit in injectieplaatsreacties en dat zij vatbaarder zijn voor koortsreacties wordt bevestigd in de top 5 bijwerkingen uit de cohorten van de verschillende leeftijdscategorieën (17). Op 14-jarige leeftijd zijn de reactogene reacties injectieplaatsreacties, hoofdpijn en spierpijn prominent aanwezig in de top 5 bijwerkingen. Opvallenderwijs komt koorts wel voor in de top 5 bijwerkingen van het spontane meldsysteem bij 14-jarigen. In het cohort is deze reactie niet terug te vinden bij de meest gemelde bijwerkingen. Mogelijk vormt koorts (en mogelijk bijbehorende klachten) een trigger voor het maken van een melding. Zoals verwacht komt koorts minder vaak voor bij de wat oudere kinderen en is daarom mogelijk niet te zien bij de meest gerapporteerde bijwerkingen in het 14-jarigen cohort.

Menquadfi® bevat in vergelijking tot Nimenrix® een dubbele hoeveelheid antigeen en een hogere dosis tetanustoxoïd, wat Menquadfi® mogelijk reactogener maakt (19). In de voorlopige resultaten van de RVP-monitor zien we dit niet terug. Het percentage kinderen met koorts is vergelijkbaar met de andere meningokokkenvaccins. Ook het percentage injectieplaatsreacties is vergelijkbaar over de verschillende cohorten. Het valt op dat het percentage van andere gemelde klachten na het meningokokkenvaccin binnen de RVP-monitor lager ligt dan bij eerdere cohortstudies. Een verklaring zou kunnen zijn dat binnen deze monitor de kinderen al vanaf de eerste vaccinatie op zuigelingenleeftijd gevolgd worden en ten tijde van klachten van de Menquadfi®/MMRVAXPRO® vaccinatie er geen sprake meer kan zijn van selectiebias. Een goede vergelijking in bijwerkingenpatroon na vaccinatie met Menquadfi®/MMRVAXPRO® en Nimenrix®/MMRVAXPRO® was niet mogelijk voor het spontane meldsysteem gezien de komst van een nieuw meldformulier met een vooraf gedefinieerde lijst van veel voorkomende bijwerkingen. De implementatie van deze lijst kan zowel het aantal als de aard van de gemelde bijwerkingen beïnvloed hebben.

Vaak gemelde reacties zoals malaise, misselijkheid, vermoeidheid, warmte op de injectieplaats en huiduitslag worden niet vermeld in de productinformatie van Menquadfi® voor de leeftijdscategorie 12 t/m 23 maanden, de leeftijd waarop het vaccin is opgenomen in het RVP, maar wel in de tabel bij personen van 2 jaar en ouder (19). Deze bevinding is gedeeld met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

De kracht van het spontane meldsysteem is dat een optelsom van vermoedens nieuwe kennis over bijwerkingen kan geven. Daarbij komen de klinische observaties van zorgverleners en ervaringen van patiënten op een centrale plek bij elkaar. Het spontane meldsysteem heeft ook beperkingen. Zo kunnen er op basis van meldingen geen frequenties van de gemelde AEFIs bepaald worden. Het aantal meldingen zegt niets over hoe vaak iets voorkomt, omdat enerzijds de vaccinatiegraad over de jaren heen daalt en anderzijds niet alles wordt gemeld en niet alle meldingen ook bijwerkingen zijn (20). Met behulp van de cohortstudies kunnen de frequenties van gemelde AEFI beter in kaart gebracht worden. De cohortstudies vormen daarmee een belangrijke aanvulling op het spontane meldsysteem.

Conclusie

Bijwerkingencentrum Lareb heeft de wijzigingen omtrent het meningokokkenvaccin in het RVP nauwlettend gemonitord. De wijzigingen hebben niet tot nieuwe/verontrustende bijwerkingen geleid. In 2019 hebben meldingen omtrent lymfadenopathie, koortsconvulsies en urticaria aanleiding gegeven om de associaties te delen met het CBG en het RIVM. De reacties zijn weliswaar te verwachten na vaccinatie, maar stonden nog niet expliciet vermeld in de productinformatie van Nimenrix®. De reacties zijn opgevolgd in veiligheidsrapportages, waarna ze zijn opgenomen in de productinformatie (13). Recentelijk hebben allergieklachten na vaccinatie met Nimenrix® op 14-jarige leeftijd geleid tot een signalering en deze is gedeeld met het CBG. Ook in de toekomst zal de vaccinveiligheid nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het delen van ervaringen met bijwerkingen van zowel (ouders/verzorgers van) gevaccineerden en zorgverleners via het meldsysteem of de cohortstudies zijn daarbij van cruciaal belang.

Dankbetuiging

De auteurs willen Jeanet van Kemmeren van het RIVM bedanken voor haar bijdrage aan dit artikel. Jeanet van Kemmeren heeft de resultaten van de Nimenrix® cohortstudies op de leeftijd van 14 maanden en 14 jaar geanalyseerd.

Deze studie is bekend als EMA studie onder EU PASS number: EUPAS5937. Bijwerkingencentrum Lareb mag onafhankelijk resultaten van deze studie publiceren.

Een laatste opmerking betreft de hoofdauteur Sofie Broeken. Zij werkt momenteel niet meer bij Bijwerkingencentrum Lareb, maar was nog wel werknemer bij Lareb ten tijde van schrijven van het artikel.

Literatuur

1. Pluijmaekers AJM, de Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2021-2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM. 2022. doi: 10.21945/RIVM-2022-0042
2. de Greef SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. Eerste effect van landelijke vaccinatiecampaagne tegen meningokokken-C-ziekte: snelle en sterke afname van het aantal patiënten. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2003;147:1132-5
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Meningokokkenziekte en vaccineren. [Online] 22 09 2022. [Citaat van: 20 10 2023.] <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten/meningokokken>.
4. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen meningokokken. Den Haag : sn, 2018. pp. 1-65, Advies. 2018/28.
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Meningokokken-meningitis en -sepsis. [Online] [Citaat van: 21 03 2023.] <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-meningitis-en-sepsis>.
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RVP Nieuws. [Online] 04 07 2022. [Citaat van: 20 10 2023.] <https://www.rivm.nl/nieuwsbrief?id=101500-1971-175940&pid=260251>.
7. Welcome to MedDRA. The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. [Online] 2023. [Citaat van: 04 12 2023.] [https://www.meddra.org/..](https://www.meddra.org/)
8. Council for International Organizations of Medical Sciences. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. [Online] 1999. [Citaat van: 20 10 2023.] https://cioms.ch/wpcontent/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf.
9. Bijwerkingencentrum Lareb. A non-interventional, open observational non-inferiority study in two cluster-assigned cohorts of children aged 14 months into the safety of NeisVac-C® vaccines manufactured at two different production sites and given simultaneously with measles-mumps-rubella vaccine, assessed by web-based intensive monitoring (Peuterprik). [Online] 05 03 2014. [Citaat van: 12 04 2024.] <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1494/administrative-details>
10. Bijwerkingencentrum Lareb. Meningococcal ACWY vaccine (Nimenrix®) and convulsions.[Online] 2019. [Citaat van: 25 03 2024.] <https://www.lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=38404&p=33357>
11. Bijwerkingencentrum Lareb. Koortsstuipen na vaccinatie. [Online] 05 09 2022. [Citaat van: 04 05 2023.] <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina?id=1480&naam=Koortsstuipen+na+vaccinatie>.
12. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 1;99(7):445-450. PMID: 30932454.
13. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker. Nimenrix poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Meningokokkengroepen A, C, W-135 en Y geconjugerd vaccin. [Online] 2022. [Citaat van: 20 10 2023.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_nl.pdf.
14. Bijwerkingencentrum Lareb. Meningococcal ACWY vaccine (Nimenrix®) and lymphadenopathy. [Online] 2019. [Citaat van: 25 03 2024.] <https://www.lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=38405&p=33356>
15. Bijwerkingencentrum Lareb. Meningococcal ACWY vaccine (Nimenrix®) and urticaria. [Online] 2019. [Citaat van: 25 03 2024.] <https://www.lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=38406&p=33355>
16. Bijwerkingencentrum Lareb. Allergic reactions after administration of Nimenrix®. [Online] 2023. [Citaat van: 25 03 2024.] <https://www.lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=44452&p=33563>
17. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6. PMID: 31583123; PMCID: PMC6760227.
18. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Bijsluiter: informatie voor de gebruiker, NeisVac-C, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit 0,5 ml geconjugerd meningokokkengroep C-polysaccharidevaccin (geadsorbeerd). [Online] 2021. [Citaat van: 20 10 2023.] <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h26343.pdf>.

19. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker MenQuadfi, INN-Meningococcal Group A, C, W and Y conjugate vaccine. [Online] [Citaat van: 19 02 2024.] https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_nl.pdf
20. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Zorgen om dalende vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma. [Online] 29 06 2023. [Citaat van: 25 03 2024.] <https://www.rivm.nl/nieuws/zorgen-om-dalende-vaccinatiegraad-rijksvaccinatieprogramma>. Meningokokkenvaccins veranderden tussen 2002 en 2023



Dit artikel wordt gepubliceerd onder de licentie Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)