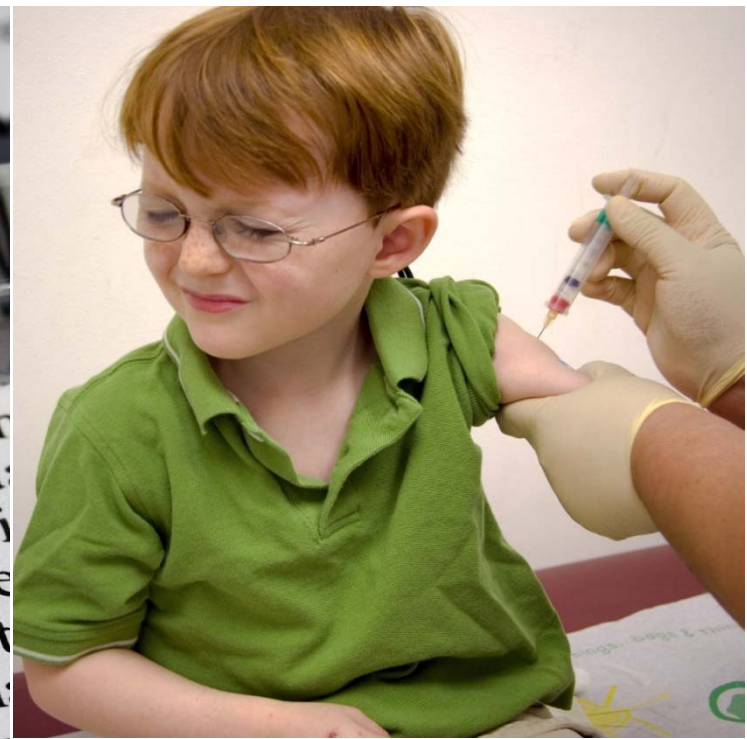


BEWAKING VAN DE VACCINVEILIGHEID IN BELGIË: PLAATS EN BEPERKINGEN VAN EEN BENADERING GEBASEERD OP ACHTERGRONDINCIDENTIES

SYNTHESE



BEWAKING VAN DE VACCINVEILIGHEID IN BELGIË: PLAATS EN BEPERKINGEN VAN EEN BENADERING GEBASEERD OP ACHTERGRONDINCIDENTIES

SYNTHESE

JO ROBAYS, GERMAINE HANQUET, DOMINIQUE ROBERFROID, NANCY THIRY



■ VOORWOORD

Het menselijke brein is niet zo sterk in het omgaan met probabiliteiten. Zeker niet als het om zeldzame of extreem zeldzame verschijnselen gaat, zo leren ons de studies van psychologen. Of het nu om een kans van één op vijfduizend gaat, of één op vijfhonderdduizend, het maakt niet zoveel verschil: van zodra we ons min of meer levendig kunnen voorstellen hoe het zou zijn als het ons overkwam, gaan we de waarschijnlijkheid grof overschatten. Zeker wanneer het gaat om een of andere calamiteit die we ten allen prijzen willen vermijden. Van dat laatste maakt de verzekeringssector overigens gretig gebruik.

Sommige preventiemaatregelen blijken hiervoor bijzonder gevoelig te zijn, met de vaccinaties als frappant voorbeeld. Bij elke (nieuwe) vaccinatiecampagne duiken wel ergens sterk gemediatiseerde 'slachtoffers' van het vaccin op, met vaak vrij drastische gevolgen op de uiteindelijke dekkingsgraad van het vaccin. Het heeft geen zin op de pianist te schieten – de media volgen in deze hun eigen logica. Evenmin moet men ten strijde trekken tegen sommige uitwassen waarbij heuse complottheorieën worden verzonnen. De overheid heeft gewoon de plicht om – wanneer zij een preventieve maatregel ondersteunt – ook alle mogelijke garanties te bieden dat dit geen onredelijke risico's inhoudt, en dat de voordelen ruim opwegen tegen de potentiële nadelen of complicaties.

Eigenlijk heb je hier drie elementen voor nodig: (1) je moet kunnen detecteren wanneer bepaalde problemen abnormaal frequent worden. Daarvoor moet je (2) weten wat de normale frequentie (de *background rate* in het jargon) is in een niet aan het vaccin blootgestelde bevolking. En (3) uiteraard moet je ook weten wie blootgesteld is. Gemakkelijker gezegd dan gedaan, want het gaat om zeldzame verschijnselen.

De specifieke vraag die ons vanuit het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten werd gesteld is om na te gaan in hoeverre België een adequaat antwoord heeft op de tweede uitdaging, namelijk het berekenen van achtergrondcijfers. Kan een klein land als België hier überhaupt zinvolle cijfers bekomen, of moeten we radicaal de Europese kaart trekken. De antwoorden zijn wat genuanceerder. Het laatste woord is hiermee zeker niet gezegd, maar wij hopen toch een steentje bij te kunnen dragen in deze maatschappelijk belangrijke kwestie.

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SYNTHESE

1. INLEIDING

Het bewaken van de postvaccinale veiligheid betreft het opsporen, evalueren, verwerven van inzicht in en het voorkomen van postvaccinale ongewenste verschijnselen (PVOV). De rol van een programma dat de veiligheid bewaakt, bestaat erin veiligheidssignalen te vergaren die na een doorgedreven evaluatie PVOV aan het licht brengen die eerder niet werden geïdentificeerd, niet werden herkend of onvoldoende werden begrepen. Dit kan het geval zijn voor PVOV met een dermate lage frequentie dat ze tijdens studies voorafgaand aan de goedkeuring door de mazen van het net glipten, omdat de steekproef te beperkt was. PVOV kunnen ook een gevolg zijn van eerder niet-opgemerkte farmacologische effecten van het vaccin, interacties met andere geneesmiddelen of vaccins, factoren die verband houden met specifieke patiëntenpopulaties, individuele patiëntfactoren (zoals farmacogenomische factoren). Ziekte-episoden en vaccinatie kunnen ook coïncidenteel optreden, waarbij er geen causaal verband tussen beide verschijnselen bestaat.

Een foutieve interpretatie van ongewenste gevolgen voor de gezondheid die slechts een tijdelijk verband met de vaccinatie vertonen, kan grote onrust onder de bevolking over de veiligheid van vaccins wekken en het algemeen vertrouwen in vaccinatieprogramma's schaden. Voor de volksgezondheid is het dan ook cruciaal dat de vaccinatieveiligheid wordt bewaakt. Dat laat enerzijds toe de balans tussen risico's en baten van de vaccinatie te controleren zodat er kan worden bijgestuurd wanneer die balans niet langer gunstig blijkt te zijn. Anderzijds biedt bewaking een objectieve basis om zowel de bevolking als de artsen gerust te stellen wanneer publicaties over coïncidentele associaties met ziekten bezorgdheid wekken.



1.1. Verschillende benaderingen van signaaldetectie

De veiligheid kan zowel passief, als actief, maar ook passief en actief worden bewaakt, al naargelang de wijze waarop de informatie wordt vergaard. Passieve bewaking gaat uit van spontane meldingen van ongewenste verschijnselen, terwijl actieve bewaking doelgericht informatie over vaccinaties en ongewenste verschijnselen vergaart. Het principe van detectie van veiligheidssignalen loopt bij beide vormen van bewaking echter sterk gelijk: het aantal ongewenste verschijnselen binnen de gevaccineerde groep wordt vergeleken met wat te verwachten valt als er geen vaccinatie had plaatsgevonden. Ligt het percentage ongewenste verschijnselen bij personen die het vaccin kregen beduidend hoger dan verwacht, dan wordt een veiligheidssignaal gegenereerd. De verdere analyse van dat signaal moet uitmaken of er sprake is van causaliteit. Het verwachte aantal postvaccinale ongewenste verschijnselen kan volgens verschillende methodes worden berekend. Een daarvan bestaat erin de incidentie van een bepaalde aandoening binnen de globale populatie te extrapoleren naar de gevaccineerde populatie, d.i. de achtergrondincidentie. Het geobserveerde aantal ongewenste verschijnselen (O) binnen de gevaccineerde populatie wordt vervolgens vergeleken met het verwachte aantal (E). Een O/E-ratio die beduidend hoger ligt dan één, vormt een veiligheidssignaal. Dit is de zogenaamde benadering volgens de achtergrondincidentie, die in dit rapport centraal staat. Andere methodes voor het detecteren van veiligheidssignalen zijn onder andere data mining en cohortenstudies.

1.2. Doel van de studie

Dit rapport gaat de relevantie en haalbaarheid na van een benadering volgens de achtergrondincidentie voor het bewaken van de vaccinatieveiligheid in België. Omdat het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wordt geconfronteerd met meldingen van postvaccinale ongewenste verschijnselen die reëel of artefacten kunnen zijn, maakte het FAGG deze vraag over aan het KCE. Ongeacht of die verschijnselen al dan niet reëel zijn, moet het Agentschap bij vaccinatieprogramma's snel tot de gepaste actie en tot risicocommunicatie kunnen overgaan. België kent momenteel geen actieve bewaking van de vaccinatieveiligheid en grijpt maar heel sporadisch terug naar methodes van data mining. De benadering die uitgaat van achtergrondincidentie zou op dit vlak dus een centrale rol naar zich kunnen toetrekken. België beschikt echter tot op heden nauwelijks over enige achtergrondgegevens. De voornaamste onderzoeksvraag die ons hier dan ook bezig houdt, is na te gaan in hoeverre de berekening en het gebruik van de achtergrondincidentie van ongewenste effecten voor het evalueren van veiligheidsproblemen bij vaccinatie op grote schaal in België haalbaar zijn.

We beginnen ons antwoord op die vraag met een overzicht van de diverse databronnen die in België beschikbaar zijn en die informatie over de achtergrondincidentie van een reeks aandoeningen bevatten. Aan het einde vatten we hun mogelijkheden en beperkingen samen. Dan zullen we bij wijze van proef trachten de achtergrondincidentie van een aantal aandoeningen in België te berekenen. Tot slot beschrijven we de bewaking van de vaccinatieveiligheid in België en zoomen we in op de moeilijkheden en op de mogelijke ruimte voor verbetering.



2. DATABASES DIE GEGEVENS OVER DE ACHTERGRONDINCIDENTIE IN BELGIË KUNNEN VERSTREKKEN

2.1. Gegevensbronnen van de overheid

2.1.1. Minimale Klinische Gegevens

In het raam van hun financiering maken de ziekenhuizen Minimale Klinische Gegevens (MKG) - Minimale Ziekenhuisgegevens (MZG) over aan de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid (FOD VG). Het MKG-bestand bevat een samenvatting van ieder ziekenhuisverblijf: demografische gegevens over de patiënt, administratieve gegevens over de specifieke verblijfsdata en diagnosegegevens met een onbeperkt aantal ICD-9-CM codes. Die gegevens kunnen dienen als basis voor de berekening van de achtergrondincidentie. Niettemin vertonen ze een aantal beperkingen. Eerst en vooral bevatten deze MKG geen informatie over ambulante zorg, wat ertoe leidt dat ziekte-episoden die niet tot een opname hebben geleid, niet worden gedetecteerd. Anderzijds laten ze geen onderscheid toe tussen een eerste en vervolgonnames voor dezelfde ziekte-episode. Ten derde zou een verschijnsel dat wordt aangeduid als "DRG creep", m.a.w. het systematisch en weloverwogen overwaarden van de case mix om een hogere financiering voor het ziekenhuis te bekomen, kunnen leiden tot een systematische fout bij het evalueren van de achtergrondincidentie van bepaalde aandoeningen, zoals in België reeds werd aangetoond voor thrombocytopenie. Ten vierde en hoewel de gegevens in theorie om de 6 maanden worden overgemaakt, bedraagt de achterstand in de verwerking momenteel om en bij de 2 jaar. Ten vijfde: de exacte leeftijd van de patiënt is niet gekend, wel zijn of haar geboortjaar; dat maakt het bijzonder moeilijk om de achtergrondincidentie binnen de meest gevaccineerde leeftijdsgroep, namelijk jonge kinderen, te berekenen. Tot slot wordt de diagnose niet ingevoerd door de behandelende klinische medicus, en wordt die zoals dit voor de meeste administratieve databases geldt, evenmin gecontroleerd, noch gevalideerd.

2.1.2. CARENET

CARENET is een beveiligd internetplatform voor de uitwisseling tussen ziekenhuizen en ziekteverzekeringsinstellingen van informatie over afzonderlijke ziekenhuisopnames: tijdstip van opname, verblijfsduur, diagnose en medische procedures die door het RIZIV worden terugbetaald. Het voornaamste doel van CARENET is die gegevensoverdracht eenvoudiger en sneller te laten verlopen. CARENET zou dus sneller dan MKG toegang kunnen bieden tot gegevens over specifieke ziekten. Niettemin moeten we aanstippen dat het veld voor de diagnose een alfanumeriek veld is, waarin met andere woorden vrije tekst of ICD-9-CM codes kunnen worden ingevoerd. Uit interviews van strategische zegslieden bleek dat de validiteit van de data van de verschillende ziekenhuizen heel sterk kan verschillen. Sommige ziekenhuizen werken met professionele codeurs die voor het invoeren van de gegevens dezelfde ICD-9-CM als de MKG-database hanteren. Andere ziekenhuizen laten dit veld dan weer invullen door niet nader omschreven klinische medewerkers die doorgaans voor vrije tekst opteren. In dat geval moeten er text mining technieken aan te pas komen om de gegevens te extraheren en te analyseren. We dienen ook aan te stippen dat alleen het invullen van het diagnoseveld wettelijk verplicht is; dat in dat veld accurate en begrijpelijke gegevens moeten voorkomen, staat nergens; evenmin bestaat er enige kwaliteitscontrole ten aanzien van de diagnose. Een van de gemeenschappelijke kenmerken van CARENET en MKG is dat ze zich momenteel beperkten tot gegevens van gehospitaliseerde patiënten.

2.1.3. Overlijdensregister

Voor ieder sterfgeval in België stelt een arts een overlijdensakte op; ook de doodsoorzaak (doodsoorzaken) wordt (worden) geregistreerd. Voor ieder sterfgeval kunnen een aantal diagnoses worden ingevoerd, vastgelegd door de internationale regels van de WGO en de ICD-10 codes: oorspronkelijke doodsoorzaak (voornaamste), rechtstreekse, onrechtstreekse en verbonden oorzaken. De gegevens over de doodsoorzaken kunnen bij iedere Gemeenschap worden opgevraagd; daarvoor moet wel een overeenkomst worden ondertekend. Afhankelijk van de Gemeenschappen hadden de gegevens over de doodsoorzaak die in juni 2012 beschikbaar waren, betrekking op overlijdens in 2009 of 2010 (achterstand van 1-2 jaar). Het Vlaamse Gewest publiceert ook



onbewerkte gegevens op zijn website. Verder zijn er ook nationale gegevens beschikbaar, vb. op de website van de FOD Economie (<http://statbel.fgov.be/en/statistics/figures/>) of op de site van het WIV (<https://www.wiv-isp.be/epidemi/spma/>), weliswaar met een grotere achterstand (zowat 3 jaar). De meest recente gegevens die in september 2012 beschikbaar waren, hadden betrekking op 2008. De beperkingen van deze database werden niet onderzocht. Niettemin blijkt uit de vergaarde gegevens dat de regio's verschillende praktijken hanteren voor het invoeren van plotse overlijdens.

Supranationaal is er Euro-MOMO (monitoring van mortaliteit). Dit door de EU gefinancierd project ging in 2008 van start en wordt door het Deense Statens Serum Institut gecoördineerd. Euro-MOMO doet in 20 EU-landen, waaronder België, aan mortaliteitsmonitoring zonder onderscheid te maken naar de doodsoorzaak (onbewerkte gegevens). Doel van dit project is de oversterfte in Europa door influenza en andere mogelijke bedreigingen van de volksgezondheid in reële tijd te controleren.

2.2. Sentinelnetwerken

2.2.1. Netwerken voor huisartsen

In België zijn er 2 sentinelnetwerken voor huisartsen actief. Het eerste bestaat sinds 1978 en wordt georganiseerd door het Wetenschappelijk Instituut van Volksgezondheid (WIV) en telt vandaag zowat 200 huisartsen, goed voor ongeveer 1,8% van alle Belgische huisartsen. Dit sentinelnetwerk is een bijzonder betrouwbaar systeem gebleken voor de bewaking van een hele reeks epidemiologische gegevens met betrekking tot de gezondheid, waaronder diabetes, hersenbloedingen, kanker, ongevallen; toch werden tot dusver slechts weinig gegevens die verband houden met PVOV verzameld. De lijst met gecontroleerde aandoeningen wordt ieder jaar herbekeken; op vraag van de overheid kunnen potentiële veiligheidsverschijnselen aan de lijst worden toegevoegd.

Anderzijds is er Intego, een netwerk van vrijwillige sentinelhuisartsen in Vlaanderen (1,05% van de huisartsen in 55 praktijken) dat door het Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde van de Katholieke Universiteit

Leuven wordt gecoördineerd. De incidentie wordt op een website gepubliceerd volgens ICPC2^a code per jaar en per leeftijdsgroep.

Beide sentinelnetwerken kunnen nuttig zijn voor de berekening van de achtergrondincidentie. Niettemin vertonen ook zij een aantal beperkingen. Eerst en vooral is de betrokken populatie niet heel nauwkeurig gekend, waardoor er geen uitsluitel kan worden gegeven over de precisie bij de berekening van de achtergrondincidentie. Bovendien is de populatie van de sentinelnetwerken relatief beperkt en alvast niet toereikend om stabiele berekeningen toe te laten van de achtergrondincidentie voor verschijnselen die zich behoorlijk zeldzaam voordoen. Een derde belangrijke beperking is dat deze netwerken zich beperken tot informatie van huisartspraktijken, en dus geen ziekenhuiscijfers bevatten. Dit probleem kan deels worden ondervangen mochten de zorgverstrekkers binnen ziekenhuizen die de patiënten onder hun hoede hebben, systematisch feedback bezorgen aan de huisartsen; in hoeverre dit zou bijdragen tot betrouwbare cijfers is niet heel duidelijk.

2.2.2. *Pedisurv*

PediSurv (Pediatric diseases Surveillance) werd in 2002 opgericht door het WIV en is een surveillancenetwerk van Belgische kinderartsen (n=504; 35% van alle pediaters) en Brusselse huisartsen (n=354; 36% van de huisartsen in Brussel). Dit netwerk legt zich toe op de studie van zeldzame infectieziekten bij kinderen en controleert de impact van maatregelen van gezondheidszorg, zoals vaccinatie, binnen deze groep. Het surveillancesysteem is vrijwillig, maar de deelnemers worden verzocht om zich maandelijks te melden ook al deden er zich geen specifieke gevallen voor. Per case moet een formulier worden ingevuld met alle demografische en klinische gegevens en met de vaccinatiestatus. De sensitiviteit van de Pedisurv bewaking (m.a.w. het aantal gevallen dat via het bewakingssysteem werd gedetecteerd) werd via een capture-recapture onderzoek (met 3 verschillende bronnen) voor invasieve pneumokokkenziekte in 2005-06 geraamd op 73%. Pedisurv bewaakt in 2012 de volgende ziekten: mazelen, rubella, bof, invasieve pneumokokkenziekte, acute slappe verlamming, congenitaal rubellasyndroom en het hemolytisch-uremisch syndroom. De lijst van

^a International Classification of Primary Care



bewaakte aandoeningen wordt ieder jaar door een Stuurgroep opnieuw geëvalueerd en overeenkomstig de vereisten inzake gezondheidszorg bijgewerkt. Bij de opname op de lijst van nieuwe ziekten wordt ook de werklust van de klinische medici die de gegevens rapporteren in aanmerking genomen. Tot op heden werd nog geen enkele PVOV op de lijst opgenomen. Pedisurv is theoretisch gezien wel in staat om zeldzame en ernstige onbedoelde ongewenste verschijnselen te monitoren; de mogelijkheid om intussuscepties op te nemen werd recent besproken. Wat de toegankelijkheid van de gegevens betreft, kunnen de Pedisurv gegevens bij het WIV worden opgevraagd, maar daarvoor moet vooraf een overeenkomst worden ondertekend. De jaarverslagen zijn algemeen toegankelijk op <https://www.wiv-isp.be/pedisurv/>.

3. BEREKENING VAN DE ACHTERGRONDINCIDENTIE: EEN PILOTSTUDIE

We hebben getracht om de incidentie te berekenen van een aantal aandoeningen die zou kunnen dienen als achtergrondincidentie, teneinde de haalbaarheid van het proces te beoordelen en de mogelijke problemen en systematische fouten te onderzoeken. We hebben deze pilotstudie toegespitst op drie ernstige potentiële PVOV, m.a.w. wiegendood, Syndroom van Guillain-Barré en stuipen.

3.1. Wiegendood

In de geïndustrialiseerde wereld vormt wiegendood (WD) de hoofdoorzaak voor sterfte bij kinderen tussen 1 en 11 maanden. De achtergrondincidentie van wiegendood is cruciaal om de veiligheid van het vaccin na de commercialisering te evalueren omdat de eerste immunisatieprogramma's van jonge kinderen in de tijd samenvallen met de piekleeftijd van de wiegendoodincidentie. Voor onze benadering gebruikten we de overlijdensregisters als gegevensbron (van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, Fédération de Wallonie-Bruxelles en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest).



Tabel 1 – Wiegendood (ICD10* code R95 als initiële doodsoorzaak) in België volgens overlijdensaktes, 2000-2009

Populatie / jaar	Gemiddeld aantal per jaar 2000-09	Gemiddeld cijfer per jaar per 1000 levende geboortes 2000-09	Cijfer van 2009 per 1000 levende geboortes	globaal % met autopsie*
Vlaanderen	26,1	0,41	0,29	60%
Brussel	6,5	0,42	0,33	59%
Wallonië	23,0	0,59	0,47	59%
België	55,6	0,47	0,35	59%
Overige gebrekkig omschreven en niet-gespecificeerde doodsoorzaken	1,6	0,01	0,01	80%

* autopsie op het ogenblik van de codering van het overlijden in uitvoering of gepland ICD

ICD10: International Classification of Diseases versie 10

Bronnen: Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, Fédération de Wallonie-Bruxelles en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest

De cijfers berekend op basis van de Belgische overlijdensakten zijn vergelijkbaar met de nationale overlijdensstatistiek in andere EU-landen. De aangetroffen regionale verschillen (de cijfers in Wallonië zijn hoger) worden verklaard door verschillen in codering, maar de patronen zijn zowel in tijd als naar leeftijd identiek). De voorbije jaren vertonen de cijfers een dalende trend, terwijl het aantal autopsies sinds de invoering van de nieuwe wet toeneemt; die wet bepaalt dat de diagnose van wiegendood via een autopsie moet worden gesteld. De Belgische data over doodsoorzaken lijken geschikt om de achtergrondincidentie van wiegendood in België te berekenen. Gezien de in de tijd dalende trend moeten we de meest recente gegevens gebruiken; die zijn op regionaal niveau beschikbaar met een vertraging van 1 tot 2 jaar.

3.2. Syndroom van Guillain-Barré

Het Syndroom van Guillain-Barré (SGB) is een acute demyeliniserende aandoening van de perifere zenuwen. Wat de onderliggende etiologie is van de ziekte, is nog niet precies gekend. Gedacht wordt echter dat de ziekte een immunologische oorzaak heeft en door een acute infectie wordt uitgelokt. Andere mogelijke oorzaak zijn vaccins; zo werden er al associaties tussen vaccins en SGB gemeld, hoewel de onderliggende mechanismen nog niet zijn opgehelderd. Dat er bij de controle van de vaccinveiligheid dan ook aandacht moet worden besteed aan SGB, hoeft niet te verwonderen. We gebruikten het bestand van de MKG.

In de periode 2004-09 werden gemiddeld 550 met SGB gerelateerde ziekenhuisopnames gemeld (met SGB als primaire of secundaire diagnose); voor 55% van deze opnames gold SGB als hoofddiagnose. In 25% van alle SGB-gerelateerde opnames en in 18% van de opnames met SGB als hoofddiagnose werden dubbele opnames geregistreerd (doorverwijzing naar een ander ziekenhuis of heropname van de patiënt). Laten we de heropnames buiten beschouwing, dan varieert het bruto cijfer voor SGB als hoofddiagnose van 2,2 tot 2,4 per 100 000 en voor SGB als een van de diagnoses van 3,9-5,0 per 100 000. De bruto cijfers voor SGB als hoofddiagnose blijven voor de betreffende jaren stabiel. Het cijfer van de ziekenhuisopname neemt toe naarmate de leeftijd stijgt.

De Belgische gegevens van gehospitaliseerde patiënten die in de MKG werden opgenomen met SGB als hoofddiagnose liggen iets hoger dan de achtergrondincidentie van SGB die de literatuur meldt voor West-Europese landen, maar de diagnoses zijn niet gevalideerd. Andere studies toonden aan dat - niet gevalideerde - cijfers uitgaande van de gegevens van patiënten die uit het ziekenhuis werden ontslagen - de werkelijke SGB-cijfers overschatten; reden daarvoor is dat andere diagnoses niet uit deze cijfers werden geweerd. Een verkeerde classificatie van chronische neurologische aandoeningen bij de eerste opname, en de terugbetalingsvoorschriften voor immunoglobulinen kunnen verantwoordelijk zijn voor een inflatie van het aantal opnames dat in België als SGB wordt gecodeerd. Vermits de diagnose bij postvaccinale ongewenste verschijnselen (of "geobserveerde verschijnselen") doorgaans wordt geëvalueerd en gecontroleerd, zal de berekende SGB-achtergrondincidentie uitgaande van de, regelmatig bijgewerkte, literatuur,



waarschijnlijk een beter en meer robuust beeld geven dan de niet-gevalideerde MKG. Toch kunnen de "geobserveerde" SGB-manifestaties die niet (of nog niet) zijn gevalideerd, worden getoetst aan de achtergrondincidentie berekend op basis van de Belgische MKG-informatie.

Dit voorbeeld toont ook aan dat het tellen van alle voorvallen van een bepaalde aandoening in MKG zonder onderscheid naar primaire en secundaire diagnose leidt tot een aanzienlijke overschatting van de achtergrondincidentie. Het zou dan ook verstandig zijn om voor de telling enkel de voorvallen met SGB als primaire diagnose in aanmerking te nemen, hoewel we met dergelijke strategie het aantal niet-gedetectedeerde gevallen niet kunnen ramen.

3.3. Stuipe

De incidentie hiervan in Intego bedraagt in de periode van 2008 - 2010 voor meisjes jonger dan vijf jaar 92/100 000 personen per jaar en voor jongens uit dezelfde leeftijdscategorie 99/100 000; de incidentie voor alle leeftijdsgroepen bedraagt 9/100 000 voor vrouwen en 14/100 000 voor mannen. Die cijfers liggen lager dan wat er in de literatuur wordt gemeld, wat wellicht verband houdt met het feit dat de huisarts in België niet wordt geraadpleegd voor stuipe; dat leidt tot een onderschatting.

De incidentie van stuipe gestandaardiseerd volgens leeftijd en berekend op basis van de ziekenhuisgegevens (MKG-bestand) varieert van 120/100 000 personen per jaar in 2004 tot 112/100 000 in 2009. Die cijfers zijn vergelijkbaar met wat op Europees niveau werd geobserveerd (VAESCO project). We stippen aan dat een toename door vaccinatie moeilijk te detecteren valt als we uitgaan van alle stuipe; stuipe die in verband worden gebracht met vaccinatie gaan hoogstwaarschijnlijk gepaard met koorts en die vertegenwoordigen slechts een klein aandeel van alle gemelde stuipe. Die ramingen kunnen in ieder geval niet rechtstreeks worden vergeleken met ramingen uit de literatuur, vermits het type stuipe en de vergaringsmethodes te sterk verschillen.

3.4. Haalbaarheid en betrouwbaarheid van de berekening van de achtergrondincidentie in België

We hebben aangetoond dat we voor een aantal aandoeningen de achtergrondincidentie kunnen produceren die redelijk overeenstemt met de cijfers die in andere landen werden geobserveerd. Aan de volledigheid van het **overlijdensregister** hoeft er niet te worden getwijfeld; anderzijds zal de diagnose "wiegendood" geleidelijk accurater kunnen worden gesteld, aangezien de wet van 2003 autopsie verplicht bij alle gevallen van wiegendood van kinderen <18 maanden. Ook de berekening van de achtergrondincidentie uitgaande van het MKG-bestand bleek goed mogelijk, ondanks de beperkingen die we in hoofdstuk 2.1.1 bespraken; die gegevens moeten dan wel betrekking hebben op een nauwkeurig gedefinieerde aandoening die altijd tot een ziekenhuisopname leidt, zoals het syndroom van Guillain-Barré; bijkomende voorwaarde is dat enkel de hoofddiagnose als uitgangspunt wordt gebruikt. Toch dient het MKG-bestand niet in de eerste plaats epidemiologische doelen. Dit bestand vertoont volgende tekortkomingen:

- Chronische aandoeningen die meerdere ziekenhuisopnames vergen, zullen worden overgewaardeerd, aangezien herhaaldelijke opnames slechts gedeeltelijk kunnen worden gedetecteerd. De reden daarvoor is dat er pas sinds 2004 unieke patiënt-identifiers beschikbaar zijn. Het aantal herhaalde ziekenhuisopnames varieert afhankelijk van de aandoeningen van minder dan 5 % tot 50 %.
- Het MKG-bestand maakt een onderscheid tussen hoofddiagnose en secundaire diagnose. Welke diagnose moet worden gebruikt, is echter niet zeker; de aandoening lijkt bepalend voor de uiteindelijke keuze. Dit hangt ook af van de regels die voor het coderen van de MKG werden gehanteerd.
- De MKG bevatten enkel informatie over gehospitaliseerde patiënten; minder ernstige gevallen die geen ziekenhuisopname vergen, blijven dus buiten beschouwing.
- Het optimaliseren van de case mix voor financieringsdoeleinden kan leiden tot een overwaardering van bepaalde aandoeningen. De omvang van dit verschijnsel en de mate waarin dit de codering van de hoofddiagnose beïnvloedt, is echter niet gekend.



- De sensitiviteit en specificiteit van de MKG-codering zijn evenmin gekend, maar de evaluatie van deze parameters valt buiten het bereik van dit project. Hoe betrouwbaar de achtergrondincidentie berekend volgens de MKG is, is niet geweten, maar we vermoeden dat die voor specifieke aandoeningen die een ziekenhuisopname vergen groot is. Enkel capture-recapture studies laten toe de betrouwbaarheid te evalueren.

4. UITDAGINGEN EN OPPORTUNITEITEN IN VERBAND MET DE BEWAKING VAN VACCINVEILIGHEID

4.1. Bewaking van de vaccinveiligheid in België

De geneesmiddelenbewaking in België valt onder de wettelijke verantwoordelijkheid van het divisie geneesmiddelenbewaking van het FAGG, een agentschap dat ressorteert onder de FOD Volksgezondheid. Mocht de benadering via de achtergrondincidentie worden geïmplementeerd, dan zou de bevoegdheid voor het bepalen van het geobserveerde aantal PVOV bij het FAGG liggen.

4.1.1. Gegevensvergaring

Het FAGG ontvangt individuele meldingen van beoefenaars van de gezondheidszorg (artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen, vroedvrouwen) en meldingen van individuele cases van houders van vergunningen voor het in de handel brengen (HVH), m.a.w. farmaceutische bedrijven. De HVH die door beoefenaars van de gezondheidszorg, of door onderzoekers van klinische proeven, of nog, via wetenschappelijke publicaties op de hoogte worden gebracht van ernstige bijwerkingen, moeten die binnen de 7 of 15 dagen (naargelang de situatie) vanaf ontvangst van de informatie melden aan het FAGG. Ook promotoren van klinische proeven moeten alle Vermoedens van Onverwachte Ernstige Bijwerkingen (SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) die tijdens hun klinische proef optraden, melden en dit zowel voor geneesmiddelen met een vergunning voor het in de handel brengen als die zonder die vergunning. Niet ernstige bijwerkingen in de EU moeten binnen de 90 dagen worden gerapporteerd. Sinds kort worden nog andere bronnen van individuele meldingen aangeboord:

- ook individuen kunnen PVOV rechtstreeks aan het FAGG melden.
- Ook via Vaccinet, een online systeem voor het bestellen van alle vaccins in Vlaanderen dat sinds 2004 operationeel is, kunnen intussen gegevens over vermoedelijke bijwerkingen worden ingevoerd; in hoeverre die optie tegenwoordig al wordt gebruikt, is nog niet geweten.



Afgezien van de individuele meldingen ontvangt het FAGG van de vergunninghouders ook op regelmatige tijdstippen de verplichte Periodieke Rapportage van Veiligheidsinformatie (PSURs - Periodic Safety Update Reports). Daarin geven de vergunninghouders inzage in en een evaluatie van alle ernstige en niet-ernstige bijwerkingen die zich binnen en buiten de Europese Unie hebben voorgedaan. Na 5 jaar moeten ze een globaal overzicht overmaken; dat kadert binnen het dossier waarmee ze de vernieuwing moeten aanvragen van hun vergunning om de producten te mogen commercialiseren. Om de veiligheid te kunnen beoordelen van de geneesmiddelen die bij klinische proeven worden gebruikt, moet de promotor jaarlijks een veiligheidsrapport opstellen van de ernstige bijwerkingen die zich tijdens het klinisch onderzoek hebben voorgedaan en dat overmaken aan het FAGG (Jaarlijkse Veiligheidsrapport, JVR).

Het FAGG evalueert de individuele en gecompileerde meldingen; dit gebeurt onder de verantwoordelijkheid van twee specifieke werkgroepen. Het FAGG wordt in die taak bijgestaan door een team van interne en externe deskundigen. Het FAGG evalueert voor iedere individuele melding de graad van causaliteit en gebruikt daarvoor de causaliteitscategorieën van de WGO (vaststaand, waarschijnlijk, mogelijk, onwaarschijnlijk, niet geclassificeerd of geen classificatie mogelijk). Indien nodig kan de persoon die de evaluatie uitvoert zich voor bijkomende inlichtingen of toelichtingen in verbinding stellen met de melder. Die causaliteit werd in de meldingen van de vergunninghouders of van andere testonderzoekers doorgaans al bepaald.

We onderzochten de vaccingegevens die het FAGG sinds 2008 vergaarde. Tabel 2 toont het aantal vermoedens van PVOV dat jaarlijks aan het FAGG werd gemeld (de gegevens voor het jaar 2012 dekken enkel de eerste helft van het jaar). Jaarlijks worden zowat 200 meldingen overgemaakt. De piek die in 2009 werd vastgesteld, is hoofdzakelijk het gevolg van de rapportering van bijwerkingen van het vaccin Pandemrix dat tijdens de influenza-epidemie werd gebruikt.

Tabel 2 – Aantal vermoedens van postvaccinale bijwerkingen die tussen 2008 en medio 2012 aan het FAGG werden gemeld

Jaar	Aantal
2008	216
2009	352
2010	170
2011	208
2012	85
Totaal	1031

De database bevatte een beperkt aantal dubbels. De meeste meldingen betroffen het HPV-vaccin (Gardasil; 214), het vaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus (Infanrix; 132) en het vaccin tegen de pandemische griep van 2009 (Pandemrix; 93). Een aanzienlijk aantal meldingen betrof meer dan één vaccin en ook andere geneesmiddelen; daardoor is het niet altijd duidelijk aan welk vaccin de mogelijke bijwerkingen kunnen worden toegeschreven (gesteld dat ze een gevolg zijn van het vaccin).

Voor de beschrijving van de ongewenste verschijnselen gebruikten we MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), een medische terminologie voor de classificatie van informatie over ongewenste verschijnselen in verband met het gebruik van biofarmaceutische producten en andere medische producten. Dit woordenboek bevat een mix van diagnoses en symptomen. Hoe de diagnoses werden bepaald, is niet geweten, maar niets wijst erop dat specifieke definitives (vb. de classificatie van Brighton) van de PVOV werden gebruikt. Of en hoe de diagnoses werden geverifieerd weet men evenmin, maar vaststaat dat een deel van de ongewenste verschijnselen die aan het FAGG werden gemeld, geen duidelijk verband met vaccins vertoonden, zoals longmetastase, bloederige diarree of secundaire syfilis. Sommige meldingen betroffen het ontbreken van vaccins, problemen i.v.m. de bewaring en het ongepaste gebruik ervan. De exploitatie van deze gegevens is moeilijk en zou zelfs de toepassing van dataminingstechniek vergen. Zelfs bij het correct opnieuw coderen, een aangepaste verificatie van de diagnoses en een



gepaste dataminingtechniek zou de statistische kracht van een willekeurige analyse waarschijnlijk erg beperkt zijn, omwille van het beperkte aantal meldingen. Het beperkte aantal meldingen (merk op dat dit voor alle vaccins samen geldt) wijst erop dat er sprake is van verregaande onderrapportering; de mate daarvan kon echter niet worden becijferd.

In 2008 lanceerde het BCGH het project "Actieve Geneesmiddelenbewaking" met als doel de beoefenaars van de gezondheidszorg ertoe aan te zetten frequenter ongewenste bijwerkingen te melden en de kwaliteit van die meldingen te verbeteren. Het project werd aangekondigd in de Folia Pharmacotherapeutica van januari 2008; daarnaast verscheen op de websites van het FAGG, van het BCFI, van verscheidene professionele verenigingen en van de Medisch-Farmaceutische Comit es een oproep tot deelname. Er werden sensibiliseringssessies voor universiteiten, ziekenhuizen en diverse verenigingen van artsen/apothekers georganiseerd. Er werd een online rapporteringstool beschikbaar gesteld; sinds maart 2009 wordt via de Folia Pharmacotherapeutica een meer gebruikersvriendelijke versie op papier verspreid; de melder ontvangt uitvoerigere en een geïndividualiseerde feedback als reactie op iedere melding; en tot slot is er een elektronische nieuwsbrief "VIG-news" beschikbaar op de website van het FAGG die recente mededelingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking afkomstig van verschillende bronnen bevat. Ondanks deze inspanningen kon er geen toename van het aantal meldingen worden vastgesteld.

4.1.2. Gegevensanalyse

Het FAGG voert momenteel geen gegevensanalyse uit. De verschillende meldingen worden elektronisch overgemaakt aan en vergaard in de EudraVigilance databank. Deze centrale bewaarplaats bij het EMA (het Europees Geneesmiddelenbureau) bevat meldingen van vermoedens van ongewenste bijwerkingen gerelateerd aan geneesmiddelen die in de Europese Economische Ruimte zijn toegestaan en van geneesmiddelen die centraal staan binnen klinische onderzoeken. De vergunninghouders en sponsors van klinische onderzoeken maken hun eigen meldingen aan de Europese databank over.^b

Het FAGG heeft rechtstreeks toegang tot alle gegevenselementen in EudraVigilance.

Het Europees Geneesmiddelenbureau staat in voor de statistische analyse. Het EMA onderwerpt de Eudravigilance database maandelijks aan de techniek van data mining (PRR: Proportional Reporting Ratio) en maakt de resultaten daarvan over aan de nationale agentschappen van geneesmiddelenbewaking. Het FAGG staat in voor de verdere analyse van potentiële veiligheidssignalen van 20 producten die het EMA formuleerde. Dit gebeurt grotendeels door afzonderlijke controle van de individuele meldingen, waarbij eveneens de plausibiliteit van de associatie tussen het vaccin en de potentiële PVOV wordt nagegaan.

4.2. tekortkomingen en mogelijke oplossingen

Achtergrondincidentie dient om ramingen te maken over het verwachte aantal voorvallen binnen de gevaccineerde populatie en om de potentiële veiligheidssignalen te interpreteren; daarbij wordt nagegaan of het eigenlijke aantal geobserveerde verschijnselen het verwachte aantal al dan niet overtreft. Ook het tellen van de PVOV's en het analyseren van de O/E-ratio's houden een aantal moeilijkheden in. Tabel 3 vat de uitdagingen en opportuniteiten binnen iedere stap van een systeem van bewaking van vaccinveiligheid samen uitgaande van het gebruik van de achtergrondincidentie.

^b http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/info_icsrs_-_mah_sponsors/



Tabel 3 – Uitdagingen en opportuniteiten binnen het systeem van bewaking van de vaccinveiligheid uitgaande van de achtergrondincidentie (AI)

Type	Uitdagingen		Mogelijke verbeteringen	
	Bron		Algemeen	Specifiek voor België
1. Berekening van de achtergrondincidentie van diagnosemeldingen door ziekenhuizen				
1.1. Onderrapportering	De registratie gebeurde enkel op basis van gegevens van gehospitaliseerde patiënten terwijl een deel van de voorvallen verwerkt werd als ambulante patiënten		<ul style="list-style-type: none"> Focussen op de bewaking van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen die leiden tot een ziekenhuisopname of zelfs de dood tot gevolg kunnen hebben Samenvoegen van de databronnen van 1^{ste} en 2^{de} lijn gezondheidszorgdiensten teneinde te komen tot een globale beoordeling van de voorvallen 	Zie ook paragraaf 3
	Suboptimale detectie van E door een gebrek aan een standaarddefinitie en/of diagnoseprocedures		Standaardiseren van de casedefinities en -procedures	Het ontwikkelingsplan van CARENET stelt een uitbreiding met de 1 ^{ste} lijn voor, maar de haalbaarheid en timing worden niet gemeld. Er is momenteel geen omvangrijk statistisch materiaal beschikbaar voor de 1 ^{ste} lijn.
1.2. Overrapportering	Fout coderen (Diagnostic Related Group DRG creep)		Administratieve controles/incentives	
	Ontbreken van een standaarddefinitie en/of van diagnoseprocedures		Standaardiseren van de casedefinities en -procedures	
1.3. Systematische blootstellingsfout	Achtergrondincidentie gemeten in een gedeeltelijk blootgestelde populatie (Observed /Expected, O/E, neigt naar 1)		<ul style="list-style-type: none"> Bewaking toespitsen op nieuwe vaccins Metten van de achtergrondincidentie bij niet-blootgestelde populatie Neem de systematische fouten in de analyse in aanmerking 	
1.4. Tijdloosheid	Wanneer de gegevens vertraagd toegankelijk zijn, is de periode van de AI verschillend van die van de O (Observed), wat problemen oplevert als de AI door de jaren heen varieert		De gegevens moeten sneller toegankelijk worden gemaakt	Minimale Klinische Gegevens MKG-bestand in theorie na 6 maanden beschikbaar. De vertraging neemt geleidelijk af (maar bedraagt in 2012 toch nog 2 jaar). CARENET werkt sneller
			De bewaking moet worden toegespitst op aandoeningen met een AI die door de tijd heen stabiel is (vb. Guillain Barré syndroom)	Zie ook paragraaf 3

**2. Het tellen van O volgens passieve bewaking**

2.1. Onderrapportering	Suboptimale rapportering	Verstrekkers van gezondheidszorg "stimuleren" om gevallen te melden	Het project "Actieve Geneesmiddelenbewaking" is geen groot succes
		Stel ook de consumenten in staat om ongewenste bijwerkingen rechtstreeks aan de bevoegde autoriteiten te melden	Dit wordt binnenkort mogelijk
2.2. Overrapportering	Systematische notoriëteitsfout, m.a.w. personen die een bepaald vaccin kregen, melden vaker ongewenste verschijnselen wanneer er in de media meer aandacht aan wordt geschonken	Behoedzame communicatie van de risico's?	
2.3. Differentiële verificatie	<ul style="list-style-type: none"> Definitie van verschijnsel verschillend voor O en AI De O is in het kader van bewaking moeilijker te verifiëren dan de AI 	Hanteer dezelfde casedefinities en diagnoseprocedures voor zowel O als E (definities van Brighton)	

3. Tellen van blootgestelde subjecten

	De toediening van vaccins wordt niet voor alle vaccins geregistreerd (afhankelijk van de blootstelling die uitgaat van een overwaarding van de vaccinverkoop)	Gedetailleerd vaccinregister	
--	---	------------------------------	--

4. Gegevensanalyse

4.1. Verwarrend	De gemelde gevallen (O) kunnen individuen betreffen met specifieke kenmerken die zowel verband houden met de PVOV (Post Vaccinaal Ongewenst Verschijnsel) en met de vaccinatie.	Standaardisering volgens leeftijd en geslacht. Ook volgens andere parameters, indien mogelijk	
4.2. Klein aantal voorvallen*	<ul style="list-style-type: none"> De blootgestelde populaties zijn klein Zwakke associatie tussen vaccin en PVOV 	Ontwikkelen van een transnationale bewaking (vb. Eudrasurveillance), met een op dat niveau berekende achtergrondincidentie	Het Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten maakt al gegevens aan Eudravigilance over**
4.3. Herhaald (meervoudig) testen	De bewaking van de veiligheid is een continu proces	Er dienen duidelijke statistische richtlijnen te worden ontwikkeld, om dit aspect in aanmerking te nemen	

* Dit zal resulteren in een lagere statistische kracht en in de volatiliteit van de O/E-ratio, met het risico op onlogische resultaten

** De gegevens worden gebruikt voor data mining, en niet voor de analyse van de O/E-verhouding



5. VOORUITGANG?

We hebben aangetoond dat de achtergrondincidentie van een aantal ziektes in België kan worden berekend. Hoewel de betrouwbaarheid van die achtergrondincidentie niet met zekerheid kan worden bevestigd, wordt vermoed dat die behoorlijk hoog is voor de incidentie uitgaande van de hoofddiagnose of voor duidelijk gedefinieerde aandoeningen die een systematische ziekenhuisopname vergen, of voor de doodsoorzaken die op de overlijdensakten staan vermeld. Het actuele Belgische systeem voor datavergaring is te sterk gefragmenteerd om een betrouwbare achtergrondincidentie te bepalen voor andere ziektes.

Zoals Tabel 3 aantoont is België niet in staat om alle uitdagingen voor een doelmatig gebruik van de achtergrondincidentie het hoofd te bieden, ook al kan er een redelijk betrouwbare achtergrondincidentie worden geproduceerd. Het onderrapporteren van ongewenste verschijnselen aan de bevoegde overheid en de relatief kleine populatie van vaccinrecipiënten in België vormen twee belangrijke uitdagingen. De laatste uitdaging kan niet worden opgelost en wijst op de nood aan een systeem van veiligheidsbewaking op Europees niveau. Die bewaking op Europees niveau ontwikkelt zich snel.

Als we deze elementen in aanmerking nemen lijkt het niet gepast om te investeren in de ontwikkeling van een benadering volgens de achtergrondincidentie voor de bewaking van vaccinveiligheid in België. Dat betekent echter niet dat de bewaking van de vaccinveiligheid op een dood spoor zit. Het is van cruciaal belang dat de meldingen van PVOV aan het AFMPS worden verbeterd. De rechtstreekse melding van PVOV door consumenten, wat binnenkort wordt geïmplementeerd, zou een belangrijke stap in die richting kunnen betekenen. Anderzijds moet ook worden gestreefd naar een beter meldgedrag bij de verstrekkers van gezondheidszorgen en naar een meer gestandaardiseerde classificatie van PVOV. Om op gepaste wijze te kunnen communiceren over risico's en de risico's maximaal te beperken is er ook een snellere analyse en interpretatie van mogelijke veiligheidssignalen geformuleerd door EMA of andere bronnen noodzakelijk.

De mogelijkheid om alternatieve strategieën van bewaking van vaccinveiligheid in België te implementeren, viel buiten de reikwijdte van dit project. Dergelijke strategieën moeten uitgaan van een algemene beoordeling van de nood aan informatie in het kader van gezondheidszorg in België en moeten uitpakken met een globaal plan voor datavergaring en gegevensanalyse. Merk op dat EMA de techniek van data mining reeds toepast op EudraVigilance, een bestand dat veiligheidsmeldingen aan het FAGG bevat. Ook cohortenstudies en reeksen zelfgecontroleerde cases zouden kunnen worden geïmplementeerd via het IMA-bestand (InterMutualistisch Agentschap) dat zowel gegevens bevat over bepaalde vaccinatietypes als over ziekenhuisopname, overlijden en het gebruik van specifieke diensten van de gezondheidszorg of geneesmiddelen. De haalbaarheid van dergelijke benadering moet verder worden geëvalueerd.



■ AANBEVELINGEN^c

Aan de Minister van Volksgezondheid en het FAGG:

- Gezien de tekortkomingen van de beschikbare gegevensbronnen in ons land en de beperkte omvang van de bevolking, raden we niet aan om te investeren in een systematische detectie van veiligheidssignalen op basis van de achtergrondincidentie.
- Deze signaaldetectie moet bij voorkeur gebeuren in een Europees kader (via het Europese Geneesmiddelenagentschap), en België moet hiertoe bijdragen door gegevens aan te leveren over potentiële ongewenste verschijnselen. We bevelen dus aan om op nationaal niveau maatregelen te treffen om de meldingen door professionele zorgverleners en door de consumenten van mogelijke postvaccinale ongewenste verschijnselen (PVOV) te verbeteren; het nieuwe internetplatform voor het melden van ongewenste verschijnselen aan het FAGG vormt een prima insteek om vooruitgang op dit vlak te boeken. Deze maatregelen zouden moeten gebaseerd zijn op een analyse van de barrières in verband met het rapporteren van bijwerkingen in België.
- Naast het detecteren van signalen, zou het evenwel nuttig kunnen zijn om de achtergrondincidentie van een beperkt aantal ernstige verschijnselen te berekenen met het oog op risicocommunicatie op nationaal niveau, in het geval er grote ongerustheid zou optreden in de algemene bevolking over de veiligheid van vaccins. Dat zou het geval kunnen zijn voor wiegendood of voor ernstige invaliderende ziektes zoals het syndroom van Guillain-Barré.
- Men zou ook andere, niet in deze studie behandelde benaderingen kunnen verkennen om het verband tussen vaccins en bepaalde ongewenste verschijnselen na te gaan, zoals het gebruik van prospectieve cohorten aan de hand van bestaande databases (bv. terugbetalingsgegevens).

Onderzoeksagenda:

- Er moet worden onderzocht wat de haalbaarheid is van andere technieken voor het detecteren van veiligheidssignalen in België die efficiënter en krachtiger zijn dan de analyse van de geobserveerde vs. de verwachte ratio die in dit rapport werd behandeld. Met die technieken bedoelen we onder meer case-control studies of nog de analyse van reeksen zelfgecontroleerde cases.

^c Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen aan de overheid



COLOFON

Titel:	Bewaking van de vaccinveiligheid in België: plaats en beperkingen van een benadering gebaseerd op achtergrondincidenties - Synthese
Auteurs:	Jo Robays, Germaine Hanquet, Dominique Roberfroid, Nancy Thiry
Reviewers:	Frank Hulstaert, Stephan Devriese
Externe experts:	Stefaan Bartholomeeusen (KULeuven), Katrien Bernaert (FAGG-AFMPS), Michael Callens (CM), Jamila Hamdani (FAGG-AFMPS), Pieter Neels, (FAGG-AFMPS), Ragna Préal (IMA)
Acknowledgements:	Deo Mazina en Murielle Deguerry (Het Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad), Erik Hendrickx, Heidi Cloots en Herwin De Kind (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Annalisa Tancredi (Fédération Wallonie-Bruxelles), Sabine Regout (Cliniques Universitaire Saint-Luc, Bruxelles) Thierry Roisin (FAGG-AFMPS), Martine Sabbe (WIV-ISP), Frank Desmet (CM).
Externe Validatoren:	Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Wilson Kumanan (Ottawa Hospital Research Institute), Béatrice Swennen (ULB)
Belangenconflict:	Betaling voor deelname aan een symposium: Béatrice Swennen
Layout:	Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:	13 november 2012
Domein:	Health Services Research (HSR)
MeSH:	Vaccination; Product Surveillance, Postmarketing; Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction Reporting Systems



NLM classificatie: QW 805
Taal: Nederlands
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot: D/2012/10273/72

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Robays J, Hanquet G, Roberfroid D, Thiry N. Bewaking van de vaccinveiligheid in België: plaats en beperkingen van een benadering gebaseerd op achtergrondincidenties - Synthese. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Reports 188As. D/2012/10.273/72.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.