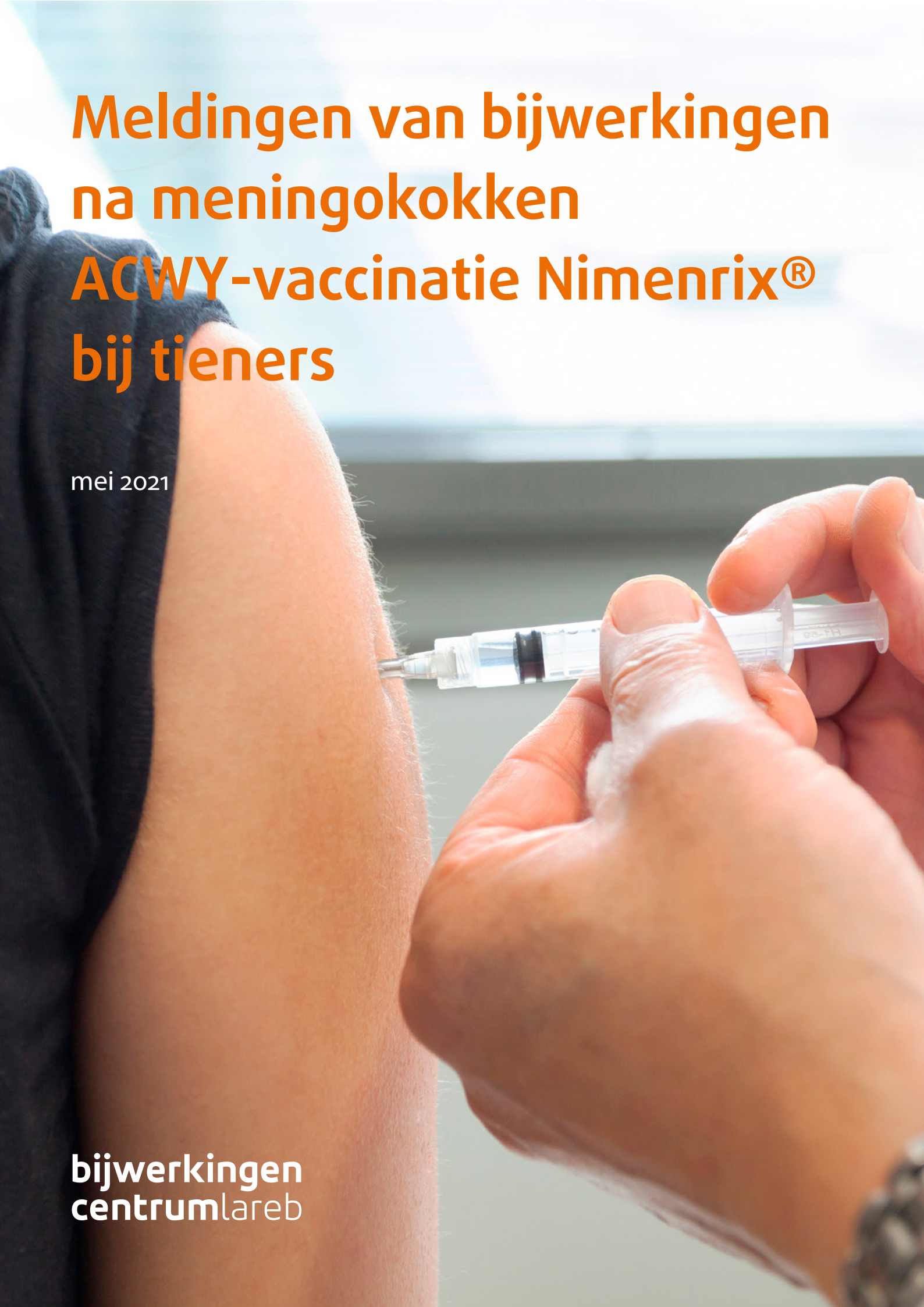


Meldingen van bijwerkingen na meningokokken ACWY-vaccinatie Nimenrix® bij tieners

mei 2021

bijwerkingen
centrumlareb



Inhoud

1 Inleiding	3
2 Gemelde bijwerkingen	6
3 Analyses en signaleringen	11
4 Beschouwing	12
5 Referenties	13
Bijlage 1	17

1 Inleiding

Meningokokkenziekte is een verzamelnaam voor ziekten die veroorzaakt worden door de meningokokkenbacterie. Deze bacterie kan onder andere leiden tot bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking. Van de meningokokkenbacterie bestaan meerdere typen. De bekendste typen zijn A, B, C, W en Y. Sinds 2015 is er een toename van het aantal mensen dat ziek is geworden door besmetting met de meningokok van het type W. In september 2017 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport besloten om in de loop van 2018 in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) alle kinderen van 14 maanden in plaats van een vaccin tegen meningokokken type C, het combinatievaccin tegen meningokokken typen A, C, W en Y aan te bieden. Omdat ook tieners een belangrijke rol spelen in het verspreiden van de bacterie en risico lopen op het krijgen van een ernstige meningokokken W infectie, hebben in 2018 en 2019 ook jongeren tussen de 14 en 18 jaar een uitnodiging gekregen voor een meningokokken ACWY-vaccinatie. Deze campagne is uitgevoerd door de GGD-en middels massavaccinaties. Het doel van deze vaccinaties is een toename van besmettingen met meningokokken type W tegen te gaan.[1-2] Sinds 2020 krijgen 14-jarigen standaard vanuit het Rijksvaccinatieprogramma de meningokokken ACWY-vaccinatie Nimenrix® aangeboden.

Meningokokken ACWY-vaccins

In Nederland zijn twee meningokokken ACWY-vaccins geregistreerd voor gebruik: Nimenrix® en Menveo®. Deze vaccins zijn goedgekeurd voor gebruik in Nederland door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Nimenrix® kan gebruikt worden bij personen van 6 weken en ouder, Menveo® bij personen vanaf 2 jaar.[3] In het Rijksvaccinatieprogramma wordt Nimenrix® gebruikt.

Wat is Nimenrix® en waarvoor wordt het gebruikt?

Nimenrix® is een vaccin dat helpt te beschermen tegen infecties die veroorzaakt worden door bacteriën genaamd *Neisseria meningitidis* types A, C, W-135 en Y. Deze bacteriën kunnen ernstige ziekten veroorzaken zoals hersenvliesontsteking (meningitis - een infectie van het vlies rondom de hersenen en het ruggenmerg) en bloedvergiftiging (sepsis - een infectie in het bloed). Deze infecties worden gemakkelijk doorgegeven van persoon tot persoon en kunnen dodelijk zijn als ze niet behandeld worden.[4]

Hoe werkt Nimenrix®?

Nimenrix® helpt het lichaam zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen de bacteriën aan te maken. Deze antilichamen beschermen tegen de ziekten. Dit vaccin zal alleen bescherming geven tegen infecties die veroorzaakt worden door de bacteriën *Neisseria meningitidis* types A, C, W-135 en Y.[4] Aangezien Nimenrix® een geïnactiveerd vaccin is en dus geen levende bacteriën bevat, kan dit vaccin zelf geen infectie veroorzaken.

Veelvoorkomende bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix®

Voordat Nimenrix® in gebruik is genomen, is het vaccin uitgebreid onderzocht. Tijdens deze onderzoeken traden onder andere koorts, vermoeidheid, flauwvallen, hoofdpijn, en zwelling, pijn en roodheid op de plaats van injectie het vaakst op als bijwerking.[4] Deze bijwerkingen na toediening van dode vaccins zoals Nimenrix® ontstaan meestal binnen 48 uur na de vaccinatie.

Veiligheidsbewaking

Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect, het opwekken van een adequate afweerreactie, ook ongewenste verschijnselen optreden. Het is belangrijk dat de veiligheid van vaccins en de bijwerkingen die na vaccinatie optreden goed bewaakt worden en dat zo nodig tijdig actie wordt ondernomen. Deze rapportage geeft een overzicht van de meldingen van vermoede bijwerkingen die door Lareb zijn ontvangen na toediening van Nimenrix® bij jongeren van 13 tot en met 18 jaar oud. De rapportage is geschreven om een eerste indruk te krijgen van de ervaringen met dit vaccin op tienerleeftijd. Het gaat om klachten die opgetreden zijn na de vaccinatie waarvan de melder een vermoeden heeft dat het een bijwerking betreft. De gemelde bijwerkingen in dit rapport 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.[5]

Werkwijze Lareb

Elke melding wordt individueel beoordeeld. Tijdens de beoordeling van de meldingen kan Bijwerkingencentrum Lareb een beroep doen op de expertise van de leden van de Klinische Advies Raad (KAR). Deze Advies Raad bestaat uit medisch specialisten werkzaam in de praktijk. Meldingen die besproken zijn met de KAR en andere opvallende meldingen worden binnen Lareb besproken. Tijdens dit overleg wordt besloten welke vermoede bijwerkingen nader geanalyseerd moeten worden. Hierbij kan het gaan om nieuwe (onbekende) bijwerkingen, een nieuw aspect van een bekende bijwerking of een toename in het aantal meldingen van bepaalde bijwerkingen. Naar aanleiding van de resultaten van een analyse kan een zogenaamde signalering tot stand komen over een bijwerking. Deze signaleringen worden gerapporteerd aan de autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma en de registratie van de vaccins die in Nederland worden gebruikt: het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Eerdere rapportage

Bijwerkingencentrum Lareb rapporteerde in juli 2019 al over alle meldingen na vaccinatie met het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® die tot en met 1 mei 2019 ontvangen zijn. [5] In deze rapportage werd onderscheid gemaakt tussen de volgende twee groepen:

- Nimenrix®-vaccinatie binnen het rijksvaccinatieprogramma: meldingen betreffen kinderen rond de leeftijd van 14 maanden;
- Nimenrix®-vaccinatie in het kader van de meningokokken inhaalcampagne onder tieners: meldingen betreffen jongeren van 13 tot en met 18 jaar oud.

Huidige rapportage

In deze rapportage worden de meldingen besproken die Lareb heeft ontvangen tot en met 31 december 2020 na toediening van het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® bij jongeren van 13 tot en met 18 jaar oud. Er bestaat enige overlap tussen de data in dit rapport en het rapport wat in juli 2019 is gepubliceerd.



2 Gemelde bijwerkingen

Bijwerkingencentrum Lareb heeft tot en met 31 december 2020 601 meldingen ontvangen van bijwerkingen na toediening van het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® bij jongeren van 13 tot en met 18 jaar oud.

Melders

596 meldingen (99,2%) zijn rechtstreeks bij Lareb gemeld en 5 meldingen (0,8%) zijn via de registratiehouders gemeld. Daarnaast zijn van de 601 meldingen 569 meldingen (94,7%) afkomstig van consumenten (patiënten, ouders en mantelzorgers) en 32 (5,3%) van zorgverleners.

Overzicht meldingen

In de 601 meldingen zijn in totaal 2.096 vermoede bijwerkingen gerapporteerd. Eén melding bevat gemiddeld 3,5 bijwerkingen. In 10 van deze meldingen werd er naast Nimenrix® ook een ander vaccin genoemd als mogelijke oorzaak voor de klachten.

In onderstaande tabel worden de vermoede bijwerkingen weergegeven die 10 keer of vaker zijn gemeld na toediening met het meningokokken ACWY-vaccin. In bijlage 1 vindt u een lijst van alle gemelde bijwerkingen.

Tabel 1 vermoede bijwerkingen na vaccinatie met Nimenrix® van 13- tot en met 18-jarigen ≥ 10 keer gemeld

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Hoofdpijn	235
Koorts	191
Pijn op de injectieplaats	129
Misselijkheid	128
Vermoeidheid	99
Ontstekingsreactie op de injectieplaats	86
Zwelling op de injectieplaats	83
Duizeligheid	69
Warmte op de injectieplaats	68
Malaise	65
Roodheid op de injectieplaats	61
Overgeven	51
Spierpijn	49
Buikpijn	35
Pijn in arm en/of been	34
Keelpijn	29
Sufheid/slaperigheid	29

Jeuk op de injectieplaats	26
Flauwvallen	25
Zwelling van lymfeklieren	25
Verhoging van lichaamstemperatuur	23
Nekpijn	22
Skeletspierstijfheid	22
Bleekheid	19
Koude rillingen	18
Bijna flauwvallen	18
Diarree	17
Griepachtige klachten	16
Gewrichtspijn	13
Verminderde eetlust	12
Urticaria (galbulten/netelroos)	11
Verkoudheid	11
Overmatig zweten	10
Huiduitslag	10
Het koud hebben	10
Benaauwdheid	10

Ernstige meldingen

Van de 601 meldingen waren in 15 meldingen (2,5%) de vermoede bijwerkingen geduid als 'ernstig' volgens de criteria van de Council for International Organizations of medical Sciences (CIOMS).[6] Tabel 2 toont op basis van welke criteria de meldingen geduid zijn als ernstig. Het grootste gedeelte van deze meldingen was ernstig als gevolg van (verlenging van) ziekenhuisopname. In een melding die als ernstig is geduid, kunnen meerdere vermoede bijwerkingen gemeld zijn. De ernst wordt aangegeven op het niveau van de melding. Een melding kan dus zowel een ernstige als een niet ernstige bijwerking bevatten, die zijn opgetreden bij dezelfde persoon. Ook kan een melding voldoen aan meerdere CIOMS-criteria, bijvoorbeeld een ziekenhuisopname en een levensbedreigende situatie.

Tabel 2 Criteria voor ernst in meldingen

CIOMS-criterium	Aantal meldingen*
Overlijden	0
Levensbedreigende situatie	0
(Verlenging van) ziekenhuisopname	12
Invaliditeit/blijvende arbeidsongeschiktheid	1
Overige ernstige aandoeningen of klachten	5

*Meldingen kunnen voldoen aan meerdere criteria

Hieronder worden de 15 ernstige meldingen kort beschreven en toegelicht.

Diabetes mellitus type 1 (suikerziekte)

Lareb ontving twee meldingen van diabetes mellitus type 1 als vermoede bijwerking na vaccinatie. In beide meldingen maakten de klachten ziekenhuisopname noodzakelijk. De klachten ontstonden 2,5 en 4 weken na vaccinatie.

Diabetes mellitus type 1 is geen bekende bijwerking van het meningokokken ACWY-vaccin. [4] Er is veel onderzoek gedaan naar het verband tussen kindervaccinaties en het ontstaan van diabetes type 1, maar er is geen oorzakelijk verband gevonden.[8-15] Diabetes mellitus type 1 kan op alle leeftijden ontstaan, maar ontstaat meestal op jongere leeftijd.[16]

Epileptische aanval

Lareb ontving enkele meldingen van epileptische aanvallen. In twee meldingen werd aangegeven dat de aanvallen hadden geleid tot (verlenging van) ziekenhuisopname. Eén tiener kreeg op de dag van vaccinatie last van meerdere epileptische aanvallen en herstelde binnen enkele dagen. De tweede tiener kreeg last van trillen en staren na vaccinatie, en 3 tot 4 weken na vaccinatie een eerste epileptische aanval. Hierna volgden meerdere aanvallen waarvoor verder onderzoek is ingezet.

Eerder onderzoek toont aan dat er geen verband is gevonden tussen epilepsie en vaccinaties. Vaccinaties kunnen wel een epileptische aanval uitlokken bij mensen die hiervoor gevoelig zijn. In enkele gevallen kan een epileptische aanval na vaccinatie wijzen op een nog niet eerder tot uiting gekomen onderliggende epileptische aandoening.[17-25]

Petechiën (puntbloedingen)

Lareb ontving een melding van een tiener die 1 tot 2 dagen na vaccinatie last kreeg van keel- en buikklachten, hoofdpijn, koorts en petechiën in het gezicht. De tiener werd opgenomen in het ziekenhuis voor observatie. Bloedonderzoek toonde geen bijzonderheden aan. De klachten hielden 6 dagen aan.

De officiële productinformatie van Nimenrix® vermeldt braken, koorts en hoofdpijn als bekende bijwerkingen. De overige klachten worden niet beschreven.[4] De tijd tussen vaccinatie en het ontstaan van de klachten passen bij het verwachte beloop van klachten na toediening van een geïnactiveerd vaccin. Andere oorzaken kunnen echter niet uitgesloten worden.

Syncope (flauwvallen)

Lareb ontving meerdere meldingen van syncope na vaccinatie. Eén van deze meldingen werd als ernstig beschouwd, omdat de tiener bij het flauwvallen op het hoofd terecht was gekomen en opgenomen werd in het ziekenhuis voor observatie.

Flauwvallen is een bekende bijwerking na vaccinatie. De officiële productinformatie van Nimenrix® vermeldt [4]: “Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande versterking van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.”

Meningitis/encefalopathie (hersenvliesontsteking/verminderd functioneren van de hersenen)

Lareb ontving twee meldingen van meningitis (hersenvliesontsteking) na vaccinatie. In beide gevallen werd de tiener opgenomen in het ziekenhuis. In één melding bleek sprake te zijn van een meningitis, waarvoor geen verwekker werd gevonden. In de tweede melding werd een virale meningitis vermoed. Deze tiener had voor vaccinatie last van buikgriepachtige klachten.

Ook ontving Lareb een melding van encefalopathie (verminderd functioneren van de hersenen). Enkele dagen na vaccinatie kreeg de tiener verhoging, hoofdpijn, motorisch onrust en er was geen contact met de tiener te maken. Dit werd geduid als encefalopathie. De tiener werd opgenomen in het ziekenhuis. Er werd geen verklaring voor de klachten gevonden.

Meningitis en encefalopathie zijn geen bekende bijwerkingen van het meningokokken ACWY-vaccin. Het vaccin biedt bescherming tegen de meningokokken stammen A, C, W en Y. Het vaccin biedt geen bescherming tegen andere bacteriën en virussen die meningitis of encefalopathie kunnen veroorzaken.[4]

Herseninfarct en -bloeding

Lareb ontving een melding van een herseninfarct 5 weken na vaccinatie. De tiener werd opgenomen in het ziekenhuis. Er werd geen oorzaak gevonden. Ook werd er een melding gedaan van een hersenbloeding. De tiener had 1 dag na vaccinatie hoofdpijn; enkele dagen na vaccinatie werd een hersenbloeding vastgesteld. De tiener werd opgenomen in het ziekenhuis. Nader onderzoek toonde geen oorzaak aan.

Zowel een herseninfarct als -bloeding is geen bekende bijwerking van het meningokokken ACWY-vaccin.[4] Beide aandoeningen zijn zeer zeldzaam op jonge leeftijd.

Guillain-Barré Syndroom

Lareb ontving één melding van Guillain-Barré Syndroom (GBS). De tiener werd 15 dagen na vaccinatie opgenomen in het ziekenhuis. In de dagen daarvoor was er sprake van gevoelsstoornissen en spierzwakte. De tiener had voorafgaand aan de klachten last van een bovenste luchtweginfectie. De melder heeft de klacht geduid als ernstig op basis van het CIOMS-criterium 'overige ernstige aandoeningen of klachten'.

In het verleden zijn verschillende vaccins in verband gebracht met een hoger risico op GBS, waaronder het meningokokkenvaccin.[26-30] In nieuw onderzoek kon er echter geen verband worden aangetoond.[26, 31-32] GBS wordt vaak veroorzaakt door een eerdere infectie. In de meeste gevallen gaat het om een maagdarminfectie of een bovenste luchtweginfectie.[28, 33-36]

Multiple sclerosis

Lareb ontving één melding van relapsing-remitting multiple sclerosis. De tiener kreeg 10 weken na de meningokokken ACWY-vaccinatie oogklachten. Na eerdere HPV-vaccinatie enkele jaren daarvoor ervaarde de tiener ook tijdelijke oogklachten. Vijf maanden na de meningokokken ACWY-vaccinatie werd de diagnose multiple sclerose (MS) gesteld. De melder heeft de klacht geduid als ernstig op basis van het CIOMS-criterium 'overige ernstige aandoeningen of klachten'.

Hoewel het nog onduidelijk is hoe MS precies ontstaat, werd in verschillende onderzoeken geen relatie gevonden tussen vaccinaties en MS.[37-42] Er zijn ook geen aanwijzingen dat geïnactiveerde vaccins bestaande klachten van MS uitlokken of verergeren.[38, 43-47]

Facialisparese (aangezichtsverlamming)

Lareb ontving twee meldingen van facialisparese. In beide meldingen was de klacht geduid als ernstig op basis van het CIOMS-criterium 'overige ernstige aandoeningen of klachten'. In één melding kreeg de tiener kort na vaccinatie last van het linkeroor en ontwikkelde na 4 dagen een facialisparese. In de tweede melding was er sprake van een rechtszijdige facialisparese die 2 dagen na vaccinatie ontstond. De tiener had op het moment van vaccinatie last van een verkoudheid.

Een acute facialisparese is een zeldzame bijwerking van bepaalde vaccins, maar er is nog geen verband gevonden met het meningokokken ACWY-vaccin.[4] Bij 70% van de acuut ontstane perifere facialisparenese gaat het om een Bellse parese. Bekende risicofactoren voor Bellse parese zijn onder andere diabetes, een verzwakt immuunsysteem, zwangerschap, middenoorontstekingen en virusinfecties.[48]

3 Analyses en signaleringen

Naar aanleiding van de meldingen die gedaan zijn na vaccinatie met het meningokokken ACWY-vaccin zijn nadere analyses door Lareb uitgevoerd. In de analyses worden alle ontvangen meldingen meegenomen, ongeacht de leeftijd van de patiënt in kwestie.

In de eerder gepubliceerde rapportage van Bijwerkingencentrum Lareb [5] werden al enkele analyses beschreven. Lareb heeft toen analyses gedaan naar urticaria, lymfadenopathie, trombocytopenie, petechiën, Henoch-Schönlein purpura, koortsstuipen en nekpijn. De meldingen van lymfadenopathie, koortsstuipen en urticaria hebben geleid tot een signalering. Deze zijn besproken met het RIVM en het CBG.

In de periode van 1 mei 2019 tot en met 31 december 2020 werd nog één aanvullende analyse gedaan naar meningisme. Meningisme is de term die gebruikt wordt voor symptomen die wijzen op prikkeling van de hersenvliezen zonder dat sprake is van een ontsteking van de hersenvliezen of afwijkingen van de hersenvloeistof. Meningisme uit zich in onder andere keelpijn, nekpijn, nekstijfheid en fotofobie. In de officiële productinformatie van Nimenrix® worden zowel meningisme als nekpijn, nekstijfheid of fotofobie niet beschreven. Hoofdpijn wordt daarentegen wel beschreven als zeer vaak voorkomende bijwerking. De analyse van de meldingen heeft op dit moment onvoldoende aanleiding gegeven voor een signalering over meningisme in relatie tot vaccinatie met Nimenrix®.



4 Beschouwing

Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot en met 31 december 2020 601 meldingen van vermoede bijwerkingen na vaccinatie van 13- tot en met 18-jarigen met het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix®. In deze meldingen werden in totaal 2.096 vermoede bijwerkingen gemeld. Hoofdpijn, koorts, pijn op de injectieplaats, misselijkheid en vermoeidheid zijn het vaakst gemeld. De aard van de meeste gemelde bijwerkingen sluit aan bij wat men verwacht na toediening van een geïnactiveerd vaccin. De meeste hiervan staan ook vermeld in de bijsluiters. Het aantal meldingen zegt echter niets over de kans op het optreden of krijgen van een bijwerking, of over hoe vaak een bijwerking optreedt.

Eerder publiceerde Lareb al een overzicht van alle ontvangen meldingen na toediening van het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® tot en met 1 mei 2019. In dit rapport werden zowel de meldingen over peuters in het Rijksvaccinatieprogramma als de meldingen over tieners in het kader van de inhaalcampagne bekeken. De bevindingen bij de tieners toentertijd (op basis van 315 meldingen) komen overeen met de huidige bevindingen (op basis van 601 meldingen).

In het eerdere rapport werd beschreven dat Lareb nadere analyses heeft gedaan naar urticaria, lymfadenopathie, trombocytopenie, petechiën, Henoch-Schönlein purpura, koortsstuipen en nekpijn. In de periode tussen 1 mei 2019 en 31 december 2020 is nog een nadere analyse gedaan naar meningisme. De meldingen van lymfadenopathie, koortsstuipen en urticaria hebben geleid tot signaleringen die met het RIVM en het CBG besproken zijn. Deze associaties worden de komende tijd opgevolgd in de veiligheidsrapportages.

Op basis van de door Lareb ontvangen meldingen is er geen aanleiding geweest om andere signaleringen uit te brengen in het kader van vaccinveiligheid. Bijwerkingencentrum Lareb blijft alle meldingen die gedaan worden naar aanleiding van vaccinatie met Nimenrix® nauwlettend in de gaten houden.

5 Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Addendum: MenACWY-vaccinatie voor peuters en tieners in 2018. (versie datum: 08-2018, datum van raadplegen: 03-2021). <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/sites/default/files/2018-08/Addendum%2019.pdf>
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meningokokken ACWY-vaccinatie Factsheet. (versiedatum: 11-09-2018, datum van raadplegen: 03-2021). <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-acwy-vaccinatie>
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meningokokken ACWY-vaccinatie. (versiedatum: 12-02-2020, datum van raadplegen: 03-2021). <https://www.rivm.nl/meningokokken/meningokokken-acwy-vaccinatie>
4. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker. Nimenrix poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit; Meningokokkengroep A, C, W-135 en Y conjugaatvaccin. (versiedatum: 04-03-2021, datum van raadplegen: 08-03-2021). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_en.pdf
5. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen meningokokken ACWY-vaccinatie Nimenrix®. (versie datum: 07-2019, datum van raadplegen: 03-2021). <https://www.lareb.nl/media/txpjz1j/lareb-rapport-meningokokken-jun19-03.pdf>
6. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Adverse events following immunization (AEFI). (versiedatum: 2021, datum van raadplegen: 03-2021). https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/
7. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. (versiedatum: 1999, datum van raadplegen: 03-2021). <https://cioms.ch/publications/product/reporting-adverse-drug-reactions-definitions-of-terms-and-criteria-for-their-use/>
8. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020-03-01;8(3):226-238
9. Beyerlein A, et al. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine.* 2017-03-27;35(14):1735-1741
10. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2016-02-01;59(2):237-43
11. Rousseau MC, El-Zein M, Conus F. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccination in Infancy and Risk of Childhood Diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016-03-01;30(2):141-8

12. Huang J, et al. The Impact of Hepatitis B Vaccination Status on the Risk of Diabetes, Implicating Diabetes Risk Reduction by Successful Vaccination. *PLoS one*. 2015-10-28;10(10):e0139730
13. Willame C, et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother*. 2016-11-01;12(11):2862-2871
14. Klein NP, et al. Long term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. *Vaccine*. 2019-03-28;37(14):1938-1944
15. Hemming-Harlo M, Lähdeaho ML, Mäki M. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2019-05-01;38(5):539-541
16. Nielen, M., Poos, R., Korevaar, J. Diabetes mellitus in Nederland. Prevalentie en incidentie: heden, verleden en toekomst. Utrecht: Nivel, 2020.
17. Schieving JH, Stroink H. Koortsstuijp [Internet]. 2019. Geraadpleegd op 2 december 2020. Beschikbaar via: <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/koortsstuijp.php>
18. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opin Neurol*. 2007-04-01;20(2):181-7
19. Kerstenetzky L, Gidal B. Pediatric seizures and vaccines. *J Am Pharm Assoc*. 2015-07-01;55(4):457-8, 460
20. Top KA, et al. Adverse Events Following Immunization Among Children With Epilepsy: A Self-Controlled Case Series. *Pediatr Infect Dis J*. 2020-05-01;39(5):454-459
21. Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia*. 2011-05-01;52 Suppl 3:23-5
22. Hilgersom W.J.A, van Boekel A.A.W, Rümke H.C. Aanvallen na vaccinatie van zuigelingen en peuters *Tijdschrift Jeugdgezondheidszorg*. 2017-01-16;2017(49):2-7
23. Epilepsiefonds. Epilepsie en inenting bij kinderen [Online folder]. 2014. Geraadpleegd op 2 december 2020. Beschikbaar via <https://www.epilepsie.nl/>
24. Schieving JH. Dravet [Internet]. 2020. Geraadpleegd op 2 december 2020. Beschikbaar via: <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/dravet.php>
25. Schieving JH. Epilepsie [Internet] 2019. Geraadpleegd op 2 december 2020. Beschikbaar via: <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/watisepilepsie.php>
26. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine*. 2019-09-03;37(37):5544-5550

27. Souayah N, et al. Analysis of data from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (1990-2009) on Guillain-Barre syndrome after hepatitis vaccination in the USA. *J Clin Neurosci*. 2012-08-01;19(8):1089-92
28. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immuno*. 2016-11-01;12(11):1175-1189
29. Miranda S, Chaignot C, Collin C. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine*. 2017-08-24;35(36):4761-4768
30. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf*. 2009-01-01;32(4):309-23
31. Salmon DA, Halsey NA. Editorial commentary: Guillain-Barré syndrome and vaccinations. *Clin Infect Dis*. 2013-07-01;57(2):205-7
32. Baxter R, et al. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis*. 2013-07-01;57(2):197-204
33. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.
34. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(4):363-70.
35. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
36. Schieving JH. Guillain-Barre syndroom [Internet]. 2019. Geraadpleegd op 24 november 2020. Beschikbaar via <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/zenuw/guillain.php>.
37. Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019-08-27;93(9):e908-e916
38. Farez MF, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019-09-24;93(13):584-594
39. Wormsbecker AE, Johnson C, Bourns L. Demonstration of background rates of three conditions of interest for vaccine safety surveillance. *PLoS one*. 2019-01-15;14(1):e0210833
40. Abbasi M, et al. Multiple sclerosis and environmental risk factors: a case-control study in Iran. *Neurol Sci*. 2017-11-01;38(11):1941-1951

41. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M. Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective. *Vaccines*. 2020-01-28;8(1)
42. Langer-Gould A, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA neurology*. 2014-12-01;71(12):1506-13
43. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis France4MS the Société francophone de la scl rose en plaques SFSEP. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2019-06-01;175(6):341-357
44. Metze C, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther*. 2019-02-01;25(2):245-254
45. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012-01-24;8(3):143-51
46. Olberg HK, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol*. 2018-03-01;25(3):527-534
47. Auriel E, Gadoth A, Regev K. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance. *J Neurol Sci*. 2012-03-15;314(1-2):102-3
48. B. Rath, T. Linder, D. Cornblath, M. Hudson, R. Fernandopulle, K. Hartmann, et al. All that palsies is not Bell's -the need to define Bell's palsy as an adverse event following immunization. *Vaccine*, 26 (1) (2007), pp. 1-14

Bijlage 1

Gemelde vermoede bijwerkingen na toediening van het meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix® bij jongeren van 13 tot en met 18 jaar (tot en met 31 december 2020)

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Headache	235
Pyrexia	191
Injection site pain	129
Nausea	128
Fatigue	99
Injection site inflammation	86
Injection site swelling	83
Dizziness	69
Injection site warmth	68
Malaise	65
Injection site erythema	61
Vomiting	51
Myalgia	49
Abdominal pain	35
Pain in extremity ¹	34
Oropharyngeal pain	29
Somnolence	29
Injection site pruritus	26
Syncope	25
Lymphadenopathy	25
Body temperature increased	23
Neck pain	22
Musculoskeletal stiffness	22
Pallor	19
Chills	18
Presyncope	18
Diarrhoea	17
Influenza like illness	16
Arthralgia	13
Decreased appetite	12
Urticaria	11
Nasopharyngitis	11

1 Betreft pijn in arm en/of been

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Hyperhidrosis	10
Rash	10
Feeling cold	10
Dyspnoea	10
Pruritus	9
Listless	9
Axillary pain	9
Tremor	8
Ear pain	8
Asthenia	8
Extensive swelling of vaccinated limb	7
Pain	7
Cough	7
Paraesthesia	7
Rash macular	6
Palpitations	6
Limb discomfort	6
Erythema	5
Epistaxis	5
Hypoaesthesia	5
Injection site discomfort	5
Rash pruritic	5
Chest pain	4
Visual impairment	4
Eye pain	4
Migraine	4
Petechiae	4
Muscular weakness	4
Insomnia	4
Photophobia	3
Swelling face	3
Rash papular	3
Feeling of body temperature change	3
Vision blurred	3
Confusional state	3
Poor quality sleep	3
Crying	3
Seizure	3

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Abdominal discomfort	3
Back pain	3
Axillary mass	3
Feeling abnormal	3
Muscle spasms	3
Feeling hot	3
Restlessness	2
Oropharyngeal discomfort	2
Tinnitus	2
Hyperventilation	2
Hallucination	2
Injected limb mobility decreased	2
Eye disorder	2
Injection site haematoma	2
Type 1 diabetes mellitus	2
Injection site paraesthesia	2
Peripheral swelling	2
Body temperature decreased	2
Respiration abnormal	2
Lip swelling	2
Skin discolouration	2
Disturbance in attention	2
Agitation	2
Musculoskeletal discomfort	2
Facial paresis	2
Dry mouth	2
Dry throat	2
Hot flush	2
Rhinitis	1
Generalised tonic-clonic seizure	1
Thirst	1
Decreased immune responsiveness	1
Rash erythematous	1
Yellow skin	1
Injection site mass	1
Depressed level of consciousness	1
Urinary incontinence	1
Jaundice	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Cerebral infarction	1
Jaw disorder	1
Rash vesicular	1
Juvenile idiopathic arthritis	1
Sensory disturbance	1
Depressed mood	1
Alopecia areata	1
Lip discolouration	1
Tongue eruption	1
Flushing	1
Vaccination site swelling	1
Diabetes mellitus	1
Hallucination, visual	1
Livedo reticularis	1
Aphthous ulcer	1
Diaphragmalgia	1
Hangover	1
Macule	1
Hypersensitivity	1
Guillain-Barre syndrome	1
Seasonal allergy	1
Meningitis bacterial	1
Akathisia	1
Meningitis viral	1
Staring	1
Metrorrhagia	1
Heart rate decreased	1
Hypotonia	1
Thyroid function test abnormal	1
Muscle discomfort	1
Hypoacusis	1
Haematoma	1
Vaccination site erythema	1
Bone pain	1
Henoch-Schonlein purpura	1
Musculoskeletal chest pain	1
Cyanosis	1
Incorrect route of product administration	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Epilepsy	1
Dizziness postural	1
Psychomotor skills impaired	1
Blepharitis	1
Chest discomfort	1
Myositis	1
Exercise tolerance decreased	1
Hyperpyrexia	1
Asthma	1
Anger	1
Relapsing-remitting multiple sclerosis	1
Weight decreased	1
Injection site haemorrhage	1
Nervousness	1
Rhinorrhoea	1
Neuralgia	1
Head discomfort	1
Ocular discomfort	1
Sick relative	1
Oedema peripheral	1
Slow speech	1
Oral disorder	1
Speech disorder	1
Injection site bruising	1
Suicidal ideation	1
Cluster headache	1
Swollen tongue	1
Dyspnoea exertional	1
Taste disorder	1
Ear discomfort	1
Throat irritation	1
Pain in jaw	1
Injection site papule	1
Painful respiration	1
Cold sweat	1
Ear disorder	1
Unresponsive to stimuli	1
Cerebral haemorrhage	1

Gemelde vermoede bijwerking	Aantal keer gemeld
Choking sensation	1
Emotional disorder	1
Vaccination site pruritus	1
Gait disturbance	1
Viral labyrinthitis	1
Encephalopathy	1
Herpes zoster	1
Pharyngeal swelling	1
Pharyngitis	1
Bradyphrenia	1
Dysgeusia	1
Irritable bowel syndrome	1
Eindtotaal	2.096





bijwerkingen
centrumlareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 97 00

Fax 073 642 61 36

info@lareb.nl

www.lareb.nl