

## **Overzicht gerapporteerde AEFIs na toediening NeisVac-C® vergeleken met Nimenrix® op peuterleeftijd**

Binnen het rijksvaccinatieprogramma (RVP) krijgen kinderen op peuterleeftijd een vaccin tegen meningokokken en een vaccin tegen bof, mazelen en rubella (MMRVAXPRO®). Deze vaccins worden meestal simultaan in verschillende ledematen toegediend. Op 1 mei 2018 werd het meningokokkenvaccin NeisVac-C® vervangen door Nimenrix® [1]. Nimenrix® beschermt tegen meningokokkeninfecties type A, C, W en Y. NeisVac-C® beschermt alleen tegen meningokokkeninfectie type C.

Bijwerkingencentrum Lareb bewaakt de veiligheid van vaccins in het RVP continu door middel van spontane meldingen van bijwerkingen. Na een vaccinwijziging in het RVP monitort Bijwerkingencentrum Lareb of deze wijziging leidt tot veranderingen in het meldpatroon van vermoede bijwerkingen. In de volgende analyse zijn de spontane meldingen vergeleken van NeisVac-C® en Nimenrix®.

### **Analyse vragen**

Voor deze analyse zijn alle meldingen van de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® systematisch vergeleken met de spontane meldingen van de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® op peuterleeftijd. Deze analyse is uitgevoerd aan de hand van de volgende vragen:

- 1a Zijn er veranderingen in de reporting rate van spontane meldingen na toediening van de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® in vergelijking met de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO®?
- 1b Zijn er veranderingen in de reporting rate van serious spontane meldingen na toediening van de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® in vergelijking met de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO®?
- 2 Zijn er veranderingen in het patroon van gemelde Adverse Events Following Immunisation (AEFIs) na toediening van de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® in vergelijking met de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO®?

### **Meldingen**

In deze analyse zijn de RVP-meldingen na toediening van NeisVac-C®/MMRVAXPRO® van kinderen geboren in de periode 1-8-2015 t/m 28-2-2017 (NeisVac-C® cohort) vergeleken met de RVP-meldingen na toediening van Nimenrix®/MMRVAXPRO® van kinderen geboren in de periode 1-3-2017 t/m 30-9-2018 (Nimenrix® cohort). In deze vergelijking zijn uitsluitend meldingen geïnccludeerd van kinderen die op moment van vaccineren tussen 12-18 maanden oud waren en aantoonbaar gelijktijdig zijn gevaccineerd met MMRVAXPRO® en waarvan de gegevens zijn vastgelegd in Praeventis (RVP-vaccinatieregister van het RIVM).

In de eerste helft van 2018 was er onrust omtrent de toename van het aantal Meningokokken-W infecties in Nederland. In deze periode hebben een aantal ouders hun kinderen op eigen initiatief buiten het RVP om laten vaccineren via de huisarts met meningokokken ACWY vaccin (Nimenrix® of Menveo®). Meestal betrof dit een extra vaccinatie bij iets oudere kinderen, die al eerder gevaccineerd waren met NeisVac-C® via het RVP. Spontane meldingen van deze kinderen zijn in deze vergelijking buiten beschouwing gelaten.

Media-aandacht voor Meningokokken-W infecties in de periode voorafgaande aan vervanging van NeisVac-C® vaccin door Nimenrix® kan ook van invloed zijn geweest op het meldgedrag van bijwerkingen. Om deze reden is het meldgedrag over de periode oktober 2016 – december 2019 bestudeerd.

In totaal ontving Bijwerkingencentrum Lareb 687 spontane meldingen na toediening van een meningokokkenvaccin op de leeftijd van 12-18 maanden van kinderen geboren in de periode 1-8-2015 t/m 30-9-2018. In 17 meldingen is aangegeven dat er niet gelijktijdig MMRVAXPRO® is toegediend. In deze meldingen werd het meningokokkenvaccin als single vaccin toegediend of in combinatie met een

ander RVP-vaccin (DKT-IPV-Hib-hep-B vaccin of pneumokokkenvaccin). Van 2 meldingen is het onduidelijk of er gelijktijdig ook MMRVAXPRO is toegediend, omdat er geen toestemming is verleend voor verificatie in Praeventis. Deze 19 meldingen (NeisVac-C® 4x; Nimenrix® 15x) zijn in de verdere analyse buiten beschouwing gelaten. De analyse is uitgevoerd op 668 meldingen.

### Dataverzameling

Van de geselecteerde meldingen werd de volgende informatie verzameld in de Lareb database: vaccinatiedatum; brand name van het meningokokkenvaccin; MMRVAXPRO-vaccinatie ja/nee; geboortedatum; geslacht; gerapporteerde AEFI op lower level term (LLT) en default system organ class (SOC)); latentietijd; outcome; duur klachten; mate van seriousness.

Bij het RIVM werd informatie opgevraagd over het totaal aantal gevaccineerde kinderen geboren in de periode 1-8-2015 t/m 30-9-2018, die op de leeftijd van 12-18 maanden zijn gevaccineerd met een meningokokkenvaccin in combinatie met MMRVAXPRO uitgesplitst naar type meningokokkenvaccin en vaccinatiemaand. Op basis van deze informatie werden reporting rates en rate ratios bepaald.

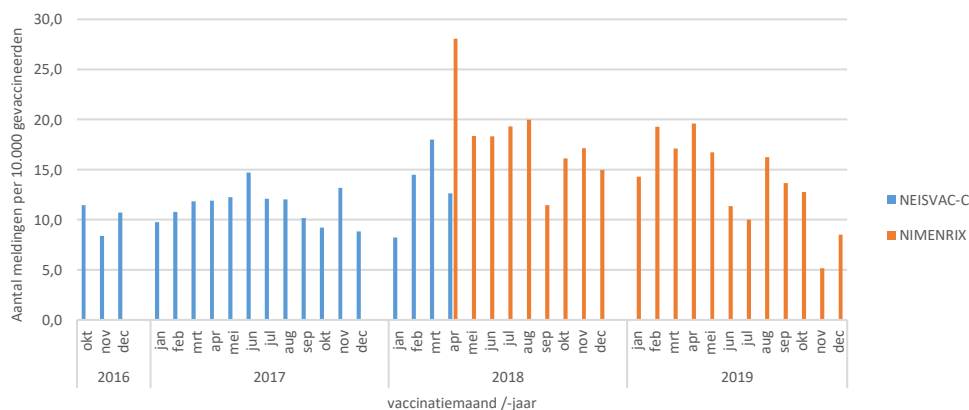
### Resultaten

#### Aantal meldingen

Van deze 668 meldingen zijn 276 meldingen afkomstig uit het NeisVac-C® cohort en 392 meldingen uit het Nimenrix® cohort.

Volgens het RIVM zijn in de periode 1-8-2015 t/m 30-9-2018 236.130 kinderen gevaccineerd met de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® en 256.005 kinderen met de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® (bijlage 1). De reporting rate in het NeisVac-C cohort is 11,69 per 10.000 gevaccineerde kinderen (95% CI 10,35 – 13,15) en in het Nimenrix-cohort 15,31 per 10.000 gevaccineerde kinderen (95% CI 13,83 – 16,91). Rate Ratio: 1,31 (95% CI 1,12 – 1,53).

Om na te gaan of het een kortdurende toename van het aantal meldingen betreft door eventuele onrust bij de overgang op een nieuw vaccin in het RVP, is het aantal meldingen in de tijd onderzocht. Figuur 1 geeft een overzicht van de reporting rate per vaccinatiemaand. Over de volledige periode is er enige variatie in de reporting rate. Sinds de invoering van Nimenrix® is de reporting rate toegenomen. Opvallend is de piek in de reporting rate in het Nimenrix-cohort van april 2018, de maand voorafgaande aan de formele overgang. Mogelijk is deze te verklaren uit het gering aantal gevaccineerde kinderen met Nimenrix® (3202 kinderen; reporting rate 28,06; 95%CI 12,83-53,27) in vergelijking met de maandelijks blootgestelde kinderen aan een meningokokkenvaccin in de meeste andere maanden (12.500 – 14.500 kinderen). Ook in december 2019 is het aantal gevaccineerde kinderen gering (4706 kinderen). Bijlage 2 geeft een volledig overzicht van het aantal gevaccineerden en meldingen per maand en de reporting rate met 95% CI interval.



*Figuur 1* Overzicht van het aantal meldingen per 10.000 gevaccineerden uitgesplitst naar vaccinatiemaand.

Van deze 668 meldingen bevatten 46 meldingen (23 NeisVacC®- en 23 Nimenrix®-meldingen) één of meerdere AEFIs die volgens de Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS) geclassificeerd zijn als serious (6,9%). De reporting rate van serious meldingen bij NeisVac-C is 0,97 per 10.000 gevaccineerden en bij Nimenrix 0,90 per 10.000 gevaccineerden. Zie tabel 1. Rate Ratio: 0,92 (95% CI 0,49 – 1,72).

Tabel 1 Aantal spontane meldingen na toediening van een meningokokkenvaccin op de leeftijd van 12-18 maanden van kinderen geboren in de periode 1-8-2015 t/m 30-9-2018, uitgesplitst naar serious en non-serious en naar geslacht. Tussen haakjes de reporting rate per 10.000 gevaccineerden.

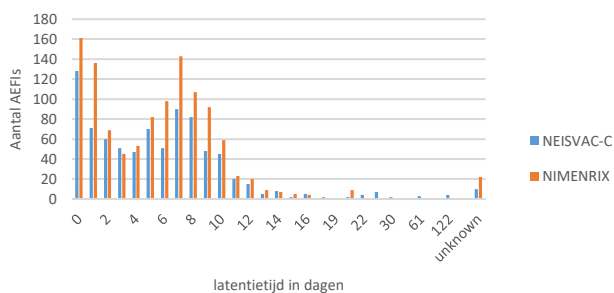
Brandname	non-serious			serious			Totaal
	Female	Male	totaal	Female	Male	totaal	
NeisVac-C®	123	130	253 (10,7)	9	14	23 (1,0)	276 (11,7)
Nimenrix®	167	202	369 (14,4)	10	13	23 (0,9)	392 (15,3)
<b>Totaal</b>	<b>290</b>	<b>332</b>	<b>621 (12,6)</b>	<b>19</b>	<b>27</b>	<b>46 (0,9)</b>	<b>668 (13,6)</b>

De absolute stijging van het aantal Nimenrix-meldingen wordt met name veroorzaakt door de stijging van het aantal non-serious meldingen, voornamelijk bij jongens. Zie tabel 1.

### Gerapporteerde AEFIs

In de literatuur worden mogelijke bijwerking na vaccinatie aangeduid met de term Adverse Event Following Immunisation (AEFI). Een melding kan meerdere AEFIs bevatten. De 276 meldingen in het NeisVac-C cohort bevatten in totaal 834 AEFIs (3,0 AEFIs per melding). De 392 meldingen in het Nimenrix cohort bevatten 1149 AEFIs (2,9 AEFIs per melding).

Wanneer 2 vaccins simultaan worden toegediend dan kunnen systemische bijwerkingen door beide vaccins worden veroorzaakt. Zowel NeisVac-C® als Nimenrix® zijn geïnactiveerde vaccins. Bijwerkingen ten gevolge van een geïnactiveerde vaccin verschijnen meestal binnen 24 tot 48 uur na de vaccinatie. MMRVAXPRO® is een levend verzwakt vaccin. Bijwerkingen ten gevolge van dit vaccin verschijnen meestal 5-12 dagen na de vaccinatie. Op basis van de latentietijd kunnen systemische bijwerkingen van de meningokokkenvaccins onderscheiden worden van MMRVAXPRO®.



Figuur 2 Latentietijd in dagen van gemelde AEFIs per combinatie meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO.

Na vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is het aantal AEFIs in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie toegenomen. Opvallend is dat er ook een stijging is in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie, de periode waarin de meeste AEFIs aan MMRVAXPRO® worden toegeschreven. Een deel van de gerapporteerde AEFIs ontstaan in de periode 3 t/m 4 dagen na de vaccinatie. Vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® leidt niet tot een toename of afname van het aantal AEFIs in deze periode.

Om eventuele veranderingen in AEFI-patroon nader te onderzoeken, zijn ook de latentietijden van veel voorkomende AEFIs nader onderzocht middels subanalyses.

### *AEFIs serious meldingen*

Serious meldingen kunnen naast serious AEFIs ook non-serious AEFIs bevatten. De 23 serious meldingen in het NeisVac-C cohort bevatten in totaal 45 serious AEFIs (2,0 serious AEFI per melding) en 11 non-serious AEFIs. De 23 serious meldingen in het Nimenrix-cohort bevatten in totaal 47 serious AEFIs (2,0 serious AEFI per melding) en 14 non-serious AEFIs.

Bijlage 3 geeft een overzicht van alle serious en non-serious AEFIs van de serious meldingen per vaccin. Veel serious meldingen zijn koorts gerelateerd. Koorts is in deze analyse gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd als fever, hyperpyrexia, pyrexia of increased body temperature. In het NeisVac-C cohort betreft het 13 van de 23 serious meldingen (52,2%) en in het Nimenrix-cohort 20 van de 23 meldingen (87,0%). Op basis van de latentietijd lijkt de toename van serious meldingen met koorts in het Nimenrix-cohort met name te liggen in de periode 5-10 dagen na de vaccinatie.

De overige serious AEFIs worden incidenteel gemeld. Bijlage 4 geeft een gedetailleerde overzichtsbeschrijving van de serious meldingen.

### *Koortsconvulsie*

Koorts in de levensfase 12-18 maanden kan een trigger zijn voor een koortsconvulsie.

Koortsconvulsies worden zowel als serious als non-serious AEFI gemeld. Eén melding kan meerdere koortsconvulsies bevatten (atypische koortsconvulsie). In totaal zijn er 48 koortsconvulsiemeldingen, met in totaal 49 koortsconvulsies. Bijlage 5 bevat een subanalyse van de koortsconvulsies.

Het NeisVac-C cohort bevat 21 meldingen van koortsconvulsie (reporting rate 0,89 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,55 – 1,36) met in totaal 22 koortsconvulsies. Van de 21 meldingen betreft het 8x een serious meldingen.

Het Nimenrix cohort bevat 27 meldingen van koortsconvulsie (reporting rate 1,06 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,70 – 1,53) met in totaal 27 koortsconvulsies. Van de 27 meldingen betreft het 15x serious meldingen.

Rate Ratio koortsconvulsies: 1,19 (95% CI 0,65 – 2,21).

Na overgang van NeisVac-C op Nimenrix is er een geringe toename van 4 naar 7 koortsconvulsies in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie.

### *Non-serious meldingen*

Non-serious meldingen bevatten uitsluitend non-serious AEFIs. Het NeisVac-C cohort bevat in totaal 778 non-serious AEFIs afkomstig uit 253 non-serious meldingen (3,1 AEFI per melding), reporting rate 10,71 (95% CI 9,43-12,12). Het Nimenrix-cohort bevat in totaal 1088 non-serious AEFIs uit 369 non-serious meldingen (2,9 AEFI per melding), reporting rate 14,41 (95% CI 12,98-15,96). Rate Ratio 1,34 (95% CI 1,14-1,59). Bijlage 6 geeft een overzicht van alle non-serious AEFIs afkomstig van non-serious meldingen per vaccin.

Veel non-serious meldingen zijn koorts gerelateerd (fever, pyrexia, hyperpyrexia, increased body temperature). Bijlage 7 bevat een subanalyse van de non-serious koortsmeldingen. Na vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is er een stijging van het aantal koortsmeldingen (Rate Ratio 1,29; 95% CI 1,07-1,55). Deze toename ligt met name in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie (Rate ratio 1,34; 95% CI 1,06-1,69). Ook in de periode 0-2 dagen is er een niet significante toename van het aantal koortsmeldingen (Rate Ratio: 1,47; 95% CI 1,00-1,29).

Een veel voorkomende non-serious reactie na vaccinatie is een injectieplaatsreactie, met name bij geïnactiveerde vaccins. In deze analyse is injectieplaatsreactie gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd met een LLT-code beginnend met injection site, vaccination site en of extensive swelling of the vaccinated limb. Bijlage 8 bevat een subanalyse van de non-serious injectieplaatsreacties. Na de vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is er een geringe stijging van het aantal meldingen van injectieplaatsreactie (Rate Ratio 1,42; 95% CI 0,84-2,42).

Huidreacties worden vaak gemeld na de vaccinaties op de leeftijd van 14 maanden. Bijlage 9 bevat een subanalyse van de meldingen van huidreacties. Na de vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is er een stijging van het aantal van het aantal meldingen met huidreacties (Rate Ratio

1,35; 95% 1,07-1,71). Deze toename ligt met name in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie (Reporting Rate 2,11; 95% CI 1,09-4,27).

Na vaccinatie verschijnen vaak algemene malaise klachten. Bij zuigelingen en jonge peuters uiten deze klachten zich malaise klachten vaak als verminderde eetlust en lusteloosheid.

Verminderde eetlust is in deze analyse gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd als appetite decreased NOS, appetite lost, decreased appetite, eating disorder, food refusal of oral intake reduced. Bijlage 10 bevat een subanalyse van de meldingen van verminderde eetlust. Na de vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is er een stijging van het aantal van het aantal meldingen van verminder eetlust (Rate Ratio: 1,73; 95% CI 1,08 – 2,75). Deze toename ligt met name in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie (Ratio: 2,43; 95% CI 1,29 – 4,88).

Lusteloosheid is gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd als lusteloos of lusteloosheid. Bijlage 11 bevat een subanalyse van de meldingen van lusteloosheid. Na de vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is er een geringe stijging van het aantal meldingen van lusteloosheid.

### **Bespreking**

Nadat op 1 mei 2018 in het RVP het meningokokkenvaccin in de simultane toediening van de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® werd vervangen door de combinatie Nimenrix®/MMRVAXPRO® is het aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen toegenomen (Rate Ratio 1,31; 95% CI 1,12-1,53). Het aantal serious meldingen is niet toegenomen. Het betreft een stijging van het aantal non-serious meldingen (Rate Ratio 1,34; 95% CI 1,14-1,59), voornamelijk bij jongens. Er is zowel een toename van non-serious AEFIs in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie als in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie.

Meldgedrag bij spontane meldingen kan beïnvloed worden door media-aandacht. Toename van het aantal meldingen door media-aandacht is op basis van de ervaring van Bijwerkingencentrum Lareb kortdurend. De toename van het aantal meldingen na vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® is langdurig, waardoor stijging ten gevolge van media-aandacht minder waarschijnlijk lijkt.

NeisVac-C® en Nimenrix® zijn beide geïnactiveerde vaccins. Geïnactiveerde vaccins veroorzaken meestal bijwerkingen binnen 2 a 3 dagen na de vaccinatie. Na vaccinatie komen tal van pro inflammatoire cytokines en chemokines vrij en wordt complement geactiveerd. Drie uur na vaccinatie is een verhoging van deze stoffen meetbaar. Deze stoffen bevorderen enerzijds de lokale ontstekingsreactie en anderzijds via de bloedbaan ook systemische reacties. Binnen 24 uur na het vrijkomen van deze stoffen beginnen deze stoffen weer snel af te nemen en na 72 uur zijn deze stoffen weer op basisniveau [2]. De vaccinsamenstelling, de hoeveelheid en type antigenen en het type en de hoeveelheid van het adjuvans kunnen de mate van reactogeniciteit van een vaccin beïnvloeden. NeisVac-C® is een geconjugeerd meningokokkenvaccin, bestaande uit 10 microgram Neisseria-meningitides (O-gedeacetyleerd) van groep C (C11-stam) geconjugeerd aan 10-20 microgram tetanustoxoïd, geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg AL<sup>3+</sup>) [3]. Nimenrix® is een geconjugeerd meningokokkenvaccin, bestaande uit 5 microgram Neisseria meningitidis-groep A polysacharide, 5 microgram Neisseria meningitidis-groep C polysacharide, 5 microgram Neisseria meningitidis groep W-135 polysacharide en 5 microgram Neisseria meningitidis-groep Y polysacharide allen geconjugeerd tetanustoxoïddragereiwit (totaal 44 microgram tetanustoxoïd) [4]. Nimenrix® bevat geen adjuvans, maar de totale hoeveelheid meningokokkenantigeen en tetanustoxoïd is hoger in vergelijking met NeisVac-C®. Door verhoging van het tetanustoxoïd in combinatie met de toevoeging van 3 antigeen stammen zou Nimenrix mogelijk iets reactogener kunnen zijn dan NeisVac-C. Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor een toename van het aantal AEFIs (huidreacties, koorts en injectieplaats reacties) in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie.

MMRVAXPRO® is een levend verzwakt vaccin [5]. Na toediening vindt er virusreplacatieplaats met een piek in de virusreplacatie 5-12 dagen na de vaccinatie. AEFIs ten gevolge van MMRVAXPRO verschijnen meestal 5-12 dagen na de vaccinatie. Opvallend is dat vervanging van het meningokokkenvaccin leidt tot verandering in het patroon van AEFIs ( toename meldingen koorts en verminderde eetlust) in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie.

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar kunnen bij koorts een koortsconvulsie krijgen. Ongeveer 3-5% van de kinderen krijgt één of meerdere malen een koortsconvulsie. De piek voor het ontstaan van koortsconvulsies ligt tussen 12 maanden en 24 maanden. Met name hoogte van de koorts is een belangrijke risicofactor voor het uitlokken van de koortsconvulsie en minder de snelheid van het oplopen van de koorts. De oorzaak voor koortsconvulsies is waarschijnlijk multifactorieel. Virale infecties, bepaalde vaccins waaronder MMRVAXPRO® en genetische predispositie kunnen risicofactoren zijn om een koortsconvulsie uit te lokken in het kwetsbare, ontwikkelende zenuwstelsel [6, 7]. Een andere theorie is dat de koortsconvulsies het gevolg zijn van het vrijkomen van interleukine 1b tijdens een infectie / ontstekingsreactie bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 5 jaar. Interleukine 1b veroorzaakt ook koorts. [8, 9]. Toediening van meningokokkenvaccin/MMRVAXPRO® op de leeftijd van 14 maanden valt samen met de piek van de koortsconvulsies. Vaccinatie op deze leeftijd gaat vaak gepaard met koorts en waarschijnlijk met een stijging van interleukines. De geringe toename van het aantal koortsconvulsie wordt mogelijk veroorzaakt dat Nimenrix® iets reactogener is dan NeisVac-C®.

## Conclusies

- Na vervanging van de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® door Nimenrix®/MMRVAXPRO® in het RVP op de leeftijd van 12-18 maanden is de reporting rate van spontane meldingen significant gestegen.
- De reporting rate van het aantal serious meldingen is niet gewijzigd na vervanging van de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® door Nimenrix®/MMRVAXPRO®.
- Na vervanging van de combinatie NeisVac-C®/MMRVAXPRO® door Nimenrix®/MMRVAXPRO® is het meldpatroon van AEFIs in non-serious meldingen veranderd. Met name het aantal meldingen van koorts, huidreacties en verminderde eetlust is gestegen. De stijging is zowel in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie (huidreacties) als in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie (koorts en verminderde eetlust). Een verklaring voor de toename van het aantal meldingen in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie zou kunnen zijn dat Nimenrix® mogelijk iets reactogener is dan NeisVac-C®. Hoe vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® het meldpatroon van koortsmeldingen en verminderde eetlust kan beïnvloeden in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie is onduidelijk.

## References

1. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten/meningokokken>
2. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Da Silva FT. The how's and what's of vaccine reactogenicity. NPJ Vaccines (2019)4:39
3. [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h26343\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h26343_smpc.pdf)
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_nl.pdf)
5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_nl.pdf)
6. Smith DK, Sadler KP and Benedum M. Febrile Seizures: risks, Evaluation, and Prognosis. American Family Physician; Volume 99, number 7; 445-450
7. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures?sectionName=DIAGNOSTIC%20EVALUATION&search=febrile%20convulsion%20interleukin%201b&topicRef=96573&anchor=H91723936&source=see\\_link#H91723936](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures?sectionName=DIAGNOSTIC%20EVALUATION&search=febrile%20convulsion%20interleukin%201b&topicRef=96573&anchor=H91723936&source=see_link#H91723936)
8. <https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/koortsstuip.php>
9. [https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management?search=febrile%20convulsion&source=search\\_result&selectedTitle=6-134&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management?search=febrile%20convulsion&source=search_result&selectedTitle=6-134&usage_type=default&display_rank=6)

**Bijlage 1- Overzicht van het aantal gevaccineerde kinderen met meningokokkenvaccin in combinatie met MMRVAXPRO op de leeftijd van 12-18 maanden in de periode augustus 2016 t/m april 2020, uitgesplitst naar meningokokkenvaccin op basis van Praeventis.**

UITVOER_JAARMAAND	MenC	MenACWY
201608	30	0
201609	432	0
201610	7848	0
201611	13097	1
201612	10251	1
201701	14346	1
201702	12070	2
201703	14351	1
201704	10936	0
201705	13873	0
201706	13605	1
201707	12398	1
201708	12474	1
201709	13754	2
201710	14103	1
201711	14413	3
201712	10193	3
201801	14606	8
201802	11740	0
201803	13322	2
201804	8712	3207
201805	22	12533
201806	3	13097
201807	5	12944
201808	2	12013
201809	1	13105
201810	5	14266
201811	0	14595
201812	0	10022
201901	0	15405
201902	0	12449
201903	0	12867
201904	0	12760
201905	0	13149
201906	0	12337
201907	0	13991
201908	0	11695
201909	0	13179
201910	0	14116
201911	0	13541
201912	0	4706
202001	0	1540
202002	0	326
202003	0	63
202004	0	1

**Bijlage 2 - Overzicht van de reporting rate per 10.000 gevaccineerden, inclusief 95% CI per vaccinatiemaand uitgesplitst per meningokokkenvaccin.**

jaar	maand	NeisVac-C aantal meldingen	NeisVac- aantal gevaccin.	NeisVac- Report per	NeisVac- 95% CI	Nimenrix aantal meldingen	Nimenrix aantal gevaccin.	Nimenrix Report Rate per 10.000	Nimenrix 95% CI
2016	okt	9	7848	11,47	5,24 -		0		
	nov	11	13097	8,40	4,19 -		1		
	dec	11	10251	10,73	5,36 -		1		
2017	jan	14	14346	9,76	5,33 -		1		
	feb	13	12070	10,77	5,73 -		2		
	mrt	17	14351	11,85	6,90 -		1		
	apr	13	10936	11,89	6,33 -		0		
	mei	17	13873	12,25	7,14 -		0		
	jun	20	13605	14,70	8,98 -		1		
	jul	15	12398	12,10	6,77 -		1		
	aug	15	12474	12,03	6,73 -		1		
	sep	14	13754	10,18	5,56 -		2		
	okt	13	14103	9,22	4,90 -		1		
	nov	19	14413	13,18	7,94 -		3		
	dec	9	10193	8,83	4,03 -		3		
2018	jan	12	14606	8,22	4,24 -		8		
	feb	17	11740	14,48	8,44 -		0		
	mrt	24	13322	18,02	11,54 -		2		
	apr	11	8712	12,63	6,30 -	9	3207	28,06	12,83 - 53,27
	mei	1	22			23	12533	18,35	11,63 - 27,54
	jun		3			24	13097	18,32	11,74 - 27,27
	jul		5			25	12944	19,31	12,50 - 28,51
	aug		2			24	12013	19,98	12,80 - 29,73
	sep		1			15	13105	11,45	6,41 - 18,88
	okt		5			23	14266	16,12	10,22 - 24,19
	nov		0			25	14595	17,13	11,09 - 25,29
	dec		0			15	10022	14,97	8,38 - 24,69
	2019	jan		0			22	15405	14,28
feb			0			24	12449	19,28	12,35 - 28,69
mrt			0			22	12867	17,10	10,72 - 25,89
apr			0			25	12760	19,59	12,68 - 28,92
mei		1*	0			22	13149	16,73	10,49 - 25,33
jun			0			14	12337	11,35	6,20 - 19,04
jul			0			14	13991	10,01	5,47 - 16,79
aug			0			19	11695	16,25	9,78 - 25,37
sep			0			18	13179	13,66	8,09 - 21,59
okt			0			18	14116	12,75	7,56 - 20,15
nov			0			7	13541	5,17	2,07 - 10,65
dec			0			4	4706	8,50	2,31 - 21,76
<b>Eindtotaal</b>		<b>276</b>	<b>236130</b>	<b>11,69</b>	<b>10,35-</b>	<b>392</b>	<b>256005</b>	<b>15,31</b>	<b>13,83 - 16,91</b>

\*Op basis van het opgevraagde batchnummer bij het RIVM is het vaccin in de melding gewijzigd van Nimenrix® in NeisVac-C®.



**Bijlage 3 - Aantal gemelde serious AEFIs en non-serious AEFIs op LLT-niveau per default SOC per meningokokkenvaccin. N<sub>1</sub> 23 serious NeisVac-C meldingen en N<sub>2</sub> is 23 serious Nimenrix meldingen.**

	NEISVAC-C		NIMENRIX	
	serious	non-serious	serious	non-serious
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	2			
Idiopathic thrombocytopenic purpura	2			
<b>Cardiac disorders</b>	1		2	
Circulatory insufficiency			1	
Cyanosis	1			
Tachycardia			1	
<b>Eye disorders</b>	1			
Eyelid ptosis	1			
<b>General disorders and administration site</b>	19	3	16	7
Death NOS	1			
Fatigue	1			1
Fever	1		2	1
Hyperpyrexia	6		5	
Injection site nodule	1			
Injection site pruritus		1		
Malaise				1
Persistent crying	2			
Pyrexia	5	2	9	4
Reduced general condition	1			
Swelling face	1			
<b>Hepatobiliary disorders</b>				1
Hepatic function abnormal				1
<b>Infections and infestations</b>	2		4	1
Encephalitis	1			
Lymph node abscess	1		1	
Otitis			1	1
Pneumonia			1	
Pseudocroup			1	
<b>Investigations</b>		1	2	
Body temperature decreased			1	
Body temperature increased		1		
Skin turgor decreased			1	
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	1		2	3
Decreased appetite	1			2
Dehydration			1	1
Oral intake reduced			1	
<b>Musculoskeletal and connective tissue</b>		1		
Neck stiffness		1		
<b>Nervous system disorders</b>	13	2	16	
Atypical febrile seizure			1	
Epilepsy	1			
Febrile convulsion	3		13	
Febrile seizure	1	1		
Hypertonia		1		
Hypotonia	1			
Hypotonic-hyporesponsive episode	1			
Seizures	1			
Somnolence			1	
Status epilepticus	3		1	
Syncope	1			
Unresponsive to stimuli	1			
<b>Psychiatric disorders</b>	1	2		1
Abnormal behaviour		1		
Listless		1		
Listlessness	1			1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal</b>	3	1	1	
Abnormal breathing		1		
Apparent life threatening event	1			
Dyspnea	1			
Respiration abnormal			1	
Suffocation	1			
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	2	1	2	1
Erythema facial		1		
Itchy rash			1	
Macular rash	1			
Rash	1			1
Skin discolouration			1	
<b>Vascular disorders</b>			2	
Kawasaki's disease			1	
Poor peripheral perfusion			1	
<b>Eind totaal</b>	45	11	47	14

#### **Bijlage 4 - Beschrijving serious meldingen**

Er zijn 2 meldingen in het NeisVac-C® cohort van overlijden. Eén melding betreft een jongetje dat 7 dagen na toediening van NeisVac-C®/MMRVAXPRO® dood in bed werd aangetroffen, liggend in buikligging in een slaapzak onder de deken. De andere melding betreft een jongetje dat 2 dagen na toediening van NeisVac-C®/MMRVAXPRO® kortdurend koorts kreeg (één uur). De dag erna werd het kind dood in bed gevonden. Nader onderzoek toonde een influenza A infectie aan en een diffuse longafwijking.

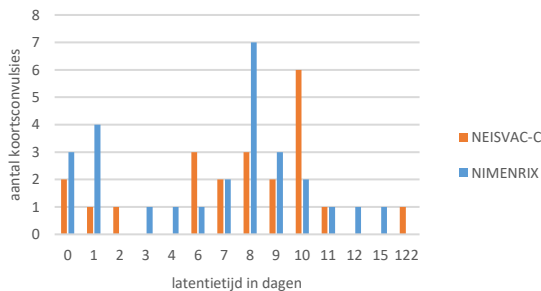
Van de overige 21 serious Neisvac-C® meldingen hadden 8 meldingen betrekking op een koortsconvulsie, waarvan 3 met een status epilepticus en is 1 koortsconvulsie gekwalificeerd als atypische koortsconvulsie. Vier maal verscheen de koortsconvulsie in de periode 6-10 dagen na de vaccinatie en driemaal binnen 48 uur. Eenmaal ontstond de koortsconvulsie op de 4<sup>e</sup> dag na de vaccinatie. In één koortsconvulsie melding is aangegeven dat het kind daarna epilepsie ontwikkelde met frequente insulten. Daarnaast was er één melding van epilepsie, met het eerste insult 7 weken na de NeisVac-C®/MMRVAXPRO® vaccinatie. Verder hadden 7 serious meldingen betrekking op ziekenhuisopnames in verband met koorts in combinatie met andere verschijnselen zoals syncope 1x; apparent live threatening event (ALTE) 1x; hypotonic hypo responsive event (HHE) 1x; persisterend huilen 1x; gezichtszwelling 1x; dyspneu 1x; gastro-enteritis met dehydratie 1x. Verder waren er twee meldingen van

Immuun trombocytopenische purpura (ITP), één melding van acute gedissemineerde encefalitis, één melding van een chirurgische drainage van een abces van een lymfklier in de hals en één melding van een injectieplaats nodulus met jeuk.

In het Nimenrix cohort is er één melding van overlijden. Het betreft een meisje dat één dag na toediening van Nimenrix®/MMRVAXPRO® vaccinatie overleed aan een myocarditis op basis van het enterovirus.

Van de overige 22 serious Nimenrix® meldingen hadden 15 meldingen betrekking op een koortsconvulsie, waarvan één met een status epilepticus en is één koortsconvulsie gekwalificeerd als atypische koortsconvulsie. Tien maal verscheen de koortsconvulsie in de periode 5-9 dagen na de vaccinatie en 3 maal binnen 48 uur na de vaccinatie. De overige 2 koortsconvulsies verschenen op dag 3 en 4 na de vaccinatie. Er waren 7 ziekenhuisopnames met koorts in combinatie andere klachten zoals dehydratie 2x; verminderde eetlust 2x; pneumonie 1x; pseudocroup 1x; ziekte van Kawasaki 1x; abces bij de kaakhoek 1x.

**Bijlage 5 - Analyse koortsconvulsies (serious en non-serious)**



*Figuur 3 Latentietijd van koortsconvulsies.*

Koorts op de leeftijd 12 – 18 maanden leidt regelmatig tot koortsconvulsies. Koortsconvulsie is in deze analyse gedefinieerd als de AEFI gecodeerd is als: fever convulsion, febrile convulsion, febrile seizure of atypical febrile seizure. Vier AEFIs die zijn gecodeerd als status epilepticus, passen bij nadere beoordeling meer bij de codering atypische koortsconvulsie. Ook deze meldingen zijn geïnccludeerd als koortsconvulsie. Eén melding kan meerdere koortsconvulsies bevatten (atypische koortsconvulsie). In totaal zijn er 48 koortsconvulsiemeldingen, met in totaal 49 koortsconvulsies. Het NeisVac-C cohort bevat 21 meldingen van koortsconvulsie (reporting rate 0,89 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,55 – 1,36) met in totaal 22 koortsconvulsies. Van de 21 meldingen betreft het 8x een serious meldingen. Het Nimenrix cohort bevat 27 meldingen van koortsconvulsie (reporting rate 1,06 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,70 – 1,53) met in totaal 27 koortsconvulsies. Van de 27 meldingen betreft het 15 serious meldingen. Rate Ratio koortsconvulsies: 1,19 (95% CI 0,65 – 2,21).

Figuur 3 biedt een overzicht van de latentietijd van koortsconvulsies. Sinds de overgang van NeisVac-C® op Nimenrix® is er een geringe toename van het aantal koortsconvulsies in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie van 4 naar 7 koortsconvulsies. In de periode 5-12 dagen na de vaccinatie is er geen toename, maar de piek van de koortsconvulsies ligt na overgang op Nimenrix® 2 dagen eerder dan bij NeisVac-C.

**Bijlage 6 - Aantal gemelde non-serious AEFIs op LLT-niveau per default SOC per meningokokkenvaccin.**

	NEISVAC-C	NIMENRIX
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
Idiopathic thrombocytopenic purpura		1
Lymphadenopathy	1	5
Lymphadenopathy inguinal	1	
Thrombocytopenia		2
<b>Cardiac disorders</b>	<b>2</b>	
Cyanosis peripheral	2	
<b>Ear and labyrinth disorders</b>		<b>1</b>
Ear pain		1
<b>Eye disorders</b>	<b>11</b>	<b>18</b>
Bags under eyes		1
Erythema of eyelid	1	
Eye discharge	2	3
Eye inflammation	3	5
Eye rolling		1
Eye swelling	1	2
Eyelid oedema	2	
Red eye	1	1
Redness of eyes		1
Swollen eyelid		2
Swollen eyes		1
Tearing eyes	1	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>75</b>	<b>72</b>
Abdominal pain	1	1
Abnormal faeces	2	1
Aphthous stomatitis		1
Bad breath		1
Blistering of mouth		1
Breath odour		1
Diarrhea	3	2
Diarrhoea	19	18
Flatulence	1	
Gingival bleeding	1	
Hypersalivation	1	
Intestinal cramps	1	
Lip discolouration	1	
Mouth pain		1
Nausea	1	3
Oral mucosal eruption	1	
Oral papule	1	
Parotid enlargement	1	
Rash mouth		1
Retching	1	1
Salivation		1
Sensitive mouth	1	
Stools abnormal	1	
Swallowing difficult	1	
Vomiting	37	39
<b>General disorders and administration</b>	<b>348</b>	<b>485</b>
Asthenia	3	1
Cheek swelling		1
Crying	38	37
Crying abnormal	2	6
Crying uncontrollable		1
Difficulty in walking	3	
Extensive swelling of vaccinated limb		3
Facial swelling	3	2
Fatigue	5	12
Feeling unwell		1
Fever	22	35
Flu like symptoms		1
Flu-like illness		1
Gait disturbance		3
Hyperpyrexia	20	19
Hypothermia	1	
Inconsolable crying	6	7
Influenza like illness		2
Injected limb mobility decreased	2	
Injection site bruising	3	
Injection site erythema	11	23
Injection site granuloma		1
Injection site haematoma	2	
Injection site hematoma	2	
Injection site induration	7	1

Injection site inflammation	8	21
Injection site pain	4	10
Injection site pruritus		4
Injection site rash		1
Injection site redness	3	3
Injection site swelling	7	23
Injection site urticaria	1	
Injection site vesicles	1	
Injection site warmth	5	15
Leg dragging		1
Local swelling	1	
Localised feeling of warmth		1
Malaise	16	4
Pain	2	4
Persistent crying	2	
Pyrexia	158	230
Screaming		1
Strength loss of	1	
Swelling		2
Swelling face	1	3
Swelling of face	1	
Unstable feeling	1	
Vaccination site erythema	1	
Vaccination site pain	1	
Vaccination site warmth	1	
Walking difficulty		2
Weakness		1
Weepy	3	2
<b>Immune system disorders</b>		<b>2</b>
Allergic reaction		2
<b>Infections and infestations</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
Abscess of salivary gland	1	
Cold	2	1
Common cold	4	3
Conjunctivitis	2	3
Ear infection	2	
Eye infection	1	
Gianotti-Crosti syndrome		1
Gingivitis	1	
Injection site abscess	1	
Injection site pustule		1
Measles	1	
Molluscum contagiosum	1	
Mumps		1
Nasopharyngitis		3
Otitis	1	4
Otitis media	1	1
Papulopustular rash		1
Pharyngitis	1	2
Pneumonia	1	
Pseudocroup	1	
Pustular rash		1
Rash pustular	1	
Respiratory tract infection	1	
Rhinitis		1
Sialoadenitis	1	
Subglottic laryngitis		1
Throat infection		1
Varicella zoster	1	
<b>Investigations</b>	<b>8</b>	<b>16</b>
Body temperature decrease	1	
Body temperature decreased		4
Body temperature fluctuation	1	
Body temperature increased	5	10
Heart rate irregular		1
Oxygen saturation abnormal	1	
Weight decreased		1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>33</b>	<b>62</b>
Appetite absent	2	1
Appetite decreased NOS	2	
Appetite lost	3	5
Decreased appetite	23	51
Dehydration	1	1
Excessive drinking	1	
Fluid intake reduced		1
Food refusal		1
Lactose intolerance		1
Oral intake reduced	1	1
<b>Musculoskeletal and connective tissue</b>	<b>8</b>	<b>12</b>

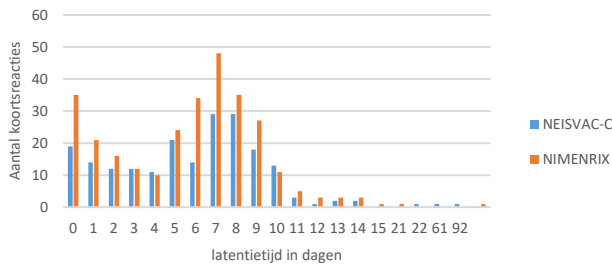
Arthralgia		2
Coxitis		1
Knee arthritis		1
Leg discomfort	1	
Lower extremities weakness of	1	1
Muscle cramp	1	
Muscle cramps		1
Myalgia	2	3
Pain in leg	2	1
Pains in legs	1	
Shoulder arthritis		1
Weakness of limbs		1
<b>Nervous system disorders</b>	<b>47</b>	<b>46</b>
Ataxia	1	
Balance disorder	1	1
Behaviour hyperactive		1
Developmental speech or language	1	
Disturbance in attention	1	
Dizziness		1
Drowsiness	3	2
Fainting	2	
Febrile convulsion	10	6
Febrile seizure	3	6
Fever convulsions	1	
Floppy	1	1
Fontanelle bulging		1
Headache		2
Hypersomnia		1
Hypertonia	1	1
Jerkiness	1	
Loss of consciousness	1	
Myoclonic jerks		1
Myoclonus	1	
Poor quality sleep		1
Poor sleep	2	
Psychomotor skills impaired	2	
Seizure	1	
Sleep excessive	3	1
Sleep restless	1	3
Sleep unwell		1
Sleepiness	1	2
Somnolence	9	10
Syncope		2
Tremor		1
Unresponsive to verbal stimuli		1
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>50</b>	<b>83</b>
Abnormal behaviour		1
Aggressive behaviour		1
Agitated	1	
Agitation		2
Anxiety	1	1
Apathy	1	
Behaviour abnormal		1
Breath holding	1	
Eating disorder	1	1
Feeling sad		1
Insomnia	1	10
Irritability	1	1
Irritable mood	1	
Listless	24	39
Listlessness	6	12
Restlessness	1	4
Sleep decreased	1	2
Sleep difficult		4
Sleep disorder	1	1
Sleep disturbance	5	
Sleep disturbed	1	
Sleep problem		1
Staring	2	
Temper tantrum		1
Unrest	1	
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>1</b>	
Micturition frequency increased	1	
<b>Reproductive system and breast</b>		<b>1</b>
Scrotum swelling		1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal</b>	<b>26</b>	<b>37</b>
Cough	7	14
Cough aggravated	1	
Coughing	2	2
Difficulty breathing		1

Dry cough	2	
Dyspnoea	3	4
Enlarged tonsils	1	1
Epistaxis	2	2
Hoarseness	2	
Nasal congestion	1	1
Nasal discharge		1
Nasal mucus increased		1
Oropharyngeal pain		1
Productive cough	2	1
Respiration abnormal		1
Rhinorrhoea	2	4
Short of breath	1	
Sore throat		1
Swollen tonsils		1
Tachypnoea		1
<b>Skin and subcutaneous tissue</b>	<b>137</b>	<b>216</b>
Allergic urticaria		1
Blister		1
Blisters	2	
Blistery rash	1	
Blotchy rash		2
Dry skin	1	2
Eczema	3	4
Eczema aggravated	3	2
Eczematous rash		3
Erythema	1	1
Erythema facial	2	
Erythematous rash	3	8
Erythromacular rash		1
Exfoliative rash	1	
Face red		1
Facial rash	2	8
Generalised rash	6	5
Groin intertrigo		1
Itchy rash	1	3
Localised erythema		1
Localised itching	1	
Localised rash	6	2
Localized erythema		1
Macular rash	5	4
Maculo-papular rash	1	1
Measles-like rash	1	7
Measly rash	3	
Morbilloform rash	4	9
Papular rash	5	7
Papular rash on hands		1
Papule	1	2
Papulovesicular rash	1	
Patchy rash	1	
Perioral dermatitis		1
Petechia	1	
Petechiae		2
Pruritus	2	5
Pruritus generalised		1
Rash	35	40
Rash aggravated		1
Rash bullous		1
Rash erythematous	4	9
Rash face	1	1
Rash generalised	3	2
Rash macular	4	25
Rash maculo-papular	3	
Rash morbilliform	1	6
Rash NOS	1	
Rash on legs & arms		1
Rash papular	2	6
Rash pruritic		2
Rash scaly		1
Rash trunk	3	6
Red blotches	8	10
Red face	1	
Redness		1
Redness facial		1
Skin blotches	1	
Skin discolouration	2	
Skin erosion		1
Skin exfoliation		1
Skin rash	1	

Sweating		1
Urticaria	5	10
Urticaria localized	1	
Urticarial rash	1	
Vesicle	1	
Vesicles	1	2
Vesicular rash		1
<b>Vascular disorders</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Cold hands & feet	1	
Flushing of face		1
Haematoma		2
Pale	1	
Pallor	1	1
<b>Eindtotaal</b>	<b>778</b>	<b>1088</b>



**Bijlage 7 - Analyse non-serious koortsmeldingen**



*Figuur 2 Latentietijd van koortsmeldingen per meningokokkenvaccin in dagen.*

Koorts is in deze analyse gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd als: fever, hyperpyrexia, pyrexia en of increased body temperature. In totaal zijn er 493 koortsreacties gemeld. Het NeisVac-C cohort bevat 200 non-serious koortsmeldingen (reporting rate 8,47 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 7,33 – 9,73) met in totaal 203 koortsreacties. Het Nimenrix cohort bevat 279 non-serious koortsmeldingen (reporting rate 10,90 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 9,66 – 12,25) met in totaal 290 koortsreacties. Rate Ratio: 1,29 (95% CI 1,07 – 1,55).

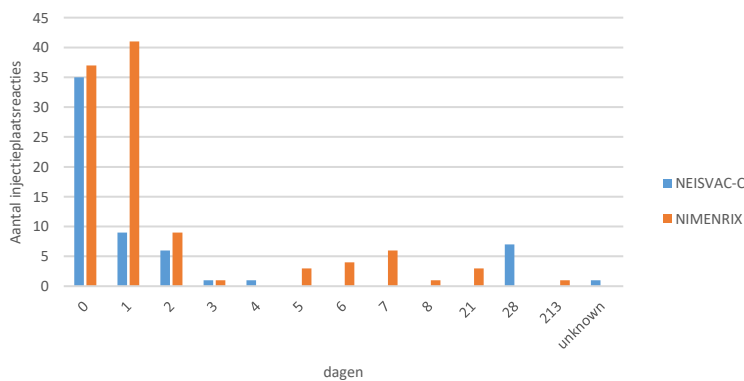
Figuur 4 geeft een overzicht van de latentietijd van koortsreacties in dagen per meningokokkenvaccin. Sinds de overgang van NeisVac-C® op Nimenrix® is het aantal non-serious koortsmeldingen in de periode 0-2 dagen gestegen van 45 (reporting rate 1,9 per 10.000 gevaccineerden) naar 72 (2,8 per 10.000 gevaccineerden. Rate Ratio: 1,47 (95% CI 1,00 – 2,19). In de periode 5 t/m 12 dagen na de vaccinatie is het aantal meldingen met koorts gestegen van 128 (reporting rate 5,4 per 10.000 gevaccineerden) naar 186 (reporting rate 7,3 per 10.000 gevaccineerden). Rate Ratio: 1,34 (95% CI 1,06 – 1,69).

Van de NeisVac-C® koortsmeldingen hebben 3 meldingen 2 koortsreacties, waarvan 2 meldingen zowel een vroege koortsreactie (0-2 dagen) hebben als een koortsreactie in de periode 5 t/m 12 dagen na de vaccinatie. Van de Nimenrix® koortsmeldingen hebben 10 meldingen meerdere koortsreacties, waarvan 8 meldingen zowel een vroege koortsreactie (0-2 dagen) hebben als een reactie in de periode 5 t/m 12 dagen na de vaccinatie.

**Bijlage 8 - Analyse non-serious meldingen van injectieplaatsreacties**

In deze analyse is injectieplaats reactie gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd met een LLT-code beginnend met injection site, vaccination site of is gecodeerd als extensive swelling of the vaccinated limb. Er zijn in totaal 66 non serious meldingen met injectieplaats reacties, met in totaal 166 injectieplaatsreacties. Het NeisVac-C cohort bevat 26 non-serious meldingen met injectieplaatsreacties (reporting rate 1,1 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 0,72 – 1,62) met in totaal 60 injectieplaatsreacties. Het Nimenrix cohort bevat 44 meldingen met injectieplaatsreacties (reporting rate 1,56 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 1,11 – 2,12) met in totaal 106 injectieplaatsreacties. Rate Ratio: 1,42 (95% CI 0,84 – 2,42).

Figuur 5 biedt een overzicht van de latentietijd van injectieplaatsreacties per meningokokkenvaccin. Injectieplaats reacties ontstaan meestal op de dag van de vaccinatie of de dag na de vaccinatie. Na de overgang van NeisVac-C® op Nimenrix® is het aantal meldingen met injectieplaatsreacties in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie toegenomen van 22 meldingen (reporting rate 0,93 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 0,58 - 1,41) na 32 meldingen (reporting rate 1,25 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI (0,86 – 1,77). Rate Ratio: 1,34 (95% CI 0,76 – 2,42). Na de vervanging van NeisVac-C® door Nimenrix® zijn er ook 5 meldingen van een injectieplaatsreactie in de periode 5-12 dagen na de vaccinatie.



*Figuur 3 Latentietijd van injectieplaatsreactie per meningokokkenvaccin in dagen. N=66 meldingen met in totaal 106 reacties.*

**Bijlage 9 - Analyse non-serious meldingen van huidreacties**

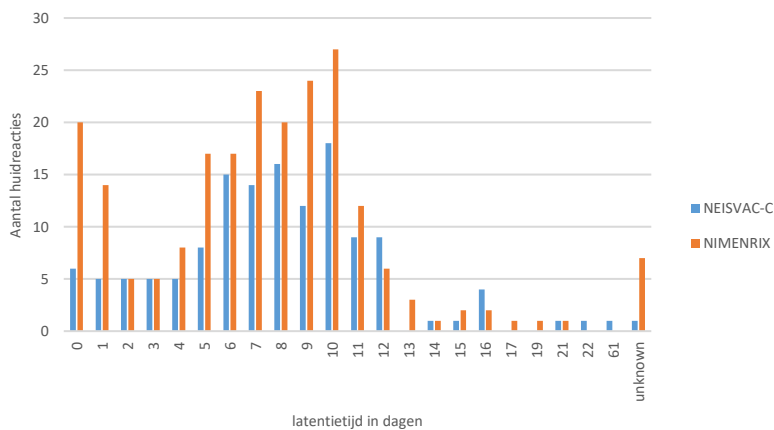
In totaal zijn er 308 meldingen met in huidreacties, met in totaal 353 non-serious huidreacties. Een melding kan meerdere verschillende huidreacties bevatten. Het NeisVac-C cohort bevat 125 meldingen (reporting rate 5,29 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 4,41 – 6,31) met in totaal 137 huidreacties.

Het Nimenrix cohort bevat 183 meldingen (reporting rate 7,15 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 6,15 - 8,26) met in totaal 216 huidreacties. Rate Ratio: 1,35 (95% CI 1,07 – 1,71).

Figuur 6 geeft een overzicht van de latentietijd van het aantal huidreacties van huiduitslag per meningokokkenvaccin. Een melding kan meerdere huidreacties bevatten. Na overgang van NeisVac-C naar Nimenrix is het aantal meldingen met huidreacties in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie toegenomen van 14 naar 32 meldingen. Rate ratio: 2,11 (95% CI 1,09 – 4,27).

In de periode 5 t/m 12 dagen na de vaccinatie is het aantal meldingen met huidreacties toegenomen van 93 naar 130 meldingen. Rate ratio: 1,29 (95% CI 0,98 – 1,70).

Er zijn in het Nimenrix-cohort 2 meldingen met zowel een huidreactie in de periode 0 t/m 1 dagen als in de periode 5 t/m 12 dagen.

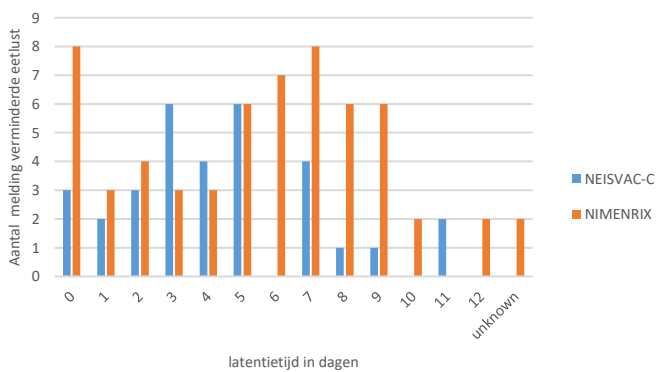


*Figuur 6 Latentietijd van huiduitslag per meningokokkenvaccin in dagen.*

**Bijlage 10 - Analyse non-serious meldingen van verminderde eetlust**

Verminderde eetlust is in deze analyse gedefinieerd als de AEFI is gecodeerd als appetite absent, appetite decreased NOS, appetite lost, decreased appetite, eating disorder, food refusal of oral intake reduced. Er zijn in totaal 92 meldingen van verminderde eetlust. Het NeisVac-C cohort bevat 32 meldingen van verminderde eetlust (reporting rate 1,36 per 10.000 gevaccineerden; 95%CI: 0,93 – 1,91). Het Nimenrix cohort bevat 60 meldingen van verminderde eetlust (reporting rate 2,34 per 10.000 gevaccineerden; 95%CI: 1,79 – 3,02). Rate Ratio: 1,73 (95% CI 1,08 – 2,75).

Figuur 7 biedt een overzicht van de latentietijd van meldingen van verminderde eetlust per meningokokkenvaccin. Na vervanging van NeisVac-C door Nimenrix is er een stijging van het aantal meldingen van verminderde eetlust in de periode 0-2 dagen na vaccinatie van 8 (reporting rate 0,39 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,15 - 0,67 ) naar 15 meldingen (reporting rate 0,59 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,33 – 0,97). Rate Ratio: 1,73 (95% CI 0,69 – 4,71). In de periode 5 t/m 12 dagen is er een toename van 14 (reporting rate 0,59 per 10.000 gevaccineerden : 95% CI 0,32 – 0,99) naar 37 (reporting rate 1,45 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 1,02 – 1,99). Ratio: 2,43 (95% CI 1,29 – 4,88). Verminderde eetlust wordt ook vaak gemeld in de periode 2 t/m 4 dagen na de vaccinatie.



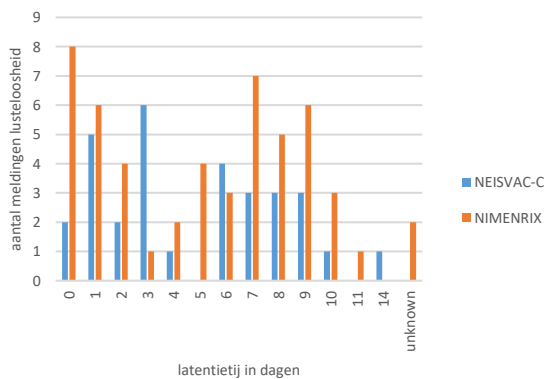
*Figuur 7 Latentietijd van verminderde eetlust in dagen.*

**Bijlage 11 - Analyse non-serious meldingen van lusteloosheid**

In totaal zijn er 81 non-serious meldingen van lusteloos en lusteloosheid. Het NeisVac-C cohort bevat 30 non-serious meldingen van lusteloos(heid) (reporting rate 1,27 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 0,86 – 1,81). Het Nimenrix cohort bevat 51 non-serious meldingen van lusteloos(heid) (reporting rate 1,99 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 1,48 – 2,62). Rate Ratio: 1,57 (95% CI 0,98 – 2,55).

Figuur 8 geeft een overzicht van de latentietijd van meldingen van lusteloos(heid) per meningokokkenvaccin. Na overgang van NeisVac-C is het aantal meldingen van lusteloos(heid) in de periode 0-2 dagen na de vaccinatie toegenomen van 9 (reporting rate 0,38 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,12 – 0,69) naar 17 (reporting rate 0,66 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI 0,69 – 1,06) meldingen. Rate Ratio: 1,74 (95% CI 0,73 – 4,44).

In de periode 5 t/m 12 dagen na de vaccinatie is er een toename 13 (reporting rate 0,55 per 10.000 gevaccineerden; 95% CI: 0,29 – 0,94) naar 24 meldingen (reporting rate 0,94 per 10.000 gevaccineerden; 95%CI: 0,60 – 1,39). Rate Ratio: 1,70 (95% CI 0,83 – 3,64)



*Figuur 8 Latentietijd van lusteloos(heid) per meningokokkenvaccin in dagen.*