

# Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatie- programma

rapportage 2015



**bijwerkingen**  
centrumlareb

# Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma

1 Inleiding	3
2 Meldingen	4
3 Gemelde bijwerkingen	7
4 Beschouwing	22
5 Referenties	24
Bijlagen	25

# 1 Inleiding

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) biedt aan alle kinderen in Nederland vaccinaties aan die bescherming bieden tegen twaalf infectieziekten (zie Bijlage 1 voor het vaccinatieschema). Kinderen worden volgens een schema ingeënt op de leeftijd van 2 tot 14 maanden en wanneer ze ongeveer vier en negen jaar oud zijn. Meisjes krijgen in het jaar dat ze dertien worden nog twee HPV-inentingen. Vaccins worden aangeboden aan grote groepen gezonde personen. Kinderen die op latere leeftijd in Nederland komen wonen, komen ook in aanmerking voor de vaccinaties van het RVP. Het vaccinatieschema wordt dan aangepast aan de leeftijd en de al in het buitenland ontvangen vaccinaties. Jaarlijks worden in het RVP ruim twee miljoen vaccindoses toegediend.

## Veiligheidsbewaking

Ieder geneesmiddel en vaccin kan bijwerkingen veroorzaken. Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect - het opwekken van een adequate immuunrespons (afweerreactie) - ook ongewenste verschijnselen optreden. Het is belangrijk dat iedereen die met vaccins te maken krijgt, erop kan vertrouwen dat (vermoede) bijwerkingen goed worden bewaakt en dat zo nodig tijdig actie wordt ondernomen. In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wordt de veiligheidsbewaking van vaccins uitgevoerd door Bijwerkingencentrum Lareb. Deze rapportage geeft een overzicht van de meldingen van (vermoede) bijwerkingen na vaccinatie in het kader van het RVP die in 2015 zijn ontvangen door Lareb. Het gaat dus om het vermoeden bij de melder dat het een bijwerking betreft. De relatie met het vaccin staat niet vast, het kan ook gaan om een coïncidentele gebeurtenis. De gemelde bijwerkingen in dit rapport vallen daarmee onder de internationale definitie van een Adverse Event Following Immunisation (AEFI): een gebeurtenis na vaccinatie, ongeacht de relatie met de vaccinatie.

## 2 Meldingen

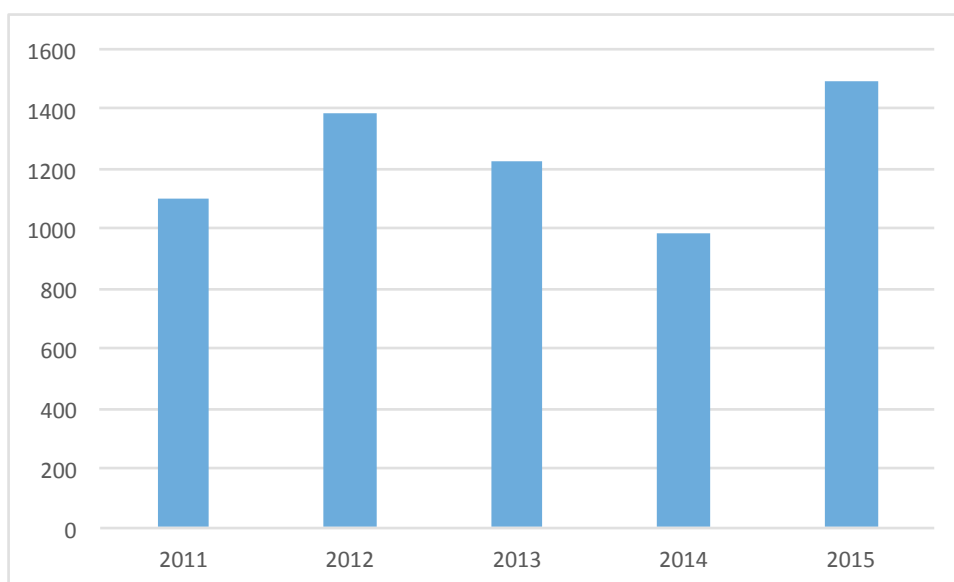
Deze rapportage doet verslag van meldingen die zijn ontvangen in de periode 1 januari 2015 tot en met 31 december 2015. In totaal zijn 1.494 meldingen gedaan van mogelijke bijwerkingen van vaccins toegediend in het kader van het RVP in 2015. Van deze meldingen waren er 130 'ernstig' volgens de criteria van Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), het internationaal samenwerkingsverband van autoriteiten, fabrikanten en de WHO rondom vaccinaties[1].

Tabel 1: Aantal en herkomst van de meldingen van RVP vaccinaties 2015

	Aantal meldingen	Aantal ernstige meldingen
Zorgverleners	348 (23%)	40 (31%)
Ouders/gevaccineerde	1146 (77%)	90 (69%)
<b>totaal</b>	<b>1494 (100%)</b>	<b>130 (100%)</b>

Grafiek 1 laat het aantal meldingen zien dat per jaar vanaf 2011 is ontvangen door Bijwerkingencentrum Lareb. Het aantal meldingen per jaar fluctueert. Na 2011 was er een toename in 2012, waarna in 2013 en 2014 weer een afname gezien werd. In 2015 was er weer een toename van het aantal meldingen. Aangezien het aantal meldingen afhankelijk is van wat gerapporteerd wordt, kunnen aan dit aantal geen incidentiecijfers worden ontleend. Het meldgedrag wordt beïnvloed door allerlei factoren, zoals media-aandacht en voorlichtingsactiviteiten.

Grafiek 1: Overzicht aantal meldingen van 2011 tot en met 2015

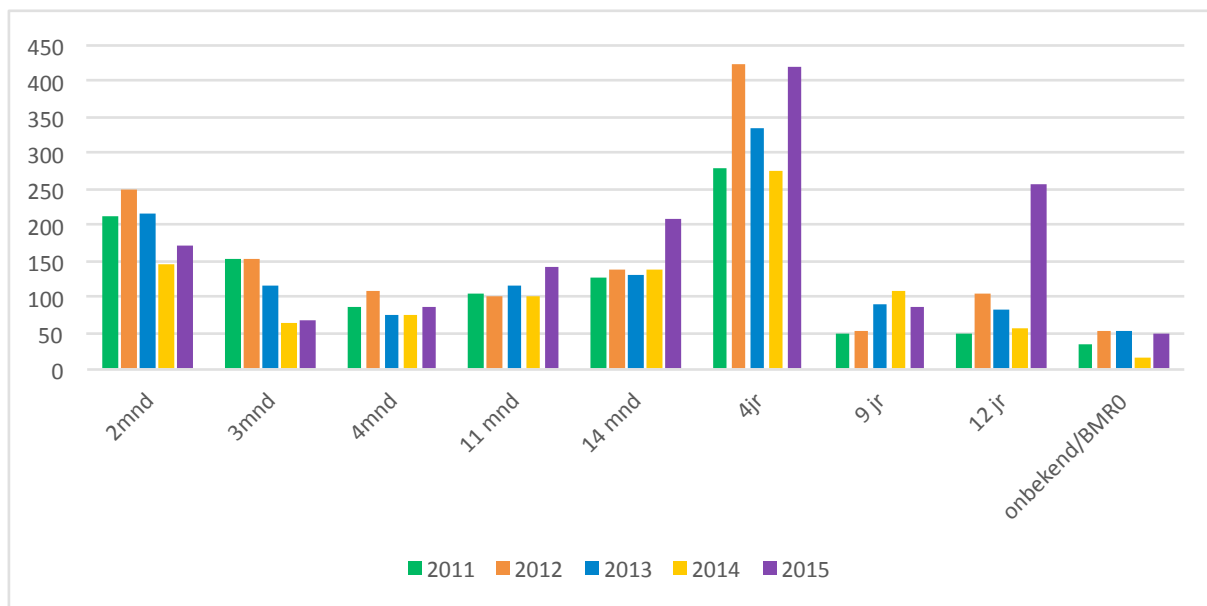


Opvallend in 2015 is het hoge aantal meldingen (257) na toediening van het HPV vaccin. De meeste van deze meldingen werden bij Lareb gemeld na media-aandacht rondom HPV vaccins in juli 2015. Bij 192 van de 257 meldingen betreft het een melding waarbij de vaccinatie

al voor 2015 toegediend werd. Veel meldingen betroffen langdurige klachten, waaronder vermoeidheid na de HPV vaccinatie. Bijwerkingencentrum Lareb heeft deze meldingen nader bekeken en uitgebreide informatie hierover verzameld. Op basis van de analyse van de gemelde langdurige AEFIs kan een causaal verband tussen vaccinatie met Cervarix® en deze klachten noch worden uitgesloten, noch worden aangetoond. Om te onderzoeken of langdurige vermoeidheid vaker voorkomt bij gevaccineerde meisjes in vergelijking met niet gevaccineerde meisjes, wordt nader epidemiologisch onderzoek aanbevolen. Meer informatie over deze meldingen is te lezen in het rapport Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix® [2]. Meldingen van bijwerkingen zonder deze typische langdurige klachten of waarvan de bijwerkingen een andere aard hadden na HPV vaccinatie worden in dit rapport nader besproken.

Ook het aantal meldingen na de vaccinatie op 4-jarige leeftijd is gestegen ten opzichte van 2014. Een directe verklaring hiervoor is niet gevonden. Bij de BMR en MenC vaccinaties op 14 maanden is ook een toename van meldingen. Mogelijk dat dit deels verklaard kan worden door het peuterprik onderzoek dat gedaan is naar deze vaccinaties. De ernstige meldingen die bij dit onderzoek gemeld werden, zijn ook opgenomen in de database van Lareb. Mogelijk dat daarnaast ook meer spontane meldingen gedaan zijn van niet ernstige meldingen. Bij het overzicht van ernstige meldingen in bijlage 4 en 6 zijn meldingen afkomstig uit het peuterprik onderzoek herkenbaar gemaakt. Grafiek 2 toont de verschuiving in de verdeling van het aantal meldingen per prikmoment vanaf 2011.

Grafiek 2: Aantal meldingen per prikmoment van 2011 tot en met 2015



De meeste meldingen kwamen na de DKTP vaccinatie bij 4-jarigen, gevolgd door meldingen na de HPV vaccinatie en de BMR en MenC vaccinaties bij 14 maanden.

Tabel 2: aantal meldingen per prikmoment in 2015

Toegediende vaccins	Aantal meldingen per prikmoment									
	Totaal	0 m	2m	3m	4m	11 m	14m	4j	9j	12j
Infanrix-hexa® + Synflorix®	387		168	1	87	131				
Infanrix-hexa®	84		5	68		11				
Synflorix®										
MMRVaxPro® + NeisVac-C®	194						194			
MMRVaxPro®	15	2					11		2	
NeisVac-C®	3						3			
Infanrix-IPV	422							422		
MMR-VaxPro® + DTP-NVI®	80								80	
DTP-NVI®	6								6	
Cervarix®	257									257
Overig/oud	46									
Totaal	1494	2	173	69	87	142	208	422	88	257

Van 121 meldingen (met 166 bijwerkingen) waren de gemelde bijwerkingen niet hersteld op het moment dat de melding gedaan werd. Van alle ernstige meldingen en meldingen met niet bekende (vermoede) of opvallende bijwerkingen is daarom voor de analyses van deze rapportage extra follow-up uitgevoerd. Uitgesloten werden de meldingen van langdurige klachten na HPV vaccinatie, omdat hierbij al eerder zeer uitgebreid informatie werd opgevraagd. In januari 2016 zijn de melders van 121 meldingen benaderd met de vraag hoe het beloop van deze bijwerkingen is geweest. Van 57 meldingen (met 87 bijwerkingen) werd deze follow-up informatie ontvangen. Bij 78 bijwerkingen leidde informatie uit de follow up tot meer informatie over het herstel. Bij drie gemelde bijwerkingen werd door de informatie in de follow-up meer duidelijk over de aard van deze bijwerkingen, waardoor de benaming (codering) van de bijwerking werd aangepast.

## 3 Gemelde bijwerkingen

De meldingen in deze rapportage betreffen klachten of symptomen waarvan de melder vermoedt dat er een relatie is met het toegediende vaccin. In deze rapportage wordt er een onderscheid gemaakt tussen meldingen van bekende bijwerkingen en meldingen van overige vermoede bijwerkingen. Daarbij is ervoor gekozen alleen bijwerkingen als bekend in te delen als het klachten of symptomen betreft die beschreven staan in de officiële productinformatie (zie Bijlage 2) [3-9].

Ook zijn klachten die een duidelijk gevolg zijn van de bekende bijwerking, zoals bijvoorbeeld verminderde voedselinname of verminderde mobiliteit door pijn, geschaard onder “bekende bijwerkingen”. De andere meldingen zijn ingedeeld als “overige vermoede bijwerkingen” [3-9]. Zowel voor de meldingen van bekende als vermoede bijwerkingen geldt dat de klachten of symptomen niet altijd (volledig) gerelateerd zijn aan de vaccinatie. Het kan ook gaan om het toevallig samengaan van vaccinatie en het ontstaan van klachten die een andere oorzaak hebben (coïncidentele gebeurtenissen).

In totaal werden in 1.494 meldingen, 3.366 vermoede bijwerkingen gemeld. Per melding kunnen dus meerdere bijwerkingen gemeld zijn. Bij de meeste meldingen ging het om bekende bijwerkingen (3.038). De meest gemelde bekende bijwerkingen worden beschreven in paragraaf 3.1. Bijlage 2 geeft een totaal overzicht van de gemelde bekende bijwerkingen per vaccinatiemoment. Bij 328 bijwerkingen is niet bekend dat dit een mogelijke bijwerking van de RVP vaccins kan zijn.

In paragraaf 3.2 worden deze overige vermoede bijwerkingen beschreven. Bijlage 3 geeft een totaal overzicht van de overige vermoede bijwerkingen per vaccinatiemoment. Bijlage 4 geeft een overzicht van ernstige meldingen van bekende bijwerkingen. Bijlage 5 geeft een overzicht van ernstige meldingen van langdurige klachten na HPV vaccinatie. Deze meldingen worden niet nader besproken in deze rapportage. Hiervoor verwijzen we naar het rapport ‘Long lasting adverse events following immunization with Cervarix®’ [2]. Bijlage 6 geeft een overzicht van ernstige meldingen van overige vermoede bijwerkingen

### 3.1 Gemelde bekende bijwerkingen

De meest gemelde bekende bijwerkingen zijn koorts, huilen en injectieplaatsreacties. De meeste van deze gemelde bekende bijwerkingen zijn zeker (bijvoorbeeld injectieplaatsreacties) dan wel waarschijnlijk geassocieerd (bijvoorbeeld koorts binnen 12 uur na vaccinatie) met het gegeven vaccin. Er is een forse toename te zien van meldingen met ontsteking op de injectieplaats, koorts en Extensive Limb Swelling (ELS) bij 4-jarigen. Bij systemische klachten zoals koorts, moeten naast vaccinatie ook andere mogelijke oorzaken overwogen worden, aangezien dit therapeutische consequenties kan hebben.

Onderstaande tabellen geven een overzicht van de meest gemelde bekende klachten en symptomen per vaccinatiemoment. Daarbij worden alleen bekende bijwerkingen gepresenteerd die meer dan vijf keer gemeld zijn.



Tabel 4: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 2 maanden

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Huilen	74
2.	Koorts	70
3.	Hypotonische-hyporesponsieve episode (HHE)	25
4.	Slaperigheid	12
5.	Ontsteking op de injectieplaats	11
6.	Overgeven	8
	Verhoogde temperatuur (tussen 37,5 en 38,0 °C)	8
7.	Verkleuring van de huid (benen)	7
	Diarree	7
8.	Huiduitslag	6

Tabel 5: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 3 maanden

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Huilen	22
2.	Koorts	12
3.	Ontsteking op de injectieplaats	9
4.	Verkleuring van de huid (benen)	7

Tabel 6: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 4 maanden

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Huilen	37
	Koorts	37
2.	Ontsteking op de injectieplaats	17
3.	Diarree	6
	Slaperigheid	6
	Verkleuring van de huid (benen)	6



Tabel 7: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 11 maanden

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Koorts	65
2.	Huilen	48
3.	Ontsteking op de injectieplaats	36
4.	Overgeven	12
5.	Hoge koorts > 40,5 °C	10
6.	Huiduitslag (gegeneraliseerd)	7
7.	Diarree	6

Tabel 8: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 14 maanden

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Koorts	115
2.	Huilen	56
3.	Huiduitslag (gegeneraliseerd)	25
4.	Huiduitslag	23
5.	Overgeven	19
	Diarree	19
6.	Malaise	17
7.	Urticaria	14
	Verminderde eetlust	14
8.	Ontsteking op de injectieplaats	13
9.	Hoge koorts > 40,5 °C	12
10.	Koortsstuip	11
11.	Slaperigheid	10
	Lusteloosheid	10
12.	Rode huiduitslag	8
13.	Jeukende huiduitslag	7

Tabel 9: Gemelde bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 4 jaar

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Ontsteking op de injectieplaats	250
2.	Koorts	120
3.	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde arm	110
4.	Huilen	40
6.	Spierpijn	20
7.	Hoofdpijn	18
8.	Overgeven	15
10.	Huiduitslag	11
11.	Urticaria	10
12.	Flauwvallen	9
	Vermoeidheid	9
13.	Hoge koorts > 40,5 °C	7
14.	Lusteloosheid	6
	Verhoogde temperatuur (tussen 37,5 en 38,0 °C)	6
	Uitslag rond de injectieplaats	6

Tabel 10: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinaties op de leeftijd van 9 jaar

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Koorts	30
2.	Hoofdpijn	25
3.	Ontsteking op de injectieplaats	22
4.	Spierpijn	13
5.	Overgeven	10
	Flauwvallen	10
6.	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde arm	7
7.	Urticaria	6

Tabel 11: Gemelde bekende bijwerkingen bij vaccinatie op de leeftijd van 12 jaar (HPV)

	Gemelde bijwerking	Aantal
1.	Vermoeidheid	182
2.	Hoofdpijn	121
3.	Duizeligheid	86
4.	Spierpijn	47
5.	Misselijkheid	37
6.	Flauwvallen	33
7.	Bijna flauwvallen	21
8.	Koorts	14
9.	Buikpijn	12
10.	Ontsteking op de injectieplaats	10
11.	Alleen pijn rond de injectieplaats	9
	Pijn in hele gevaccineerde arm	9
12.	Gewrichtspijn	8
13.	Malaise	7
14.	Griepachtige klachten	6

## Ernstige meldingen van bekende bijwerkingen

Bij 54 meldingen maakte het beloop en/of de aard van de bekende bijwerking(en) dat de melding als ernstig beschouwd werd op basis van de internationale criteria [1]. Bij veruit de meeste ernstige meldingen was er sprake van een ziekenhuisopname. Een overzicht van deze meldingen wordt weergegeven in Bijlage 4.

### *Injectieplaatsreacties*

Bij elf kinderen leidden reacties op de prikplaats tot ziekenhuisopname; viermaal betrof het een abces op de injectieplaats na respectievelijk DKTP-Hib-HepB (3) en DTP vaccinatie. Drie-maal was er sprake van cellulitis op de injectieplaats na DKTP vaccinatie bij een 4-jarige, DTP vaccinatie bij een 9-jarige en eenmaal bij een zuigeling van elf maanden waarbij onbekend was of het DKTP-Hib-HepB- of pneumokokkenvaccin (Pneu) verdacht was. Twee kinderen met koorts werden opgenomen met een zwelling op de injectieplaats en een ontsteking op de injectieplaats na respectievelijk vaccinatie met BMR en MenC en DKTP-Hib-HepB/Pneu. Twee andere kinderen hadden een uitgebreide zwelling rond de injectieplaats, een zogenaamde Extensive Limb Swelling (ELS). Dit betrof een 4-jarige na de DKTP vaccinatie en een ander kind na de 2<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB vaccinatie. Bij opname in het ziekenhuis bleek dit kind op de injectieplaats een myositisbeeld te hebben ontwikkeld welke werd bevestigd met MRI. Myositis na vaccinatie is zeer zeldzaam, maar kan voorkomen doordat de injectieplaats een porte d'entrée vormt voor (op de huid aanwezige) micro-organismen. Er werd bij dit kind geen ziekteverwekker gevonden. Het kind werd behandeld met een antibioticum.

### *Acute gebeurtenissen*

Twaalf zuigelingen gevaccineerd met DKTP-Hib-HepB en/of het Pneu vaccin werden opgenomen na het doormaken van een (bijna) wegraking. Het betrof hier zowel syncope, meestal direct volgend op de vaccinatie, als een Hypotone Hyporesponsieve Episode (HHE) die in de uren volgend op vaccinatie in zeldzame gevallen kan optreden. Bij twee meldingen was er een atypisch beloop. Bij één kind was sprake van cyanose (lippen en handjes) en koorts waardoor ook gedacht werd aan een koortsstuip. Bij een ander kind trad de wegraking twee weken na vaccinatie op.

Zeven kinderen werden opgenomen vanwege een koortsstuip. Bij twee oudere zuigelingen trad een koortsstuip op na vaccinatie met DKTP-Hib-(HepB) en Pneu. Bij vier kinderen volgde de koortsstuip en ziekenhuisopname na de BMR- en MenC vaccinatie. Een 4-jarig kind met een ontwikkelingsachterstand en waarschijnlijk een afwijking van de witte stof kreeg na vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en MenC een langdurige koortsstuip. Deze status epilepticus werd behandeld met onder andere hypnotica.

Eén melding betrof een zuigeling met meerdere apneu-aanvallen die drie uur na de 1<sup>e</sup> vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en Pneu ontstonden. Het ging in deze melding om een pre-matuur geboren kind (27+5) die ten tijde van de eerste vaccinaties vier maanden was. Het is onbekend of het kind nog was opgenomen of dat de apneu-aanvallen de indicatie waren voor een ziekenhuisopname. Er werd respiratoire ondersteuning gegeven middels CPAP en gestart met antibiotica. Apneu-aanvallen zijn bekend bij pre-matuur geboren kinderen. Ook is bekend dat zij na de vaccinaties een apneu kunnen doormaken. Bij dit kind is onbekend of het eerder een apneu heeft gehad.

### *Mogelijke infecties/ ernstig algemeen ziek zijn*

Bij vijftien kinderen was (hoge) koorts alleen of in combinatie met andere symptomen zoals slaperigheid, kreunen of verminderde eetlust reden voor ziekenhuisopname. Het betrof negen zuigelingen na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en/of Pneu vaccinaties, één zuigeling na de 2<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB vaccinatie, één zuigeling na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinatie, één zuigeling na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties en drie kinderen na de 1<sup>e</sup> BMR en MenC vaccinaties. Bij sommige kinderen werd tevens een (virus)infectie vermoed. In enkele gevallen werd daarom ook een behandeling ingezet.

Bij drie kinderen gevaccineerd met het BMR en MenC vaccin waren gastro-intestinale klachten de reden voor ziekenhuisopname. Twee van deze kinderen hadden daarnaast koorts en werden verdacht van het hebben van een infectie. Zij kregen als behandeling ORS via een sonde.

### *Overige ziektebeelden*

Bij twee kinderen werd een idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) gemeld respectievelijk zestien dagen en drie maanden na de eerste BMR en MenC vaccinaties. Beide kinderen werden opgenomen en behandeld in het ziekenhuis.

Een kind ontwikkelde tien weken na de BMR en MenC vaccinatie koorts en petechiën. Bij opname was sprake van een diepe trombocytopenie en hepatosplenomegalie. Het kind werd opgenomen gedurende drie weken en is hersteld. Een behandeling is niet bekend. In

de opname informatie staat niet dat een verband met de vaccinatie destijds vermoed werd. Deze melding werd later gedaan door een arts van het consultatiebureau.

Een ander kind werd negen dagen na de BMR en MenC vaccinaties opgenomen met urticaria en blauwe verkleuring van benen, voetjes en af en toe ook lippen. Tijdens de opname werd behandeld met desloratadine. Er was mogelijk sprake van een infectie, deze werd echter niet bevestigd.

## 3.2 Overige vermoede bijwerkingen

### *Acute gebeurtenissen*

Twaalf maal werd er een melding gedaan van een convulsie of epileptische insult (bij zes meldingen betrof het een ernstige melding, zie "Ernstige meldingen met overige vermoede bijwerkingen"). Convulsies met en zonder koorts zijn bekende bijwerkingen en worden beschreven in de officiële productinformatie van de toegediende vaccins. Er zijn echter geen aanwijzingen dat epilepsie veroorzaakt wordt door vaccinatie [10]. Het is wel mogelijk dat vaccinatie een eerste epileptisch insult bij kinderen met een predispositie voor epilepsie uitlokt. Omdat bij sommige meldingen alleen een convulsie werd gemeld en in enkele gevallen bleek dat het mogelijk om een vorm van epilepsie ging of dat deze kinderen behandeld werden met anti-epileptica, zijn de meldingen van convulsies ook opgenomen in deze sectie.

Bij de zes niet ernstige meldingen betrof het twee kinderen met één of meerdere absences (petit mal epilepsy). Een kind kreeg twee dagen na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties trekkingen en een starende blik. Dit kind werd gezien door de kinderarts, maar er zijn geen onderzoeken bekend. Dit kind herstelde na negen dagen. Een ander kind vertoonde absences zeven dagen na de BMR en MenC vaccinaties. Een EEG liet geen aanwijzingen zien voor absences en het kind herstelde na enkele dagen. Een derde melding van epileptische aanvallen werd gemeld na HPV vaccinatie. Dit meisje had daarnaast last van duizeligheid en vermoeidheid. Bij drie kinderen werd een convulsie gemeld. Eenmaal betrof het een 9-jarig kind na de BMR en DTP vaccinaties. Dit kind had ook koorts. Gezien de atypische leeftijd voor een koortsconvulsie werd dit beoordeeld als een convulsie met koorts. Bij een jonge zuigeling ontstond de convulsie direct na vaccinatie. Het patroon van de aanval was afwijkend van een syncope en werd daarom als convulsie opgenomen. Een laatste melding betrof een 14-jarig kind dat bekend was met epilepsie en hiervoor werd behandeld. Dit kind kreeg in de nacht en dag na DKTP en BMR vaccinatie verschillende convulsies. Het kind herstelde zonder extra medicatie.

Een kind kreeg last van duizeligheid een dag na de DTP en BMR vaccinaties voor 9-jarigen. Het kind viel waarschijnlijk hierdoor van de trap en liep een lichte hersenschudding en een blauwe plek op het hoofd op. Het kind herstelde na enkele dagen.

Vier kinderen kregen last van blauwe lippen na de vaccinatie (in één geval betrof het een ernstige melding, zie "Ernstige meldingen met bekende bijwerkingen"). Bij de overige drie niet-ernstige meldingen was er na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties en na de 5<sup>e</sup> DKTP vaccinatie ook sprake van een wegraking. Een ander kind had blauwe lippen en een soort hematoom op de onderarm een dag na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Een

relatie van blauwe lippen met de vaccinaties is mogelijk gezien de tijd na vaccinatie en het tegelijkertijd optreden van de wegraking.

Bij vier kinderen werd een breath holding spell gemeld (in één geval betrof het een ernstige melding, zie "Ernstige meldingen met overige vermoede bijwerkingen"). Bij de niet-ernstige meldingen betroffen het breath holding spells na BMR en MenC vaccinatie. Bij een kind trad deze op binnen enkele seconden na de vaccinatie. Het werd omschreven als 'vergeten adem te halen' tijdens het huilen. De andere twee kinderen kregen een breath holding spell in de dagen na de vaccinatie, waarbij voorafgaand aan de reactie boosheid en huilen optrad. Het betreft hier een indirecte relatie met het vaccin, omdat een breath holding spell door pijn, boosheid of huilen uitgelokt kan worden. In 2015 werd een analyse gedaan naar alle meldingen van breath holding spells. Lareb werkt aan een publicatie over deze en aanverwante acute gebeurtenissen na vaccinatie. In geval van breath holding spells lijkt er echter geen directe relatie te liggen met de toegediende vaccins, desondanks kan de reactie voor ouders zeer verontrustend zijn.

#### *Spier- of bewegingsklachten*

Er waren negen meldingen van ongecontroleerde bewegingen of bewegingsbeperkingen. Gezien de beschreven tijd tussen de vaccinatie en het optreden van de klachten en het beloop is mogelijk dat dit bijwerkingen zijn.

Bij een melding maakte een kind acht uur na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties houterige bewegingen met armen en benen. In de dagen na de vaccinatie nam dit af en het kind herstelde. Bij twee meldingen betrof het ongecontroleerde bewegingen van de beentjes na de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties (een melding is besproken bij de ernstige bekende meldingen, zie "Ernstige meldingen bekende bijwerkingen" en Bijlage 4). Een kind maakte stuipachtige bewegingen (beoordeeld als dyskinesie) vijf uur na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Dit kind had ook koorts en herstelde na twee uur van de ongecontroleerde bewegingen. Een ander kind had een tremor op de dag van de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties tijdens het drinken van de fles. Een opvallende melding werd gedaan van een torticollis (scheefhals) die optrad bij hetzelfde kind zowel na de 1<sup>e</sup> alsook na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Er was tevens sprake van een bewegingsbeperking van de nek. In beide gevallen traden deze binnen dagen na de vaccinatie op. Een EEG en MRI lieten geen afwijkingen zien. Het kind herstelde na een maand. Een verband met vaccinatie is mogelijk gezien de korte tijd tussen vaccinatie en het optreden van de torticollis en de herhaling hiervan. Een duidelijke verklaring voor dit verschijnsel is echter niet gevonden. Twee andere meldingen van bewegingsbeperking zijn overstrekken (opisthonus) twee dagen na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Een andere melding betrof een dwangstand van het lichaam (zie 'Ernstige meldingen vermoede bijwerkingen'). Beide kinderen herstelden snel.

#### *Respiratoire klachten*

Bij vijf meldingen werd kortademigheid (dyspnoe) gemeld. Bij sommige meldingen is een relatie met de vaccinatie mogelijk, bij andere is een ander oorzaak waarschijnlijker.

Bij twee kinderen trad benauwdheid op na de 1 DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Eén van deze kinderen startte op de leeftijd van tien maanden met het vaccinatieprogramma en werd benauwd tien weken na vaccinatie (en zes weken na de tweede vaccinatie). Ten tijde

van de melding was de benauwdheid niet hersteld en er werd een homeopathisch arts geraadpleegd. Bij het andere kind trad naast de benauwdheid na 15 uur ook neusverkoudheid en koorts op na vaccinatie. Er werd behandeld met een inhaler. Dit kind herstelde na een onbekende periode. Bij een melding na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties werd het kind 36 uur na vaccinatie benauwd en kreeg koorts. Na een half uur was de benauwdheid minder. Er werd niet behandeld. Een ander kind kreeg een dag na de 5 DKTP vaccinatie last van koorts, hoesten en benauwdheid. Dit kind werd behandeld met salbutamol en prednison. Er werd gemeld dat dit kind al verkouden was ten tijde van de vaccinatie. Een laatste melding van kortdurende benauwdheid werd gedaan na een HPV vaccinatie. Het meisje kreeg zes uur na vaccinatie 45 minuten lang benauwdheidsklachten, waardoor ze in paniek raakte. Hierna viel ze in slaap en daarna zijn er geen klachten meer geweest.

Bij drie meldingen (twee betroffen een ernstige melding, zie 'Ernstige meldingen met overige vermoede bijwerkingen') werd een versnelde ademhaling waargenomen. Een kind kreeg acht uur na de BMR en MenC vaccinaties koorts en een versnelde ademhaling van 60-70 keer per minuut. De tachypnoea herstelde na ruim twee dagen. Een verband met vaccinatie is mogelijk omdat de klachten gelijktijdig optraden. Koorts kan leiden tot een toename van de hartslag en ademhalingsfrequentie. Of alleen de koorts geleid heeft tot de verhoogde ademhaling is echter onbekend.

Bij zes meldingen (drie betroffen een ernstige melding, zie 'Ernstige meldingen met overige vermoede bijwerkingen') werd astma of een exacerbatie hiervan als bijwerking gemeld. Eenmaal betrof dit een kind na BMR en MenC vaccinatie. Dit kind kreeg koorts, huiduitslag, pseudokroep en astma binnen zeven dagen na de vaccinatie. Er werd behandeld met onder andere salbutamol en het kind herstelde na een week. Volgens de melder was astma vastgesteld door de huisarts, wat waarschijnlijk de oorzaak van de klachten was. Een ander kind kreeg drie uur na de BMR en DTP vaccinaties een astma aanval en opgezwollen ogen. Er werd behandeld met paracetamol, desloratadine en salbutamol. Dit kind was drie weken na vaccinatie nog niet hersteld. Bij een laatste kind trad vier uur na de 2<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB vaccinatie een astma-achtig beeld op. Er werd behandeld met salbutamol. Ten tijde van de melding was het kind niet hersteld. Na de eerste vaccinatie waren vergelijkbare klachten opgetreden en de huisarts had het toen gediagnostiseerd als astma. Astma en exacerbaties van astma zijn niet bekend in de literatuur als een bekende bijwerking van vaccinaties. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de relatie tussen astma en vaccinatie. Hieruit komt naar voren dat astma-exacerbaties niet vaker voor lijken te komen na vaccinatie. Ook komt astma op lange termijn niet vaker voor bij de groep gevaccineerden [11,12].

Bij een kind ontwikkelde zich bronchiale hyperreactiviteit een dag na de 4<sup>e</sup> vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en Pneu. Dit kind was al bekend met deze conditie voor de vaccinatie. Het kind werd behandeld met intraveneus prednison, antibiotica, magnesiumsulfaat, salbutamol en ipratropium. Na een dag herstelde het kind. Ondanks deze behandeling werd bij dit kind niet aangegeven dat het opgenomen is geweest in het ziekenhuis.

#### *Verandering in gedrag*

De stemming van een kind veranderde na de 2<sup>e</sup> DKTP-Hib- HepB vaccinatie. Volgens de moeder was het kind daarna humeurig, hangerig, aanhankelijk en lachte nauwelijks. Ten tijde van de melding, ruim twee weken na de vaccinatie, was het niet verbeterd. Een verder beloop is niet bekend. Waarschijnlijk is hier sprake van andere oorzaken van de klachten.



Twee kinderen vertoonden psychomotorische hyperactiviteit. Het betrof een zuigeling na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Eerst werd het kind bleek en kreeg koorts. Daarna werd dit kind zeer druk gedurende een dag. Een ander kind werd zeer druk na de 5<sup>e</sup> DKTP vaccinatie. Dit kind kreeg ook een ELS en werd drukker in gedrag na de prik. Gedurende enkele weken kon het kind moeilijk slapen en werd steeds drukker. Het kind werd behandeld met een homeopathische ontstoringskuur en het oude gedrag was na zes weken weer grotendeels teruggekeerd. Een relatie met de vaccinatie is mogelijk, gezien de tijd tussen vaccinatie en het optreden van de klachten. Echter ook kunnen de aanwezigheid van andere bijwerkingen of andere oorzaken hebben geleid tot het afwijkende gedrag.

Vijf kinderen vertoonden abnormaal gedrag of een verandering van karakter na de vaccinaties. Bij twee zuigelingen was dit na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib- HepB en Pneu vaccinaties. Het ene kind huilde krijsend, overstrekte zich en kon niet goed drinken doordat het zo overstuurd was. Het kind kreeg manuele therapie en na twee weken was het kind weer rustig. Het andere kind kreeg een niet nader gespecificeerde gedragsverandering wat volgens de ouders begonnen is na de vaccinaties. Na zeven weken was dit kind niet hersteld. Twee andere kinderen kregen abnormaal gedrag na de BMR en MenC vaccinaties. Het eerste kind kreeg een middenoorontsteking, een luchtweginfectie en koorts in de dagen na de vaccinatie welke na negen dagen herstelden. Het gedrag werd ook anders. De uitkomst hiervan was onbekend ten tijde van de melding. Het andere kind kreeg ook koorts in de dagen na BMR en MenC vaccinatie welke herstelde, maar na vier maanden ontstond probleemgedrag. Het kind kreeg hiervoor therapie en ging in behandeling bij een alternatief geneeskundige. Anderhalf jaar na vaccinatie is het probleemgedrag nog aanwezig. Een kind kreeg in de dagen na de BMR en MenC vaccinaties koorts, zweten, last van vallen (ataxie) en ouders omschreven een verandering van karakter. Het kind werd onderzocht in het ziekenhuis en een luchtweginfectie werd vermoed, waarvoor behandeld werd met antibiotica. Deze infectie zorgde mogelijk ook voor prikkeling van de oren met vallen als gevolg. Het karakter veranderde naar geïrriteerd, huilerig en boos. De ataxie herstelde na drie weken. Ten tijde van de melding na ruim twee maanden was de verandering in karakter herstellende. De medische voorgeschiedenis van dit kind beschrijft verschillende allergieën en een laag gewicht.

Bij al deze meldingen is een verband met vaccinatie mogelijk gezien de tijdsrelatie met de vaccinatie. Het kan gebeuren dat sommige van deze kinderen zich anders kunnen gaan gedragen als zij zich niet lekker voelen. Hierbij gaat het dan dus om een indirect effect.

#### *Andere opvallende meldingen*

Een zuigeling kreeg drie uur na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HebB en Pneu vaccinaties last van zwelling in het gezicht voornamelijk rond de ogen, waarbij de ogen erg rood (bloeddoorlopen) waren. Daarnaast was het kind suf en had verhoging. Dit kind werd behandeld met een antihistaminicum en oogdruppels (voorgeschreven door de huisarts). Het kind herstelde na vier dagen.

Een ander kind kreeg rode puntjes op een ooglid vijf dagen na de DTP en BMR vaccinaties. De dag ervoor had dit kind gebraakt. Er waren geen andere aanwijzingen voor ontsteking of infectie. Het kind herstelde na enkele dagen zonder behandeling.

Een kind ontwikkelde een tic (rond de mond) twee dagen na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-hebB en Pneu vaccinaties. Het kind herstelde na ongeveer tien dagen. Een kind kreeg binnen een dag

na de DKTP en BMR vaccinatie (afwijkend schema) last van misselijkheid, vermoeidheid, verwardheid, hoge koorts, hoofdpijn, huilen, een pijnlijke rode tong, plekjes in de mond, branderige pijnlijke ogen en een ontsteking op de injectieplaats. Dit kind was bekend met bèta-thalassemie en had sinds een paar weken voor vaccinatie allergische klachten waarvoor behandeld werd met azelastine oogdruppels. De injectieplaatsontsteking na de vaccinatie werd behandeld met een zalf. Het kind herstelde binnen vijf dagen van alle klachten.

Een zuigeling ontwikkelde een hemihypertrofie van een been na de 2<sup>e</sup> vaccinatie met DKTP-Hib-hebB. Een week na de vaccinatie werd het been steeds dikker. Er werd doorverwezen naar een orthopedisch chirurg. In het ziekenhuis werd niet gedacht aan een bijwerking van de vaccinatie

Een jonge zuigeling kreeg de dag na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-hebB en Pneu vaccinaties bloed bij de ontlasting (totaal vier keer). De dag ervoor had moeder een paracetamol gegeven, wat hierbij mogelijk een rol zou kunnen hebben gespeeld. Verband met de vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld. Een ander kind kreeg tweemaal bloed in de luier drie dagen na de BMR en MenC vaccinaties. Daarna kwam het niet meer voor. De melder gaf aan dat rectaal meten van de temperatuur een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn geweest.

## Ernstige meldingen met overige vermoede bijwerkingen

Bij 33 meldingen werden de gemelde klachten vanwege het beloop ervan als ernstig beschouwd volgens de internationale criteria [1]. Er was één melding van overlijden. Bij deze ernstige meldingen van overige vermoede bijwerkingen was in 27 gevallen sprake van ziekenhuisopname (zie Bijlage 6).

### *Overlijden*

Er was één melding van overlijden. Het betrof een kind van 14 maanden na de BMR en MenC vaccinaties. Het kind overleed 19 dagen na de vaccinatie. Dit kind was bekend met bronchiale hyperreactiviteit waarvoor behandeld werd met salbutamol. In de periode tussen de vaccinaties en het overlijden, heeft het kind enkele dagen koorts gehad. Negentien dagen na de vaccinatie had het kind breath holding spells. De situatie verslechterde en na aankomst in het ziekenhuis werd gereanimeerd echter zonder resultaat. Obductie liet een sterk vergroot, hypertrofisch hart zien. Er was sprake van mediastinale lymfadenopathie. De oorzaak van overlijden was waarschijnlijk een infectie bij een kind met preexistent ernstig hartlijden. Voor het overlijden zouden er twee koortsvrije dagen zijn geweest.

### *Acute gebeurtenissen*

Er waren negen ernstige meldingen van acute gebeurtenissen. Bij zes meldingen was er sprake van een epileptisch insult of convulsie. De eerste melding van een epileptisch insult betrof een zuigeling die ruim een week na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties epileptische aanvallen kreeg. Het kind werd opgenomen en EEG liet aanwijzingen voor het syndroom van West (infantiele spasmen) zien. Na de 2<sup>e</sup> vaccinatie met DKTP verergerden de symptomen. Er werd gestart met levetiracetam en sindsdien zijn er geen insulten meer geweest. Het syndroom is waarschijnlijk de oorzaak van de insulten. Dit kind had de leeftijd waarin dit syndroom zich kan openbaren. Een ander kind kreeg twee dagen na de BMR en MenC vaccinaties drie maal een epileptisch insult. Er was geen sprake van koorts. Het kind

werd behandeld in het ziekenhuis met glucose en zuurstof. Bij dit kind is niet bekend of er verdere onderzoeken gedaan zijn. Een derde melding van een epileptisch insult betreft een bijna 4-jarig kind na de 5<sup>e</sup> DKTP vaccinatie. Dit kind was bekend met een hemiparese. Dertien uur na de vaccinatie kreeg dit kind een epileptisch insult en gaze palsy (niet in staat om beide ogen in zelfde richting te bewegen). In het ziekenhuis werd behandeld met valium en op basis van de beschrijving van de medische achtergrond, het beloop van het insult en het gegeven dat er geen koorts aanwezig was, werden de symptomen in het ziekenhuis beoordeeld als epileptisch insult. Er werd gestart met anti-epileptica. Een EEG bevestigde epileptische activiteit in de hersenen van dit kind. Het kind heeft sindsdien geen insulten meer gehad. Drie kinderen kregen een convulsie na vaccinatie. Eenmaal betrof dit een kortdurende convulsie bij een zuigeling na de 3<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties. Koorts werd niet gemeten en het kind werd in het ziekenhuis enkele uren geobserveerd. Bij twee kinderen met convulsies leek er mogelijk toch sprake te zijn van epilepsie in plaats van een bijwerking van de vaccinatie. Eén kind kreeg meerdere convulsies (met koorts) in de periode na BMR en MenC vaccinaties. Het patroon van het optreden van de convulsies was atypisch en hierdoor werd er niet gedacht aan koortsstuipen. Het kind werd langdurig behandeld met anti-epileptica en bij afbouw hiervan trad wederom een convulsie op. Een andere jonge zuigeling kreeg na vaccinatie met de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties een convulsie met koorts. Bij opname werd ook dit kind verdacht van het hebben van epilepsie, omdat er hypomelanoses van de huid werd geconstateerd en deze afwijking vaker gepaard gaat met epileptische aanvallen.

Een zuigeling kreeg drie uur na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties een breath holding spell. Het kind liep hierbij rood/paars aan en er liep veel slijm uit de mond, het kind werd slap en liet eenmaal de ontlasting lopen, maar raakte niet geheel bewusteloos. In zes uur tijd herhaalde zich dit driemaal. Dit kind was bekend met obstipatie en reflux. Er werd geen behandeling gestart, maar het kind werd twee dagen in het ziekenhuis opgenomen ter observatie. Het kind herstelde.

Bij een andere zuigeling werd ongeveer een maand na de 2<sup>e</sup> DKTP-hib-HepB vaccinatie een cerebraal hematoom vastgesteld. Ongeveer zestien dagen na de vaccinatie kreeg dit kind een wegraking en vertoonde daarna gedurende dagen verscheidene neurologische symptomen. Er zou ook een trombocytose zijn vastgesteld, maar medische bevestiging hiervan is nog niet ontvangen.

Een bijna 4-jarig kind bekend met een groeiachterstand en astma, kreeg twee weken na de 5<sup>e</sup> DKTP vaccinatie een exacerbatie van astma. Het kind moest hiervoor worden opgenomen in het ziekenhuis en werd behandeld met zuurstof, prednison en antibiotica. Na vier dagen herstelde het kind.

#### *Infecties/ ernstig algemeen ziek zijn*

Bij acht meldingen was de infectie waarschijnlijk reden voor opname in het ziekenhuis. Driemaal betrof het kinderen met klachten na de BMR en MenC vaccinaties. Een kind werd opgenomen met een virale gastro-enteritis. Bij een ander kind betrof het een (bacteriële) infectie aan de enkel vijf dagen na de vaccinatie. Het kind werd behandeld met antibiotica en herstelde. Het derde kind werd twee weken na de vaccinatie opgenomen en gediagnosticeerd met Acute Haemorrhagic Oedema of Infancy (AHOI). Het kind werd verdacht van het hebben van een middenoorontsteking dat mogelijk ook de AHOI uitgelokt zou kunnen

hebben. Twee zuigelingen werden na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties opgenomen met respectievelijk een enterovirale meningitis en met pertussis (kinkhoest). Beide kinderen herstelden. Een kind kreeg drie dagen na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties een bacteriële artritis aan de enkel en werd hiervoor behandeld met antibiotica. Ook werd chirurgisch het gewricht gespoeld. Het kind herstelde niet volledig (gerapporteerd na veertien maanden). Er waren geen aanwijzingen dat er ook een infectie was op de injectieplaats. Een ander kind kreeg vier dagen na de DTP en BMR vaccinaties voor 9-jarigen een verergering van latente (auto-immuun) hepatitis. Dit kind was bekend met de ziekte van Kawasaki. Er werd behandeld met ORS en na enkele dagen herstelde het kind. In de literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden dat vaccinatie hepatitis uit zou kunnen lokken bij patiënten waar deze conditie latent aanwezig is.

Bij vijf meldingen was er sprake van algemeen ernstig ziek zijn met afwijkende symptomen waarvoor ziekenhuisopname geïndiceerd was. Bij twee kinderen betrof het dehydratie respectievelijk drie en acht dagen na de BMR en MenC vaccinaties. Beide kinderen hadden ook koorts en andere symptomen van ernstig ziek zijn. Een ander kind gevaccineerd met BMR en MenC kreeg drie weken na de vaccinatie diarree, verhoging en was suf/apathisch. Ook had het kind moeite met slapen sinds twee dagen na de vaccinatie. Na drie weken was het kind volledig hersteld. Er werden verder geen onderzoeken gedaan. Twee andere kinderen werden ook opgenomen met sufheid/apathie en hadden daarnaast een verhoogde ademhaling en koorts. Eenmaal betrof het een zuigeling na de 1<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties die een dag na de vaccinaties opgenomen werd gedurende een nacht. Bij de andere melding betrof het een zuigeling die vijf uur na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties enkele uren geobserveerd werd in het ziekenhuis. Beide kinderen herstelden binnen enkele dagen.

Bij deze meldingen van infecties of algemeen ziek zijn, zijn soms andere oorzaken bekend voor het optreden van de klachten. Bij andere meldingen zijn deze niet bekend, maar kan een infectie, gezien de hoge achtergrondincidenties, ook de oorzaak zijn van de klachten.

#### *Klachten van neurologische aard*

Bij vier meldingen waren er neurologische klachten of aandoeningen. Een kind lag een dag na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties in bed en hield het hoofd gedurende tien minuten krampachtig naar achteren (posture abnormal). Het kind was bij optillen slap en verminderd aanspreekbaar. Er was geen sprake van koorts. Het kind werd opgenomen ter observatie. Lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien. Een kind kreeg drie weken na de BMR en MenC vaccinaties een scheefstand en hangend ooglid (ptosis) van het rechter oog, een afwezige kniepees- en elleboogreflex. Hiervoor werd het kind tweemaal opgenomen. Verschillende onderzoeken waaronder een bloedonderzoek, CT-scan, MRI, en een EMG lieten geen afwijkingen zien. Onbekend is of er eiwitten zijn gevonden in het hersenvocht of er sprake is van aanwezigheid van GQ1b-antilichamen. Er werd (nog) geen diagnose gesteld. Bij deze melding kan gedacht worden aan Guillain-Barré of het Miller Fisher syndroom. Het kind had kort na de vaccinatie geen andere bijwerkingen. Mochten deze neurologische klachten gevolg zijn van een reactieve ziekte naar aanleiding van de bijwerkingen na de vaccinaties, dan zouden er kort na de vaccinatie waarschijnlijk ook klachten moeten zijn geweest.

Een 9-jarig kind werd een maand na DTP vaccinatie gediagnostiseerd met narcolepsie. Het is onbekend of ook het BMR vaccin werd gegeven. Er is in deze melding geen eenduidigheid over de startdatum van de klachten. Mogelijk dat de eerste klachten een jaar voor de vaccinatie al aanwezig waren. Er werd informatie opgevraagd om het beloop van de symptomen van narcolepsie verder uit te vragen. Hierop werd niet gereageerd. Daarom was het vooralsnog niet mogelijk om de melding te beoordelen.

Een ander kind met een afwijkend vaccinatieschema werd op zestien maanden gevaccineerd met het DKTP-Hib-HepB, Pneu en BMR vaccin. Ongeveer zeven dagen daarna stagneerde de psychomotorische ontwikkeling. Het kind trok zich op tot staan en liep langs de tafel, maar na vaccinatie kroop het alleen maar. Een MRI liet geen afwijkingen zien en er werd geen diagnose gesteld door de kinderneuroloog. Gezien de tijd tussen vaccinatie en optreden van de klachten is een relatie met het vaccin mogelijk. Er is echter niet bekend hoe het verdere beloop is geweest bij dit kind.

#### *Verandering in gedrag*

Er waren twee ernstige meldingen waarbij het gedrag van het kind veranderde na vaccinatie. Een zuigeling van elf maanden huilde na de 4<sup>e</sup> DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties gedurende drie dagen. Hierna veranderde het gedrag en werd het kind getest op het hebben van autisme. De uitslag van deze testen zijn niet bekend bij deze melding (drie jaar na de vaccinatie). Een andere melding werd ontvangen van een inmiddels volwassen persoon die zes maanden na de 1<sup>e</sup> DKTP vaccinatie last kreeg van astma en voedselallergie en na vier jaar gediagnostiseerd werd met ADHD. Het kind werd ook nog gevaccineerd met de booster DKTP en het mazelenvaccin, die ook verdacht waren voor het ontstaan van de aandoeningen.

#### *Overige ziektebeelden*

Bij de overige ziektebeelden betrof het bij drie meldingen meisjes die opgenomen werden na HPV vaccinatie. Een meisje kreeg twintig uur na vaccinatie een migraine aanval. Het meisje werd behandeld met odansetron, diclofenac en paracetamol en herstelde binnen een dag. Een verband met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld. Bij het andere meisje werden twee maanden na de laatste HPV vaccinatie twee cystes in een eileider gevonden, waardoor deze operatief verwijderd moest worden. Rond de periode van de 2<sup>e</sup> vaccinatie had het meisje erge buikpijn, maar het was onbekend of dit net voor of na de vaccinatie was of mogelijk met haar cyclus te maken had. Perioden met buikpijn herhaalden zich. Een ander meisje viel enkele weken na de laatste HPV vaccinatie af en werd ziek. Ze werd opgenomen met een keto-acidose en werd gediagnostiseerd met diabetes mellitus type 1. Het meisje moet levenslang insuline gebruiken.

Een kind ontwikkelde astma en eczeem na de BMR en MenC vaccinaties. Een aantal jaar later werd auto-immuun hyperthyreoïdie vastgesteld. Het is onduidelijk hoe het beloop van de symptomen is geweest.

Een ander kind werd op 4-jarige leeftijd gevaccineerd volgens een afwijkend schema met BMR en DKTP-*hib*-HepB. Het kind werd binnen enkele uren na de vaccinatie ziek met koorts en hoofdpijn en werd ongeveer een dag na vaccinatie opgenomen in het ziekenhuis met een acute hemolyse bij een G6PD- deficiëntie (Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie is een X-chromosoom gebonden aandoening die zich manifesteert als een acute

hemolytische anemie). Het kind werd behandeld met bloedtransfusie. Het kind at enkele dagen voor vaccinatie tuinbonen, wat bij sommigen met G6DP-deficiëntie kan leiden tot acute hemolyse.

## 4 Beschouwing

In 2015 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 1.494 meldingen met 3.366 mogelijke bijwerkingen van vaccins toegediend in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Per melding kunnen meerdere bijwerkingen gemeld zijn. De meeste meldingen betroffen bekende bijwerkingen (3.038) en een deel betrof onbekende vermoede bijwerkingen (328). 130 (8,7%) meldingen waren 'ernstig' volgens de CIOMS criteria [1]. Bij 33 meldingen betrof dit een onbekende vermoede bijwerking.

In 2014 werden er 981 meldingen gedaan bij Lareb. In 2015 waren dit er 1494. Er was dus een stijging van het aantal meldingen van ruim 50% ten opzichte van 2014. 77% van de meldingen is afkomstig van ouders of de gevaccineerde zelf en 23% van zorgverleners. In beide groepen was een stijging van aantallen meldingen te zien ten opzichte van 2014. Bij de zorgverleners betrof deze stijging 9%, maar bij ouders en gevaccineerden was deze hoger, namelijk 72%. Al vanaf 2011 zien we jaarlijks een bijna exponentiële toename in het aantal meldingen van ouders. Veel zorgverleners weten dat ouders zelf een melding kunnen doen en attenderen hen hierop. Het aantal meldingen fluctueert echter wel vanaf 2011. In 2012 was er een toename, waarna in 2013 en 2014 weer een afname gezien werd. In 2015 was er weer een toename van het aantal meldingen. Het aantal meldingen kan uiteraard niet worden gezien als een maat voor de incidentie van bijwerkingen. Het meldgedrag wordt beïnvloed door allerlei factoren, zoals media-aandacht en voorlichtingsactiviteiten.

Het merendeel van de toename van meldingen in 2015 ten opzichte van voorgaande jaren komt door de meldingen in relatie tot HPV vaccinatie. De meeste van deze meldingen werden bij Lareb gemeld na media-aandacht rondom HPV vaccins in juli 2015. Bij 192 van de 257 meldingen betreft het een melding waarbij de vaccinatie al voor 2015 toegediend werd. Veel meldingen betroffen langdurige klachten, waaronder vaak vermoeidheid na de HPV vaccinatie. Bijwerkingencentrum Lareb heeft deze meldingen nader onderzocht en uitgebreide informatie hierover verzameld. Op basis van de analyse van de gemelde langdurige AEFIs kan een causaal verband tussen vaccinatie met Cervarix® en deze klachten noch worden uitgesloten, noch worden aangetoond. Om te onderzoeken of langdurige vermoeidheid vaker voorkomt bij gevaccineerde meisjes in vergelijking met niet gevaccineerde meisjes, wordt nader epidemiologisch onderzoek aanbevolen. Meer informatie over deze meldingen is te lezen in het rapport Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix® [2]. Ook werden meer meldingen gedaan na de DKTP vaccinatie bij de 4-jarigen. Er was een duidelijke toename van meldingen van lokale ontstekingsreacties (114 in 2014 en 250 in 2015), koorts (80 in 2014 en 120 in 2015) en de Extensive Limb Swelling (ELS) (van 76 in 2014 naar 110 in 2015) bij de 4-jarigen na de DKTP vaccinatie. De reden waarom in 2015 (net als in 2013) meer meldingen hiervan gedaan zijn is onbekend. Na de 14 maanden prik is ook een toename van meldingen gezien in 2015 (208) ten opzichte van 2014 (139). Mogelijk dat dit deels verklaard kan worden door het peuterprik onderzoek dat gedaan is naar deze vaccinaties, waarvan de ernstige meldingen ook opgenomen zijn in de registratie. Wat verder opvalt zijn de aantallen meldingen na de 2<sup>e</sup> DKTP-*hib-hepB* op de leeftijd van drie maanden. Na november 2013 werd op dit prikmoment de Pneu vaccinatie niet meer gegeven. Sindsdien zijn er ten opzichte van 2013 minder meldingen gedaan op dit tweede prikmoment. Mogelijk dat er bij minder kinderen bijwerkingen opgetreden zijn, omdat er nu op dat prikmoment maar een vaccin toegediend wordt in plaats van twee. Bij alle andere prikmomenten (met uitzondering van HPV en DKTP bij 4 jarigen) is een even-



redige verdeling te zien van stijging en daling per prikmoment ten opzichte van het totaal aantal meldingen.

De aard van de gemelde bijwerkingen is vergelijkbaar met die van voorgaande jaren [13]. Veruit de meeste bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen van de vaccins die binnen het RVP toegediend worden zoals koorts, een ontstekingsreactie op de injectieplaats en huilen.

Bij 53 kinderen leidden bekende bijwerkingen tot een (meestal kortdurende) ziekenhuisopname. Vaak ging het dan om wegrakingen of koortsstuipen, waarbij een andere oorzaak dan vaccinatie niet uitgesloten kon worden.

Bij de niet vermoede bijwerkingen zagen we relatief vaak een infectie als gemelde bijwerking, die soms ook tot ziekenhuisopname leidde. Hierbij was er waarschijnlijk sprake van een coïncidentele infectie. Ook waren enkele kinderen flink ziek, waarbij er niet vermoede bijwerkingen optraden, zoals een zeer versnelde hartslag en apathie.

Indien meldingen daar aanleiding toe geven, bijvoorbeeld omdat het vaker gemeld is en patronen vergelijkbaar zijn, kan dat aanleiding zijn voor een analyse die kan leiden tot een signalering. De meldingen van bekende en overige vermoede bijwerkingen van vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma in 2015 hebben geen aanleiding gegeven tot signaleringen.

## 5 Referenties

1. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, Gallagher J, Kremer G, Venulet J. CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting adverse drug reactions. Definitions of terms and criteria for their use. Geneva, 1999. ISBN 92 9036 071
2. Rapport 'Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix®' via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
3. Summary of product characteristics Infanrix-hexa®, versie 22-12-2015 , via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
4. Summary of product characteristics Synflorix®, versie 27-1-2016, via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. Summary of product characteristics Neisvac-C®, versie 29-9-2015, via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
6. Summary of product characteristics M-M-RVaxPro®, versie 11-08-2015, via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Summary of product characteristics Infanrix-IPV®, versie 23-12-2015, via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
8. Summary of product characteristics DTP-NVI®, versie 9-7-2015, via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
9. Summary of product characteristics Cervarix®, versie 14-1-2015, via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
10. Natasha J. Brown, Samuel F. Berkovic and Ingrid E. Scheffer. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:181–187
11. Spycher BD, Silverman M, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):944-50.
12. Matheson MC1, Haydn Walters E, Burgess JA, Jenkins MA, Giles GG, Hopper JL, Abramson MJ, Dharmage SC. Childhood immunization and atopic disease into middle-age--a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Mar;21(2 Pt 1):301-6
13. Jaarrapporten Rijksvaccinatieprogramma via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

# Bijlagen

## Bijlage 1 Vaccinatieschema\* RVP

Leeftijd	Inenting 1	Inenting 2
Bij geboorte/immigratie	HepB (Engerix junior®)	
6-9 weken	DKTPHibHepB (Infanrix-hexa®)	Pneu (Synflorix®)
3 maanden	DKTPHibHepB (Infanrix-hexa®)	
4 maanden	DKTPHibHepB (Infanrix-hexa®)	Pneu (Synflorix®)
11 maanden	DKTPHibHepB (Infanrix-hexa®)	Pneu (Synflorix®)
14 maanden	BMR (MMRVAXPRO®)	MenC (NeisVac-C®)
4 jaar	DKTP (Infanrix-IPV®)	
9 jaar	DTP (DTP-NVI®)	BMR (MMRVAXPRO®)
12 jaar** (2 keer 1 prik)	HPV (Cervarix®)	

Bron: RIVM

\* producten in gebruik bij RVP in 2015

\*\* alleen meisjes, tijd tussen 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> prik is 6 maanden, meisjes >15 jaar krijgen nog altijd 3 prikken, tijd tussen 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> prik is 1 maand, tijd tussen 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> prik is 6 maanden.

## Bijlage 2 Gemelde bekende bijwerkingen per prikmoment

Indeling soort reactie	Gemelde bekende bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig	
Reactie injectieplaats n=678	Injection site inflammation	380	11	9	17	36	13	250	22	10		12	
	Injection site pain	26	1			5		5	4	9		2	
	Injection site nodule	18	2	2	5	5		4					
	Pain in extremity	14				2		1	1	9		1	
	Injection site induration	14	1		3	4		5	1				
	Injection site erythema	13	1		1	3	2	4		2			
	Injection site swelling	13	3	1		2	3	1	1	1		1	
	Injection site haematoma	11	2		1	5		2					1
	Injection site reaction	10		1	1	1		4	1	2			
	Injection site rash	9		1				1	6		1		
	Injection site cellulitis	7				1		4	1	1			
	Injection site abscess	6			3	2							1
	Blister	5	1					1	2	1			
	Injection site discolouration	3	1		1				1				
	Injection site pruritus	2	1							1			
	Injection site vesicles	2							2				
	Injection site fibrosis	2		1					1				
	Injection site infection	2	1					1					
	Injection site abscess sterile	2					1						1
	Limb discomfort	1									1		
	Injection site discomfort	1								1			
	Local reaction	1								1			
	Injected limb mobility decreased	1							1				
	Myositis	1		1									
	Injection site bruising	1							1				
	Vaccination site pruritus	1							1				
	Injection site injury	1			1								
Temperatuur afwijkend n=568	Extensive swelling of vaccinated limb	130	1	1	2	5	1	110	7	1		2	
	Abscess	1					1						
	Pyrexia	487	70	12	37	65	115	120	30	14	1	23	
	Hyperpyrexia	39	4		1	10	12	7		1	1	3	
	Body temperature increased	32	8	2	4	5	6	6	1				

Indeling soort reactie	Gemelde bekende bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Feeling cold	6						1		5		
	Chills	2							2			
	Hyperthermia	1					1					
	Feeling of body temperature change	1			1							
Infecties n=25	Influenza like illness	7				1				6		
	Nasopharyngitis	6		1			5					
	Upper respiratory tract infection	3	2				1					
	Rhinorrhoea	2							1	1		
	Otitis media	2					2					
	Conjunctivitis	1					1					
	Respiratory tract infection	1					1					
	Rubella	1					1					
	Pneumonia	1	1									
	Rhinitis	1	1									
Malaise en vermoeidheid n=336	Fatigue	199			1	1	1	9	3	182		2
	Malaise	40	1	3		2	17	5	3	7		2
	Somnolence	36	12	1	6	2	10	3	1			1
	Listless	27	2			3	10	6	1	4		1
	Pallor	11	4		3	1				2		1
	Insomnia	5				2				2		1
	Poor quality sleep	5	3				2					
	Initial insomnia	1	1									
	Agitation	1				1						
	Agitation neonatal	1			1							
	Irritability	1			1							
	Restlessness	1	1									
	Sleep disorder	7			1		3			2		1
	Hypervigilance	1	1									
Allergische reacties n=22	Eyelid oedema	4				1		2				1
	Hypersensitivity	3							1	2		
	Eye swelling	3				1			1	1		
	Lip swelling	1					1					

Indeling soort reactie	Gemelde bekende bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Swelling face	10	2		2	1	4		1			
	Angioedema	1		1								
Aandoeningen immuunsysteem n=9	Immune thrombocytopenic purpura	6				1	2	1	1			1
	Thrombocytopenia	3					3					
Huilen n=289	Crying	287	74	22	37	48	56	40	3	3		4
	Screaming	2	1	1								
Maag-darmklachten n=251	Regurgitation	3	1	1	1							
	Feeding disorder of infancy or early childhood	1	1									
	Gastrointestinal pain	3			1					1		1
	Decreased appetite	31	3		1	3	14	5	1	3		1
	Vomiting	80	8	5	3	12	19	15	10	2		6
	Diarrhoea	46	7	2	6	6	19	5				1
	Abdominal pain	21	1		1		1	1	5	12		
	Hypophagia	5	2				2			1		
	Abdominal pain upper	3							1	2		
	Gastrointestinal disorder	3				1	1			1		
	Abdominal pain lower	2						1		1		
	Abdominal discomfort	2					1			1		
	Fluid intake reduced	2			1	1						
	Vomiting projectile	2	2									
	Retching	1					1					
	Infantile spitting up	1	1									
	Nausea	43						1	4	37		1
	Feeding disorder	2		1	1							
Luchtwegklachten n=25	Cough	11	1	1	1	2	1	4	1			
	Oropharyngeal pain	8				1			3	4		
	Productive cough	1			1							
	Dyspnoea	4					4					
	Respiratory distress	1	1									
Spier en gewrichts-klachten n=112	Myalgia	92	1		2		6	20	13	47		3
	Arthralgia	9					1			8		

Indeling soort reactie	Gemelde bekende bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Musculoskeletal pain	3								3		
	Musculoskeletal stiffness	2				1						1
	Mobility decreased	2						1				1
	Arthropathy	1								1		
	Hypotonia	1			1							
	Musculoskeletal discomfort	1								1		
	Arthritis	1					1					
Huidverschijnselen n=236	Petechiae	10	3		4		3					
	Rash	56	6	3	4	3	23	11	1	4		1
	Rash generalised	45	2	1	5	7	25	2	1	1		1
	Urticaria	38	1	2	1	4	14	10	6			
	Eczema	17	3	1	2	2	4			4		1
	Rash maculo-papular	13	1	3		1	5	1	1			1
	Rash pruritic	12					7	2	1	2		
	Rash erythematous	12	1			1	8	2				
	Pruritus	8			1		3	2	1			1
	Rash papular	4					2	1	1			
	Rash macular	4		1			3					
	Erythema	3					1	2				
	Rash vesicular	3					1	2				
	Generalised erythema	2	1					1				
	Flushing	1						1				
	Mechanical urticaria	1					1					
	Rash morbilliform	1					1					
	Hypersensitivity vasculitis	1				1						
	Rash pustular	1				1						
	Cutaneous vasculitis	1	1									
	Dry skin	1			1							
	Erythema multiforme	1			1							
	Vascular purpura	1	1									
Verkleurde benen n=25	Skin discolouration	25	7	7	6	3	2					
Hoofdpijn en duizeligheid n=273	Headache	173	1				3	18	25	121		5
	Dizziness	91					1		3	86		1



Indeling soort reactie	Gemelde bekende bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Dizziness exertional	3								3		
	Dizziness postural	4								4		
	Vertigo	2								2		
Wegrakingen n=137	Loss of consciousness	2		1						1		
	Syncope	65	4	4		1	2	9	10	33		2
	Hypotonic-hyporesponsive episode	34	25	3	1	4	1					
	Presyncope	32	3			1	1	3	3	21		
	Apnoea	2	1	1								
	Apnoeic attack	2	2									
Stuipachtige aanvallen n=18	Febrile convulsion	17			1	3	11	1				1
	Status epilepticus	1										1
Overig zenuwstelsel n=10	Delirium febrile	1						1				
	Ataxia	3					3					
	Balance disorder	1					1					
	Gait disturbance	3					3					
	Depressed level of consciousness	1			1							
	Altered state of consciousness	1	1									
Overige reacties n=24	Lymphadenopathy	10	1	1			3		2			3
	Product quality issue	4				1			2	1		
	Axillary pain	2						1				1
	Axillary mass	1										1
	Pain	4		1		2				1		
	Faecal incontinence	1	1									
	Foaming at mouth	1	1									
	Eye pruritus	1					1					
<b>Totaal</b>		<b>3038</b>	<b>310</b>	<b>99</b>	<b>178</b>	<b>279</b>	<b>481</b>	<b>728</b>	<b>186</b>	<b>678</b>	<b>2</b>	<b>97</b>

## Bijlage 3 Gemelde overige vermoede bijwerkingen per prikmoment

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
Overlijden n=1	Infection (fatal)	1					1					
Temperatuur afwijkend n=7	Body temperature decreased	6	2	1	1		1		1			
	Feeling hot	1								1		
Infecties n=30	Infection	3					1			2		
	Rhinorrhoea	1										1
	Pharyngitis	2						1		1		
	Epstein-Barr virus infection	1								1		
	Infection susceptibility increased	1								1		
	Sinusitis	1								1		
	Tonsillitis	1								1		
	Nasal congestion	1				1						
	Ear infection	6	2					2		1		1
	Hepatitis	1								1		
	Nasopharyngitis	1							1			
	Conjunctivitis	2				1						1
	Gastroenteritis	1						1				
	Gastroenteritis viral	1						1				
	Pseudocroup	1						1				
	Erysipelas	1							1			
	Viral infection	1						1				
	Meningitis enteroviral	1	1									
	Arthritis bacterial	1					1					
	Pertussis	1	1									
Herpes zoster	1											1
Malaise en vermoeidheid n=29	Asthenia	5	1						1	3		
	Dark circles under eyes	1								1		
	Mood swings	1								1		
	Hypersomnia	14					1			13		
	Stress	1								1		
	Apathy	3	1			1	1					
	Mood altered	1		1								
	Moaning	3	3									
Allergische reacties n=2	Food allergy	1								1		

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Pharyngeal oedema	1								1		
Aandoeningen immuunsysteem n=7	Autoimmune disorder	1					1					
	Immune thrombocytopenic purpura	1								1		
	Autoimmune thyroiditis	1								1		
	Immune system disorder	1								1		
	Type 1 diabetes mellitus	1								1		
	Basedow's disease	1								1		
	Thrombocytosis	1		1								
Bijwerkingen hematologische aard n=7	Conjunctival hyperaemia	1							1			
	Epistaxis	2							1	1		
	Blood urine present	1					1					
	Ocular hyperaemia	1			1							
	Cerebral haematoma	1		1								
	Haematochezia	1	1									
Maag-darmklachten n=16	Constipation	3		1			1			1		
	Irritable bowel syndrome	1								1		
	Oral mucosal eruption	2							1			1
	Dehydration	2					2					
	Stomatitis	2					2					
	Abnormal faeces	1					1					
	Faeces discoloured	2	1			1						
	Gastroesophageal reflux disease	1			1							
	Glossodynia	1										1
	Salivary hypersecretion	1	1									
Luchtwegklachten n=30	Grunting	3	3									
	Tachypnoea	3	1			1	1					
	Irregular breathing	1	1									
	Dyspnoea	12	2		1			1		8		
	Asthma	6		1			2	1	1			1
	Hyperventilation	1								1		
	Dyspnoea exertional	1								1		
	Wheezing	2			1		1					

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Bronchial hyperreactivity	1				1						
Hart- en vaatklachten=34	Palpitations	11								11		
	Hypotension	5								5		
	Tachycardia	3								3		
	Hypertension	2								2		
	Arrhythmia	1								1		
	Blood pressure fluctuation	1								1		
	Extrasystoles	1								1		
	Heart rate increased	1								1		
	Heart rate irregular	1								1		
	Migraine	4								4		
		Cyanosis	4			2	1		1			
Spier en gewrichts-klachten n=19	Muscular weakness	5							2	3		
	Muscle spasms	2								2		
	Back pain	2							1	1		
	Torticollis	1	1									
	Bursitis	1								1		
	Neck pain	2							1	1		
	Bone pain	1								1		
	Fibromyalgia	1								1		
	Monarthrititis	1								1		
	Posture abnormal	1				1						
		Muscle twitching	2	1	1							
Huidverschijnselen n=19	Alopecia	1								1		
	Hair colour changes	1								1		
	Acute haemorrhagic oedema of infancy	1					1					
	Skin burning sensation	1								1		
	Genital rash	1							1			
	Skin exfoliation	3			1		1	1				
	Melanocytic naevus	1				1						
	Purpura	2	1	1								
	Skin depigmentation	1		1								

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Skin disorder	1		1								
	Jaundice	1										1
	Erythema nodosum	1								1		
	Hyperhidrosis	4			1		2			1		
Klachten van voortplantingsorganen n=16	Dysmenorrhoea	3								3		
	Menstrual disorder	3								3		
	Amenorrhoea	2								2		
	Breast disorder	1								1		
	Menorrhagia	1								1		
	Menstruation irregular	1								1		
	Ovarian cyst	1								1		
	Polycystic ovaries	1								1		
	Vaginal haemorrhage	1								1		
	Primary hypogonadism	1								1		
	Vulval ulceration	1								1		
Wegrakingen n=5	Concussion	1							1			
	Breath holding	4	1				3					
Stuipachtige aanvallen n=18	Epilepsy	4	1				1	1		1		
	Petit mal epilepsy	2				1	1					
	Tic	1				1						
	Myoclonus	5	3			1				1		
	Seizure	5	1		1		1		1			1
	Seizure anoxic	1		1								
Overige aandoeningen zenuwstelsel n=56	Hypertonia	2				2						
	Disturbance in attention	9								9		
	Depression	3								3		
	Visual impairment	3								3		
	Areflexia	1					1					
	Vision blurred	2								2		
	Tremor	2			1					1		
	Cataplexy	1								1		
	Hyperaesthesia	1								1		

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Motor dysfunction	1								1		
	Paraesthesia oral	1								1		
	Narcolepsy	1							1			
	Hallucination	2					1	1				
	Gaze palsy	1						1				
	Hallucination, visual	1						1				
	Ataxia	1			1							
	Autism	1				1						
	Panic attack	1				1						
	Hemihypertrophy	1		1								
	Dyskinesia	1	1									
	Opisthotonus	1	1									
	Attention deficit/hyperactivity disorder	1										1
	Confusional state	1										1
	Psychomotor skills impaired	1										1
	Psychomotor hyperactivity	2			1			1				
	Anxiety	1					1					
	Personality change	1			1							
	Abnormal behaviour	4	2				2					
	Eye movement disorder	3	1	1			1					
	Memory impairment	1								1		
	Suicidal ideation	1								1		
	Dissociation	1								1		
	Movement disorder	1	1									
	Monoplegia	1										1
Overige reacties n=32	Chest discomfort	3								3		
	Chest pain	3								3		
	C-reactive protein increased	1					1					
	Liver function test abnormal	2								2		
	Weight increased	2								2		
	Hypothyroidism	2					1			1		
	Peripheral coldness	2				1				1		
	Oedema peripheral	2	1							1		
	Blood glucose decreased	1								1		

Indeling soort reactie	Gemelde vermoede bijwerking (PT,MedDRA)	Totaal	2m	3m	4m	11m	14m	4jr	9jr	12jr	BMR 0	overig
	Ear pain	1								1		
	Exercise tolerance decreased	1								1		
	Eye pain	1								1		
	Facial pain	1								1		
	Hypovitaminosis	1								1		
	Pollakiuria	1								1		
	Sarcoidosis	1								1		
	Tinnitus	1								1		
	Weight decreased	1								1		
	Peripheral swelling	2	1					1				
	Hepatosplenomegaly	1					1					
	Eye irritation	1										1
	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	1										1
<b>Totaal</b>		<b>328</b>	<b>38</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>42</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>159</b>	<b>1</b>	<b>14</b>

## Bijlage 4 Ernstige meldingen bekende bijwerking

ID	SAE criteria	Age	Gender	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	relatie vaccine
187798	HOS	8 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Skin discolouration	2 days	Recovered/resolved	possible
					Skin discolouration	2 weeks	Recovered/resolved	unlikely
					Hypotonic-hyporesponsive episode	2 weeks	Recovered/resolved	unlikely
187903	HOS	10 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	7 hours	Recovering/resolving	probable
					Crying	7 hours	Recovered/resolved	probable
					Grunting	7 hours	Recovering/resolving	probable
					Myoclonus	10 hours	Recovered/resolved	probable
188630	LTH + HOS	14 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Rash macular	13 days	Recovered/resolved	unlikely
					Hyperthermia	13 days	Recovered/resolved	unlikely
					Febrile convulsion	13 days	Recovered/resolved	unlikely
189493	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	3 hours	Recovered/resolved	probable
					Injection site inflammation	X hours	Recovered/resolved	probable
					Hypotonic-hyporesponsive episode	3 hours	Recovered/resolved	definite
189730	HOS	6 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hypotonic-hyporesponsive episode	6 hours	Recovered/resolved	probable
189891	HOS	4 Years	F	Neisvac-C® Infanrix-hexa®	Pyrexia	10 hours	Recovered/resolved	possible
					Status epilepticus	8 hours	Recovering/resolving	possible
192213	HOS	10 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia Febrile convulsion	6 hours 6 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved	probable probable
193096	HOS	46 months	M	Infanrix-IPV®	Injection site cellulitis Pyrexia	4 hours 4 hours	Recovering/resolving Recovered/resolved	possible probable
193471	HOS	12 weeks	F	Infanrix-hexa®	Extensive swelling of vaccinated limb Myositis	1 day 1 day	Recovered/resolved Recovered/resolved	definite definite
193978	HOS	10 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	150 Minutes	Recovered/resolved	unlikely
194204	HOS	11 months	F	Infanrix-hexa®	Injection site abscess	X days	Recovering/resolving	definite
194287	HOS	11 months	M	Infanrix-hexa®	Injection site abscess	1 week	Recovering/resolving	definite
					Pyrexia	1 week	Recovered/resolved	possible
194523	LTH + HOS	14 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Hyperpyrexia	2 days	Recovered/resolved	possible (MMR)
					Febrile convulsion	7 days	Recovered/resolved	possible (MMR)
194868*	HOS	17 months	M	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Pyrexia	3 days	Recovered/resolved	possible
					Decreased appetite	3 days	Recovered/resolved	possible
					Vomiting	2 days	Recovered/resolved	possible
					Malaise	3 days	Recovered/resolved	possible
					Somnolence	3 days	Recovered/resolved	possible
194947	LTH	9 Years	M	DTP-NVI® MMRVaxPro®	Immune thrombocytopenic purpura	16 hours	Not recovered/not resolved	possible
194962	HOS	15 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Immune thrombocytopenic purpura	16 days	Recovered/resolved	possible



ID	SAE criteria	Age	Gender	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	relatie vaccine
195028	HOS	17 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Pyrexia	2 months	Recovered/resolved	unlikely
					Hepatosplenomegaly	2 months	Recovered/resolved	unlikely
					Petechiae	2 months	Recovered/resolved	possible
					Thrombocytopenia	2 months	Recovered/resolved	possible
					Hypophagia	2 months	Recovered/resolved	unlikely
195132	HOS	11 months	M	Infanrix-hexa® Synflorix®	Injection site cellulitis	18 days	Recovering/resolving	probable
195141	HOS	8 months	M	Synflorix® Pediaxel®	Pyrexia	8 days	Recovered/resolved	not assessable
					Febrile convulsion	8 days/ 5 months	Recovered/resolved	not assessable
195397	HOS	7 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	5 hours	Recovered/resolved	possible
					Crying	1 second	Recovered/resolved	possible
					Upper respiratory tract infection	5 hours	Recovered/resolved	unlikely
196483	HOS	11 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	8 hours	Recovering/resolving	probable
					Peripheral coldness	8 hours	Recovered/resolved	possible
					Cyanosis	8 hours	Recovered/resolved	possible
					Syncope	8 hours	Recovered/resolved	possible
196574	HOS	9 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hyperpyrexia	5 hours	Recovered/resolved	probable
					Somnolence	6 hours	Recovered/resolved	probable
197238	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hypophagia	4 hours	Unknown	probable
					Pyrexia	4 hours	Recovered/resolved	probable
					Grunting	4 hours	Unknown	probable
198001	HOS + DIS	15 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Syncope	7 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Febrile convulsion	7 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
198633	HOS	7 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	6 hours	Recovered/resolved	probable
					Altered state of consciousness	4 hours	Recovered/resolved	possible
					Somnolence	3 hours	Recovered/resolved	possible
					Irregular breathing	8 hours	Recovered/resolved	possible
199205	HOS	17 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Injection site abscess	2 weeks	Recovered/resolved	definite (DKTP-hib-hepB)
199732	HOS	10 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	11 hours	Recovered/resolved	probable
					Crying	4 hours	Recovered/resolved	probable
200180*	HOS	13 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Diarrhoea	2 days	Recovered/resolved	unlikely
					Malaise	3 days	Recovered/resolved	unlikely
					Somnolence	1 weeks	Recovered/resolved	unlikely
					Pyrexia	2 days	Recovered/resolved	unlikely
200596	HOS	2 Years	F	DTP-NVI®	Injection site abscess	1 week	Recovered/resolved	definite
200725	HOS	2 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Syncope	4 days	Recovered/resolved	possible
					Apathy	4 days	Recovered/resolved	possible
					Body temperature increased	X min	Recovered/resolved	probable
					Crying	X hours	Recovered/resolved	probable

ID	SAE criteria	Age	Gender	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	relatie vaccine
200807	HOS	4 Years	M	Infanrix-IPV®	Extensive swelling of vaccinated limb Pyrexia	2 days 1 days	Recovered/resolved Recovered/resolved	definite probable
200931	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hypotonic-hyporesponsive episode	5 hours	Recovered/resolved	probable
201202	HOS	15 weeks	M	Infanrix-hexa®	Syncope	X min	Recovered/resolved	possible
201272	HOS	8 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Injection site inflammation Muscle twitching Pyrexia Pallor	3 hours 3 hours 3 days 3 days	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	definite possible probable possible
201467	HOS	8 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hypotonic-hyporesponsive episode	5 hours	Recovered/resolved	probable
201484	HOS	10 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	X hours	Recovered/resolved	probable
202650	HOS	15 weeks	M	Infanrix-hexa®	Hypotonic-hyporesponsive episode Vomiting	80 hours 80 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved	possible possible
203449	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Injection site swelling Pyrexia	8 hours 8 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved	definite probable
203911	HOS	15 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Urticaria Skin discolouration	9 days 9 days	Recovered/resolved Recovered/resolved	possible (MMR) possible (MMR)
203945	LTH + HOS	7 weeks	M	Infanrix-hexa® Synflorix®	Hypotonic-hyporesponsive episode Crying Skin discolouration	6 hours 6 hours 6 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	probable probable probable
203961*	HOS	15 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Somnolence Febrile convulsion Diarrhoea Decreased appetite Hyperpyrexia Malaise	1 days 32 hours 2 hours 3 days 2 hours 2 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	possible possible possible possible possible probable (MenC)
204136	HOS	9 weeks	F	Infanrix-hexa®	Syncope Screaming	10 Min 5 Min	Recovered/resolved Recovered/resolved	probable probable
204213	HOS	4 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia Somnolence Fluid intake reduced	3 hours 3 hours 3 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	possible possible possible
204402*	HOS	14 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Malaise Crying Sleep disorder Cough Dyspnoea Decreased appetite Pyrexia Somnolence	1 days 12 hours 1 days 1 days 1 days 1 days 1 days 1 days	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovering/resolving Recovered/resolved	unlikely unlikely unlikely unlikely unlikely unlikely unlikely unlikely

ID	SAE criteria	Age	Gender	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	relatie vaccine
204603	HOS	13 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Vomiting	45 Min	Recovered/resolved	possible
204843	HOS + DIS +CON	14 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Injection site inflammation	15 Min	Not recovered/not resolved	definite
					Pruritus	20 Min	Not recovered/not resolved	definite
					Pyrexia	15 Min	Not recovered/not resolved	definite
					Crying	30 Min	Not recovered/not resolved	definite
205417	HOS	17 months	F	Neisvac-C® BMR-NVI®	Immune thrombocytopenic purpura	3 months	Not recovered/not resolved	possible (MMR)
205991	HOS	26 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	C-reactive protein increased	4 days	Recovered/resolved	possible
					Hyperpyrexia	X days	Recovered/resolved	possible
					Rash	4 days	Recovered/resolved	possible
206315	HOS	9 Years	M	DTP-NVI® MMRVaxPro®	Injection site cellulitis	1 day	Recovering/resolving	definite (DTP)
206645	HOS	2 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Myoclonus	6 hours	Recovered/resolved	possible
					Pyrexia	3 hours	Recovered/resolved	probable
					Crying	3 hours	Recovered/resolved	possible
					Initial insomnia	X hours	Recovered/resolved	possible
207976*	HOS	14 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Vomiting	1 days	Not recovered/not resolved	possible
					Pyrexia	2 days	Not recovered/not resolved	possible
209264	HOS	8 weeks	M	Infanrix-hexa® Synflorix®	Pyrexia	5 hours	Recovered/resolved	probable
209271	HOS	4 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Apnoea	3 hours	Recovered/resolved	possible
					Respiratory distress	3 hours	Recovered/resolved	possible
209738	HOS	2 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Hypotonic-hyporesponsive episode	7 hours	Recovered/resolved	probable

\*Deze meldingen komen oorspronkelijk uit het Lareb Intensive Monitoring onderzoek na de BMR en MenC vaccinaties

## Bijlage 5 Ernstige meldingen langdurige klachten na HPV vaccinatie

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
202647	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Disturbance in attention	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Constipation	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Headache	2 weeks	Recovered/resolved	possible
					Fatigue	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
201371	HOS	12 Years	F	Cervarix®	Vertigo	2 weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Myalgia	3 weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Fatigue	1 day	Not recovered/not resolved	not assessable
					Headache	1 week	Not recovered/not resolved	not assessable
					Nausea	2 Years	Not recovered/not resolved	not assessable
201531	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	6 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Syncope	6 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	6 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Headache	6 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
195542	HOS + DIS	14 Years	F	Cervarix®	Sinusitis	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Depression	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Headache	1 month	Not recovered/not resolved	unlikely
					Myalgia	1 month	Not recovered/not resolved	unlikely
					Rash	1 month	Not recovered/not resolved	unlikely
					Weight increase	X month	Not recovered/not resolved	unlikely
189202	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Headache	10 days	Not recovered/not resolved	unlikely
					Myalgia	2 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Depression	5 weeks	Recovered/resolved	possible
					Fatigue	X	Not recovered/not resolved	possible
					Hypovitaminosis	X	Not recovered/not resolved	possible
					Suicidal ideation	5 weeks	Recovered/resolved	possible
189863	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Nausea	22 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Headache	22 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Abdominal pain	22 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Menorrhagia	22 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	22 months	Not recovered/not resolved	unlikely
202033	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Headache	2 months	Recovering/resolving	not assessable
					Myalgia	2 months	Recovering/resolving	not assessable
					Fatigue	2 months	Recovering/resolving	not assessable
					Nausea	2 months	Recovering/resolving	not assessable
					Syncope	2 months	Recovering/resolving	not assessable
					Disturbance in attention	2 months	Recovering/resolving	not assessable
202095	DIS	12 Years	F	Cervarix®	Musculoskeletal pain	2 weeks	Recovering/resolving	possible
					Dizziness	2 weeks	Recovered/resolved	possible
					Pharyngeal oedema	2 weeks	Recovered/resolved	possible
					Fatigue	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Headache	2 weeks	Unknown	possible

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
202145	DIS	15 Years	F	Cervarix®	Presyncope	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Palpitation	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Disturbance in attention	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Stress	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Hypotension	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Headache	X	Not recovered/not resolved	not assessable
202179	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Feeling cold	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Musculoskeletal pain	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Dyspnoea	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	X weeks	Recovering/resolving	possible
					Dysmenorrhoea	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Tachycardia	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
202187	HOS	11 Years	F	Cervarix®	Headache	10 Minutes	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	5 days	Not recovered/not resolved	possible
190177	OTH	14 Years	F	Cervarix®	Cataplexy	18 months	Not recovered/not resolved	not assessable
201992	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Fatigue	1 Years	Not recovered/not resolved	unlikely
					Syncope	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	1 Years	Not recovered/not resolved	unlikely
201996	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
201999	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Syncope	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Fatigue	4 months	Not recovered/not resolved	not assessable
					Dizziness	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Blood glucose decreased	X	Not recovered/not resolved	not assessable
					Headache	4 months	Not recovered/not resolved	not assessable
202015	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Headache	5 days	Recovered/resolved with sequel	possible
					Pyrexia	5 days	Recovered/resolved	possible
					Fatigue	5 days	Recovered/resolved	possible
					Dizziness	5 days	Not recovered/not resolved	possible
					Not recovered/not resolved			
202021	OTH	12 Years	F	Cervarix®	Fatigue	1 month	Not recovered/not resolved	not assessable
202194	HOS + DIS	15 Years	F	Cervarix®	Pain in extremity	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Arrhythmia	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
202318	DIS	12 Years	F	Cervarix®	Dizziness	X months	Not recovered/not resolved	possible
					Headache	X months	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	X months	Not recovered/not resolved	possible

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
202644	HOS + DIS	12 Years	F	Cervarix®	Abdominal pain	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Nausea	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Disturbance in attention	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Headache	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Myalgia	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Pyrexia	2 weeks	Recovered/resolved with	possible
					Fatigue	2 weeks	sequel	possible
202776	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Dyspnoea exertional	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Palpitations	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	2 months	Not recovered/not resolved	unlikely
202600	DIS	15 Years	F	Cervarix®	Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Tachycardia	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Dizziness	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Visual impairment	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
					Blood pressure fluctuation	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
202601	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	3 days	Not recovered/not resolved	possible
					Dizziness	3 days	Recovered/resolved	possible
					Decreased appetite	3 days	Not recovered/not resolved	possible
					General malaise	3 months	Not recovered/not resolved	possible
203000	HOS	15 Years	F	Cervarix®	Headache	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Myalgia	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Rash	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Hyperpyrexia	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Gastrointestinal disorder	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Hypotension	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Chest pressure	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Sarcoidosis	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Abnormal liver function tests	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Epstein-Barr virus infection	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Immune system disorder	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Infection	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
203228	DIS	11 Years	F	Cervarix®	Headache	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Myalgia	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Infection	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Sleep disorder	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Dizziness	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
					Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	not assessable
203562	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	14 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Nausea	14 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	14 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Menstrual disorder	2 years	Not recovered/not resolved	unlikely

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
205604	OTH	14 Years	F	Cervarix®	Fatigue	X months	Recovering/resolving	unlikely
					Abdominal pain	X months	Recovering/resolving	unlikely
					Decreased appetite	X months	Recovering/resolving	unlikely
					Syncope	X months	Recovering/resolving	unlikely
205984	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Loss of consciousness	X months	Recovered/resolved	unlikely
					Headache	X days	Not recovered/not resolved	unlikely
					Myalgia	X days	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	X days	Not recovered/not resolved	unlikely
206873	HOS	15 Years	F	Cervarix®	Fatigue	5 days	Not recovered/not resolved	possible
					Dizziness	5 days	Not recovered/not resolved	possible
					Syncope	5 days	Not recovered/not resolved	possible
208302	HOS	12 Years	F	Cervarix®	Headache	5 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Myalgia	5 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
					Syncope	1 day	Not recovered/not resolved	possible
210004	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	X weeks	Not recovered/not resolved	possible
211079	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Limb discomfort	7 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	7 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Headache	7 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	7 months	Not recovered/not resolved	unlikely
211080	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Dizziness	2 days	Not recovered/not resolved	not assessable
					Chest pain	X months	Unknown	not assessable
					Headache	2 days	Not recovered/not resolved	not assessable
					Myalgia	2 days	Not recovered/not resolved	not assessable
					Hypersomnia	2 days	Not recovered/not resolved	not assessable
211269	DIS + OTH	13 Years	F	Cervarix®	Fatigue	2 weeks	Not recovered/not resolved	possible
210036	DIS	15 Years	F	Cervarix®	Hypersomnia	3 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Headache	3 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	3 months	Not recovered/not resolved	unlikely
194502	HOS	14 Years	F	Cervarix®	Ulceration of vulva	11 months	Not recovered/not resolved	unlikely
210041	HOS	12 Years	F	Cervarix®	Headache	12 days	Not recovered/not resolved	possible
					Migraine	12 days	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	12 days	Not recovered/not resolved	possible
210109	DIS	12 Years	F	Cervarix®	Hypersomnia	3 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Fatigue	3 months	Not recovered/not resolved	unlikely
210114	HOS	15 Years	F	Cervarix®	Listless	3 years	Unknown	possible
					Influenza like illness	3 years	Unknown	possible
					Pharyngitis	3 years	Unknown	possible
210144	HOS	15 Years	F	Cervarix®	Pyrexia	3 years	Not recovered/not resolved	unlikely
					Pain in extremity	3 years	Not recovered/not resolved	unlikely
					Muscular weakness	3 years	Not recovered/not resolved	unlikely

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
211025	DIS	13 Years	F	Cervarix®	Myalgia	1 week	Not recovered/not resolved	possible
					Amenorrhoea	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Bone pain	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Palpitations	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Fatigue	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Dizziness	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Blurred vision	1 month	Not recovered/not resolved	possible
					Headache	1 month	Not recovered/not resolved	possible
211028	HOS	12 Years	F	Cervarix®	Injection site inflammation	5 Minutes	Recovered/resolved	definite
					Headache	9 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Rash pruritic	9 months	Recovering/resolving	unlikely
					Fatigue	19 months	Recovering/resolving	unlikely
					Hypotension	19 months	Not recovered/not resolved	unlikely
					Dizziness	19 months	Recovering/resolving	unlikely
					Disturbance in attention	X years	Not recovered/not resolved	unlikely
					Syncope	23 months	Recovering/resolving	unlikely



## Bijlage 6 Ernstige melding onbekende bijwerking

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
188033	LTH + HOS	43 months	M	Infanrix-IPV®	Epilepsy	13 hours	Recovered/resolved	Possible
					Gaze palsy	13 hours	Recovered/resolved	possible
188116*	HOS	14 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Apathy	3 weeks	Recovered/resolved	unlikely
					Diarrhoea	3 weeks	Recovered/resolved	unlikely
					Body temperature decreased	3 weeks	Recovered/resolved	unlikely
					Sleep disorder	2 days	Recovered/resolved	possible
188322	DIS	9 Years	M	DTP-NVI®	Narcolepsy	1 months	Not recovered/not resolved	not assessable
189072*	HOS	15 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Diarrhoea	6 days	Recovered/resolved	possible (MMR)
					Pyrexia	9 days	Recovered/resolved	possible (MMR)
					Decreased appetite	2 days	Recovered/resolved	possible (MenC)
					Vomiting	2 days	Recovered/resolved	possible (MenC)
					Somnolence	2 days	Recovered/resolved	possible (MenC)
					Epilepsy	2 days	Recovered/resolved	possible (MenC)
Listless	2 days	Recovered/resolved	possible (MenC)					
189890	HOS	10 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Posture abnormal	1 day	Recovered/resolved	possible
					Somnolence	1 day	Recovered/resolved	possible
193289*	HOS	14 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Gastroenteritis viral	16 hours	Recovered/resolved	unlikely
					Pyrexia	16 hours	Recovered/resolved	possible
					Vomiting	16 hours	Recovered/resolved	possible
					Diarrhoea	16 hours	Recovered/resolved	possible
					Decreased appetite	1 day	Recovered/resolved	possible
					Malaise	1 day	Recovered/resolved	possible
193525	HOS	1 Years	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Apathy	5 hours	Recovered/resolved	probable
					Rash generalised	5 hours	Recovered/resolved	probable
					Tachypnoea	5 hours	Recovered/resolved	probable
					Pyrexia	5 hours	Recovered/resolved	probable
194205	HOS	8 weeks	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia	1 day	Recovered/resolved	unlikely
					Tachypnoea	1 day	Recovered/resolved	unlikely
					Somnolence	X hours	Recovered/resolved	possible
197158	HOS	13 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Pyrexia	30 hours	Recovered/resolved	possible (MenC)
					Seizure	34 hours	Recovered/resolved	possible (MenC)
201852	HOS	12 Years	F	Cervarix®	Ovarian cyst	2 months	Recovering/resolving	unlikely
194374	HOS	1 Years	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Areflexia	23 days	Not recovered/not resolved	unlikely
					Eye movement disorder	21 days	Not recovered/not resolved	unlikely
194659	HOS	14 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Acute haemorrhagic oedema of infancy	2 weeks	Recovered/resolved	unlikely
194926	HOS	9 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Epilepsy	1 week	Not recovered/not resolved	unlikely
195796	DTH	14 months	F	MMRVaxPro® Neisvac-C®	Infection	19 days	Fatal	not assessable

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
196496	HOS	14 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Infection	5 days	Recovered/resolved	unlikely
199201	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia Seizure	2 hours X hours	Recovered/resolved Recovered/resolved	probable possible
200523	LTH + HOS	11 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Autoimmune disorder Eczema Asthma Hypothyroidism	X years X days 4 weeks X years	Not recovered/not resolved Recovered/resolved Not recovered/not resolved Not recovered/not resolved	unlikely unlikely unlikely unlikely
201533	HOS	8 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Pyrexia Meningitis enteroviral	2 days 2 days	Recovered/resolved Recovered/resolved	possible unlikely
202012	LTH + HOS	13 Years	F	Cervarix®	Type 1 diabetes mellitus	12 weeks	Not recovered/not resolved	unlikely
202431	OTH	11 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Crying Autism	3 hours 3 days	Recovered/resolved with sequel Not recovered/not resolved	possible unlikely
202599	LTH + DIS	3 months	M	Suspect - non specified mazelen vaccin Suspect - DKTP RIVM®	Injection site inflammation Hyperpyrexia Crying Asthma Food allergy Attention deficit/hyperactivity disorder	30 Min 60 Min 1 Second 6 months 6 months 4 Years	Not recovered/not resolved Recovered/resolved with sequel Recovered/resolved with sequel Recovered/resolved with sequel Not recovered/not resolved Not recovered/not resolved	possible possible possible possible possible possible
203960	HOS	9 Years	M	DTP-NVI® MMRVaxPro®	Pyrexia Hepatitis (exacerbation of existing hepatitis)	1 day 4 days	Recovered/resolved Recovering/resolving	probable (DTP) possible
204699	LTH + HOS	2 months	F	Infanrix-hexa® Synflorix®	Pertussis	2 weeks	Recovering/resolving	unlikely
205295	HOS	1 months	F	Synflorix® Infanrix-hexa®	Breath holding Salivary hypersecretion Crying Faecial incontinence	3 hours 3 hours 3 hours 3 hours	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	probable possible probable possible
206051	HOS	16 weeks	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Seizure	4 hours	Recovered/resolved	possible
207935	HOS	4 Years	M	MMRVaxPro® Infanrix-hexa®	Headache Pyrexia Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	X minutes X hours X hours	Recovered/resolved Recovered/resolved Recovered/resolved	possible (DKTP) possible (DKTP) unlikely
208085	LTH + HOS	11 months	M	Synflorix® Infanrix-hexa®	Arthritis bacterial	3 days	Recovered/resolved with sequel	unlikely

ID	SAE	Age	F/M	Vaccine	Reaction (PT)	Latency	Outcome	Relation vaccine
208271	HOS	3 Years	M	Infanrix-IPV®	Injection site inflammation	20 days	Recovering/resolving	definite
					Injection site induration	20 days	Recovered/resolved	definite
					Injection site erythema	14 days	Recovering/resolving	definite
					Asthma (exacerbation)	2 weeks	Recovered/resolved	unlikely
209273	HOS	15 months	M	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Pyrexia	8 days	Recovered/resolved	possible (MMR)
					Diarrhoea	8 days	Recovered/resolved	not assessable
					Dehydration	8 days	Recovered/resolved	not assessable
211071	LTH + HOS	16 weeks	M	Infanrix-hexa®	Loss of consciousness	23 days	Recovering/resolving	unlikely
					Cerebral haematoma	1 month	Recovering/resolving	unlikely
					Thrombocytosis	1 month	Recovering/resolving	unlikely
211623	OTH	16 months	M	Synflorix® MMRVaxPro® Infanrix-hexa®	Psychomotor skills impaired	7 days	Not recovered/not resolved	possible (MMR)
209739	HOS	13 Years	F	Cervarix®	Migraine	20 hours	Recovered/resolved	possible
211626	HOS	13 months	F	Neisvac-C® MMRVaxPro®	Dehydration	3 days	Recovered/resolved	possible
					Decreased appetite	X hours	Recovered/resolved	possible
					Crying	3 hours	Recovered/resolved	probable
					Injection site inflammation	3 hours	Recovered/resolved	probable
					Myalgia	1 day	Recovered/resolved	probable
					Pyrexia	4 hours	Recovered/resolved	probable
					Fatigue	3 hours	Recovered/resolved	possible

\*Deze meldingen komen oorspronkelijk uit het Lareb Intensive Monitoring onderzoek na de BMR en MenC vaccinaties

**bijwerkingen**  
**centrum**lareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 6469700

Fax 073 6426136

[info@lareb.nl](mailto:info@lareb.nl)

[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)