

meningokok groep B, waarbij het begrip schijnveiligheid niet van toepassing is. Gezien het feit dat door de recente stijging van het aantal gevallen van menC, de aantallen in de buurt liggen van het aantal menB gevallen, lijkt het begrip schijnveiligheid niet meer van deze tijd.

MenC vaccinatie, mits met goede voorlichting, kan overigens het misverstand over "schijnveiligheid" wel uit de weg helpen.

### Meningitis de wereld uit?

Meningitis de wereld uit door een totaal meningitisvaccin is een gedachte die geen werkelijkheid zal worden. Er zijn veel virussen en bacteriën die sporadisch meningitis veroorzaken. Het is niet reëel om te denken dat tegen al die veroorzakers vaccinaties zullen komen. De inspanningen die daarvoor verricht moeten worden, zullen nooit kunnen opwegen tegen het resultaat.

Daarbij verloopt virale meningitis in de meeste gevallen minder ernstig dan een bacteriële meningitis, wat de noodzaak voor preventie van virale meningitis minder groot maakt.

Tegen een aantal bacteriën zijn of worden vaccins ontwikkeld of zullen misschien vaccins worden ontwikkeld (*E.coli* en GBS). Dat betekent dat in de toekomst de andere bacteriën, virussen, schimmels meningitis zullen blijven veroorzaken. Wat bacteriën betreft gaat het dan om ruim 100 gevallen per jaar.

**Bronnen:** archief NMS, Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis AMC Amsterdam, CBS, CVZ, Jaarverslag RBM 2000, Journal of Communicable Diseases, GGD Rivierland, GlaxoSmithKline België, ISIS infectieziektenbarometer RIVM, Journal of Infectious Peadiatric Diseases, PHLS UK, RIVM, bijsluit productinformatie NeisVac-C, Baxter B.V., IGZ 's-Gravenhage, LHV, LCI, Onafhankelijk Ziekenfonds Antwerpen, produktinformatie Meningitec, Vaccine (Journal), Vaxinostics Rotterdam, Wyeth, productinformatie Menjugate, Aventis, Chiron.

## Vaccins tegen de meningokok groep C

Auteur: Wilma Witkamp, NMS, december 2002

### Inhoudsopgave

Algemeen	2
Introductie	2
Huidige meningitis vaccins	4
Ontwikkeling van een vaccin	6
Bijwerkingen	7
Bijwerkingen meningokokken groep C (menC) vaccins	7
Veiligheid menC vaccins	9
Registratie van een vaccin	9
Registratie NeisVac-C	10
Registratie Meningitec	10
Registratie Menjugate	10
Wat zit er in NeisVac-C	10
Wat zit er in Meningitec	11
Wat zit er in Menjugate	11
Toepassing menC vaccins in Nederland	11
Dosering en toepassing van menC vaccins	11
Hoe moeten menC vaccins bewaard worden?	12
Kunnen menC conjugaat vaccins in combinatie met andere vaccins gegeven worden?	12
Hoe lang zijn MenC conjugaat vaccins werkzaam?	12
Uitbreiding RVP met een vaccin tegen MenC	12
Waarom geen vaccinatie voor kinderen jonger dan 14 maanden?	13
Niet in doelgroep, wel vaccineren?	13
Is mijn huisarts verplicht te vaccineren?	13
Hoe duur is NeisVac-C?	13
Hoe duur is Meningitec?	14
Hoe duur is Menjugate?	14
Wordt het vaccin vergoed door de verzekering?	14
Moet ik het huisartsenconsult zelf betalen? (Als ik zelf besluit mijn kind te laten vaccineren buiten het programma om)	14
Wat vindt de NMS van menC vaccins?	14
Meningitis de wereld uit?	16
Bronnen	16

Nederlandse Meningitis Stichting (NMS)  
 Postbus 265, 3760 AG, Soest. Tel. 035-5880072, Fax 035-533615  
 Website: [www.meningitis-stichting.nl](http://www.meningitis-stichting.nl)  
 Postbank 754.27.27, ABN-AMRO nr. 60.57.05.100  
 Ingeschreven bij KvK Eemland onder nr. 4190597



## Algemeen

Vanaf 2001 worden relatief veel ziektegevallen door de meningokok groep C (menC) gezien.

Ten gevolge hiervan is besloten om in 2002 een vaccin tegen menC op te nemen in het vaccinatieprogramma en om jongeren tot 19 jaar te vaccineren.

Bij de NMS komen veel vragen binnen over deze vaccinatie. Vragen variërend van “wat zijn de bijwerkingen van dit vaccin” tot “klopt het dat er baby’s zijn overleden na vaccinatie tegen menC” blijven binnenkomen. Wat dat laatste betreft kan de NMS kort zijn: ja, er zijn baby’s overleden na vaccinatie tegen menC. Echter, in een populatie, ongeacht welke leeftijdsgroep, overlijden mensen. Alle overlijdens na de vaccinatie zijn zorgvuldig onderzocht en bleken los te staan van de vaccinatie. Statistisch gezien zijn er na de vaccinatie niet meer kinderen overleden dan in groepen van dezelfde leeftijd en aantallen, die niet gevaccineerd waren.

In dit stuk wordt o.a. de ontwikkeling van (menC) vaccins behandeld, de goedkeuring en de registratie, de bijwerkingen, de opname in het RijksVaccinatieProgramma en de meest gestelde vragen.

## Introductie

Meningitis wordt veroorzaakt door virussen en bacteriën (in zeldzame gevallen ook door schimmels). Bacteriële meningitis is een aangifteplichtige ziekte. Hierdoor zijn de aantallen patiënten met bacteriële meningitis redelijk bekend. In Nederland is een speciaal Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis op het AMC te Amsterdam. Daar wordt verwekkers geregistreerd in in jaarverslagen verwerkt.

Dit is niet het geval voor virale meningitis, waardoor het onduidelijk is hoe vaak dat voorkomt.

## Virussen

Bijvoorbeeld: mazelen, bof, herpes, waterpokken en daarnaast nog vele anderen. (Het is vaak moeilijk het meningitis veroorzakende virus te vinden; vaak blijft de diagnose bij virale meningitis, verwekker onbekend). Sinds de BMR (Bof, Mazelen Rubella = Rode Hond) vaccinatie is meningitis veroorzaakt door het Bof virus zeldzaam geworden. Voor de vaccinatie ging het om ongeveer 400 gevallen per jaar. Meningitis veroorzaakt door mazelen kwam zelden voor, wel kwamen er ongeveer 400 gevallen per jaar van encefalitis (hersentsteking) door mazelen

veiligheid uitstekend is. In Engeland zijn inmiddels ruim 3.5 miljoen kinderen gevaccineerd.

Regelmatig krijgt de NMS ervaringen met de vaccinatie van ouders teruggekoppeld. Tot op heden zijn er nog geen andere bijwerkingen gemeld, dan de bijwerkingen elders in deze brochure vermeld.

Regelmatig wordt er gesproken over ernstige bijwerkingen en de uitspraak “het middel zou erger kunnen zijn dan de kwaal” genoemd. Noch in de praktijk, noch in de literatuur is geen grondslag voor deze uitspraken te vinden. De ervaringen uit Engeland onderbouwen deze uitspraak niet.

Groep B veroorzaakt in Nederland ongeveer 400 gevallen van meningokokkenziekte per jaar. Groep C was in 2001 verantwoordelijk voor 277 gevallen. In 2002 is dit aantal gestegen.

Op 16 miljoen mensen betekenen de cijfers van 2001 dat groep C ongeveer 1,7 op 100.000 inwoners voorkomt (een incidentie van 1,7:100.000).

Echter, de ziekte maakt vooral slachtoffers onder kinderen: 65% van de slachtoffers ligt in de leeftijdscategorie 0 t/m 18 jaar. Volgens het CBS valt 24% van de Nederlandse bevolking in deze leeftijdsgroep, waardoor het risico wat hoger wordt dan wanneer je uitgaat van het algemeen gemiddelde:

24% van 16 miljoen is 3,84 miljoen.

65% van 277 slachtoffers is 180.

Met deze getallen kom je uit op een incidentie van 4,7:100.000.

(Bron: [www.isis.rivm.nl/inf\\_bul/bul128/m\\_en\\_c\\_rvp.html](http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/bul128/m_en_c_rvp.html); [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)).

De kans op meningokokkenziekte veroorzaakt door groep C is klein, maar de kans bestaat. Die kans was in 2002 vergelijkbaar met de kans op Hib meningitis voor 1993.

Regelmatig hoort de NMS reacties over de “schijnveiligheid” die landelijke vaccinatie oplevert. MenB blijft immers nog bestaan.

Gezien het feit dat de NMS regelmatig wordt geconfronteerd met zowel ouders als professionele hulpverleners die denken dat Hib vaccinatie volledig tegen meningitis beschermt, is het begrip schijnveiligheid al ten tijde van de Hib vaccinatie (1993) in het leven geroepen, maar geen argument geweest om de Hib vaccinatie niet in te voeren.

Daarnaast wordt er al lange tijd gewacht op een vaccin tegen de

### **Hoe duur is Meningitec wanneer men zelf tot vaccinatie besluit?**

De officiële verkoopprijs van Meningitec is EUR 35.69. Dit bedrag is inclusief de apothekerskosten en BTW.

### **Hoe duur is Menjugate wanneer men zelf tot vaccinatie besluit?**

Menjugate is niet op de particuliere markt verkrijgbaar in Nederland.

### **Wordt het vaccin vergoed door de verzekering?**

Een beperkt aantal verzekeringsmaatschappijen vergoedt dit vaccin. Vaccinatie tijdens de landelijke campagne en in het RVP kost niets.

### **Moet ik het huisartsenconsult zelf betalen? (Als ik zelf besluit om mijn kind te laten vaccineren buiten het programma om.)**

Nee, volgens het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) hoeft dit niet. Het consult wordt vergoed door uw verzekering of ziekenfonds. Een verzekering heeft geen inzage in het onderwerp van een consult.

In het geval van ziekenfondspatiënten, mag een huisarts dus géén contante betaling vragen, zoals dat ook bij andere consulten niet gebeurt. Op dit moment vragen sommigen huisartsen een contante betaling van EURO 10,80 voor zowel het uitschrijven van het recept als voor de vaccinatie naar aanleiding van de regelgeving van de Landelijke Huisartsenvereniging (LHV). Het CVZ is hiermee bezig en raadt aan om facturen niet te betalen maar naar het betreffende ziekenfonds te sturen ter afhandeling.

Particulier verzekerden kunnen de kosten van het consult declareren bij hun verzekeringsmaatschappij.

### **Wat vindt de NMS van menC vaccins?**

Bij de NMS hebben zich tijdens de eerste jaren na de oprichting weinig mensen gemeld die te maken hebben gehad met meningokokkenziekte door de meningokok groep C.

Vanaf 2001 is hier verandering in gekomen en is de NMS regelmatig benaderd door ouders wiens kind hiermee te maken heeft gehad.

Van MenC is bekend dat het overlijdensrisico en de kans op ernstige restverschijnselen statistisch gezien iets hoger is dan bij groep B.

De NMS is positief over de nieuwe vaccins die tegen deze variant van meningokokkenziekte beschermen. Uit de studies voor de registratie en de ervaringen in Engeland is gebleken dat de werkzaamheid en de

voor. Na de invoering van de vaccinatie is dit aantal gevallen drastisch omlaag gegaan.

### *Bacteriën*

Bijvoorbeeld: *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) , *Streptococcus agalactiae* (groep B streptokok(GBS)), *Escherichia coli* (E. coli), *Listeria monocytogenes* (listeria). In totaal gaat het om zo'n 28 soorten die op jaarbasis ongeveer 1250 gevallen van bacteriële meningitis veroorzaken.

De meest voorkomende veroorzaker van meningitis in Nederland is de **meningokok**. In 2001 nam hij ongeveer ± 65% van de meningitis gevallen voor zijn rekening. Per jaar komt hij gemiddeld 600 à 700 keer voor.

De meningokok haalt regelmatig de krant met de kop “kindje met nekkramp”, of “overleden aan nekkramp”. In de meeste gevallen heeft de betreffende persoon dan geen meningitis gehad, maar een sepsis (bloedvergiftiging). Sepsis is een snel verlopend ziektebeeld met in de meeste gevallen een typerend symptoom: puntbloedinkjes, kleine onderhuidse bloeditstortinkjes die snel groter worden. Nekkramp ontbreekt meestal. Is er sprake van een meningitis, dan is er meestal geen sprake van deze puntbloedinkjes, maar wel van nekstijfheid. Wanneer er sprake is van een combinatie van sepsis en meningitis, dan kunnen zowel nekstijfheid als puntbloedinkjes wel tegelijkertijd voorkomen, naast andere symptomen.

Gevolgen van meningitis en sepsis door de meningokok variëren van overlijden (10 à 15%) tot geen gevolgen (60%) of restverschijnselen (20 à 25%). Bekende restverschijnselen na een sepsis zijn afsterving van (met als gevolg amputaties) en littekenvorming. Gevolgen van meningitis zijn uiteenlopend en kunnen variëren van doofheid (gedeeltelijk of geheel) tot motorische problemen of gedragsproblemen.

De **pneumokok** is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de meningitis gevallen per jaar. Pneumokokkenmeningitis overkomt per jaar ongeveer 240 personen, waarvan ruim 30% kinderen jonger dan 5 jaar betreft.

Een mogelijkheid om het aantal meningitis gevallen te verminderen is preventie door vaccinatie. Vaccins tegen de grotere veroorzakers van bacteriële meningitis zoals de meningokok en de pneumokok zijn een realistische gedachte dankzij intensief onderzoek.

## Huidige meningitis vaccins

### Hib (*Haemophilus influenzae* type b)

Hib was een grote veroorzaker van meningitis bij kinderen tot 4 jaar. Na de introductie van een vaccin tegen veroorzaker van meningitis in 1993 is het aantal gevallen drastisch gedaald, zie tabel 1. Het Hib vaccin is een conjugaat vaccin, een polysaccharide (suiker) uit het kapsel (laagje om de bacterie) van de Hib bacterie is gekoppeld (geconjugueerd) aan een dragereiwit.

Tabel 1. Aantal gevallen van Hib meningitis op jaarbasis vanaf 1990 tot en met 2001

1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
226	236	294	244	148	60	30	19	19	12	15	17

Bron: Jaarverslag 2001, Nederlands Referentie Laboratorium voor meningitis, AMC, Amsterdam

### Pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*)

De pneumokok is een bekende veroorzaker van meningitis, middenoorontsteking, longontsteking en bacteriëmie (bacteriën in het bloed).

De pneumokok bestaat uit ongeveer 90 serotypen. Een aantal daarvan veroorzaakt nauwelijks meningitis gevallen, een aantal doet dat wel.

Tot maart 2001 was er geen mogelijkheid om kinderen tot 2 jaar te beschermen tegen deze bacterie. Er bestaan al langer vaccins tegen de pneumokok (polysaccharide vaccins), maar deze werken onvoldoende bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Sinds maart 2001 is er een nieuw pneumokok vaccin beschikbaar in Nederland dat wel kinderen onder de 2 jaar beschermt.

Het gaat om een conjugaat vaccin dat is gebaseerd op een ander principe dan dat van het polysaccharide vaccin. Voor meer informatie, zie brochure over pneumokokken vaccinatie.

### Meningokok (*Neisseria meningitidis*)

De meningokok bacterie, kortweg meningokok, is een bekende veroorzaker van 2 ziektebeelden: meningitis (hersenvliesontsteking) en sepsis (bloedvergiftiging). Beide beelden worden samengevat onder de naam "meningokokkenziekte".

De meningokok is onder te verdelen in serogroepen. Er zijn ongeveer 12 serogroepen, waarvan de meest bekende A, B en C, W135, Y en Z zijn. In 2000 zijn volgens de cijfers van Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, AMC, Amsterdam, 717 ziektegevallen door de meningokok

## Waarom geen vaccinatie voor kinderen jonger dan 14 maanden?

Tijdens de besluitvorming over opname van het meningokokken C vaccin het het RVP is gesproken over toediening op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden of 14 maanden. Er is gekozen voor 14 maanden hetgeen een aantal voordelen heeft:

\* Kinderen onder een jaar hebben 3 vaccinaties nodig, boven een jaar 1.

\* Op 14 maanden krijgen kinderen de BMR prik, meningokokken C erbij betekent 2 spuitjes. Op 2, 3 en 4 maanden worden al DKTP en Hib gegeven, meningokokken C zou de derde zijn. Dat kan geen kwaad maar is niet prettig voor zowel het kind als de ouder.

\*De gezondheidswinst die vaccinatie onder een jaar zou opleveren is gering: 2 tot 3 sterfgevallen zouden ermee voorkomen worden. Natuurlijk is ieder ziektegeval of sterfgeval er één te veel. Maar deze geringe gezondheidswinst weegt niet op tegen de kosten van 3 vaccinaties en de weerstand tegen 3 prikken in één keer. Daarnaast zal naar verwachting het dragerschap van meningokokken C afnemen door de vaccinatie bij kinderen vanaf 14 maanden, waardoor het risico dat een zuigeling in aanraking komt met deze bacterie kleiner wordt.

## Niet in doelgroep, wel vaccineren?

Vragen als, "moet ik mijn kind van 20 jaar vaccineren" of "is het zinvol om baby's jonger dan 14 maanden te vaccineren" komen regelmatig binnen bij de NMS. De NMS is van mening dat dat een overweging en keus van de ouders is, in overleg met de huisarts. Gezien het geringe aantal gevallen binnen de leeftijdsgroep tot een jaar (in 2001 23 gevallen), is vaccinatie niet direct nodig. Individueel kan er misschien wel aanleiding bestaan om te vaccineren.

## Is mijn huisarts verplicht om te vaccineren?

Huisartsen zijn niet verplicht om te vaccineren. Wanneer zij van mening zijn dat er geen medische indicatie is, kunnen zij de behandeling (vaccinatie) weigeren. Hij is wel verplicht om zijn standpunt van heldere argumenten te voorzien. De patiënt heeft het recht op een second opinion.

## Hoe duur is NeisVac-C wanneer men zelf tot vaccinatie besluit?

De officiële verkoopprijs van NeisVac-C is EUR 39.10. Dit bedrag is inclusief de apothekerskosten en BTW.

Worden er meerdere vaccins tegelijkertijd gegeven, dan dienen deze op verschillende plaatsen te worden geïnjecteerd (bijv. één in elke arm). In het geval van Meningitec en Menjugate dient het vaccin onmiddellijk nadat het gemengd is met het oplosmiddel toegediend te worden.

### Hoe moeten menC vaccins bewaard worden?

De vaccins dienen in de koelkast te worden bewaard, tussen +2 en +8°C. Vaccins dienen voor de vervaldatum te worden gebruikt.

### Kunnen NeisVac-C, Meningitec en Menjugate in combinatie met andere vaccins gegeven worden?

Het vaccin kan tegelijkertijd worden gegeven met DTP/DKTP, Hib of BMR. Wordt het apart toegediend, dan geniet een interval van 2 weken na een dood vaccin (D(K)TP/HIB) of 4 weken na een levend vaccin (BMR) te zijn de voorkeur.

### Hoe lang zijn menC conjugaat vaccins werkzaam?

Op dit moment wordt een minimale werkzaamheid gegarandeerd van 5 jaar. Deze termijn is gebaseerd op gegevens uit Engeland, waar dit vaccin gedurende 5 jaar (inclusief studies t.b.v. de registratie) gebruikt wordt. Van conjugaat vaccins is bekend dat zij geheugen opwekken. Dit betekent dat het afweersysteem een meningokokken C bacterie ook na geruime tijd nog "herkent" en actie kan ondernemen.

MenC conjugaat vaccins zijn gemaakt naar hetzelfde principe als de Hib vaccins. Van Hib vaccins is op dit moment bekend dat zij minimaal 12 jaar werkzaam zijn. Gezien de kennis van het immuunsysteem en het "immunologisch geheugen" is de verwachting is dat dit in werkelijkheid langer zal zijn, waarbij gedacht wordt aan 20 jaar tot levenslang.

### Uitbreiding RijksVaccinatieProgramma (RVP) met een vaccin tegen menC

Begin 2002 heeft minister Borst, op advies van de GezondheidsRaad, besloten om een vaccinatie tegen menC vanaf september 2002 in het RVP op te nemen. Alle kinderen krijgen een menC vaccin (NeisVac-C) aangeboden op de leeftijd van 14 maanden, tegelijkertijd met de BMR vaccinatie. Daarnaast is een landelijke vaccinatie campagne georganiseerd voor kinderen tot 19 jaar gedurende de periode juni - november 2002.

geregistreerd. De meest voorkomende serogroep in Nederland is groep B. Groep C komt in mindere mate voor. Zie tabel 2.

Tabel 2. Totaal aantal gevallen van meningokokkenziekte in 2000 en 2001

Serogroep	Totaal aantal gevallen 2000	% 2001	Totaal aantal gevallen 2001	% 2001
A	0	0	0	0
B	417	77.4	421	59
C	105	19.5	276	39
Overigen	17	3.1	20	2
Totaal	539	100	717	100

Bron: Jaarverslag 2001, Nederlands Referentie Laboratorium voor meningitis, AMC, Amsterdam

Groep C vertoont een stijgende lijn met in 1999 80, in 2000 105 en in 2001 276 gevallen. De laatste paar maanden van 2001 is de meningokok groep C verantwoordelijk geweest voor ruim 45% van het totaal aantal gevallen van meningokokkenziekte.

Overigens is het van de meningokok bekend dat hij in golfbewegingen verloopt. Een aantal jaren is er sprake van een stijging en vervolgens is er een aantal jaren sprake van een daling van het aantal gevallen.

Groep A komt in Nederland niet voor, maar wel in Afrikaanse landen. W135 veroorzaakt af en toe infecties bij Mekka gangers.

Tegen de groepen A en C, W135 en Y is al sinds langere tijd een vaccin beschikbaar, een polysaccharide vaccin. Het is gebaseerd op een polysaccharide (suiker) dat in het kapsel van de meningokok groep A en C voorkomt. Dit vaccin geeft niet voldoende bescherming aan kinderen jonger dan 2 jaar en is kortdurend werkzaam (3-5 jaar). Het wordt bijvoorbeeld gegeven aan ontwikkelingsmedewerkers die naar Afrikaanse landen gaan waar groep A regelmatig voorkomt en aan reizigers die naar gebieden met een verhoogd risico gaan. Omdat meningokokkenziekte door groep A in Nederland niet voorkomt, is vaccinatie tegen deze groep niet relevant.

### Meningokok groep C

Sinds 1999 zijn vaccins tegen groep C op de markt die wel werkzaam zijn bij jonge kinderen vanaf 7 weken, conjugaat vaccins. Deze vaccins zijn gebaseerd op polysaccharide (suikers) gekoppeld aan een eiwit. Vaccinatie hiermee is vanaf 1999 opgenomen in het vaccinatieprogramma in Engeland en de resultaten zijn erg positief.

Sinds 2000 is vaccinatie ook in België beschikbaar. In 2001/2002 is een vaccinatiecampagne geweest voor 2- en 12-jarigen.

Er zijn 3 conjugaat menC vaccins geregistreerd in Nederland:

1. NeisVac-C (verkrijgbaar)
2. Meningitec (verkrijgbaar)
3. Menjugate (niet verkrijgbaar)

#### Meningokok groep B

Tegen de meningokok groep B, is nog geen vaccin beschikbaar. Het is niet mogelijk een vaccin te maken tegen groep B, dat gebaseerd is op hetzelfde principe als dat van meningokok groep C of Hib. Het polysaccharide van groep B lijkt namelijk op een component die in de hersenen van de mens voorkomt.

Dit betekent dat een vaccin een afweerreactie zou kunnen oproepen die gericht is tegen het eigen lichaam.

Daarom is o.a. in Nederland voor een andere aanpak gekozen voor een vaccin tegen groep, welke is gebaseerd op een eiwit dat in het buitenmembraan van de bacterie voorkomt. Technisch is dat moeilijker te ontwikkelen dan een polysaccharide vaccin. Het zal dan ook nog een aantal jaren duren voor een vaccin beschikbaar zal zijn tegen groep B.

#### **Ontwikkeling van een vaccin**

Alvorens een vaccin op de markt mag worden gebracht, moet er een lang traject worden afgelegd om vast te stellen dat het werkzaam en veilig is.

Dit begint in het laboratorium met de ontwikkeling ervan.

Wanneer uit laboratoriumresultaten blijkt dat men een potentieel vaccin in handen zou kunnen hebben begint een volgend traject: productie en uittesten. In eerste instantie gebeurt dit uittesten met proefdieren.

Wanneer de resultaten daarvan positief zijn worden er studies met mensen gedaan: klinische studies. Dit gebeurt in 3 fases; Fase 1: een studie bij ongeveer 30 volwassenen waarbij gekeken wordt naar toxiciteit van het vaccin; of er ernstige bijwerkingen op korte termijn zijn.

Fase 2: een studie met ongeveer 150 personen uit de doelgroep (bijvoorbeeld baby's). Er wordt gekeken naar immunogeniteit en veiligheid; of er een afweer reactie komt en of het vaccin veilig is (bijwerkingen) op middellange termijn (tijdens de hele studie van bv 1 of 2 jaar). De groep wordt vaak in groepen verdeeld, die verschillende doses toegediend krijgen.

Fase 3: een studie met grote aantallen (duizenden) uit de doelgroep, bijvoorbeeld een jaar lang alle kinderen die dat jaar geboren worden. Er

Tetanustoxoid wordt gebruikt in andere vaccins in het RVP.

Het vaccin wordt gebruiksklaar in spuiten van een 0,5 ml geleverd.

#### **Wat zit er in Meningitec?**

Meningitec bevat: polysaccharide (suiker van het kapsel van de bacterie), verbonden aan een eiwit, CRM197 (difterietoxoid) en is geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Hulpstoffen: natriumchloride en water voor injectie.

In dit vaccin is dus geen gebruik gemaakt van een kippeneiwit.

Aluminiumfosfaat wordt gebruikt in andere vaccinaties in het RVP.

Het vaccin wordt geleverd in een glazen flacon en dient door door de arts in een spuit te worden overgebracht.

#### **Wat zit er in Menjugate?**

Menjugate bevat: polysaccharide (suiker van het kapsel van de bacterie), verbonden aan een eiwit, CRM197 (difterietoxoid) en is geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide. Hulpstoffen: Mannitol, natriumfosfaat, natriumchloride en water voor injectie.

In dit vaccin is dus geen gebruik gemaakt van een kippeneiwit.

Aluminiumfosfaat wordt gebruikt in andere vaccinaties in het RVP.

Het vaccin wordt geleverd in een glazen flacon en dient door door de arts in een spuit te worden overgebracht.

#### **Toepassing NeisVac-C, Meningitec en Menjugate in Nederland**

Sinds augustus 2001 is NeisVac-C geregistreerd in Nederland.

Sinds oktober 2001 is Meningitec geregistreerd in Nederland.

Sinds december 2001 is Menjugate geregistreerd in Nederland maar niet leverbaar.

#### **Dosering en toepassing van NeisVac-C, Meningitec en Menjugate**

Zuigelingen met een leeftijd tot 12 maanden: drie doses van elk 0,5 ml met een maand interval. Elke dosis na de eerste verjaardag is meteen de laatste.

Personen ouder dan een jaar: 1 dosis van 0.5 ml.

Het vaccin dient te worden toegediend in een spier (intramusculair). Bij kinderen tot 12 maanden bij voorkeur in de dijspier. Bij oudere kinderen en volwassenen bij voorkeur in de schouder spier.

het nationale College ter Beoordeling van Geneesmiddelen volgt de volledige registratieprocedure. Andere landen kunnen aangeven daaraan mee te willen doen en worden tussentijds op de hoogte houden van de vorderingen van de registratie. Landen kunnen zich ook tussentijds terugtrekken.

Besluit de referentiestaat tot registratie, dan moet dit besluit verdedigd worden naar de andere landen. Vervolgens kunnen de betreffende landen via hun nationale colleges ter Beoordeling van Geneesmiddelen besluiten het vaccin goed te keuren en te registreren of alsnog af te keuren.

### **Registratie NeisVac-C**

Alvorens NeisVac-C is geregistreerd, zijn de vereiste veldstudies uitgevoerd waaruit bleek dat het vaccin aan alle gestelde voorwaarden en eisen op het gebied van werkzaamheid, stabiliteit en veiligheid voldeed. Op 18 juli 2000 is het vaccin door Engeland goedgekeurd via een Mutual Recognition Procedure met Engeland als referentiestaat.

Vanaf augustus 1999 is het op grote schaal toegepast in Engeland.

Nederland heeft meegedaan aan de Engelse MRP en heeft het vaccin in juni 2001 goedgekeurd en geregistreerd.

### **Registratie Meningitec**

Ook Meningitec is in Nederland goedgekeurd via een Mutual Recognition Procedure met Engeland als referentiestaat. Vanaf 1999 is het op grote schaal toegepast in Engeland. Het is in oktober 2001 in Nederland goedgekeurd en geregistreerd.

### **Registratie Menjugate**

Menjugate is, net als de 2 hierbovenstaande vaccins, goedgekeurd via een Mutual Recognition Procedure met Engeland als referentie staat. Vanaf augustus 1999 is het in Engeland toegepast. Het is in december 2001 in Nederland goedgekeurd en geregistreerd. Het is (nog) niet verkrijgbaar in Nederland.

### **Wat zit er in NeisVac-C?**

NeisVac-C bevat: polysaccharide (suiker van het kapsel van de bacterie), verbonden aan een eiwit, tetanustoxoid en geadsorbeerd aluminiumhydroxide. Hulpstoffen: Natriumchloride en water voor injectie.

In dit vaccin is dus geen gebruik gemaakt van een kippeneiwit.

wordt gekeken of door de vaccinatie daadwerkelijk de ziekte voorkomen wordt.

In alle studies wordt gewerkt met controles. Dat wil zeggen dat een deel van de groep een ander middel krijgt toegediend dat de ziekte niet voorkomt (naar verwachting). Dit gebeurt om te kunnen bewijzen dat het vaccin zijn werk doet. Hiermee kan het effect worden gemeten van het vaccin in de groep die het toegediend heeft gekregen t.o.v. de groep die een ander middel heeft gekregen.

### **Bijwerkingen**

Tijdens de studies wordt onder andere gekeken naar bijwerkingen van een vaccin. Er wordt bv gevraagd: zijn er veel bijwerkingen, zijn ze kortdurend of hebben ze gevolgen op de lange termijn, zijn ze ernstig? Zijn er erg veel of ernstige bijwerkingen, dan zal de vaccinproducent zijn produkt moeten veranderen, anders zal het vaccin nooit goedgekeurd worden voor registratie. Wat er tijdens de studie als bijwerking is aangetoond, zal uiteindelijk in de produktomschrijving terecht komen, zodat men weet wat voor klachten er eventueel kunnen komen.

### **Bijwerkingen menC vaccins**

Door de grootschalige toepassing van MenC vaccins vanaf 1999 in Engeland en sinds begin 2001 in België is er veel bekend over eventuele bijwerkingen. De resultaten zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften als "Vaccine", "Pediatric Infectious Diseases" en "Communicable Diseases".

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van de DTP inenting. De meest gemelde zijn: rode plek op de injectieplek, lusteloosheid en wat verhoging. Incidenteel kan een allergische reactie (anafalactische shock) voorkomen op één van de bestanddelen van het vaccin (< 0,01%). Dit heeft geen langdurige gevolgen. Overigens kan een allergische reactie ook bij vaccins in het huidige RijksVaccinatieProgramma voorkomen.

De meeste bijwerkingen treden binnen een dag na de vaccinatie op. De bijwerkingen zijn niet langdurig.

### De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de klinische studies:

*Frequentie van bijwerkingen*    *Bijwerkingen*

Zeer vaak (> 1/10)

Reacties op de injectieplaats : roodheid, gevoeligheid/pijn, zwelling

Vaak (> 1/100 en < 1/10)

Pijn in de ledematen bij oudere kinderen  
 Hoofdpijn  
 Huilen en prikkelbaarheid bij zuigelingen en peuters  
 Sufheid/slaperigheid/slaapstoornissen bij zuigelingen en peuters  
 Braken/misselijkheid/diarree bij zuigelingen  
 Verlies van eetlust bij zuigelingen  
 Koorts  
 Verlies van eetlust bij kinderen  
 Braken/misselijkheid/diarree bij kinderen  
 Spierpijn bij oudere kinderen en volwassenen  
 Pijn in de ledematen bij kinderen.

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

Nadat een vaccin op de markt is gebracht, is de producent verplicht om de bijwerkingen te registreren. Daarnaast vindt er in zowel Engeland als Nederland registratie vanuit de overheid plaats.

De volgende frequenties zijn gebaseerd op het aantal spontane meldingen en zijn berekend met behulp van het aantal meldingen en het aantal verdeelde doses.

- Aandoeningen van het immuunsysteem : Zeer zelden (< 0,01 %)
  - Aandoeningen van het zenuwstelsel : Zeer zelden (< 0,01 %)
  - Aandoeningen van het maagdarmsstelsel : Zeer zelden (< 0,01 %)
  - Aandoeningen van huid of onderhuid : Zeer zelden (< 0,01 %)
  - Aandoeningen van skeletspieren, bindweefsel en botten : Zeer zelden (< 0,01 %).
- Omgerekend naar een groep van 250.000 gevaccineerden betekent dit dat de bovengenoemde bijwerkingen bij minder dan 2.5 van de gevaccineerden voorkomt.

**Veiligheid van menC vaccins**

Zoals hierboven beschreven kennen de huidige menC vaccins bijwerkingen zoals ook bekend bij andere vaccinaties in het RijksVaccinatieProgramma.

Onderzoek heeft uitgewezen dat er door deze vaccinaties geen kinderen zijn overleden. Het aantal kinderen dat in de periode na de vaccinatie is overleden, is niet meer dan het gemiddelde aantal dat in die leeftijdscategorie op jaarbasis overlijdt (ook zonder vaccinatie). Nader onderzoek heeft geen verband aangetoond met de vaccinatie.

Bij de NMS zijn geen kinderen bekend die aandoeningen hebben overgehouden door deze vaccinatie. Ook in Engeland zijn hiervan geen gevallen bekend geworden uit de bijwerkingenregistratie.

**Registratie van een vaccin**

Nadat de klinische studies zijn afgerond en gebleken is dat het vaccin goede bescherming geeft, stabiel (houdbaar) is en geen ernstige bijwerkingen heeft, kan het geïntroduceerd worden voor algemene toepassing.

Hiervoor dient het vaccin geregistreerd te worden. Deze registratie neemt ongeveer een jaar tijd in beslag.

Wereldwijd zijn er meerdere instellingen die zich daarmee bezig houden. De twee belangrijkste zijn:

1. Food and Drugs Administration (FDA) in the Verenigde Staten
2. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) in Europa

Zowel de FDA als de EMA kunnen na grondige inspectie met behulp van deskundigen, besluiten dat een vaccin aan alle eisen voldoet en mag worden geregistreerd. Gebeurt dat bij de FDA, dan wordt het in Amerika geregistreerd.

Een eerste mogelijkheid om een vaccin te registreren is volgens een centrale procedure bij de EMA, dan is het geregistreerd voor alle lidstaten van de Europese Unie (EU) (en niet voor bijvoorbeeld Zwitserland, dat niet aan de EU deelneemt).

Een tweede mogelijkheid om een vaccin te registreren is landelijk. In dat geval vindt er een registratie procedure plaats via een overheidsinstelling van dat land (College ter Beoordeling voor Geneesmiddelen, CBG in Nederland).

Een derde mogelijkheid is registratie via een Mutual Recognition Procedure (MRP): een lidstaat van Europa dient als referentiestaat en