

Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma

Rapportage **2013**

Lareb
Kenniscentrum Vaccinveiligheid

Nederlands Bijwerken Centrum Lareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

www.lareb.nl

info@lareb.nl

Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma

Rapportage **2013**

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	4
Summary.....	5
1. Inleiding.....	7
2. Meldingen.....	8
3. Het beoordelen van meldingen.....	10
4. Bijwerkingen.....	11
5. Beschouwing en conclusies.....	22

Bijlagen

1. Rijksvaccinatieprogramma in 2013.....	24
2. Alle gemelde bijwerkingen.....	25
3. Indeling bijwerkingen met voorkeurstermen...31	
4. Ernstige meldingen.....	34

Voorwoord

Dit is het derde jaar dat het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb rapporteert over de ontvangen meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccins toegediend in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Sinds 1 januari 2011 is Lareb aangewezen als het meldcentrum voor het verzamelen, registreren en beoordelen van de mogelijke bijwerkingen van alle vaccins in Nederland.

Dit rapport geeft een overzicht van de in 2013 ontvangen meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccins in het RVP.

We zijn alle melders erkentelijk voor hun melding. Voor een goede bewaking van de veiligheid is een hoge meldingsbereidheid van belang. Het aantal meldingen van zorgverleners is iets lager dan in 2012, terwijl de meldingen van ouders/patiënten in aantal gelijk is gebleven. We roepen de zorgverleners dan ook op om te blijven melden. Van artsen, met name huis- en kinderartsen, zouden we graag meer meldingen willen ontvangen. Zij zien immers veelal de ernstige of in ieder geval verontrustende bijwerkingen na vaccinaties. Het melden van ernstige bijwerkingen door zorgverleners is overigens wettelijk verplicht.

De vaccincommissie van de Wetenschappelijke Adviesraad van Lareb danken we voor hun medische en wetenschappelijke adviezen ter ondersteuning van het werk.

In het afgelopen jaar werd een aantal gemelde bijwerkingen verder onderzocht. Het ging hier om analyses naar:

- uitgebreide zwelling van het gevaccineerde ledemaat, bekend bij 4-jarigen, die nu ook zijn gemeld bij 9-jarigen;
- apneu-aanvallen bij prematuren, al bekend bij prematuren na een zwangerschapsduur < 28 weken, maar nu ook na een langere zwangerschapsduur van >28-35 weken
- meldingen na de extra vervroegde BMR vaccinatie.

Dr. Agnes Kant
directeur Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

's-Hertogenbosch, juli 2014

Samenvatting

Jaarlijks worden er ruim twee miljoen vaccinaties gegeven in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb is verantwoordelijk voor het verzamelen en beoordelen van mogelijke bijwerkingen die worden gemeld van vaccins uit het RVP. Lareb doet dit onafhankelijk en deskundig volgens wetenschappelijke standaarden zoals die internationaal gelden.

Aantal meldingen

In 2013 ontving Lareb 1223 meldingen van totaal 2437 bijwerkingen. De meldingen waren zowel afkomstig van zorgverleners als van (ouders van) gevaccineerde kinderen. Er waren 93 ernstige meldingen, waaronder vier meldingen van overlijden. Van de zorgverleners kwamen in verhouding vaker ernstige meldingen dan van (ouders van) gevaccineerde kinderen.

Ten opzichte van 2012 is het totaal aantal meldingen iets afgenomen, van 1387 naar 1223. De afname van het totaal aantal meldingen betreft met name meldingen na vaccinaties van kinderen van 4 jaar en ouder, zowel bij de 4- en 9-jarigen, als ook bij de 12-jarige meisjes. Het aantal meldingen op zuigelingenvaccinaties is min of meer constant.

Van de zorgverleners kwamen nu 27% minder meldingen dan in 2012. De aantallen meldingen van (ouders van) gevaccineerde kinderen zijn ongeveer gelijk gebleven. De daling van het aantal ernstige meldingen van zorgverleners was minder uitgesproken.

Van de zorgverleners waren de meeste melders uitvoerders van het RVP (86%). Andere meldingen van zorgverleners kwamen voornamelijk van huisartsen en kinderartsen (14%).

Spontane rapportages van bijwerkingen hebben als doel nieuwe bijwerkingen op te sporen en veranderingen in bijwerkingenpatronen te

identificeren. Het systeem zegt uiteraard niets over het totaal aantal bijwerkingen dat voorkomt na vaccinatie, omdat niet alle bijwerkingen worden gemeld. Het ligt voor de hand om aan te nemen dat ernstige of verontrustende bijwerkingen vaker worden gemeld dan de minder ernstige en vaker voorkomende bekende bijwerkingen.

Het aantal gemelde bijwerkingen zal, ondanks alle oproepen om te melden, altijd lager zijn dan het werkelijk aantal bijwerkingen.

Aard van de meldingen

De aard van de gemelde bijwerkingen is grotendeels in lijn met de afgelopen jaren. Een groot deel van de meldingen betreft bekende bijwerkingen, zoals koorts, huilen en lokale reacties. Het aantal meldingen van koorts bleek in 2013 gestegen. Een daling werd gezien in meldingen van 'huidverkleuring' waarbij meestal de benen van de jongere zuigelingen meer of minder doorbloed worden met diverse soms verontrustend uitziende verschijnselen. Ook werden 'hypotone-hyporesponsieve episodes' of collapsreacties bij jonge zuigelingen minder vaak gemeld.

Ook dit jaar werden lokale ontstekingsreacties na de DKTP-prik bij 4-jarigen het vaakst gemeld: 301 meldingen. Nieuw was dat er nu ook 11 meldingen waren van een 'uitgebreide zwelling van het gevaccineerde ledemaat' na de DTP-vaccinatie die aan 9-jarigen wordt gegeven. Ook ontvingen we een paar meldingen van apneu-aanvallen waarvan al bekend was dat die konden voorkomen bij vroeg-prematuur geboren kinderen. Het viel nu op dat het ook bij oudere prematuren (geboren na een zwangerschapsduur van 28 weken) kon optreden.

Lareb vond geen signalen die erop wijzen dat het Rijksvaccinatieprogramma en de hierin gebruikte vaccins onveilig zouden zijn.

Summary

Annually, more than 2 million vaccine doses are administered in the Childhood Immunization Programme of the Netherlands. Besides the expected preventive effects of vaccinations adverse events following immunisation (AEFI) may also occur. Since January 1, 2011 the Netherlands pharmacovigilance Centre Lareb is responsible for the collection and assessment of individual safety reports regarding the Netherlands Childhood Immunization Programme. Lareb monitors and analyses spontaneously reported AEFI according to international guidelines for pharmacovigilance

Numbers of reports

In 2013, Lareb received 1223 reports of a total of 2437 AEFI. Reporters were both health professionals and (parents of) vaccinated children. According to international CIOMS criteria 93 of the 1223 (8%) reports were considered as serious reports, and included four cases of children who died.

The serious reports were more often reported by health professionals than by parents.

The number of reports in 2013 (1223) was slightly lower than in 2012 (1387). The number of reports of AEFI in infants was similar, while the reports regarding older children had decreased.

For sufficient safety surveillance of AEFI it is also important to involve patients and parents. In 2011, Lareb started a publicity campaign to stimulate parents to report. In 2012, we noticed the effects of this campaign. There was a relatively large increase in the number of reports from parents which was maintained in 2013. However, health care professionals reported less in 2013 (27%), which requires ongoing stimulation.

The system of spontaneous reporting of AEFI aims to identify new and unknown side effects, or to identify changes in patterns of side effects that are

known already. The number of reported AEFI is probably lower than the number of AEFI that actually occurs, since it can be assumed that only a part of the cases is reported to Lareb, despite all efforts to stimulate spontaneous reporting. It is expected that underreporting is less for unexpected (serious) adverse events following immunization compared to non-serious or well-known AEFI.

Type of adverse events

The spectrum of reported AEFI is mostly in line with past years. The majority of the reports represent well-known AEFI such as fever, crying and injection site reactions. The most (301) reported and still remarkable association is the already known adverse event 'extensive limb swelling' (ELS) which occurs in 4 year old children after the administration of the fifth DPT-Polio vaccine (Infanrix-IPV®). In 2013, this ELS also was reported in 11 children that received DT-IPV vaccine at 9 years of age. Lareb received a small number of reports of apnoeic attacks after vaccination of premature babies. It was already known that such attacks could occur, mostly in younger prematures. We noted that this also could occur in older prematures, born after 32 weeks of pregnancy.

The numbers of reports of fever and that of crying had increased. In infants the numbers of reports of hypotonic hyporesponsive episodes and discoloured legs had decreased. In 2013, we had less reports of chronic fatigue in 13-years old girls, after a sudden rise of reports of this condition in 2012.

Lareb did not receive any signal indicating that neither the Netherlands Immunisation Programme nor the vaccines used would be unsafe.

1. Inleiding

Vaccins worden aangeboden aan grote groepen gezonde personen. Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) biedt aan alle kinderen in Nederland vaccinaties aan tegen twaalf infectieziekten volgens een bepaald vaccinatieschema (zie Bijlage 1). Kinderen worden ingeënt op de leeftijd van 0 tot 14 maanden en wanneer ze vier en negen jaar oud zijn. Meisjes krijgen nog inenting in het jaar dat ze dertien worden (HPV). Jaarlijks worden in het RVP ruim 2 miljoen doses vaccin toegediend.

Veiligheidsbewaking

Ieder geneesmiddel, dus ook een 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 bijwerkingen goed worden bewaakt en dat zo nodig tijdig actie wordt ondernomen. De veiligheidsbewaking van bijwerkingen van vaccins vanuit het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is in handen van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Over de meldingen in 2011 en 2012 bracht Lareb eerder jaarrapporten uit [1].

Melden

Zowel zorgverleners (als ouders) van gevaccineerde kinderen zelf kunnen bijwerkingen na een vaccinatie melden. Dit kan digitaal via een meldformulier op de website van Lareb. Het meldformulier bevat specifieke vragen over een aantal veel voorkomende bijwerkingen. Die vragen zijn belangrijk voor het beoordelen van de meldingen. Daardoor hoeft minder vaak aanvullende informatie te worden gevraagd.

RVP in 2013

Het RVP zoals dat in 2013 gold, staat weergegeven in Bijlage 1. In 2013 kregen alle zuigelingen het DKTP-Hib-HepB vaccin (Infanrix hexa[®]) en het Pneumokokken (Pneu) vaccin (Synflorix[®]) [2]. Eind november 2013 was er een wijziging in het RVP: de Pneu vaccinatie bij het 2^e prikmoment is komen te

vervallen. Kinderen krijgen op dit prikmoment alleen DKTP-Hib-HepB vaccin.

Meldingen met de vaccins uit een vorig schema worden apart weergegeven in tabellen en beschrijvingen in dit rapport.

Vanaf juli 2013 zijn in verband met de mazelenepidemie in Nederland kinderen vanaf 6 maanden in regio's met een lage vaccinatiegraad uitgenodigd voor een BMR-0-vaccinatie. Normaal gesproken krijgen kinderen deze BMR-0 alleen voor hun eerste verjaardag als zij op vakantie gaan naar een land waar mazelen heerst.

Definities

- Bijwerking: één ongewenste medische gebeurtenis waarvan wordt vermoed dat er een relatie bestaat met het vaccin.
- AEFI (adverse event following immunisation): een gebeurtenis na vaccinatie, waarvan de relatie met de vaccinatie nog niet bepaald is.
- Melding: rapportage/melding van één of meer ongewenste medische gebeurtenissen ofwel vermoede bijwerkingen na één vaccinatiemoment betreffende één persoon.
- Melder: persoon die de vermoede bijwerking(en) heeft gerapporteerd.
- Ernstige melding: melding waarin de bijwerking(en) voldoet aan een criterium voor 'ernst'. Lareb volgt hierbij de internationaal afgesproken CIOMS-criteria (zie ook 4.2): bijwerkingen met als gevolg overlijden, levensbedreigende gebeurtenissen, ziekenhuisopname of verlenging hiervan, bijwerkingen resulterend in ernstige en/of permanente handicap of die leiden tot aangeboren afwijkingen. Ook is er een criterium 'anders', waarbij het voor de melder mogelijk is om op basis van (medisch) inzicht bijwerkingen als ernstig te beschouwen [3].

2. Meldingen

Lareb ontving in 2013 in totaal 1239 meldingen van mogelijke bijwerkingen na vaccinatie met een RVP- vaccin van (ouders van) gevaccineerden en zorgverleners. Zestien meldingen werden zowel door een ouder als door een of meer zorgverleners gerapporteerd. Deze dubbele meldingen worden beschouwd als één melding. Van een aantal kinderen kwamen meerdere meldingen binnen na verschillende vaccinaties. Dit rapport doet daardoor verslag over 1223 unieke meldingen bij 1213 kinderen.

Meeste meldingen door ouders

In 2013 deden (ouders van) gevaccineerden de meeste meldingen, zie tabel 1. Van de zorgverleners kwam 86% van de meldingen van artsen en verpleegkundigen op de consultatiebureaus of andere JGZ-organisaties, dus de uitvoerders van het RVP. De overige meldende zorgverleners (14%) waren vooral huisartsen en medisch specialisten.

Tabel 1. Melders 2013

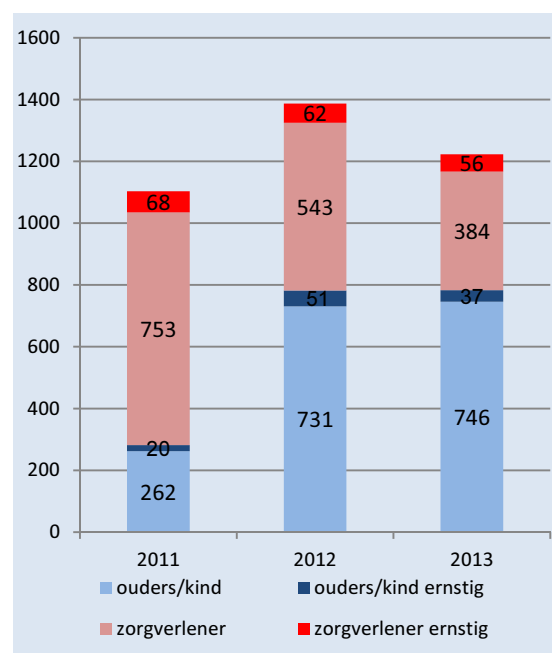
	Alle meldingen	Ernstige meldingen
Ouders/gevaccineerden	783 (64%)	37 (40%)
Zorgverleners	440 (36%)	56 (60%)
Totaal	1223	93

In 2013 ontving Lareb 12% minder meldingen dan in 2012. Voornamelijk meldingen van zorgverleners blijven dalen. Bij de zorgverleners is net als in 2012 een afname van meldingen ten opzichte van 2011. Het aantal meldingen van ouders is constant gebleven. Figuur 1 laat deze veranderingen in herkomst van de meldingen zien.

Aard van de meldingen

Van de meldingen waren er 93 (8%) ernstig. Het percentage ernstige meldingen van zorgverleners (13%; 56/440) ligt beduidend hoger dan bij de (ouders van) gevaccineerden (5%; 37/783). De meeste meldingen van medisch specialisten waren ernstig (62%). Er waren vier meldingen van overlijden. Een beschrijving van de meldingen staat in hoofdstuk 4. Een overzicht van alle ernstige meldingen vindt u in Bijlage 4.

Figuur 1: Aantal niet ernstige en ernstige meldingen van (ouders van) gevaccineerden en zorgverleners in 2011, 2012 en 2013



Meerdere vaccins per prikmoment

Het RVP-schema (Bijlage 1) kende zes vaccinatiemomenten waarop twee vaccins tegelijkertijd worden gegeven. Doordat de Pneu-vaccinatie op het tweede prikmoment is komen te vervallen zijn dit sinds eind november 2013 vijf prikmomenten. In 2013 werden alle zuigelingen gevaccineerd met het DKTP-Hib-HepB-vaccin (Infanrix hexa[®]) en het Pneu-vaccin (Synflorix[®]) [2].

Bij meerdere tegelijk gegeven vaccins worden meestal beide vaccins als 'verdacht' aangemerkt, omdat niet kan worden vastgesteld aan welk vaccin gemelde bijwerkingen toegeschreven kunnen worden. Kan dit wel, bijvoorbeeld bij een reactie op de injectieplaats, dan geldt op dat vaccinatiemoment één verdacht vaccin.

Tabel 2. Aantal meldingen per vaccinatiemoment en verdachte vaccin(s)

Vaccins	Totaal 2012	Totaal 2013	2m	3m	4m	11m	BMR-0	14 m	4jr	9jr	12-13 jr		
Infanrix hexa [®] + Synflorix [®]	500	497	208	114	70	105							
Infanrix hexa [®]	30	20	5	1	5	9							
Synflorix [®]	10	11	4	3		4							
MMRvaxPro [®] + NeisVac-C [®]	93	110						110					
MMRvaxPro [®]	45	37					11	23		3			
NeisVac-C [®]	4												
Infanrix-IPV [®]	423	335							335				
DTP-NVI	9	11								11			
MMRvaxPro [®] + DTP-NVI	42	78								78			
Cervarix [®]	104	82									42	14	26
Pediacel [®] + Prevenar [®]	21												
Pediacel [®] + Synflorix [®]	40												
Infanrix hexa [®] + Prevenar [®]	6												
Pediacel [®]	7												
Vaccins buiten schema of vaccinatiemoment onbekend	53	42											
Totaal	1387	1223	217	118	75	118	11	133	335	92	42	14	26

Moment van vaccinatie

Dit rapport doet verslag van alle meldingen van bijwerkingen van RVP-vaccinaties die Lareb in 2013 ontving. Het moment van toediening van het vaccin viel echter niet bij alle meldingen in 2013. In totaal zijn er 99 meldingen waarbij de vaccinatie voor 2013 plaatsvond. Deze meldingen zijn ook opgenomen in tabel 2. Bij 76 meldingen was het vaccinatiemoment in 2012, voornamelijk in het laatste kwartaal. Bij zeven en zes meldingen was het vaccinatiemoment respectievelijk in 2010 en 2012. Bij de overige tien meldingen was het vaccinatiemoment in de jaren voor 2009.

Van alle meldingen hadden er 42 betrekking op vaccinaties die buiten het reguliere vaccinatieschema vallen of waarvan het vaccinatiemoment onduidelijk is. In 24 gevallen gaat het om een afwijking van het huidige schema, in verband met vakantie, migratie, op verzoek van ouders, of om andere redenen. In negen gevallen betrof het een melding van bijwerkingen na vaccinaties die een aantal jaar geleden gegeven zijn in een voormalig RVP-schema. In vier meldingen was sprake van een medicatiefout (zie hoofdstuk 4). Bij de overige vijf meldingen is het prikmoment volgens het RVP-schema onbekend.

3. Het beoordelen van meldingen

Lareb controleert alle binnengekomen meldingen op kwaliteit, volledigheid en mogelijke onduidelijkheden. Bij onduidelijkheden en/of om een beter beeld te krijgen van de mogelijke bijwerking, vraagt Lareb zo nodig om extra informatie bij de melder en indien mogelijk bij de behandelend arts.

Codering bijwerkingen

In overeenstemming met internationaal gebruik worden gemelde bijwerkingen gecodeerd volgens de MedDRA terminologie [4]. Deze medische terminologie benoemt en classificeert mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen en andere medische producten, zoals medische hulpmiddelen en vaccins. In de MedDRA systematiek bestaan verschillende niveaus. Hiervan is de *Lower Level Term* (LLT) het laagste en meest gedetailleerde, gevolgd door de *Preferred Term* (PT), *High Level Term* (HLT), *High Level Group Term* (HLGT) en het hoogste niveau van *System Organ Class* (SOC). Waar dat van toepassing is, volgt Lareb bij het coderen ook de criteria van de Brighton Collaboration [5].

Causaliteitsbeoordeling

De kern van het werk van Lareb is het beoordelen van het mogelijke verband tussen de gemelde bijwerkingen en het vaccin. Anders gezegd: komt de bijwerking inderdaad van het vaccin of kan er sprake zijn van een toevallig samengaan van vaccinatie en klachten? Van een aantal bijwerkingen is bekend dat ze kunnen voorkomen, sommige regelmatig, andere zeer zelden. Maar niet elke opgetreden gebeurtenis na vaccinatie komt door de inenting. Koorts kan bijvoorbeeld vele oorzaken hebben zoals onder andere infecties. Het beoordelen van een oorzakelijk verband (causaliteit) vereist allereerst een goede beschrijving en eventuele medische diagnose van de mogelijke bijwerking. Daarnaast wordt onder meer gekeken naar een plausibel tijdsinterval, een biologische verklaring of werkingsmechanisme, of er herhaling optreedt bij een vervolgvaccinatie en of er andere eventuele oorzaken zijn, zoals onderliggende infectie of ziekte (coïncidentele

gebeurtenissen). Pas dan kan de beoordeling van causaliteit plaatsvinden. Per gemelde bijwerking maakt de beoordelaar een inschatting van de mogelijke causaliteit op basis van een weging van het totaalbeeld van de informatie in de melding. Ook hier is het beoordelingssysteem vergelijkbaar met de methode die het RIVM eerder gebruikte [6].

De mate van causaliteit ingedeeld in klassen

- *Zeker*: betrokkenheid staat vast.
- *Waarschijnlijk*: er zijn sterke aanwijzingen voor een verband met het vaccin.
- *Mogelijk*: een verband met het vaccin is mogelijk vanwege de typische tijdsrelatie en een mogelijk veroorzakend mechanisme, maar andere oorzaken kunnen ook mogelijk zijn.
- *Onwaarschijnlijk*: er zijn geen aanwijzingen voor een verband, maar het is ook niet uit te sluiten.
- *Niet te beoordelen*: onvoldoende gegevens voor een diagnose en beoordeling van oorzakelijk verband.

Wie beoordeelt?

Meldingen van bijwerkingen van vaccins worden beoordeeld door deskundige medewerkers van Lareb. Meldingen die voldoen aan één of meerdere criteria voor een ernstige melding worden door een arts gecontroleerd. Bij sommige meldingen wordt advies gevraagd aan leden van de Wetenschappelijke Adviesraad. Na de beoordeling krijgt de melder, indien gewenst, een inhoudelijke reactie. Alle meldingen worden geregistreerd in de database van Lareb en anoniem doorgestuurd naar de European Medicines Agency (EMA) en het Uppsala Monitoring Centre, het WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

4. Bijwerkingen

Dit hoofdstuk bevat een overzicht van de mogelijke bijwerkingen die in 2013 zijn gemeld en beoordeeld. Per melding kunnen er meerdere bijwerkingen gerapporteerd zijn. Een compleet beeld van alle gemelde bijwerkingen vindt u in bijlage 2.

4.1 Bijwerkingen per vaccinatiemoment

Het Rijksvaccinatieprogramma begint als een kind zes tot negen weken oud is. De bijwerkingen zijn uiteraard niet gelijk verdeeld over de leeftijdsgroepen, maar kunnen per vaccinatiemoment verschillen. Een zuigeling kan immers andere reacties hebben dan een tiener. De meeste bijwerkingen (n=533; 22%) zijn gemeld na de DKTP vaccinatie bij 4-jarigen, gevolgd door

bijwerkingen gemeld na de eerste vaccinatie op de leeftijd 6 tot 9 weken: 445 (18%).

Om een beschrijving te kunnen geven van alle gemelde bijwerkingen, is een indeling gemaakt in groepen van bijwerkingen (tabel 4). De groepen zijn gekozen omwille van een zo overzichtelijk en praktisch mogelijke presentatie. Zo bestaat de eerste groep uitsluitend uit overlijdens, ongeacht welke eventuele andere bijwerkingen er opgetreden zijn. Verder zijn in het ene geval sterk op elkaar lijkende reacties gegroepeerd, bijvoorbeeld 'injectieplaatsreacties' of 'aanvallen die aan stuipen doen denken', en bij een aantal andere groepen de locatie/organen waar de bijwerkingen zijn opgetreden, zoals 'luchtwegklachten' of 'huidverschijnselen' gegroepeerd. In bijlage 3 worden de groepen beschreven.

Tabel 4. Groepen van de gemelde bijwerkingen per vaccinatiemoment

Groep	Totaal 2013	±2m	3m	4m	11m	BMR-0	14m	4jr	9jr	12-13 jr			Anders*
A. Overlijden	4	1	2										1
B. Reacties op de injectieplaats	558	41	37	19	58	2	11	301	48	11	3	8	19
C. Afwijkende lichaamstemperatuur	560	115	58	32	66	7	81	102	52	16	3	8	20
D. Infecties	55	11	2	2	10	1	15	5	2	2		2	3
E. Malaise en vermoeidheid	133	35	22	13	7		4	15	7	10	5	9	6
F. Allergische reacties	12	2	1	2			2	2	1	1			1
G. Aandoeningen van het immuunsysteem	3				1		2						
H. Huilen	274	93	52	27	27	4	32	24	8				7
I. Hematologische aandoeningen	3	1						1					1
J. Maag-darmklachten	177	48	19	13	10	2	15	16	20	11	5	10	8
K. Luchtwegklachten	25	8	3	3	3	1	3	1	1	1		1	
L. Hart-vaatklachten	9	4	2									3	
M. Spier- gewrichtsklachten	57	7		1	2			15	8	12	2	8	2
N. Huidverschijnselen	215	24	22	14	31	6	67	14	13	14			10
O. Verkleurde benen	17	9	5	3									
P. Hoofdpijn/duizeligheid	100	1					2	12	39	17	6	20	3
Q. Wegrakingen	93	32	10	9	3	1	4	13	10	5	2	2	2
R. Stuipachtige aanvallen	59	4	6	3	14		22	4	1	1			4
S. Overige aandoeningen zenuwstelsel	41	8	4	2	4		8	4	4	2		3	2
T. Overig	42	1		1	2		11	4	4	6	2	4	7
Totaal	2437	445	245	144	238	24	279	533	218	109	28	78	96

* Bijwerkingen van vaccins buiten RVP-schema of waarvan vaccinatiemoment onbekend is

4.2 Ernstige bijwerkingen

De criteria om een bijwerking 'ernstig' te noemen, zijn vastgesteld door CIOMS, een internationaal samenwerkingsverband van landen, fabrikanten en de Wereldgezondheidsorganisatie [3]. Deze criteria zijn formeel van karakter. Zo wordt bijvoorbeeld een bijwerking 'ernstig' genoemd als een kind hiervoor wordt opgenomen in een ziekenhuis, ook als dit ter observatie is en de bijwerking blijkt mee te vallen. Omgekeerd kunnen bijwerkingen als ernstig worden ervaren die niet voldoen aan de formele CIOMS-criteria. Vanwege de internationale afspraken houden we ons in onze rapportage aan de CIOMS-criteria, maar beseffen dat ouders en behandelaars als 'niet ernstig' bestempelde bijwerkingen wel degelijk als ernstig en ingrijpend kunnen ervaren. In totaal werden 93 meldingen met 219 bijwerkingen als 'ernstig' beschouwd volgens de CIOMS-criteria. Tabel 5 laat een verdeling zien van

de aantallen ernstige meldingen per CIOMS-criterium. Per melding kunnen meerdere criteria voor ernst zijn aangegeven. In hoofdstuk 4.3 worden ze per groep nader beschreven. Een volledig overzicht van alle ernstige meldingen inclusief de causaliteit staat in bijlage 4.

Tabel 5. Aantal meldingen per CIOMS-criterium voor ernst

<i>Criteria ernst CIOMS</i>	<i>Aantal meldingen</i>
Overlijden	4
Levensbedreigende gebeurtenis	11
Ziekenhuisopname	82
Blijvende beperking	3
Anders	3

4.3 Beschrijving van de gemelde bijwerkingen in de verschillende groepen van bijwerkingen

Hieronder volgt een overzicht van de groepen en de aantallen bijwerkingen. Per groep worden de ernstige meldingen uitgebreider besproken.

A. Meldingen van overlijden

In 2013 werden vier sterfgevallen gemeld.

- Een kind van bijna drie maanden oud wilde na de tweede vaccinaties met DKTP-Hib-HepB en Pneu niet drinken en verzette zich hiertegen actief. Er was geen koorts. De volgende dag, ruim 27 uur na de vaccinaties dronk hij nog steeds slecht. De huisarts adviseerde met een pipetje kleine porties te geven. Kort hierna werd het kind blauw en begon een reanimatie. Deze is bij aankomst in het ziekenhuis gestaakt. Er werd geen obductie verricht en de doodsoorzaak bleef onbekend. Een verband met vaccinaties kon op basis van deze informatie niet beoordeeld worden
- Een zuigeling van vier maanden kreeg drie dagen na de 3^e vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en Pneu ernstige diarree waarbij het kind uiteindelijk na een circulatoire collaps overleed. Er was een aangeboren hartafwijking waar aan geopereerd was en er zouden nog meerdere operaties volgen. Mogelijk dat deze zuigeling door deze conditie verhoogd gevoelig was om een circulatoire collaps te ontwikkelen. De vermoede darminfectie bestond mogelijk al op het moment van vaccinatie. Het verband tussen vaccinaties en het overlijden werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.
- Een ruim drie maanden oud kind kreeg 25 dagen na de 2^e vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en Pneu plotseling een convulsieve aanval. Bij nader onderzoek bleek dit een uiting van een intracraniale bloeding die zowel rond het hersenweefsel als in het netvlies werd geconstateerd. Een week later overleed het kind hieraan. De dagen na vaccinatie had het kind voorbijgaande koorts en maagdarmlachten, terwijl ook op een injectieplaats een bloeduitstorting aanwezig was. Onderzoek naar stollingsafwijkingen leverde geen verklaring voor de bloedingen op. Kort na de bloedingen was het aantal bloedplaatjes zelfs verhoogd, waardoor ook de mogelijkheid van een idiopathische trombocytopenische purpura onwaarschijnlijk

was. Een verband tussen de intracraniale bloedingen en de vaccinaties werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

- een 4-jarig kind kreeg een zeer snel ontwikkelende infectie van de luchtwegen. Het bleek te gaan om een epiglottitis, veroorzaakt door de bacterie *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Er traden complicaties op waaraan het kind overleed. Omdat het kind als zuigeling vier vaccinaties tegen Hib heeft gekregen, is hier mogelijk sprake van vaccinfalen. Het is niet bekend of het kind een afweerstoornis had waardoor het vaccin niet goed kon werken. Een verband met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld.

B. Reacties op de injectieplaats

Evenals in vorige jaren worden reacties op of rond de injectieplaatsen vaak gemeld, in totaal 558 keer. Bij deze meldingen gaat het vrijwel altijd om ontstekingsreacties die op de injectieplaatsen ontstaan. Deze worden gekenmerkt door de klassieke verschijnselen van ontsteking: zwelling, roodheid, pijn, warmte, verminderd gebruik van geïnjecteerde ledematen of combinaties hiervan. Andere gemelde verschijnselen: stijve arm, spierpijn in de arm of vluchtige roodheid rond de injectieplaats. De gemelde injectieplaatsreacties zijn bijna altijd een gevolg van de toegediende entstoffen en zelden van de injectie zelf.

Bij meer dan de helft van de meldingen in deze groep, 301, ging het om een bijwerking na de DKTP-prik bij 4-jarigen. Daarvan was bij 97 meldingen sprake van een uitgebreide zwelling van de gevaccineerde arm. De arm is daarbij zodanig opgezwollen dat de zwelling of roodheid over een gewricht heen gaat of helemaal rondom de arm gaat [6,7]. Bij twee kinderen leidde deze heftige ontstekingsreactie na de kleuter-DKTP-inenting tot een korte ziekenhuisopname. Zij werden op verdenking van een bacteriële infectie uit voorzorg behandeld met antibiotica.

In nauwe samenwerking met het RIVM wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijke oorzaken van deze bijzondere reactie. De inclusie hiervoor werd medio 2013 afgesloten. Momenteel vindt de analyse van de laboratoriumresultaten plaats. De resultaten worden eind 2014 verwacht.

Opvallend was dat er dit jaar ook elf kinderen met een soortgelijke uitgebreide lokale reactie na de DTP-vaccinatie op negen jaar werden gemeld (zie 4.4).

Acht maal werd na vaccinatie een abces op de injectieplaats gemeld. Het betrof hier in zeven gevallen abscessen na de vaccinaties met DKTP-Hib-HepB of Pneu. Bij een melding is een abces gemeld na een eerste vaccinatie met het BMR vaccin. Bij vijf kinderen leidde een abces na vaccinatie met DKTP-Hib-HepB of Pneu tot een ziekenhuisopname. Bij vier kinderen was dit na het 3^e prikmoment en bij een kind na het 2^e prikmoment. Bij al deze kinderen werd het abces ontlast en werd het kind behandeld met een antibioticum. Bij een kind werd in de kweek een gram-positieve huidbacterie gevonden.

C. Afwijkende lichaamstemperatuur

Koorts is een bekende en veel voorkomende bijwerking na vaccinatie. In totaal werd een verhoging van lichaamstemperatuur 560 keer gemeld. De kinderen die door de koorts een koortsstuip kregen, staan beschreven in groep R. Kinderen die koorts als gevolg van een infectie kregen, staan beschreven in groep D. Bij 488 kinderen was sprake van koorts onder 40,5°C. Bij 37 kinderen (tabel 3) was er sprake van koorts van 40,5°C of hoger. Bij negentien kinderen was dit na een DKTP-Hib-(HepB) en Pneu-vaccinatie en in negen gevallen na de eerste BMR en MenC vaccinatie. Bij één kind ging het om een vervroegde BMR-vaccinatie (BMR-0). De overige meldingen van hoge koorts waren na vaccinatie met DKTP bij 4-jarigen (n=8) en BMR en DTP bij 9-jarigen (n=1).

De causaliteit van koorts is meestal beoordeeld als waarschijnlijk of mogelijk. Deze beoordeling hangt naast een plausibele latentietijd, ook af van andere mogelijke oorzaken van koorts. Bij de gemelde koortsreacties na de BMR-vaccinatie waren de meeste binnen de periode van 5-12 dagen na de vaccinaties. Voor het BMR-vaccin is dit de meest waarschijnlijke periode gezien de aard van dit vaccin dat bestaat uit levend verzwakte BMR-virussen. Wanneer de koorts eerder of later optrad na de BMR-vaccinatie werd een oorzakelijke relatie als minder waarschijnlijk beoordeeld. Koorts die binnen 24 uur na

toediening van niet-levende vaccins begint, en hoogstens 1 tot 2 dagen aanhoudt, wordt waarschijnlijk door deze vaccinaties veroorzaakt. Andere koortspatronen (later begin, langer durend) passen meer bij andere oorzaken, zoals infecties.

In twaalf gevallen was koorts reden voor een ziekenhuisopname. Bij negen jonge zuigelingen was dit na de 1^e, 2^e of 3^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties. Bij vooral jonge zuigelingen kan de koorts een algemeen ziektegevoel geven waardoor zij apathisch worden en ook minder drinken. Ze worden dan opgenomen voor observatie, nadere diagnostiek en zo nodig behandeling, maar ook om te zorgen dat ze voldoende voeding krijgen. Bij twee kinderen was koorts de reden van ziekenhuisopname na hun 1^e BMR en MenC vaccinatie. Deze twee kinderen hadden ook huiduitslag. Een meisje werd tien dagen na de 3^e HPV-vaccinatie opgenomen met koorts, spierzwakte en braken.

D. Infecties

In totaal werd er 55 maal een infectieus beeld gemeld. In elf gevallen leidde dit tot ziekenhuisopname. Hierbij ging het soms om ernstige (bacteriële) infecties waaronder pneumonie (n=2) en eenmaal een RS-virusinfectie. Andere infecties waren huidinfecties (n=3), gastroenteritis (n=1), pyelonefritis (n=1), otitis media (n=1) en een onbekende infectie (n=2). Waar nodig werden kinderen behandeld met antibiotica. Bij deze meldingen van infectieziekten is waarschijnlijk sprake van een toevallige samenloop van omstandigheden en is niet de vaccinatie maar de infectie de oorzaak van de klachten. Eenmaal werd er een diagnose geïnfecteerd hematoom gesteld (op de injectieplaats). Gezien de lokalisatie van het hematoom werd de causaliteit met de vaccinatie hier als mogelijk beoordeeld. De causaliteit werd bij de overige meldingen meestal als onwaarschijnlijk beoordeeld.

E. Malaise en vermoeidheid

Kinderen kunnen zich door een vaccinatie tijdelijk wat minder lekker voelen, wat zich bij zuigelingen vaak uit in minder drinken, minder vrolijk zijn of meer slapen. In 123 meldingen werden 133 malaise- en/of

vermoeidheidsklachten gemeld. Bij 103 reacties was dit na vaccinaties met de D(K)TP-(Hib-HepB)-, Pneu-, meningokokken- en BMR-vaccins.

Bij 24 reacties ging het om reacties na een HPV-vaccinatie. Bij deze laatste groep meldingen ging het soms om langer durende algemene klachten van voornamelijk vermoeidheid. Een meisje werd een half jaar na HPV-vaccinatie ter observatie opgenomen in het ziekenhuis. Een maand na verschillende onderzoeken kreeg zij de diagnose chronisch vermoeidheidssyndroom. Een ander meisje kreeg ongeveer twee jaar na HPV-vaccinatie toenemende klachten van vermoeidheid, duizeligheid, hartkloppingen, hoofdpijn, lymfadenopathie, misselijkheid, spierpijn en een spraakstoornis. Beide meisjes werden ernstig beperkt in hun dagelijkse activiteiten. Een ander meisje kreeg chronische vermoeidheidsklachten ongeveer 21 maanden na HPV-vaccinatie en had gewichtsverlies [8]. Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

F. Allergische reacties

Allergische reacties na vaccinatie komen zelden voor. Er waren twaalf meldingen waarbij op grond van gemelde verschijnselen een allergische reactie mogelijk zou kunnen zijn. Geen van deze meldingen werd als ernstig beoordeeld. Er waren twee meldingen van angio-oedeem zonder obstructie van de luchtwegen. Bij andere meldingen was sprake van zwelling aan het gelaat (n=5), overgevoeligheid (n=1), van de keel (n=2), rond het oog (n=1) of oedeem op andere plaatsen van het lichaam (n=1). Er waren ook dit jaar geen meldingen van anafylactische reacties, shock of direct levensbedreigende acute benauwdheid.

G. Aandoeningen van het immuunsysteem

Bij drie meldingen waren er klachten die mogelijk zijn te verklaren uit ongewenste immunoreacties. Bij twee meldingen werd een idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) vastgesteld. Het hierbij optredende tekort aan bloedplaatjes uitte zich meestal door puntbloedingen in de huid of slijmvlies. ITP komt bij jonge kinderen geregeld voor, een tot vier weken na het doormaken van een virusinfectie [9]. ITP komt enige weken na de eerste BMR-vaccinatie meer dan gemiddeld voor [10]. Het is dan ook een

zeldzame maar bekende bijwerking van dit vaccin. Een kind werd enkele weken na BMR-vaccinatie opgenomen voor ITP en behandeld met immunoglobulinen. Bij het andere kind werd ondanks de lage waarde van de bloedplaatjes, niet overgegaan tot opname. Dit kind herstelde na drie weken zonder behandeling. Bij beide meldingen van ITP werd een verband met BMR-vaccinatie mogelijk geacht.

Een laatste melding beschrijft een artritis die tien dagen na een eerste BMR-vaccinatie ontstond. Na vijf dagen was er spontaan herstel. Een relatie met vaccinatie werd mogelijk geacht, echter met de opmerking dat de latentietijd wel kort is als er hier sprake zou zijn geweest van een reactieve artritis.

H. Huilen

Huilen is een bekende en vaak gemelde bijwerking. Er waren 274 meldingen van huilen, variërend van gewoon huilen tot huilen en/of schreeuwen met ongewone duur, toon of intensiteit. Dit werd vooral gemeld bij jonge zuigelingen na de DKTP-Hib-HepB- en Pneu-vaccinatie. In veel gevallen huilde het kind langer of anders dan de ouders van hen gewend waren, of was het kind ontroostbaar (n=138). In sommige gevallen was sprake van 'persistent crying' (n=40), waarbij het huilen hoog van toon was en langer duurde dan drie uur onafgebroken. Voor de ouders is dit een zeer onaangename ervaring.

I. Hematologische bijwerkingen

Er waren drie meldingen van een reactie van hematologische aard. Bij de eerste melding was sprake van een hemorragische diathese. Na de 1^e vaccinaties bleven de injectieplaatsen nabloeden. Ook huilde het kind erg hard. Het kind verloor zoveel bloed dat er op de intensive care afdeling bloedtransfusies moesten worden gegeven. Toen werd ook vastgesteld dat het kind een bloeding in de schedel had. Het kind verbeterde langzaam. Bloedwaarden tijdens ziekenhuisopname wezen uit dat de verhoogde bloedingsneiging waarschijnlijk veroorzaakt werd door een absorptiestoornis van vitamine K bij een aangetoonde cholestatische icterus. Bij twee kinderen was er melding van een bloedneus, eenmaal na de kleuter DKTP en eenmaal na een HPV-vaccinatie.

J. Maag-darm klachten

In 154 meldingen werden totaal 177 reacties gemeld van maag-darmklachten. Hierbij ging het voornamelijk om braken (n=66), diarree (n=35) en misselijkheid (n=18), buikpijn (n=7) en verminderd eten en/of drinken (n=24). Bij afwezigheid van andere mogelijke oorzaken, is bij de meeste gemelde maag-darm klachten de causaliteit als mogelijk of waarschijnlijk beoordeeld.

Bij drie jonge zuigelingen was vooral diarree/braken en of verminderde vochtinname, al dan niet in combinatie met koorts, een indicatie voor ziekenhuisopname. In een geval kreeg het kind parenteraal vocht toegediend tijdens de opname.

Een ander kind werd in zijn eerste levensjaar meerdere keren opgenomen in het ziekenhuis met infecties: pyelonefritis, impetigo en een RS-virus infectie. Het kind was volgens de melder na de 1^e vaccinaties met DKTP-Hib-HepB en Pneu gestopt met groeien en was zeer bleek. Na onderzoek bleek het de ziekte van Crohn te hebben. Dit komt op deze leeftijd weinig voor. Een relatie met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

K. Luchtwegklachten

Lareb ontving 24 meldingen waarin 25 diverse luchtwegklachten werden gemeld waaronder hoesten (n=10) en benauwdheid (n=7). Drie zuigelingen werden opgenomen in het ziekenhuis. Eenmaal betrof het een jonge zuigeling die een onregelmatige ademhaling had en hiervoor een nacht geobserveerd werd. De andere twee meldingen betrof benauwdheid. Een zuigeling van zes maanden ontwikkelde na een BMR-0 toenemende benauwdheid. Al voor de vaccinatie hoestte het kind. Tijdens de opname in het ziekenhuis werd er behandeld met zuurstof en prednison. Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld vanwege een korte latentietijd van twee dagen en het coïncidentele hoesten. De andere melding betrof een kind met een mogelijke astmatische aanleg die twee dagen na de 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties benauwd werd. Ook dit kind was wat verkouden ten tijde van de vaccinaties. Het kind werd behandeld met salbutamol en zuurstof. Een

verband werd, gezien de mogelijke astmatische predispositie en de verkoudheid, als onwaarschijnlijk beoordeeld. Ook werd gemeld dat de behandelend arts de relatie met vaccinatie klein achtte.

L. Hart-vaat verschijnselen

In acht meldingen werden hart-vaatreacties negen maal geregistreerd. Een kind kreeg in de uren na de 2^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties een cyanotisch incident met overstrekken en koorts en werd ter observatie opgenomen in het ziekenhuis. Dit kind was prematuur geboren bij 27 weken. Een relatie met de vaccinaties werd als mogelijk beoordeeld. Een ander kind bekend met een te snel groeiende schedel (onbekende oorzaak) kreeg een dag na de eerste zuigelingen vaccinaties last van braken en huilen. Dit kind werd gedurende de volgende dagen bleek en suf. Bij ziekenhuisopname bleken er oude en nieuwe subdurale bloedingen te zijn. De bloedplaatjes waren verhoogd: $600 \times 10^9/L$ op dag 5-6 na de vaccinaties. De oude bloedingen waren er waarschijnlijk vanaf de geboorte. Het kind werd behandeld met een liquorpunctie. Er werden geen stollingsafwijkingen gevonden. Een relatie met de vaccinaties werd als onwaarschijnlijk beoordeeld op basis van de latentietijden en de medische geschiedenis van het kind.

Bij de andere gemelde bijwerkingen in deze groep betrof het hartkloppingen (n=2), intracranieële bloeding (n=2, zie groep A en I), hypovolemische shock (n=1, groep I), orthostatische hypotensie (n=1) en tachycardie (n=1).

M. Spier- en gewrichtsklachten

In 56 meldingen werd 57 keer spier- en gewrichtsklachten gemeld. Bij de meeste meldingen ging het om pijn of een stijf gevoel in de spier. Deze klachten werden het meest gemeld na vaccinatie met HPV-vaccin (n=22) en de DKTP bij 4-jarigen (n=15). Bij afwezigheid van andere mogelijke oorzaken, is bij de meeste gemelde spier- en gewrichtsklachten de causaliteit als mogelijk of waarschijnlijk beoordeeld.

N. Huidverschijnselen

Er waren 207 meldingen met in totaal 215 reacties van diverse vormen van huiduitslag (rash) of andere huidverschijnselen, zoals zweten. Huidreacties rond de injectieplaats vallen niet in deze groep. In totaal werd in 111 gevallen een vorm van rode huiduitslag gemeld. Daarnaast waren er meldingen van urticaria (n=37), (verergering van) eczeem (n=16) en petechiën (n=14). Bij drie kinderen leidde het ontstaan van deze huidverschijnselen tot een ziekenhuisopname. Hierbij ging het tweemaal om petechiën bij zuigelingen. Het eerste kind met petechiën en purpura op voornamelijk een been werd opgenomen ter observatie. De huidverschijnselen ontstonden zo'n zes uur na de 3^e DKTP-Hib-HepB-vaccinatie. Na een aantal dagen vervaagden de petechiën en purpura. Bij de andere zuigeling met petechiën ontstonden deze een dag na de eerste vaccinaties. Dit kind had tevens koorts en werd ter observatie opgenomen. Een verband met de zuigelingenvaccinaties werd bij deze meldingen als respectievelijk waarschijnlijk en mogelijk beoordeeld op basis van de latentietijd. Bij een andere ziekenhuisopname betrof het een zestien maanden oud kind dat zes dagen na de BMR-vaccinatie huiduitslag ontwikkelde. Dit kind had ook na eerdere vaccinaties huiduitslag ontwikkeld en volgde op verzoek van ouders een afwijkend vaccinatieschema.

O. Verkleurde benen

Een bijzondere, maar bekende bijwerking na vaccinatie, bestaat uit verkleurde benen (of armen). Lareb ontving hiervan zeventien meldingen, vooral bij jonge zuigelingen. Hierbij kan enkele uren na de vaccinaties bij één of beide benen een diffuse rood-paarse zwelling van de huid (en soms ook met enkele petechiën) ontstaan die warm aanvoelt, of een wit-blauwpaarse verkleuring die koud aanvoelt. Dergelijke verschijnselen zijn bekend uit de literatuur en worden geregeld gemeld [6,11]. Ze berusten mogelijk op een veranderde bloeddoorstroming van de huid. Dit komt vooral voor bij zeer jonge kinderen bij wie het autonome zenuwstelsel dit nog niet goed kan reguleren. Het zijn onschuldige verschijnselen, maar ouders kunnen er erg ongerust van worden. Bij geen van

deze meldingen werd deze als ernstig beoordeeld. Verkleurde benen zijn na de vaccinatiemomenten bij zuigelingen met twee, drie en vier maanden respectievelijk negen, vijf en drie maal gemeld. Bij de meeste meldingen uit deze groep werd een verband met vaccinatie waarschijnlijk geacht.

P. Hoofdpijn, duizeligheid

Er waren 91 meldingen met 100 reacties van hoofdpijn (n=87) en duizeligheid (n=12). Verder werd migraine een keer gemeld. De meeste meldingen betroffen kinderen van een leeftijd waarop zij dit zelf hebben kunnen aangeven. Bij geen van de meldingen in deze groep was er sprake van een ziekenhuisopname.

Q. Wegrakingen

Er waren 93 meldingen van wegrakingen. Flauwvallen of "bijna flauwvallen" (meestal direct volgend op de prik) werd het meest gemeld na de DKTP vaccinatie bij 4-jarigen (n=13), na de simultane DTP en BMR-vaccinaties op negen jaar (n=10) en ook bij meisjes na een van de HPV-vaccinaties (n=9). Dergelijke flauwvalreacties kort na de vaccinaties zijn echter ook twaalf maal gemeld na vaccinatie van jonge zuigelingen (n=6 na de 1^e vaccinaties, n=3 na de 2^e vaccinaties, en n=3 na de 3^e vaccinaties). Hoogstwaarschijnlijk berusten deze op vasovagale reacties. Er werd een ambulance gebeld voor een kleuter met een langdurige (20 minuten) flauwvalreactie na vaccinatie. Dit kind werd behandeld met zuurstof in de ambulance en werd in het ziekenhuis opgenomen ter observatie. Bij voornamelijk jonge zuigelingen kunnen wegrakingen ook langere tijd na vaccinatie optreden. Deze worden dan wel collaps of hypotone hyporesponsieve episodes (HHE) genoemd. Hierbij worden kinderen enkele uren na vaccinatie plotseling wit, slap en verliezen ze soms het bewustzijn. De meeste kinderen komen na een aantal minuten bij. De prognose is goed. HHE is in totaal 37 keer gemeld, na de eerste tot en met de 4e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties: respectievelijk 22, 6, 4, en 1 keer. Driemaal kwam een HHE voor na een BMR vaccinatie. Eenmaal kwam deze reactie voor na een vervroegde BMR-vaccinatie (BMR-0 tussen zes en twaalf maanden). Na de eerste BMR en MenC-vaccinatie op de reguliere leeftijd werd dit twee keer gemeld.

Acht kinderen die een HHE hadden gehad, werden opgenomen in het ziekenhuis; vijf zuigelingen na de eerste DKTP-Hib-HepB en Pneu, en twee zuigelingen na respectievelijk de tweede en derde vaccinaties met deze vaccins. De latentietijden varieerden tussen de vijf en twaalf uur na vaccinatie en een relatie met vaccinatie werd voor deze meldingen daarom als waarschijnlijk beoordeeld. De 8^e opname betrof een kind van veertien maanden oud dat zeven dagen na de BMR en MenC-vaccinaties tweemaal een wegraking kreeg. Dit kind had ook koorts en werd ter observatie opgenomen. De tweede wegraking was in het ziekenhuis en werd behandeld met zuurstof. Een relatie met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld. Er was ook een melding waarbij de HHE als een levensbedreigende gebeurtenis werd gemeld door de ouders. Dit kind was wel 20 minuten slap en afwezig (de ogen draaiden weg) maar bleef heel zachtjes huilen. Ook bij dit kind werd de relatie met de vaccinatie als waarschijnlijk beoordeeld gezien de typische latentietijd van zes uur.

Er was één melding van een Apparent Life Threatening Event (ALTE) na de 1^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinatie, die leidde tot ziekenhuisopname. Mogelijk gaat het bij deze ALTE om hetzelfde beeld als een HHE maar werd het in dit geval anders genoemd.

Vier keer werd een apneu-aanval gemeld. Bij een prematuur geboren tweeling trad bij beide kinderen een apneu-aanval op na de zuigelingenvaccinaties. Een van deze kinderen was bekend met een chronisch longbeeld. Vaccinaties werden in ziekenhuis uitgevoerd waarna ze gemonitord werden. Beide kinderen kregen ongeveer acht uur na vaccinatie apneu-aanvallen met saturatiedalingen. Deze hielden bij het ene kind tot 20 uur en bij het andere tot 24 uur na vaccinatie aan. Een verband met vaccinatie werd voor beide kinderen als waarschijnlijk beoordeeld. Bij een ander kind werd een apneu-aanval als levensbedreigend gemeld. Deze zuigeling was eveneens prematuur geboren en kreeg twaalf uur na de vaccinaties een apneu-aanval waarbij de saturatie daalde tot 40% en de hartslag afnam tot 40 slagen per minuut. Spontane ademhaling was afwezig gedurende tien minuten. Mogelijke

andere factoren van invloed waren oesophagheale reflux en tracheospasme. Dit kind werd behandeld met uitzuigen van de keel- en neusholte, ballonbeademing en kreeg daarna nog wat extra zuurstof. Een relatie met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld, maar de andere genoemde factoren hebben mogelijk ook een rol gespeeld. Het is bekend dat apneu-aanvallen na vaccinaties kunnen optreden bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van < 28 weken. Er werd een aantal meldingen ontvangen van apneu bij oudere prematuren. Daarom werd een nadere analyse gedaan naar alle voorgaande meldingen bij Lareb. Dit wordt verder beschreven in hoofdstuk 4.4. Bij vijf kinderen trad een breath holding spell op. Geen van deze breath holding spell's werd gemeld als ernstig.

R. Stuipen en verwante reacties

Er waren 59 reacties van diverse vormen van aanvallen van (koorts)stuipen of verwante reacties. Kinderen die gevoelig zijn voor koortsstuipen, kunnen deze uiteraard ook krijgen na koorts door een vaccinatie. Koortsstuipen werd 33 keer gemeld: tien keer na de 4^e prikken DKTP-Hib-HepB en Pneu, zeventien keer na de BMR en MenC-vaccinatie op veertien maanden en drie keer na de DKTP-vaccinatie op vier jaar. Bij drie kinderen ging het om een vaccinatie buiten het gangbare RVP schema, maar wel bij kinderen tussen zes maanden en zes jaar oud (de gebruikelijke leeftijd voor koortsstuipen). Voor zeven kinderen was een koortsstuip aanleiding voor een opname in het ziekenhuis. Dit was vijf keer na de eerste BMR- en MenC-vaccinaties en eenmaal na de DKTP voor 4-jarigen en eenmaal na de 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties. Van een ander kind die de 4^e zuigelingenvaccinaties kreeg, werd de koortsstuip als levensbedreigend gemeld. Dit kind werd wel door ambulancemedewerkers onderzocht, maar er werd besloten dat opname niet nodig was. Twee kinderen werden ook verdacht van een toevallig gelijktijdig optredende infectie. In vijf gevallen is een oorzakelijk verband als mogelijk beoordeeld. Bij twee meldingen als waarschijnlijk. Bij deze meldingen kunnen de vaccinaties een oorzaak voor de koorts zijn. Bij sommige koortsstuipen was er een atypisch verloop. Deze kinderen kregen binnen korte tijd

een tweede koortsstuip. Eén kind had na de BMR en MenC-vaccinaties een langdurige convulsie bij koorts die als status epilepticus is gemeld. Dit kind kreeg zeven dagen na BMR-vaccinatie een luchtweginfectie. De dag daarna kreeg het de status epilepticus, en werd toen opgenomen onder het beeld van een encefalopathie. Een enterovirus werd aangetoond in het bloed, maar niet in hersenvocht. Er zijn aanzienlijke restverschijnselen. Hoewel de ziekte ontstond binnen een periode na de BMR-vaccinatie waarin met koorts geassocieerde ziekten en verschijnselen (zoals de status epilepticus) kunnen optreden, is het ook mogelijk dat aangetoonde virusinfectie bij dit kind de oorzaak voor het ziektebeeld is.

Convulsies werden in totaal acht maal gemeld, na de 1^e DKTP-Hib-HepB en Pneu (n=1), 2^e DKTP-Hib-HepB en Pneu (n=2, waarvan 1 overleden zie A), 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu (n=1), BMR en MenC (n=2) en DTP en BMR (n=1). Bij een kind van 21 maanden werd DKTP-Hib-HepB en Pneu gegeven, maar was het prikmoment onbekend. Bij sommige van deze meldingen werd een convulsie gemeld maar was het onduidelijk of er koorts was ten tijde van de convulsie. In deze gevallen is naast convulsie mogelijk ook koorts gecodeerd. Alle meldingen met een convulsie werden als ernstig gemeld. Ze leidden in alle gevallen tot een ziekenhuisopname. Bij een kind trad na de koortsconvulsie een kortdurende verlamming van een arm op (Todd'se parese). Deze Todd'se parese is een niet ongewoon bijverschijnsel van een koortsconvulsie maar wordt uiterst zelden gerapporteerd.

Bij een ander kind was er sprake van een nieuwe aanval van epilepsie, terwijl dit kind op het moment van vaccinatie al lange tijd vrij van epileptische aanvallen was.

In twee gevallen werd er een kind opgenomen met een mogelijke epileptische aanval. Eenmaal na de 2^e DKTP-Hib-HepB en Pneu en eenmaal na de eerste BMR en MenC-vaccinatie. Bij deze beide kinderen is geen EEG gemaakt en zijn na ontslag in het ziekenhuis geen episodes meer voorgekomen. Bij kinderen die hiervoor gepredisponeerd zijn, kan een eerste openbaring van epilepsie uitgelokt worden door vaccinatie. Daarom werd een verband met de (eerste) convulsies in de meeste gevallen als mogelijk beoordeeld.

Andere meldingen van aanvallen van mogelijk epileptische aard waren een simple partieel insult (n=1), en aanvallen van petit mal epilepsie (n=1).

Bij overige meldingen in deze groep ging het om myoclonieën (n=12) en tremor (n=1). Soms was er wel sprake van een huisarts of ziekenhuisbezoek, maar was er geen opname en voldeden deze meldingen niet aan een van de andere criteria voor ernstige meldingen. Vaak denkt men bij myoclonieën aan epileptische aanvallen. In deze meldingen gaat het echter om aanvallen waarbij het bewustzijn niet is verminderd of waarbij de aanval direct stopt als het kind wordt geactiveerd. Het is mogelijk dat de vaccinatie bij deze onschuldige aanvallen een rol speelt.

S. Overige aandoeningen zenuwstelsel

Er waren 40 meldingen met 41 mogelijke bijwerkingen van diverse neurologische of neuropsychiatrische klachten, bijverschijnselen of aandoeningen.

Bij zeven kinderen was deze aandoening aanleiding voor een ziekenhuisopname of ander criterium voor ernst. Bij drie kinderen werd autisme gemeld, tweemaal na de eerste BMR en MenC-vaccinaties en eenmaal na de 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties. Dit laatste kind had hierbij een belemmerde ontwikkeling. Een verband met vaccinaties werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

Twee kinderen werden meermaals hypertoon in de uren na respectievelijk de 1^e en 2^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinatie. Ze werden daarvoor in het ziekenhuis opgenomen. Een kind had voor de hypertonie ook last van een soort wegraking (met ogen draaien, benauwdheid en sufheid) maar deze kon niet direct geduid worden aangezien het kind uit de slaap werd gehaald voor een voeding. Hierna was het kind erg schrikachtig en werd hypertoon. Een relatie met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld. Het andere kind had naast hypertonie ook koorts.

Een meisje kreeg twee maanden na de 3^e HPV-vaccinatie toenemende last van vermoeidheid en spierzwakte, waardoor ze niet meer kon lopen. Zij werd opgenomen in het ziekenhuis voor de loopstoornis.

Er werden geen afwijkingen gevonden op EMG en ook niet op neurologisch gebied. Dit meisje is doorverwezen naar een revalidatiecentrum. Een laatste ernstige melding betrof een jonge zuigeling die twaalf uur na de eerste DKTP-Hib-HepB en Pneu vaccinaties een VII zenuwparalyse kreeg. Deze Bell'se parese is zeldzaam bij zuigelingen. Een relatie met de vaccinaties werd onwaarschijnlijk geacht omdat de latentietijd waarschijnlijk te kort was voor ontwikkeling van een neuritis of een immuun-gemedieerd beeld. Naast deze meldingen waren er na de diverse vaccinaties nog meldingen van grimassen (n=2), hypertonie (n=4, zie 2 hierboven) loopstoornis (n=4, zie 1 hierboven), ijlen (n=2), verminderd bewustzijn (n=2), psychomotorische hyperactiviteit (n=2), spierspasmen (n=2). Tenslotte werd nog een heterogene groep van klachten of verschijnselen elk 1x gemeld: aandachtsstoornis, encefalopathie (zie groep R), draaiduizeligheid, hemiparese (zie groep R), hoofdschudden, mobiliteit verminderd, nachtmerrie, neuralgische amyotrofie, oogbewegingsafwijking, overstrekken, paresthesie, scheelzien, spraakontwikkelingsstoornis, spraakstoornis, stemmingswisselingen, visusstoornis en verwijde pupillen.

T. Overige reacties

Er waren 37 meldingen met 40 overige reacties. Bij drie kinderen was deze aandoening aanleiding voor een ziekenhuisopname of ander criterium voor ernst: een eerste melding betrof een kind met lymfadenopathie in de nek drie dagen na de 5^e DKTP op kleuterleeftijd. Het kind werd een dag opgenomen en niet behandeld. Na tien weken was de zwelling nog voelbaar. Een relatie met vaccinatie werd als mogelijk beoordeeld. Een kleuter kreeg per abuis het Pneu-vaccin en werd daarna gevaccineerd met de reguliere DKTP-vaccinatie. Dit kind ontwikkelde nefrotisch syndroom een week na vaccinatie. Hoewel er ook wereldwijd vrijwel geen meldingen zijn van een nefrotisch syndroom na vaccinatie, kan in theorie een oorzakelijk verband niet worden uitgesloten. Het effect van het toedienen van de twee vaccinaties tegelijkertijd is waarschijnlijk verwaarloosbaar. Bij een andere melding werd diabetes mellitus gemeld na de BMR- en MenC-vaccinaties. Dit kind kreeg klachten enkele dagen

na de vaccinaties. Een relatie met vaccinatie werd onwaarschijnlijk geacht gezien de latentietijd die te kort is voor een immuun gemedieerde reactie. Verder werden gemeld: lymfadenopathie (n=10, zie 1 hierboven), lymfadenitis (n=2), oorpijn (n=1), oogirritatie (n=1), massieve zwelling in de buik (n=1), groeivertraging (n=1) lokale zwelling (n=5) anders dan injectieplaats, pijn in oksel (n=1), toestand verergerd (n=1, gerapporteerd als verergerde verkoudheid), val (n=1), gewichtsverlies(n=1), dysmenorrhoe (n=2), menstruatiestoornis (n=1) en onregelmatige menstruatie (n=1). Daarnaast vallen in deze groep ook meldingen van medicatiefouten (n=4) en meldingen waaruit blijkt dat het vaccin mogelijk ineffectief (n=5) is geweest.

Bij een melding werd een Pneu-vaccin en de kleuter-DKTP tegelijkertijd gegeven (zie hierboven T). En bij een andere kleuter werd gevaccineerd met het Pneu vaccin in plaats van de DKTP. Bij dit kind werd echter besloten om de DKTP op een later tijdstip te geven. Bij een kind van veertien maanden oud werd naast BMR- een Pneu-vaccin gegeven in plaats van het meningokokken C vaccin. En een jonge zuigeling die vroeg was gestart met de eerste vaccinaties (rond 6 weken) kreeg per abuis op de leeftijd van vier maanden al de 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu. Er waren geen aanwijzingen dat de opgetreden klachten nefrotisch syndroom (zie T), urticaria, injectieplaatsontsteking, koorts, myoclonieën een gevolg waren van de medicatiefouten. Bij vijf meldingen bleek dat vaccinatie mogelijk niet had geleid tot voldoende opbouw van immuniteit. De eerste melding betreft het optreden van een Hib-epiglottitis bij een volledig gevaccineerde kleuter (zie groep A). De overige vier meldingen betroffen een mogelijk vaccinfalen van de BMR-vaccinatie. Het ging hier om een mogelijk geval van bof; er werd echter geen speekselkweek gedaan. Bovendien werd het kind behandeld met antibiotica, wat een indicatie kan zijn dat er mogelijk ook aan een andere infectie gedacht werd. De andere drie meldingen betroffen kinderen met mazelen. Alle drie deze kinderen woonden in het gebied waar in 2013 een mazelenepidemie was. Eén kind was elf jaar en volgens de melder tweemaal gevaccineerd. De ineffectiviteit van de BMR-vaccinaties werd als mogelijk beoordeeld.

4.4 Nader onderzoek van gemelde bijwerkingen

In 2013 voerde Lareb drie aanvullende analyses uit. Deze worden hier nader beschreven.

Apneu bij prematuren

Er waren vier meldingen van apneu-aanvallen bij prematuur geboren kinderen. Het was al bekend dat deze aanvallen kunnen voorkomen bij vroeg-prematuren (24-28 weken zwangerschapsduur), ook na vaccinatie, zeker als zij de week ervoor ook nog apneu-aanvallen hebben gehad. Terugkijkend in de Lareb databank vonden wij echter ook een aantal meldingen van apneu-aanvallen bij kinderen die prematuur waren geboren, maar na een langere zwangerschapsduur (28 t/m 35 weken). Omdat dit niet in de productinformatie van deze vaccins staat, werd hierover gepubliceerd en geadviseerd dit in de bijsluiters op te nemen [12]. Deze zuigelingen liggen regelmatig nog in het ziekenhuis ten tijde van de eerste vaccinaties.

De extra BMR-vaccinatie

Medio 2013 begon in Nederland een mazelen-epidemie, die vooral delen van de bevolking trof waar de vaccinatiegraad laag is. Daarom werd vaccinatie dringend aangeraden voor kinderen met een verhoogde kans op contact met mazelen patiënten. Het ging hier om een extra, vervroegde BMR vaccinatie vanaf de leeftijd van zes maanden (BMR-0) zoals die ook wordt gegeven aan kinderen die op reis gaan naar een land waar de kans op contact met mazelen patiënten hoog is. Ruim 6800 kinderen kregen een BMR-0-vaccinatie (gegevens RIVM). Lareb ontving elf meldingen van diverse

reacties (n=24) na BMR-0. Dit is vergelijkbaar met het bijwerkingenpatroon van de 1^e BMR vaccinatie die rond veertien maanden wordt gemeld. De ernstige meldingen van de BMR-0-vaccinatie zijn in hoofdstuk 4.3 beschreven. Daarnaast waren er drie meldingen van mogelijk vaccinfalen; kinderen die wel volgens het RVP schema gevaccineerd waren, maar desondanks tijdens de epidemie de ziekte mazelen gekregen hebben.

Extreem dikke armen bij 9-jarigen

Vanaf begin 2013 kreeg Lareb meldingen van opvallend uitgebreide ontstekingsreacties na de DTP-vaccinatie die op 9-jarige leeftijd wordt gegeven. Het ging hierbij om het beeld van 'extensive swelling of the vaccinated limb' (ELS), waarbij de ontstekingsreactie (meestal in de arm van de injectie) zich uitstrekt over het aangrenzende gewricht (schouder, elleboog) of rondom de arm gaat. In de jaren ervoor werd na de DTP-vaccinatie wel ontstekingsklachten gemeld, maar nog niet zo uitgebreid (ref). Zulke ELS reacties zijn al enige jaren bekend na de DKTP-vaccinatie die aan 4-jarigen worden gegeven [1,2,6,7], en ook na influenzavaccinaties [13]. Na DTP-vaccinaties bij 9-jarigen ontving Lareb in 2013 twaalf meldingen van ELS. Bij beoordeling van de eerder gegeven vaccinaties bij deze kinderen werd geen opvallend en oorzakelijk patroon gevonden dat zou kunnen leiden tot over-immunisatie (zoals later begonnen schema's of langere vaccinatie-intervallen). Lareb concludeert dat er nader onderzoek gedaan moet worden naar deze associatie [14].

5. Beschouwing en conclusie

In 2013 ontving Lareb 1223 meldingen van in totaal 2437 mogelijke bijwerkingen. De meldingen waren zowel afkomstig van zorgverleners als van ouders van gevaccineerde kinderen (of van de oudere meisjes zelf na de HPV-vaccinatie). De zorgverleners meldden naar verhouding vaker een ernstige melding. Van de meldingen van zorgverleners en (ouders van) was respectievelijk 13% en 5% ernstig.

Aantal meldingen iets afgenomen

Ten opzichte van 2012 is het totaal aantal meldingen iets afgenomen, van 1387 naar 1223. Over de jaren heen lijkt dit aantal wat te fluctueren (1107 in 2011, 1387 in 2012). De aantallen meldingen van ouders (en gevaccineerde kinderen zelf) zijn ongeveer gelijk gebleven ten opzichte van 2012. De meldingen van zorgverleners zijn in aantal gedaald. Zorgelijk is de daling van meldingen door zorgverleners. Van hen zou Lareb graag meer meldingen ontvangen. Zij zien immers bijwerkingen na vaccinaties die meer ernstig of verontrustend zijn. Zorgverleners zijn bovendien wettelijk verplicht om ernstige bijwerkingen te melden. De afname van het totaal aantal meldingen betreft met name meldingen na vaccinaties van kinderen van 4 jaar en ouder, zowel bij de 4- en 9-jarigen, als ook bij de 12-jarige meisjes. Het aantal meldingen op zuigelingenvaccinaties is min of meer constant.

Ernstige bijwerkingen

Het aantal ernstige meldingen in 2013 is iets lager dan in 2012 (93 vs 113). Het aantal gemelde sterfgevallen was vier in 2013 en drie in 2012. Evenals in 2012 werd ook bij de gemelde sterfgevallen in 2013 een oorzakelijk verband met de vaccinaties, voor zover dit te beoordelen was, als onwaarschijnlijk beoordeeld. Er waren drie meldingen waarbij de klachten hebben geleid tot langdurig minder goed functioneren (ontwikkeling, school, sport, sociaal); bij een kind na de 4^e DKTP-Hib-HepB en Pneu-vaccinaties en bij twee meisjes na HPV-vaccinatie. In geen van deze meldingen werd echter een

oorzakelijk verband met de vaccinaties waarschijnlijk geacht.

Medicatiefouten

Bij vier meldingen bleek dat een ander vaccin toegediend was dan op dat moment volgens het RVP-schema de bedoeling was. Ondanks de duidelijke instructies en zorgvuldige uitvoering van het RVP is het mogelijk dat dergelijke vergissingen voorkomen. Het is belangrijk dat dergelijke vergissingen, en eventueel hieruit volgende bijwerkingen, gemeld worden, zodat waar nodig de instructies kunnen worden aangescherpt. De in dit jaar gemelde bijwerkingen konden echter niet met de per abuis gegeven vaccins in verband worden gebracht.

Bekende bijwerkingen

De aard van de meldingen in 2013 is op hoofdlijnen vergelijkbaar met die van 2012. Er waren echter een paar opvallende verschillen. In verhouding werden in 2013 meer bijwerkingen geregistreerd per melding (2437/1223 met 2,0 bijwerking per melding) dan in 2011 en 2012 (respectievelijk 1774/1103 en 2260/1387 met beide ongeveer 1,6 reactie per melding). Het is mogelijk dat melders meer bijwerkingen per melding gerapporteerd hebben. Daarnaast zijn de internationale coderingsafspraken verder aangescherpt wat deze toename kan verklaren.

In de geregistreerde bijwerkingen bleek het aantal meldingen met koorts (tussen 38 en 40,5°C) gestegen: 357 in 2011, 435 in 2012 naar 488 in 2013. Een daling werd gezien in meldingen van 'huidverkleuring' waarbij meestal de benen van de jongere zuigelingen meer- of minder doorbloed worden met diverse soms verontrustend uitzienende verschijnselen. Ook werden 'hypotone-hyporesponsieve episodes' of collapsreacties bij jonge zuigelingen minder vaak gemeld. Het gaat hier om de absolute aantallen die gemeld zijn, uiteraard zegt dit niets over de frequentie van het optreden van deze bijwerkingen in de praktijk. Het aantal meldingen van chronische vermoeidheid na de HPV-vaccinatie is afgenomen.

BMR-0 vaccinaties

Er waren elf meldingen na vaccinaties met BMR-vaccin bij kinderen tussen zes en twaalf maanden. Deze ongebruikelijke leeftijd hing samen met het vaccinatieaanbod dat vanwege de mazelenepidemie werd gedaan. Totaal werden ruim 6800 kinderen gevaccineerd. Het bijwerkingenpatroon was echter niet opvallend anders dan na de BMR-vaccinatie die op de gebruikelijke leeftijd wordt gegeven.

Apneu-aanvallen

Apneu-aanvallen komen niet alleen voor na vaccinatie van vroeg-prematuur (<28 weken) geboren kinderen, maar ook bij oudere prematuren (>28-35 weken). Daarom heeft Lareb geadviseerd dit in de bijsluiters op te nemen [12].

DTP vaccinatie en 'extensive limb swelling'

Bij 9-jarigen werden voor het eerst ELS-reacties gemeld, die tot dusver alleen bekend waren na DKTP-vaccinaties bij 4-jarigen en na influenzavaccinaties. Lareb heeft geadviseerd hier nader onderzoek naar te doen [13].

Bewaking veiligheid

Spontane rapportage van bijwerkingen hebben als doel nieuwe bijwerkingen op te sporen en veranderingen in bijwerkingenpatronen te identificeren. Het systeem zegt uiteraard niets over het totaal aantal bijwerkingen dat voorkomt na vaccinatie, omdat niet alle bijwerkingen worden gemeld. We menen dat dit een onafhankelijke en betrouwbare bewaking is van de bijwerkingen zoals die optreden bij de vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma. Het aantal gemelde bijwerkingen zal, ondanks alle oproepen om te melden, altijd lager zijn dan het werkelijk aantal bijwerkingen. Het ligt voor de hand om aan te nemen dat onderrapportage voor ernstige bijwerkingen minder is dan voor de minder ernstige en vaker voorkomende bijwerkingen. Lareb ontving geen signalen die erop wijzen dat het Rijksvaccinatieprogramma en de hierin gebruikte vaccins onveilig zouden zijn.

Referenties

1. Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma: Rapportage 2011 en 2012. www.lareb.nl.
2. Richtlijn Rijksvaccinatieprogramma RIVM, Bilthoven. www.rivm.nl
3. CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting adverse drug reactions. Definitions of terms and criteria for their use. Editorial group: Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, Gallagher J, Kremer G, Venulet J. Geneva, 1999. ISBN 92-9036-071 2.
4. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). <http://www.meddra.org/>
5. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, Jefferson T, Loupi E, The Brighton Collaboration. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002;21:298-302.
6. Vermeer-de Bondt PE et al. Adverse events in The Netherlands Vaccination Programme. Reports in 2010 and Review 1994-2010. RIVM Report 205051004/2011(www.rivm.nl).
7. David S, Vermeer-de Bondt P, Maas N van der. Toename van lokale verschijnselen bij 4-jarigen na revaccinatie met DKTP. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A980.
8. Kwartaalbericht Lareb 2013-3. Overview of reports of long-lasting fatigue following immunization with Cervarix[®]. Beschikbaar via: <http://www.lareb.nl/Informatie-bijwerkingen/Kwartaalberichten>
9. Nelson's Textbook of Pediatrics. Ed by Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. 19e druk, 2011. Elsevier Saunders . ISBN 978-1-4377-0755-7.
10. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after Measles-Mumps-Rubella vaccination: a systemic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 2010;156:623-8.
11. Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Van der Maas NAT. Discoloured leg syndrome after vaccination - descriptive epidemiology. *Eur J Pediatr* 2009;168:43-50.
12. Kwartaalbericht Lareb 2013-3. Apnoea following immunization of preterm infants. Beschikbaar via: <http://www.lareb.nl/Informatie-bijwerkingen/Kwartaalberichten>.
13. KWB ELS na seizoens influenza vaccinatie en extensive limb swelling, KWB 2012-2. Beschikbaar via: <http://www.lareb.nl/Informatie-bijwerkingen/Kwartaalberichten>
14. Kwartaalbericht Lareb 2014-2. Extensive Limb Swelling (ELS) after DTP vaccination. Nog niet beschikbaar, komt beschikbaar via: <http://www.lareb.nl/Informatie-bijwerkingen/Kwartaalberichten>

Bijlage 1

Rijksvaccinatieprogramma in 2013

Leeftijd kind	Vaccinaties	Merksnaam
0 maanden	HepB-0*	HBVaxpro [®]
2 maanden / 6-9 weken	DKTP-Hib-HepB 1	Infanrix hexa [®]
	Pneu 1	Synflorix [®]
3 maanden	DKTP-Hib-HepB 2	Infanrix hexa [®]
	Pneu 2**	Synflorix [®] **
4 maanden	DKTP-Hib-HepB 3	Infanrix hexa [®]
	Pneu 3	Synflorix [®]
11 maanden	DKTP-Hib 4 of DKTP-Hib-HepB 4	Infanrix hexa [®] **
	Pneu 4	Synflorix [®]
14 maanden	BMR 1	M-M-RVAXPRO [®]
	MenC	Neisvac-C [®]
4 jaar	DKTP 5	Infanrix-IPV [®]
9 jaar	DTP 6	DTP-NVI [®]
	BMR 2	M-M-RVAXPRO [®]
12 jaar, alleen meisjes	HPV 1 ^e -2 ^e -3 ^e dosis	Cervarix [®]

* kinderen waarvan moeder in de zwangerschap HBsAg positief is gebleken, krijgen binnen 48 uur na de geboorte een hepatitis B immunisatie (actieve en passieve immunisatie).

** vanaf eind november 2013 is de Pneu2 dosis op de leeftijd van 3 maanden vervallen.

bron: www.rivm.nl

Bijlage 2

Alle gemelde bijwerkingen (gecodeerde MedDRA Preferred Terms in 2013)

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
Blood and lymphatic system disorders n=15	Hemorragische diathese	I	1
	Idiopathische trombocytopenische purpura	G	2
	Lymfadenitis	T	2
	Lymfadenopathie	T	10
Cardiac disorders n=4	Cyanose	L	1
	Hartkloppingen	L	2
	Tachycardie	L	1
Congenital, familial and genetic disorders n=1	Wijnvlek	N	1
Ear and labyrinth disorders n=2	Draaiduizeligheid	S	1
	Oorpijn	T	1
Eye disorders n=9	Conjunctivitis	D	2
	Oog pruritus	N	1
	Oogbewegingsafwijking	S	1
	Oogirritatie	T	1
	Oogzwellig	F	1
	Scheelzien	S	1
	Visusstoornis	S	1
	Verwijde pupillen	S	1
Gastrointestinal disorders n=148	Aandoening maagdarmsstelsel	J	2
	Afteuze stomatitis	D	1
	Bovenbuikpijn	J	1
	Braken	J	66
	Massieve zwelling in de buik	T	1
	Buikpijn	J	7
	Constipatie	J	3
	Diarree	J	35
	Gastro-intestinale pijn	J	3
	Gezwellen tong	J	1
	Hemorragische diarree	J	1
	Spugen bij een zuigeling	J	2
	Infrequente stoelgang	J	1
	Misselijkheid	J	18
	Oprisping	J	1
	Orale mucosa blaarvorming	J	1
	Projectiel braken	J	2
	Speekselhypersecretie	J	1
	Ziekte van Crohn	J	1

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
General disorders and administration site conditions n=1177	Astenie	E	1
	Gelokaliseerd oedeem	F	1
	Geneesmiddel ineffectief	T	5
	Gevoel abnormaal	E	1
	Groeivertraging	T	1
	Hematoom op de injectieplaats	B	13
	Hoge koorts $\geq 40,5$ °C	C	37
	Influenza-achtige ziekte	D	4
	Injectieplaatsabces	B	5
	Injectieplaatsabces steriel	B	1
	Injectieplaatsdermatitis	B	2
	Injectieplaatserytheem	B	10
	Injectieplaatsfibrose	B	1
	Injectieplaatshemorragie	B	2
	Injectieplaatsinfectie	D	1
	Injectieplaatsontsteking	B	297
	Injectieplaatspruritus	B	3
	Injectieplaatsreactie	B	8
	Injectieplaatsurticaria	B	2
	Injectieplaatsverharding	B	4
	Injectieplaatsverkleuring	B	1
	Injectieplaatsvesikels	B	7
	Injectieplaatswarmte	B	4
	Koorts	C	488
	Koude rillingen	C	2
	Klagen	E	2
	Litteken op de injectieplaats	B	1
	Lokale zwelling	T	5
	Loopstoornis	S	4
	Malaise	E	37
	Mobiliteit van geïnjecteerde ledemaat afgenomen	B	4
	Mobiliteit verminderd	S	1
	Nodule op injectieplaats	B	14
	Pijn in oksel	T	1
	Overleden (oorzakelijk verband niet zeker)	A	4
	Pijn	M	6
	Pijn injectieplaats	B	34
	Toestand verergerd	T	1
	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat	B	121
	Val	T	1
Vermoeidheid	E	24	
Zwelling van injectieplaats	B	16	

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
Hepatobiliary disorders n=1	Geelzucht	N	1
Immune system disorders n=1	Overgevoeligheid	F	1
Infections and infestations n=83	Abces	B	2
	Abces in de mond	D	1
	Bacteriële pneumonie	D	1
	Bof	D	1
	Bovenste luchtweginfectie	D	3
	Candida infectie	D	2
	Cellulitis	B	1
	Epiglottitis	D	1
	Erythema infectiosum	D	1
	Faryngitis	D	1
	Gastro-enteritis	D	2
	Huid bacteriële infectie	D	1
	Infectie	D	4
	Kinkhoest	D	1
	Krentenbaard	D	1
	Koortsstuip	R	33
	Luchtweginfectie	D	3
	Laryngitis	D	1
	Maagdarminfectie	D	1
	Mazelen	D	1
	Middenoor ontsteking	D	1
	Nasofaryngitis	D	1
	Oorinfectie	D	5
	Parotitis	D	2
	Pneumonie	D	2
	Pseudokroep	D	2
	Pyelonefritis	D	2
	Respiratoir syncytieel virusinfectie	D	2
	Schimmelinfectie	D	1
	Sialo-adenitis	D	1
Urineweginfectie	D	1	
Vulvovaginale candidiase	D	1	
Injury, poisoning and procedural complications n=8	Blaar	N	2
	Hypothermie	C	2
	Medicatiefout	T	4
Investigations n=33	Ademhalingsfrequentie verhoogd	K	1
	Gewichtsverlies	T	1
	Lichaamstemperatuur verhoogd	C	26
	Lichaamstemperatuur verlaagd	C	5
Metabolism and nutrition disorders n=27	Dehydratie	J	2
	Diabetes mellitus	T	1
	Verminderd drinken	J	12
	Verminderd eten	J	4
	Verminderde eetlust	J	8

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
Musculoskeletal and connective tissue disorders n=51	Artralgie	M	2
	Artritis	G	1
	Myalgie	M	36
	Pijn in extremiteit	M	7
	Skeletspierstijfheid	M	2
	Spierspasmen	S	2
	Spierzwakte	M	1
Nervous system disorders n=270	Aandachtstoornis	S	1
	Autisme	S	3
	Convulsie	R	8
	Duizeligheid	P	11
	Simple partieel insult	R	1
	Epilepsie	R	2
	Encefalopathie	S	1
	Grimassen	S	2
	Hemiparese	S	1
	Hoofd schudden	S	1
	Hoofdpijn	P	87
	Hypersomnie	E	2
	Hypertonie	S	4
	Hypotone-hyposponsieve episode	Q	37
	Hypotonie	M	2
	Intracraniele bloeding	L	2
	Migraine met aura	P	1
	Myoclonieën	R	12
	Neuralgische amyotrofie	S	1
	Overstrekken	S	1
	Paresthesie	S	3
	Petit mal epilepsie	R	1
	Presyncope	Q	11
	Psychomotorische hyperactiviteit	S	2
	Slecht slapen	E	1
	Somnolentie	E	30
	Spraakontwikkelingstoornis	S	1
	Spraakstoornis	S	1
	Status epilepticus	R	1
	Subdurale hemorragie	L	1
	Syncope	Q	34
	Tremor	R	1
	Verminderd bewustzijn	S	2
VIIde zenuwparalyse	S	1	

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
Psychiatric disorders n=307	Abnormaal gedrag	E	3
	Apathie	E	6
	Huilen	H	272
	IJlen	S	2
	Inhouden van de adem	Q	5
	Lusteloos	E	7
	Nachtmerrie	S	1
	Prikkelbaarheid	E	1
	Rusteloosheid	E	2
	Schreeuwen	H	2
	Schudden met hoofd	P	1
	Slaapstoornis	E	1
	Slapeloosheid	E	2
	Spanning	M	1
Stemmingswisselingen	S	1	
Renal and urinary disorders n=1	Nefrotisch syndroom	T	1
Reproductive system and breast disorders n=6	Dysmenorroe	T	2
	Menstruatiestoornis	T	1
	Onregelmatige menstruatie	T	2
	Scrotaaloedeem	N	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders n=38	Ademnood	K	1
	Afwijkende ademhaling	K	2
	ALTE	Q	1
	Apneuaanval	Q	4
	Benauwdheid	K	7
	Bloedneus	I	2
	Farynxoedeem	F	2
	Hoesten	K	10
	Hyperventilatie	K	1
	Kreunen	K	2
	Luchtwegaandoening	K	1
	Keelpijn	J	4
	Verslikking	J	1
Skin and subcutaneous tissue disorders n=235	Angio oedeem	F	2
	Atopische dermatitis	N	1
	Breken van nagels	N	1
	Eczeem	N	16
	Erytheem	N	7

SOC totaal N=2437	PT_NAME	CAT	Totaal
Skin and subcutaneous tissue disorders n=235	Angio oedeem	F	2
	Atopische dermatitis	N	1
	Breken van nagels	N	1
	Eczeem	N	16
	Erytheem	N	7
	Erythema nodosum	N	1
	Haaruitval	N	2
	Huidreactie	N	2
	Rash	N	38
	Huiduitslag mazelenachtig	N	7
	Huidverkleuring	O	17
	Injectieplaatsrash	B	5
	Jeuk	N	1
	Petechiën	N	14
	Pruritus gegeneraliseerd	N	1
	Puist	N	2
	Purpura	N	1
	Rash erythemateus	N	3
	Rash gegeneraliseerd	N	19
	Rash maculo-papulair	N	23
	Rash papulair	N	7
	Rash pruritus	N	4
	Rash vesiculair	N	3
	Rash vlekkelig	N	14
	Seborrhoea	N	1
	Urticaria	N	36
Urticaria vesiculosa	N	1	
Warmte uitslag	N	1	
Zwelling aangezicht	F	5	
Social circumstances n=1	Eerste menstruatie	T	1
Vascular disorders n=19	Bleekheid	E	13
	Circulatoire collaps	Q	1
	Hematoom	N	1
	Hypovolemische shock	L	1
	Orthostatische hypotensie	L	1
	Overmatig blozen	N	2

*zie bijlage 3

Bijlage 3

Indeling in groepen met gebruikte voorkeurstermen (PT's)

A. Overlijden

Deze groep omvat alle meldingen van overlijden na vaccinaties van het RVP, ongeacht of er een doodsoorzaak bekend is. Er zijn in 2013 vier meldingen van overlijden gemeld.

B. Reacties op de injectieplaats

Deze groep omvat alle klachten of verschijnselen op of rond de injectieplaats. Dit betreft de volgende toegekende PTs': injectieplaatsabces, injectieplaatsabces steriel, injectieplaatsdermatitis, injectieplaatserytheem, injectieplaatsfibrose, injectieplaatshemorragie, injectieplaatsontsteking, injectieplaatspruritus, injectieplaatsreactie, injectieplaatsurticaria, injectieplaatsverharding, injectieplaatsverkleuring, injectieplaatsvesikels, injectieplaatswarmte, litteken op de injectieplaats, mobiliteit van geïnjecteerde ledemaat afgenomen, nodule op injectieplaats, pijn injectieplaats, uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat, zwelling van injectieplaats, abces, cellulitis, injectieplaatsrash.

C. Temperatuur afwijkend

Deze groep omvat alle meldingen waarbij de lichaamstemperatuur verhoogd of verlaagd was. Dit betreft de volgende toegekende PTs': hoge koorts $\geq 40,5$ °C, hypothermie, koorts ($< 40,5$ °C), koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, lichaamstemperatuur verlaagd.

D. Infecties

Deze groep omvat alle meldingen waarbij vermoedelijk, waarschijnlijk of bewezen sprake was van een infectie. Dit betreft de volgende toegekende PTs': conjunctivitis, afteuze stomatitis, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsinfectie, abces in de mond, luchtweginfectie, bacteriële pneumonie, bof, bovenste luchtweginfectie, candida infectie, epiglottitis, erythema infectiosum, faryngitis, gastro-enteritis, huid bacteriële infectie, infectie, kinkhoest, krentenbaard, laryngitis, maagdarminfectie, mazelen, middenoor ontsteking, nasofaryngitis, oorinfectie, parotitis, pneumonie, pseudokroep, pyelonefritis, respiratoir syncytieel virusinfectie, schimmelinfectie, sialo-adenitis, urineweginfectie, vulvovaginale candidiase.

E. Malaise en vermoeidheid

Deze groep omvat alle meldingen met diverse klachten variërend van milde malaise en hangerigheid tot toestanden van ernstiger lichamelijk ongemak of belemmering. Dit betreft de volgende toegekende PTs': asthenie, gevoel abnormaal, klagen, malaise, vermoeidheid, hypersomnie, slecht slapen, somnolentie, abnormaal gedrag, apathie, lusteloos, prikkelbaarheid, rusteloosheid, slaapstoornis, slapeloosheid, bleekheid.

F. Allergische reacties

Deze groep omvat alle meldingen waarbij een allergische reactie mogelijk zou kunnen zijn. Dit betreft de volgende toegekende PTs': oogzwelling, gelokaliseerd oedeem, overgevoeligheid, farynxoedeem, angio oedeem, zwelling aangezicht.

G. Aandoeningen van het immuunsysteem

Deze groep omvat alle meldingen waarbij de klachten in theorie uit ongewenste immuunreacties zijn te verklaren. Dit betreft de volgende toegekende PTs': artritis, idiopathische trombocytopenische purpura.

H. Huilen

Deze groep omvat alle meldingen waarbij abnormaal huilen (ongewone duur, toon of intensiteit) een rol speelt. Dit betreft de volgende toegekende PTs': huilen, schreeuwen.

I. Bijwerkingen van hematologische aard

Deze groep omvat alle meldingen van hematologische aard (zoals trombose of andere stollingsstoornissen, bloedarmoede, leukemie, enz). Dit betreft de volgende toegekende PTs': Hemorragische diathese, bloedneus.

J. Maag-darm klachten

Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van het maag-darm stelsel optraden. Dit betreft de volgende toegekende PTs': aandoening maagdarmsstelsel, bovenbuikpijn, braken, buikpijn, constipatie, diarree, gastro-intestinale pijn, gezwollen tong, hemorragische diarree, spugen bij een zuigeling, infrequente stoelgang, misselijkheid, oprisping, orale mucosa blaarvorming, projectiel braken, speekselhypersecretie, dehydratie, verminderd drinken, verminderd eten, verminderde eetlust, keelpijn, verslikking, ziekte van Crohn.

K. Luchtwegklachten

Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van de luchtwegen werden gemeld. Dit betreft de volgende toegekende PTs': ademhalingsfrequentie verhoogd, ademnood, afwijkende ademhaling, benauwdheid, hoesten, hyperventilatie, kreunen, luchtwegaandoening.

L. Hart-vaat klachten

Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van het hart-vaat stelsel werden gemeld. Dit betreft de volgende toegekende PTs': cyanose, hartkloppingen, tachycardie, intracranieële bloeding, subdurale hemorrhagie, hypovolemische shock, orthostatische hypotensie.

M. Spier- en gewrichtsklachten

Deze groep omvat alle meldingen waarbij spier- en gewrichtsklachten een rol spelen. Dit betreft de volgende toegekende PTs': pijn, artralgie, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstijfheid, spierzwakte, hypotonie, spanning.

N. Huidverschijnselen

Deze groep omvat alle meldingen waarbij afwijkingen aan de huid zijn opgetreden (met uitzondering van de injectieplaats). Dit betreft de volgende toegekende PTs': wijnvlek, oog pruritus, geelzucht, blaar, scrotaaloedeem, atopische dermatitis, breken van nagels, eczeem, erytheem, erythema nodosum, haaruitval, huidreactie, rash, huiduitslag mazelenachtig, jeuk, petechiën, pruritus gegeneraliseerd, puist, purpura, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus, rash vesiculair, rash vlekkelig, seborrhoea, urticaria, urticaria vesiculosa, warmte uitslag, hematoom, overmatig blozen.

O. Verkleurde benen

Deze groep omvat alle meldingen van abnormale huidverkleuring, meestal van de benen. Dit betreft de volgende toegekende PTs': huidverkleuring.

NB: deze PT wordt exclusief voor het boven beschreven beeld gebruikt, omdat MedDRA geen specifiekere coderingsterm kent.

P. Hoofdpijn, duizeligheid

Deze groep omvat alle meldingen waarbij hoofdpijn, of een licht gevoel in het hoofd, of duizeligheid werd gemeld. Dit betreft de volgende toegekende PTs': duizeligheid, hoofdpijn, migraine met aura, schudden met hoofd.

Q. Wegrakingen

Deze groep omvat alle meldingen waarbij sprake is van plotseling wegvallen ('faints'). Dit betreft de volgende toegekende PTs': hypotone-hyporesponsieve episode, presyncope, syncope, inhouden van de adem, alte, apneuaanval, circulatoire collaps.

R. Stuipachtige aanvallen

Deze groep omvat alle meldingen van aanvallen van mogelijk epileptische aard ('fits'). Dit betreft de volgende toegekende PTs': koortsstuip, convulsie, simple partiële insulten, epilepsie, myoclonieën, petit mal epilepsie, status epilepticus, tremor.

S. Overige aandoeningen zenuwstelsel

Deze groep omvat alle meldingen van andere neurologische of neuro-psychiatrische klachten, verschijnselen of aandoeningen. Dit betreft de volgende toegekende PTs': draaiduizeligheid, oogbewegingsafwijking, scheelzien, visusstoornis, verwijde pupillen, loopstoornis, mobiliteit verminderd, spierspasmen, aandachtstoornis, autisme, encefalopathie, grimassen, hemiparese, hoofd schudden, hypertonie, neuralgische amyotrofie, overstrekken, paresthesie, psychomotorische hyperactiviteit, spraakontwikkelingstoornis, spraakstoornis, verminderd bewustzijn, viide zenuwparalyse, ijlen, nachtmerrie, stemmingswisselingen.

T. Overige reacties

Deze groep omvat alle meldingen van overige, meest sporadisch klachten of verschijnselen. Dit betreft de volgende toegekende PTs': lymfadenitis, lymfadenopathie, oorpijn, oogirritatie, massieve zwelling in de buik, geneesmiddel ineffectief, groeivertraging, lokale zwelling, pijn in oksel, toestand verergerd, val, medicatiefout, gewichtsverlies, diabetes mellitus, nefrotisch syndroom, dysmenorroe, menstruatiestoornis, onregelmatige menstruatie, eerste menstruatie.

Bijlage 4

Tabel ernstige meldingen

Toelichting:

- id: Lareb nummer van de melding
- x: latentietijd of interval is niet exact bekend, wel de orde van grootte, bijvoorbeeld in uren of dagen
- per regel horen de gemelde bijwerking, groep, interval en causaliteit bij elkaar
- criteria voor ernst: DTH: overlijden, HO: ziekenhuisopname, LTH: levensbedreigend, DIS: invaliderend, OTH: overig ernst
- groep: gedefinieerd in bijlage 3
- leeftijd en latentietijd: s=seconden, min=minuten, u=uren, d=dagen, w=weken, mnd=maanden, j=jaren

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
148723 M 3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Erythema nodosum Koorts Klagen	N C E	8 u 8 u 8 u	mogelijk waarschijnlijk waarschijnlijk
148724 M 45,9 mnd	HO	Infanrix-IPV [®] - prik 5	Lymfadenopathie	T	3 d	mogelijk
148743 F 4,2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Huilen Hypotone-hyporesponsieve episode	H Q	6 u 8 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
148817 M 3,3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	8 u	waarschijnlijk
149059 F 10,5 mnd	DIS	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Autisme Infectie Pijn injectieplaats Spraaikontwikkeling stoornis	S D B S	8 d 3 d 1 d x d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk zeker onwaarschijnlijk
149067 F 4,7 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Massieve zwelling in de buik Hoge koorts $\geq 40,5$ °C Koorts	T C C	x d 2 d 7 u	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk mogelijk
149297 M 2,9 mnd	DTH	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Overleden Verminderd drinken Verslikking	A J J	27 u 27 u 27 u	niet te beoordelen mogelijk niet te beoordelen
149459 F 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Apneuaanval	Q	8 u	waarschijnlijk
149460 M 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Apneuaanval	Q	8 u	waarschijnlijk
149697 M 15,5 mnd	OTH	BMR NVI [®] - prik 1 NeisVac-C [®] - prik 1	Autisme Huilen Injectieplaatserytheem Koorts Myalgie Rash gegeneraliseerd	S H B C M N	x 4 u 3 u 4 u 3 u 6 u	onwaarschijnlijk mogelijk zeker mogelijk (MenC) mogelijk onwaarschijnlijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
149732 F 11,2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Koorts Koortsstuip	C R	4 u 9 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
149761 F 11,4 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Huid bacteriële infectie	D	2 d	onwaarschijnlijk
149881 F 2,5 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts	Q C	10 u 1 d	waarschijnlijk waarschijnlijk
149918 F 4,1 mnd	DTH HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Overleden Circulatoire collaps Diarree	A Q J	3 d 3 d 3 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
150010 F 42,7 mnd	HO	Infanrix-IPV [®] - prik 5	Bacteriële pneumonie	D	1 u	onwaarschijnlijk
150054 M 15,2 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Huilen Koorts Rash pruritus	H C N	x d 2 d x d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
150911 M 15,4 mnd	OTH	BMR NVI [®] - prik 1 NeisVac-C [®] - prik 1	Autisme Huilen Koorts	S H C	3 mnd 1 u 3 u	onwaarschijnlijk mogelijk mogelijk (MenC)
151168 F 13 jaar	HO	Cervarix [®] - prik 3	Loopstoornis Vermoeidheid	S E	2 mnd 2 mnd	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
151173 M 21,4 mnd	HO	Synflorix [®] - onbekend	Convulsie Injectieplaatsontsteking Koorts	R B C	7 u x d x d	mogelijk zeker waarschijnlijk
151265 F 13,3 jaar	OTH	Cervarix [®] - prik 3	Gewichtsverlies Vermoeidheid	T E	35 mnd 21 mnd	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
151331 F 2,2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Huilen Luchtwegaandoening	H K	3 u 3 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
151606 F 2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Huilen Koorts Myalgie Myoclonieën Pijn injectieplaats	H C M R B	7 u 7 u 4 u 7 u 4 u	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
151620 F 13,9 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Convulsie Hemiparese Koorts	R S C	8 d 8 d 8 d	mogelijk (BMR) mogelijk (BMR) mogelijk (BMR)
151792 M 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Afwijkende ademhaling Bleekheid Infectie Koorts Tachycardie	K E D C L	2 u 2 u 2 u 2 u 2 u	mogelijk mogelijk mogelijk mogelijk mogelijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
152126 M 11,6 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Benauwdheid	K	1 d	onwaarschijnlijk
152241 F 4,5 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Injectieplaatsabces	B	5 w	zeker
152326 M 16,6 mnd	HO LTH	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Hoge koorts $\geq 40,5$ °C Rash maculo-papulair	C N	5 d 8 d	mogelijk mogelijk
152803 M 3,5 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Rash Infectie Koorts	N D C	1 d 1 d 1 d	mogelijk onwaarschijnlijk mogelijk
153426 M 1,9 mnd	HO LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Apathie Koorts Verminderd drinken	E C J	6 u 6 u 2 u	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
153829 F 47,7 mnd	HO	Infanrix-IPV [®] - prik 5	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat	B	1 d	zeker
154427 F 3,9 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Huilen Koorts	H C	1 d 3 u	mogelijk mogelijk
154782 M 11,4 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Cellulitis Koorts	B C	x d 5 u	onwaarschijnlijk mogelijk
154850 F 13,8 mnd	HO LTH	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Huilen Idiopathische trombocytopenische purpura Koorts	H G C	19 d 19 d 7 d	onwaarschijnlijk mogelijk (BMR) mogelijk (BMR)
155778 M 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Gastro-enteritis	D	8 d	onwaarschijnlijk
156367 M 13,7 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Braken Rash Hoge koorts $\geq 40,5$ °C Pneumonie	J N C D	1 d 1 d 1 d 1 d	mogelijk (MenC) mogelijk (MenC) onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
156587 M 3,4 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Eczeem Injectieplaatsabces	N B	x d 1 d	mogelijk zeker (DKTP-Hib-HepB)
156757 M 11,7 mnd	LTH	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Koortsstuip	R	5 u	waarschijnlijk
156844 M 3,1 mnd	HO	Synflorix [®] - prik 2	Hematoom op de injectieplaats Injectieplaatsinfectie Koorts	B D C	13 d 13 d 13 d	zeker mogelijk mogelijk
156873 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Petechiën Respiratoir syncytieel virusinfectie	N D	4 d 4 d	waarschijnlijk onwaarschijnlijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
156942 M 3,4 mnd	DTH LTH HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Overleden Convulsie Diarree Hematoom op de injectieplaats Intracraniale bloeding Koorts	A R J B L C	4 w 25 d 1 d 1 d 25 d 1 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk mogelijk zeker onwaarschijnlijk waarschijnlijk
156958 F 3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Hypertonie Koorts	S C	6 u 10 u	mogelijk waarschijnlijk
157100 F 11,7 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 4 Synflorix [®] - prik 4	Convulsie	R	10 u	mogelijk
157107 M 14,8 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Koortsstuip	R	6 d	mogelijk (BMR)
157180 F 45,8 mnd	HO	Infanrix-IPV - prik 5 Synflorix [®] - prik X	Medicatiefout Nefrotisch syndroom	T T	x 1 w	niet te beoordelen onwaarschijnlijk
157220 M 1,9 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts Spierspasmen	Q C S	10 u 8 u 4 u	waarschijnlijk waarschijnlijk mogelijk
157242 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Huilen Koorts	H C	2 u 2 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
157243 M 45,9 mnd	HO	Infanrix-IPV [®] - prik 5	Syncope	Q	1 s	waarschijnlijk
157244 M 14,6 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts	Q C	7 d 7 d	mogelijk mogelijk
157302 F 3,9 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3	Abces	B	5 w	zeker
157415 F 1,5 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Dehydratie Huilen Hoge koorts $\geq 40,5$ °C	J H C	1 d 1 u 4 u	mogelijk waarschijnlijk mogelijk
157508 M 46,3 mnd	HO	Infanrix-IPV [®] - prik 5	Koortsstuip	R	12 u	mogelijk
157975 F 14,9 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Koorts Koortsstuip (2X)	C R	7 7/9 d	mogelijk (BMR) mogelijk (BMR)
158021 F 19,6 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Diabetes mellitus	T	x d	onwaarschijnlijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
158066 M 4,3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Petechiën Purpura	N N	6 u 6 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
158149 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	12 u	waarschijnlijk
158266 M 2,1 mnd	LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 S ynflorix [®] - prik 1	Apneuaanval Lichaamstemperatuur verhoogd	Q C	12 u 12 u	mogelijk waarschijnlijk
158333 M 1,5 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts	Q C	11 u 11 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
158337 F 12,9 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Koorts Koortsstuip	C R	8 d 8 d	mogelijk (BMR) mogelijk (BMR)
158399 F 15,1 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Convulsie (2X) Diarree Koorts	R J C	8/16d 6 d 6 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk mogelijk (BMR)
158431 M 14,5 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Bovenste luchtweginfectie Encefalopathie Koorts Status epilepticus	D S C R	7 d 8 d 8 d 8 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk mogelijk (BMR) mogelijk (BMR)
158453 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Benaauwdheid Hypertonie Oogbewegingsafwijking Somnolentie	K S S E	1 u 1 u 1 u 1 u	mogelijk mogelijk mogelijk mogelijk
158587 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Koorts Petechiën	C N	12 u 1 d	mogelijk mogelijk
159031 M 1,6 mnd	HO LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hematoom op de injectieplaats Hemorragische diathese Huilen Hypovolemische shock Injectieplaatshemorragie Intracraniale bloeding	B I H L B L	x u x x s x x d x d	zeker onwaarschijnlijk waarschijnlijk mogelijk zeker mogelijk
159063 F 14,8 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Koortsstuip	R	8 d	mogelijk (BMR)
159304 M 16,3 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1	Rash	N	6 d	mogelijk
159366 F 4,1 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Injectieplaatsabces	B	1 mnd	waarschijnlijk (DKTP- Hib-HepB)
159393 M 3,4 mnd	LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Huilen Hypotone-hyporesponsieve episode	H Q	6 u 6 u	waarschijnlijk waarschijnlijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
159396 F 2,3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Braken Diarree Huilen Koorts	J J H C	2 u 2 u 1 s 2 u	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
159756 M 6,1 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 0	Benaauwdheid Dehydratie Huilen	K J H	2 d x d 2 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
160043 F 3,1 mnd	HO LTH	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Convulsie Huilen	R H	4 u 4 u	mogelijk waarschijnlijk
160107 M 3,9 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Koorts Somnolentie	C E	4 u 4 u	waarschijnlijk waarschijnlijk
160171 F 1,9 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Diarree Huilen Koorts Somnolentie Verminderd drinken	J H C E J	2 d 3 d 2 d 3 d 3 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
160383 M 3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Cyanose Koorts Overstrekken	L C S	x u x u x u	mogelijk waarschijnlijk mogelijk
160482 F 1,7 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Koorts	C	4 u	waarschijnlijk
160813 M 3 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Convulsie	R	5 u	mogelijk
161088 M 4 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Injectieplaatsabces	B	3 w	zeker
161089 F 1,4 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	5 u	waarschijnlijk
161147 F 14,1mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Koortsstuip	R	17 d	onwaarschijnlijk
161177 F 13,6 jaar	HO	Cervarix [®] - prik 3	Vermoeidheid	E	3 mnd	onwaarschijnlijk
161905 F 13,6 jaar	HO	Cervarix [®] - prik 3	Braken (2X) Koorts Spierzwakte Val	J C M T	3/10 d 10 d 10 d 3 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
162630 M 2,2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Koorts Verminderd drinken	C J	x u x u	waarschijnlijk waarschijnlijk

Id Geslacht Leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen (PT's)	Groep	Interval	Causaliteit
162654 M 4 jaar	DTH LTH HO	Pediacel [®] - prik 4 Prevenar [®] - prik 4	Overleden Epiglottitis Geneesmiddel ineffectief	A D T	43 mnd 43 mnd 43 mnd	onwaarschijnlijk mogelijk mogelijk
163273 F 13,7 jaar	DIS	Cervarix [®] - prik 3	Conjunctivitis Duizeligheid Hartkloppingen Hoofdpijn Lymfadenopathie Misselijkheid Myalgie Spraakstoornis Vermoeidheid	D P L P T J M S E	2 j 2 j 2 j 2 j 2 j 2 j 2 j 2 j 2 j	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
163342 M 14,1 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Epilepsie	R	1 d	onwaarschijnlijk
163621 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Koorts Pyelonefritis	C D	3 u 3 u	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
164035 M 8,9 jaar	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 2 DTP NVI [®] - prik 6	Apathie Convulsie Koorts	E R C	24 u 36 u 6 u	mogelijk mogelijk waarschijnlijk
164161 M 3,9 mnd	OTH	Infanrix hexa [®] - prik 3 Synflorix [®] - prik 3	Vllde zenuwparalyse	S	12 u	onwaarschijnlijk
164779 F 15 mnd	HO	MMR-VaxPro [®] - prik 1 NeisVac [®] - prik 1	Hoge koorts $\geq 40,5$ °C Middenoor ontsteking Verminderd drinken	C D J	2 d x d 2 d	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
165026 M 2 mnd	HO LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Respiratoir syncytiale virusinfectie Groeivertraging Huilen Pyelonefritis Krentenbaard Ziekte van Crohn	D T H D D J	6 d x d 45 min 3 mnd 2 mnd 2 mnd	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk waarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
165095 F 2,8 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 2 Synflorix [®] - prik 2	Epilepsie	R	4 u	mogelijk
165403 F 2,4 mnd	HO LTH	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	Bleekheid Hematoom op de injectieplaats Huilen Projectiel braken Subdurale hemorragie Verminderd bewustzijn	E B H J L S	3 d 1 s 1 d 1 d X d 3 d	onwaarschijnlijk zeker mogelijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
165461 F 2 mnd	HO	Infanrix hexa [®] - prik 1 Synflorix [®] - prik 1	ALTE Huilen	Q H	2 d x u	mogelijk waarschijnlijk

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

www.lareb.nl

info@lareb.nl

Vaccincommissie

De Vaccincommissie van de Wetenschappelijke Adviesraad van Lareb adviseert en ziet toe op het wetenschappelijk niveau van de vaccinbeoordelaars. Leden van de Vaccincommissie zijn:

- Dr. C.R. Lincke, kinderarts, Maasstadziekenhuis/ Erasmus MC-Sophia Rotterdam, voorzitter
- Dr. R. Neuteboom, kinderneuroloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam (vanaf januari 2014)
- Mevr. dr. A.C.T.M. Vossen, viroloog LUMC Leiden
- Mevr. prof.dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch

www.lareb.nl

Lareb

Kenniscentrum Vaccinveiligheid