

# Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma

Rapportage **2012**

**L**areb  
*Kenniscentrum Vaccinveiligheid*



**Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb**  
Kenniscentrum Vaccinveiligheid

Goudsbloemvallei 7  
5237 MH's-Hertogenbosch  
[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)  
[info@lareb.nl](mailto:info@lareb.nl)

# Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma



Rapportage **2012**

# Inhoudsopgave

---

Samenvatting .....	4
Summary .....	5
<b>1. Inleiding.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Meldingen .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Het beoordelen van meldingen.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Bijwerkingen .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Beschouwing en conclusies .....</b>	<b>21</b>
<b>Bijlagen</b>	
1. Rijksvaccinatieprogramma in 2012 .....	23
2. Alle gemelde bijwerkingen (gecodeerde MedDRA Preferred Terms in 2012) ...	24
3. Indeling in groepen met gebruikte voorkeurstermen (PT's) .....	30
4. Ernstige meldingen.....	33

# Voorwoord

---

Dit is het tweede jaar dat het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb rapporteert over de ontvangen meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccins 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.

De vaccinunit van Lareb beoordeelt alle binnengekomen meldingen. Dit rapport is een weerslag van de in 2012 ontvangen meldingen van bijwerkingen van vaccins in het RVP. Voor een goede bewaking van de veiligheid is een hoge meldingsbereidheid van belang. We zijn dan ook zeer tevreden met een stijging van het aantal meldingen met maar liefst 20% ten opzichte van vorig jaar. We zijn alle melders erkentelijk voor hun melding. De stijging is volledig toe te schrijven aan meldingen van ouders en gevaccineerden zelf. Daaruit mogen we concluderen dat de campagne succesvol was: ouders kregen op het consultatiebureau na vaccinatie een informatieve boekenlegger mee voor in het groeiboekje ter attentering en stimulering bijwerkingen te melden.

We bedanken hierbij alle consultatiebureaumedewerkers die hun medewerking hieraan hebben verleend. En voor wie wil: de boekenleggers zijn bij te bestellen!

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.

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

In het afgelopen jaar voerde de vaccinunit van Lareb twee aanvullende analyses uit. Eén naar aanleiding van een uit voorzorg teruggetrokken batch van het vaccin Infanrix-IPV, en één analyse naar de associatie van langdurige vermoeidheid en de HPV-vaccinatie.

Dr. Agnes Kant,  
directeur Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

's-Hertogenbosch, mei 2013

# Samenvatting

---

Sinds 1 januari 2011 is het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verantwoordelijk voor het verzamelen en beoordelen van bijwerkingen die worden gemeld op vaccins uit het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Lareb doet dit deskundig en onafhankelijk volgens wetenschappelijke standaarden zoals die internationaal gelden.

## Aantal meldingen

In 2012 ontving Lareb 20% meer meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma ten opzichte van 2011. In dat jaar ontving Lareb 1103 meldingen en in 2012 1387 meldingen met in totaal 2260 bijwerkingen. Er was vooral een toename in het aantal meldingen na de DKTP-prik bij vierjarigen en de HPV-vaccinaties voor 12-13 jarige meisjes. Van de 1387 meldingen waren er 113 ernstig volgens de daarvoor geldende internationale criteria. Er waren 3 meldingen van overlijden.

## Aard van de meldingen

De aard van de gemelde bijwerkingen is in lijn met de afgelopen jaren. We concluderen dat er geen signalen voor bijzondere, nieuwe of verontrustende bijwerkingen zijn. Een groot deel van de meldingen betreft bekende bijwerkingen, zoals koorts, huilen en lokale reacties. In maart 2011 is gestart met een nieuw pneumokokkenvaccin (Synflorix®). Vanaf 1 augustus dat jaar worden alle kinderen gevaccineerd met DKTP-Hib-HepB (Infanrix hexa®). Deze veranderingen van gebruikte vaccins binnen het RVP lieten geen verandering zien van het patroon van bijwerkingen.

De meest gemelde associaties, en nog steeds opvallend, zijn de meldingen van lokale ontstekingsreacties na de DKTP-prik bij vierjarigen. RIVM en Lareb doen momenteel samen nader onderzoek naar deze bijwerking.

In oktober werd een batch van het DKTP-vaccin Infanrix-IPV® voor vierjarigen uit voorzorg teruggetrokken door de registratiehouder. Een aanvullende analyse naar deze batch liet zien dat het bijwerkingenpatroon niet afwijkt van de

bijwerkingen gemeld na vaccinatie met een van de andere batches van Infanrix-IPV®.

Naar aanleiding van een toename in meldingen van vermoeidheid na vaccinatie met het HPV-vaccin (Cervarix®) werd ook een aanvullende analyse gedaan. Op basis van deze analyse kunnen we niet concluderen dat er een mogelijke relatie met de HPV-vaccinatie is, maar we kunnen het ook niet uitsluiten.

## Werkelijk aantal bijwerkingen

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.

## Bekendheid Lareb onder melders

In 2010 is aan de beroepsgroepen die betrokken zijn bij het Rijksvaccinatieprogramma bekend gemaakt, dat de veiligheidsbewaking van de vaccins voortaan valt onder verantwoordelijkheid van Lareb. Uit het rapport van 2011 blijkt dat deze beroepsgroepen Lareb voldoende weten te vinden. Voor een goede veiligheidsbewaking van vaccins is het daarnaast belangrijk om gevaccineerden/ouders meer te betrekken bij het melden van bijwerkingen. Eind 2011 is gestart met een campagne onder ouders van gevaccineerde kinderen om bijwerkingen te melden. In 2012 zien we een verschuiving van melders, met een relatief grote toename van het aantal meldingen van ouders/gevaccineerden. Ouders of HPV-gevaccineerden deden de meeste meldingen in 2012: 782 (56%). Van de zorgverleners kwamen 605 meldingen. De meesten van deze melders waren uitvoerders van het RVP (90%). Andere meldingen van zorgverleners waren voornamelijk huisartsen en kinderartsen (10%).

# 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 also adverse events following immunization (AEFI) may 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 spontaneous reported AEFI according to international guidelines for pharmacovigilance. In this report the results of the monitoring of individual reports over 2012 are presented.

## Number of reports

In 2012 the number of reports increased with 20% compared to the reports in 2011. In 2011 Lareb received 1103 reports. In 2012 there were 1387 reports which contained a total of 2260 AEFI. The higher numbers of reports were especially due to an increase of 4 year old children after booster DPT-Polio and girls vaccinated with the HPV vaccine. According to international CIOMS criteria 113 of the 1387 reports were assessed as serious reports, and included three cases of children who died.

## Type of adverse events

The type of reported AEFI is in line with past years. No signals were found for alarming, special or unknown AEFI. The majority of the reports represent well-known AEFI such as fever, crying and injection site reactions. In March 2011 a new pneumococcal vaccine (Synflorix®) was introduced. Since August 2011 all children are vaccinated with the DTP-Polio-Hib-hepatitis B vaccine Infanrix hexa®. Formerly, this vaccine was administered to children with a high risk to become infected with Hepatitis B virus. The change of the Childhood Immunization Programme did not show any change in the pattern of AEFIs.

The most reported association and still remarkable is the already known adverse event 'extensive limb swelling' which occurs in 4 year old children after the administration of the fifth DPT-Polio vaccine (Infanrix-IPV®). Currently RIVM and Lareb are investigating the

immunological basis of this specific adverse event. An additional analysis was done to examine a specific batch of DPT-Polio administered to 4 year old children: Infanrix-IPV®. As a precaution this batch was withdrawn from the market. The analysis showed that the pattern did not deviate from the AEFI reported after vaccination with one of the other batches of Infanrix-IPV®. Another analysis was done following an increase in reports of (long-lasting) fatigue after vaccination with human papilloma virus vaccine (Cervarix®). Based on this analysis, we cannot conclude whether there is a possible association with the human papilloma virus vaccine and long-lasting fatigue, however an association cannot be refuted.

## Underreporting

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

## Familiarity of reporters with Lareb

In 2010 all health care professionals involved in the Netherlands Childhood Immunization Programme were informed about the new responsibility of Lareb for safety surveillance of AEFI. The report of 2011 showed that health care professionals are familiar with Lareb. For sufficient safety surveillance of AEFI it is also important to involve patients and parents. Next to informing health care professionals about the new responsibility of Lareb for safety surveillance of AEFI, Lareb started in 2011 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 or occasionally -in case of the human papilloma virus vaccine- the vaccinated girls themselves: 782 (56%). Health care professionals reported 605 cases. Most of them were health care professionals working at community health services (90%). Other reporting health care professionals were pediatricians and general practitioners (10%).





# 1. Inleiding

Vaccins worden aangeboden aan grote groepen gezonde personen. Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) biedt aan alle kinderen in Nederland vaccinaties 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 daarnaast drie inentingingen vanaf het jaar dat ze dertien worden (HPV). Jaarlijks worden in het RVP ruim 2 miljoen vaccins toegediend.

## Veiligheidsbewaking

Ieder geneesmiddel, dus ook een vaccin, kan bijwerkingen veroorzaken. Na vaccinatie kunnen naast het gewenste effect - het opwekken van een goede 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 sinds 1 januari 2011 in handen van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

## Melden

Zowel zorgverleners als (ouders van) gevaccineerde kinderen kunnen bijwerkingen na een vaccinatie melden. Dit kan digitaal via een meldformulier op de website van Lareb. In 2012 is dit formulier aangepast, zodat het nog makkelijker is om een melding te doen. 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 nagevraagd.

## RVP in 2012

Het RVP is in 2012 niet gewijzigd. In 2011 werden twee wijzigingen doorgevoerd in het RVP: kinderen geboren vanaf 1 maart 2011 krijgen het 10-valente pneumokokkenvaccin Synflorix®

(GSK) toegediend. Dit vaccin verving het vorige 7-valente vaccin Prevenar®. De tweede wijziging is dat alle zuigelingen geboren op of na 1 augustus 2011 gevaccineerd worden tegen hepatitis B met het vaccin Infanrix hexa®. Eerder werden alleen kinderen met verhoogd risico op hepatitis B hiervoor gevaccineerd. Kinderen die vóór deze data zijn geboren en gestart zijn met Prevenar® en/of Pediacel® maken hun vaccinatieserie hiermee af. Daarom zijn er dus nog kinderen die in 2012 bij hun vierde prikmoment DKTP-Hib-(HepB) en pneumokokkenvaccinaties de vaccins Prevenar® en Pediacel® kregen.

## Definities

- Bijwerking: één ongewenste medische gebeurtenis waarvan wordt vermoed dat er een relatie bestaat met het vaccin.
- AEFI (adverse event following immunization): een gebeurtenis na vaccinatie, waarvan de relatie met de vaccinatie nog niet bepaald is.
- Melding: 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: 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. Als laatste is er een criterium 'anders', waarbij het voor de melder mogelijk is om op basis van (medisch) inzicht bijwerkingen als ernstig te beschouwen [1].

## 2. Meldingen

Lareb ontving in 2012 in totaal 1418 meldingen van bijwerkingen na vaccinatie met een RVP- vaccin van (ouders van) gevaccineerden en zorgverleners. Een aantal meldingen werd zowel door een ouder als door een of meer zorgverleners gerapporteerd. Deze dubbele meldingen worden beschouwd als één melding. Dit rapport doet daardoor verslag over 1387 unieke meldingen bij 1363 kinderen.

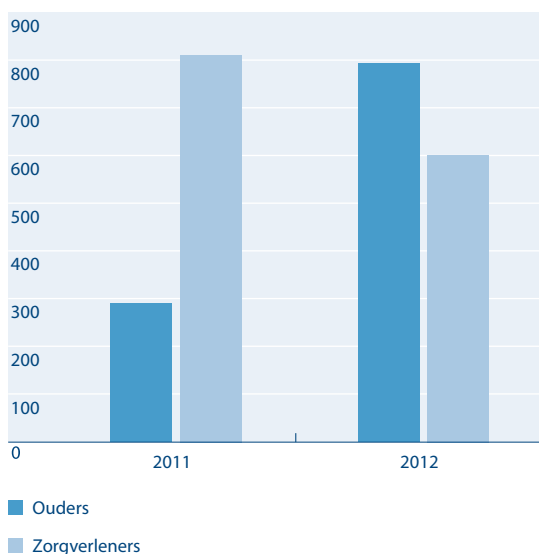
### Meeste meldingen door ouders

In 2012 deden (ouders van) gevaccineerden de meeste meldingen, zie tabel 1. Van de zorgverleners kwam 90% van de meldingen van artsen en verpleegkundigen op de consultatiebureaus of JGZ-organisaties, dus de uitvoerders van het RVP. De overige meldende zorgverleners (10%) waren vooral huisartsen en medisch specialisten.

Tabel 1. Melders 2012

	Alle meldingen	Ernstige meldingen
Ouders/gevaccineerden	782 (56%)	51 (45%)
Zorgverleners	605 (44%)	62 (55%)
Totaal	1387	113

Figuur 1: Aantal meldingen van ouders/ gevaccineerden en zorgverleners in 2011 en 2012



In 2012 ontving Lareb ruim 20% meer meldingen dan in 2011. De toename zit vooral in het aantal meldingen door ouders. Bij de zorgverleners zijn er wat minder meldingen ten opzichte van 2011. Figuur 1 laat deze veranderingen in herkomst van de meldingen zien.

### Aard van de meldingen

Van de meldingen waren er 113 (8%) ernstig. Het percentage ernstige meldingen van zorgverleners (10%) ligt hoger dan bij de ouders/ gevaccineerden (6%). Er waren drie meldingen van overlijden. Een beschrijving van de ernstige meldingen staat in hoofdstuk 4, een volledig overzicht vindt u in bijlage 4.

### Meerdere vaccins per prikmoment

Het RVP-schema kent zes vaccinatiemomenten waarop twee vaccins tegelijkertijd worden gegeven. Omdat het RVP voor zuigelingen op twee momenten in de loop van het vorige jaar (2011) is gewijzigd zijn er verschillende combinaties van DKTP-Hib-(HepB)- en pneumokokken vaccins toegediend. Tabel 2 laat deze wijziging zien in de variatie van de aantallen meldingen per combinatie. Na de wijziging eind 2011 zijn alle zuigelingen gestart met de combinatie Infanrix hexa® - Synflorix®. Logischerwijs is het aantal meldingen op deze combinatie van vaccins dan ook toegenomen ten opzichte van 2011. Tegelijkertijd is om dezelfde reden het aantal meldingen op de combinaties die daarvoor werden gegeven - Prevenar® - Pediacel® of Pediacel® - Synflorix® - in 2012 juist afgenomen. Het aantal meldingen na HPV-vaccinatie is verdubbeld. Deels betrof dit meldingen van vaccinaties uit eerdere jaren. 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)**

Vaccin	Totaal 2011	Totaal 2012	Leeftijd waarop vaccinaties zijn gegeven											
			2m	3m	4m	11m	14m	4j	9j	12/13j				
Infanrix hexa® + Synflorix®	77	<b>500</b>	225	142	89	44								
Pediacel®+ Prevenar®	249	<b>21</b>	4		4	13								
Pediacel® + Synflorix®	138	<b>40</b>	2	4	6	28								
Infanrix hexa® + Prevenar®	37	<b>6</b>		1		5								
Pediacel®	20	<b>7</b>			2	5								
Infanrix hexa®	13	<b>30</b>	14	5	6	5								
Synflorix®	8	<b>10</b>	5	2	3									
Prevenar®	12													
MMRvaxPro® + NeisVac-C®	82	<b>93</b>						93						
MMRvaxPro®	48	<b>45</b>				3	41		1					
NeisVac-C®	4	<b>4</b>					4							
Infanrix-IPV®	280	<b>423</b>							423					
DTP-NVI	10	<b>9</b>								9				
MMRvaxPro® + DTP-NVI	39	<b>42</b>								42				
Cervarix®	51	<b>104</b>									49	25	30	
Vaccins buiten schema of vaccinatiemoment onbekend	35	<b>53</b>												
<b>Totaal</b>	<b>1103</b>	<b>1387</b>	<b>250</b>	<b>154</b>	<b>110</b>	<b>103</b>	<b>138</b>	<b>423</b>	<b>52</b>	<b>49</b>	<b>25</b>	<b>30</b>		

### Moment van vaccinatie

Dit rapport doet verslag van alle meldingen van bijwerkingen van RVP-vaccinaties die Lareb in 2012 ontving. Echter, het moment van toediening van het vaccin viel niet bij alle meldingen in 2012. In totaal zijn er 150 meldingen waarbij de vaccinatie voor 2012 plaatsvond. Deze meldingen zijn ook opgenomen in tabel 2.

Bij 119 meldingen was het vaccinatiemoment in 2011, voornamelijk in het laatste kwartaal. Bij zestien en zes meldingen was het vaccinatiemoment respectievelijk in 2009 en 2010. Bij veruit de meeste van deze meldingen ging het om de HPV-vaccinatie (respectievelijk vijftien en drie meldingen). Bij de overige negen meldingen was het vaccinatiemoment in de jaren voor 2009. Van alle meldingen hadden er 53 betrekking op vaccinaties die buiten het reguliere vaccinatie-

schema vallen of waarvan het vaccinatiemoment onduidelijk is. In 25 gevallen gaat het om een afwijking van het huidige schema, in verband met vakantie, migratie, op verzoek van ouders, of om andere redenen. In zes gevallen betrof het een melding na vaccinaties die een aantal jaar geleden gegeven zijn in een voormalig RVP-schema. In acht meldingen was niet het juiste vaccin gegeven. Bij de overige veertien 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 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. Deze medische terminologie classificeert vermoedelijke 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) [1]. Waar dat van toepassing is, volgt Lareb ook de criteria van de Brighton Collaboration bij het coderen [2].

### 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.

#### 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?

Lareb medewerkers die deskundig zijn in het beoordelen van meldingen van bijwerkingen van vaccins, beoordelen de meldingen. Meldingen die voldoen aan één of meerdere criteria voor een ernstige melding worden door een arts gecontroleerd. Bij sommige meldingen is 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 bijwerkingen die in 2012 zijn gemeld en beoordeeld. Per melding kunnen er meerdere bijwerkingen gerapporteerd zijn. Een compleet beeld van alle gemelde bijwerkingen vindt u in bijlage 2. Onderstaande tabel geeft de top 15 van alle 2260 gemelde bijwerkingen weer, ongeacht vaccin en leeftijd.

**Tabel 3. Top 15 bijwerkingen**

Bijwerking (PT)	Aantal
1. Koorts < 40,5 °C	435
2. Ontsteking op de injectieplaats	247
3. Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde arm	163
4. Huilen	145
5. Rash (gegeneraliseerd)	65
6. Malaise	62
7. Braken	55
8. Hoofdpijn	47
9. Flauwvallen (syncope)	44
9. Hypotone-hyporesponsieve episode	44
10. Huidverkleuring	40
11. Hoge koorts ≥ 40,5 °C	39
12. Pijn op de injectieplaats	37
12. Vermoeidheid	37
13. Urticaria	31
14. Presyncope	30
15. Koortsstuip	26

### 4.1 Bijwerkingen per vaccinatiemoment

Het Rijksvaccinatieprogramma begint als een kind twee maanden oud is (zie bijlage 1).

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 - 585 (26%) - zijn gemeld na de DKTP-vaccinatie bij vierjarigen, gevolgd door bijwerkingen gemeld na de eerste vaccinatie bij de leeftijd van twee maanden: 406 (18%).

Om een overzichtelijke 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.

### 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. Deze criteria zijn formeel van karakter. Zo wordt bijvoorbeeld een bijwerking 'ernstig' genoemd als een kind hiervoor wordt opgenomen, ook als dit bijvoorbeeld ter observatie is en de bijwerking mee blijkt te vallen. Omgekeerd kunnen bijwerkingen als ernstig worden ervaren die niet voldoen aan de formele CIOMS-criteria.

Vanwege de internationale afspraken houden we ons aan de CIOMS-criteria in onze rapportage, maar beseffen dat ouders en behandelaars als 'niet ernstig' bestempelde bijwerkingen wel degelijk als ernstig en ingrijpend kunnen ervaren.

### Verschillende vormen van ernst

In totaal werden 113 meldingen met 203 bijwerkingen als 'ernstig' beschouwd volgens de CIOMS criteria. Een volledig overzicht van alle ernstige meldingen inclusief de causaliteit staat in bijlage 4.

Tabel 5 laat een verdeling zien van de aantallen ernstige meldingen per CIOMS criterium. Per melding kunnen meerdere criteria voor ernst zijn aangegeven. Bij vijf ernstige meldingen waren er twee criteria voor ernst.

Tabel 4. Groepen van de gemelde bijwerkingen per vaccinatiemoment

Groep	Totaal 2012	2m	3m	4m	11m	BMRO	14 m	4jr	9jr	12-13 jr			Anders*
A. Overlijden	3			1					1				1
B. Reacties op de injectieplaats	555	45	32	27	37		8	361	17	4	3	3	18
C. Afwijkende lichaamstemperatuur	501	100	80	43	46	2	64	103	19	7	5	9	23
D. Infecties	95	13	5	12	12		27	5	3	5	2	3	8
E. Malaise en vermoeidheid	160	41	21	12	6		10	14	4	23	7	13	9
F. Allergische reacties	13	1	1	1			3	4			2	1	0
G. Aandoeningen van het immuunsysteem	7	1					6						0
H. Huilen	157	58	45	20	11		10	12					1
I. Hematologische aandoeningen	2							1					1
J. Maag-darmklachten	165	28	26	15	12		14	23	10	14	10	5	8
K. Luchtwegklachten	21	4	3	4	4	1	2	2	1				0
L. Hart-vaatklachten	4	2		1					1				0
M. Spier- gewrichtsklachten	26	6	1	1			4	3	1	2	1	5	2
N. Huidverschijnselen	180	25	16	14	17	3	57	20	12	7	1	1	7
O. Verkleurde benen	40	10	13	11	2		1	1		2			0
P. Hoofdpijn/duizeligheid	61		1	1				4	13	15	10	14	3
Q. Wegrakingen	144	54	16	7	6		6	25	11	8	5	4	2
R. Stuipachtige aanvallen	54	9	4	12	5		23					1	0
S. Overige aandoeningen zenuwstelsel	38	6	2	1	1		7	3	6	5	2	1	4
T. Overig	34	3	1	2	1		4	4	1	3	1	2	12
Totaal	2260	406	267	185	160	6	246	585	100	95	49	62	99

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

#### Samenvatting ernstige meldingen

In 2012 zijn drie meldingen binnengekomen van overlijden na vaccinatie.

Een volledig gevaccineerd achtjarig kind overleed aan de gevolgen van een pneumonie veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b, ondanks dat bij dit kind anti-Hib antistoffen zijn aangetoond.

Het is daarom onduidelijk of hier sprake is van vaccinfalen. Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

Een negenjarig kind kreeg op de vijfde dag na MMRVaxPro® en DTP-NVI® een intracranieële bloeding. Het kind overleed waarschijnlijk ten gevolge hiervan. Er werd geen obductie verricht.

De testresultaten van het laboratoriumonderzoek en de CT-scan gaven geen uitsluitsel over de oorzaak

van deze bloeding. Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

In de derde melding werd een overlijden gemeld na de derde *Infanrix hexa*® en *Synflorix*® bij een zuigeling van vier maanden. Het kind lag op de

Tabel 5. Aantal meldingen per CIOMS-criterium voor ernst

Criteria ernst CIOMS	Aantal meldingen
Overlijden	3
Levensbedreigende gebeurtenis	5
Ziekenhuisopname	94
Blijvende beperking	4
Anders	12

dag van vaccinatie op de buik te slapen toen het overleed. De oorzaak van overlijden is niet bekend en met de huidige informatie lijkt het hier waarschijnlijk om wiegendood te gaan. Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

Bij vijf kinderen was sprake van een levensbedreigende gebeurtenis. Vier van deze kinderen kregen een apneu-aanval en een kind had een laryngospasme. Drie kinderen met een apneu-aanval waren prematuur geboren en lagen nog in het ziekenhuis ten tijde van de eerste vaccinaties. Het vierde kind werd na de gebeurtenis opgenomen in het ziekenhuis.

Bij 94 kinderen was sprake van een ziekenhuisopname voor observatie en diagnostiek of voor een medisch noodzakelijke behandeling. Bij drie van deze kinderen werd ook aangegeven dat de bijwerkingen ten tijde van de melding niet hersteld waren en hadden geleid tot ernstige lichamelijke beperkingen. Bij een ander kind werd naast de ziekenhuisopname de melding ook door de melder als ernstig beschouwd.

Bij veel kinderen was koorts of een koortsstuip al dan niet in combinatie met gastro-intestinale klachten, injectieplaatsontsteking of andere ontsteking of infectie de reden van ziekenhuisopname. Een andere veelvoorkomende reden voor opname was wegrakingen en convulsies zonder koorts.

Bij een melding was sprake van blijvende beperking na vaccinatie met het HPV-vaccin. Dit meisje had drie jaar na vaccinatie nog klachten van vermoeidheid, flauwvallen en hoofdpijn.

Bij elf meldingen gaf de melder aan dat de melding als ernstig beschouwd moet worden. In zes van deze meldingen was sprake van een wegraking: syncope, apparent life threatening event of hypotone hyporesponsive episode (collaps).

Bij de andere meldingen waren idiopathische thrombocytopenische purpura, vermoeidheid (2), hypertonie/koorts en hyperpyrexie (koorts  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) bijwerkingen die ertoe leidden dat de melding als ernstig gerapporteerd werd.

#### 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 overige ernstige meldingen uitgebreider besproken. De meldingen uit groep A (overlijden) zijn in de vorige paragraaf besproken.

##### B. Reactie op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats komen regelmatig voor na vaccinatie. In totaal werden 555 reacties op de injectieplaats gemeld. Deze lokale reacties zijn vrijwel altijd ontstekingsreacties die op de prikplaats ontstaan. Ze worden gekenmerkt door de klassieke verschijnselen van ontsteking: zwelling, roodheid, pijn, warmte, verminderd gebruik van geïnjecteerde ledematen, of combinaties hiervan. Andere gemelde verschijnselen: arm 'stijf', spierpijn in de arm, of vluchtige roodheid rond de injectieplaats. De gemelde injectieplaatsreacties zijn bijna altijd zeker een gevolg van de toegediende entstoffen en niet zozeer van de injectie zelf.

Bij meer dan de helft van de meldingen in deze groep, 361, ging het om een bijwerking na de DKTP-prik bij vierjarigen. Daarvan was bij 154 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 [3]. 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.

Negen maal werd na vaccinatie met DKTP-Hib(-HepB) of pneumokokken een abces op de injectieplaats gemeld. Bij vier kinderen (na vaccinatiemomenten van 2, 3, 4 en 11 maanden) leidde een abces na vaccinatie met Infanrix hexa<sup>®</sup> of Pediacel<sup>®</sup> tot een ziekenhuisopname. Al deze kinderen werden behandeld met antibiotica en het abces werd ontlast. Bij drie kinderen werd in de kweek een pathogeen gevonden: tweemaal betrof

het een *Staphylococcus aureus* en eenmaal een *Streptococcus haemolyticus* groep A.

### C. Afwijkende lichaamstemperatuur

Koorts is een bekende en veel voorkomende bijwerking na vaccinatie: 474 maal werd koorts of hyperpyrexie (hoge koorts  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) gemeld. De kinderen die door de koorts een koortsstuip kregen, staan beschreven in groep R. Bij 435 kinderen was sprake van koorts tot en met  $40,4^{\circ}\text{C}$ . Bij 39 kinderen was er sprake van hoge koorts,  $40,5^{\circ}\text{C}$  of hoger. Bij achttien kinderen was dit na een DKTP-Hib-(HepB) en pneumokokken vaccinatie en in vijftien gevallen na de eerste BMR en MenC vaccinatie. De overige meldingen van hoge koorts waren na vaccinatie met DKTP bij vierjarigen (3), BMR en DTP bij negenjarigen (1), en HPV- vaccinatie (2). 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. In elf gevallen was specifiek koorts of hoge koorts reden voor een ziekenhuisopname. Bij acht jonge zuigelingen was dit na de eerste DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties. Een andere zuigeling werd na de vierde vaccinatie met deze combinatie vaccins opgenomen nadat de koorts opgelopen was tot  $41,8^{\circ}\text{C}$ . Bij een aantal van deze zuigelingen werd gedacht aan een (virale) infectie. Bij een kind, dat voor de vaccinatie al temperatuurverhoging vertoonde, werd tijdens opname een infectie met een parechovirus gevonden. Een kind kreeg tien dagen na de BMR en MenC vaccinaties koorts en was daarbij apathisch. Tenslotte was er een ziekenhuisopname van een meisje dat drie maanden na vaccinatie met het HPV-vaccin onverklaarde koorts kreeg die wekenlang aanhield; daarbij had zij ook vermoeidheidsklachten. Een andere ernstige melding betrof een kind waarbij koorts werd gemeten een dag na de eerste BMR- en MenC- vaccinaties. Dit kind raakte hypertoon, mogelijk was dit het gevolg van een post-ictale toestand van een niet waargenomen convulsie. Het kind werd voor een aantal uur geobserveerd in het ziekenhuis.

### D. Infecties

Bij 91 meldingen werd een infectieus beeld gemeld, anders dan een lokale reactie. In elf gevallen hiervan was sprake van ziekenhuisopname. Hierbij ging het soms om ernstige bacteriële infecties waarvoor het betreffende kind behandeld moest worden met antibiotica. Bij een melding was sprake van een bacteriële meningitis, waarbij na bloed- en liquorweek de pathogeen *Streptococcus pneumoniae* serotype 7F werd geïdentificeerd. Bij twee kinderen was sprake van een bovenste luchtweginfectie, waarvan bij één een infectie met het RS-virus. Bij twee meldingen was sprake van een niet verder gespecificeerde (bacteriële) infectie. Bij deze kinderen werd geen pathogeen gevonden. Twee kinderen werden verdacht van het doormaken van een infectieziekte waartegen gevaccineerd wordt: bof en kinkhoest. Zij werden hiervoor opgenomen. Deze kinderen waren nog niet volledig gevaccineerd, waardoor nog geen bescherming kon worden verwacht. Verder zijn kinderen opgenomen met: myositis (1), bacteriële artritis (1) en bacteriële lymphadenitis (1). Een kind kreeg in de weken na BMR en MenC vaccinatie drie infecties en werd hiervoor twee keer opgenomen: otitis media, rhinitis en gastro-enteritis. Reden voor de eerste opname was een koortsstuip (zie groep R). Bij deze meldingen van infectieziekten is waarschijnlijk sprake van een toevallige samenloop van omstandigheden en heeft de vaccinatie niet in belangrijke mate aan de infectieklachten bijgedragen. De causaliteit werd bij deze meldingen als onwaarschijnlijk beoordeeld.

### E. Malaise en vermoeidheid

Kinderen kunnen zich door een vaccinatie even wat minder lekker voelen. In 151 meldingen werden 160 malaise- en/of vermoeidheidsklachten gemeld. Bij 113 reacties ging dit om klachten na vaccinaties met de D(K)TP-, pneumokokken-, meningokokken- en BMR- vaccins. Bij 47 reacties ging het om reacties na een HPV-vaccinatie. Bij deze laatste groep meldingen ging het vaak om langer durende algemene klachten van voornamelijk vermoeidheid.



Deze meldingen worden verder besproken in paragraaf 4.4 'Nader onderzoek van gemelde bijwerkingen'.

#### **F. Allergische reacties**

Allergische reacties na vaccinatie komen zelden voor. Er waren dertien meldingen waarbij op grond van gemelde verschijnselen een allergische reactie mogelijk zou kunnen zijn, met drie meldingen van angio-oedeem zonder obstructie van de luchtwegen. Bij andere meldingen was sprake van de reacties zwelling aan gelaat of van de lippen of om het oog (6) of oedeem op andere plaatsen van het lichaam (3). Bij een laatste melding werd een overgevoeligheidsreactie gemeld na de DKTP bij een vierjarige. Er waren geen meldingen van anafylactische reacties, shock of acute benauwdheid.

#### **G. Aandoeningen van het immuunsysteem**

Bij zeven meldingen waren er klachten die mogelijk zijn te verklaren uit ongewenste immuunreacties. Bij drie meldingen werd een idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) vastgesteld. Het hierbij optredende tekort aan bloedplaatjes uitte zich meestal door puntbloedingen in de huid of slijmvliezen. ITP komt bij jonge kinderen geregeld voor, een tot vier weken na het doormaken van een virusinfectie [4]. ITP komt meer dan gemiddeld voor enige weken na de eerste BMR-vaccinatie. Het is dan ook een zeldzame maar bekende bijwerking van dit vaccin. Een kind werd opgenomen voor ITP. Bij een ander kind werd als criterium voor ernst 'anders' aangegeven. Ondanks de lage waarde van de bloedplaatjes was kennelijk nog niet besloten tot ziekenhuisopname.

Bij twee meldingen van ITP werd een verband mogelijk geacht met vaccinatie. Bij de andere was het, gezien een relatief korte latentietijd van zes dagen, onwaarschijnlijk dat het vaccin had bijgedragen aan het ontstaan van de reactie. Eenmaal werd cutane vasculitis gemeld, waar een zuigeling na twee vaccinatiemomenten dezelfde reactie vertoonde. Een verband met vaccinatie werd

mogelijk geacht. Verder werd artritis gemeld (twee meldingen, waarvan een ziekenhuisopname). Een kind werd opgenomen in het ziekenhuis met de ziekte van Kawasaki. De causaliteit werd bij deze twee meldingen als onwaarschijnlijk beoordeeld.

#### **H. Huilen**

Huilen is een bekende en vaak gemelde bijwerking. Er waren 157 meldingen, 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 pneumokokken vaccinatie. In veel gevallen huilde het kind langer of anders dan de ouders van hen gewend waren, of was het kind ontroostbaar (69). In sommige gevallen was sprake van 'persistent crying' (30), waarbij het huilen hoog van toon is en langer duurt dan drie uur onafgebroken. Ook voor de ouders is dit een zeer onaangename ervaring.

#### **I. Hematologische bijwerkingen**

Er waren twee meldingen van een hematologische reactie. Een kind kreeg een bloedneus na vaccinatie met het DKTP-vaccin voor vierjarigen. Dit kind had in de recente medische voorgeschiedenis een behandeling ondergaan met chemotherapie voor een proliferatieve aandoening. Ten tijde van de vaccinatie waren de bloedparameters onbekend. Een verband met vaccinatie werd beoordeeld als onwaarschijnlijk. In de andere melding werd bloedarmoede op basis van ijzertekort gemeld. Dit werd vastgesteld een dag na vaccinatie met BMR vaccin. Een relatie met de vaccinatie werd onwaarschijnlijk geacht.

#### **J. Maag-darm klachten**

In 147 meldingen werden totaal 165 reacties gemeld van maag-darmklachten. Hierbij gaat het voornamelijk om braken (55), diarree (23) en misselijkheid (20), buikpijn (15) en verminderde eetlust (10). Bij zes kinderen was vooral braken en of verminderde vochtinname, al dan niet in combinatie met koorts, een indicatie voor ziekenhuisopname. In enkele gevallen kregen de kinderen parenteraal

vocht toegediend tijdens de opname. Bij afwezigheid van andere mogelijke oorzaken, is bij de meeste gemelde maag-darm klachten de causaliteit als mogelijk of waarschijnlijk beoordeeld.

#### **K. Luchtwegklachten**

Lareb ontving 21 meldingen van luchtwegklachten waaronder hoesten (9) en benauwdheid (4).

Een nog niet volledig gevaccineerde zuigeling van vier maanden werd opgenomen in verband met hoestbuien en werd verdacht van kinkhoest. Bij een ander kind was sprake van een levensbedreigende gebeurtenis waarschijnlijk als gevolg van een laryngospasme. Dit gebeurde vier dagen na vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccin. Bij deze twee meldingen werd een verband onwaarschijnlijk geacht. Een jonge zuigeling werd opgenomen met een niet nader bepaalde luchtwegaandoening. Een verband met vaccinatie werd bij deze melding als mogelijk beoordeeld.

#### **L. Hart-vaat verschijnselen**

Bij twee meldingen werd een intracranieële bloeding gemeld. Eén na BMR- en DTP-vaccinatie bij een achtjarige (zie ook 4.2) en een andere na vaccinatie van een vijf maanden oude zuigeling (zie ook groep Q). Een verband met vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld. Bij twee andere meldingen werd tachycardie gemeld na eerste vaccinatie met het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin. Deze twee kinderen zijn beide opgenomen met een andere indicatie (hoge koorts en een wegraking/HHE), maar tijdens de ziekenhuisopname bleek de hartslag verhoogd. Bij het kind met de koorts kon de tachycardie niet alleen worden verklaard door de temperatuursverhoging. Een relatie met vaccinatie werd in beide gevallen als waarschijnlijk beoordeeld.

#### **M. Spier- en gewrichtsklachten**

Spier- en gewrichtsklachten werden 26 keer gemeld. Bij de meeste meldingen ging het om pijn of een stijf gevoel. Een aantal malen werd verandering

in de spierspanning gemeld. 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 176 meldingen met in totaal 180 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 102 gevallen een vorm van rash gemeld. Daarnaast waren er meldingen van urticaria (32), (verergering van) eczeem (13) en roodheid van de huid (7).

Twee jonge zuigelingen werden opgenomen nadat ze respectievelijk twee en drie dagen na vaccinatie blauwe plekken kregen. Een kind kreeg petechiën, voornamelijk op de benen, en het andere kind had over het gehele lichaam purpura. Bij beide kinderen werd geen oorzaak gevonden en een relatie met de vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld. Een kind kreeg een aantal dagen na vaccinatie een eerste episode met eczeem. Dit kind werd opgenomen, omdat door krabben de huid beschadigd was geraakt. Dit kind is behandeld met antibiotica en corticosteroiden. Twee andere kinderen kregen urticaria en 'acuut hemorragisch oedeem van de kinderleeftijd' na respectievelijk de tweede en vierde vaccinatie met DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin. Zij werden hiervoor opgenomen. Bij beide kinderen trad spontaan herstel op.

#### **O. Verkleurde benen**

Een bijzondere, maar bekende bijwerking na vaccinatie, bestaat uit verkleurde benen (of armen): 40 meldingen, vooral bij jonge zuigelingen. Hierbij kan enkele uren na de vaccinaties in één of beide benen een diffuse rood-paarse zwelling van de huid optreden die warm aanvoelt, of een wit-blauwpaarse verkleuring die koud aanvoelt. Dergelijke verschijnselen zijn bekend uit de literatuur en worden geregeld gemeld [5]. 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. Verkleurde benen zijn na de vaccinatiemomenten bij zuigelingen met twee, drie, vier en elf maanden respectievelijk tien, dertien, elf en twee maal gemeld.

Bij de meeste meldingen uit deze groep werd een verband met vaccinatie waarschijnlijk geacht. Een kind kreeg tien dagen na de tweede vaccinatie met DKTP-Hib-HepB- en pneumokkenvaccin een rood/blauw verkleurd been en werd hiervoor opgenomen in het ziekenhuis. Bij dit kind leek er, gezien het atypische tijdsbeloop, juist geen relatie te zijn met de vaccinatie, maar andere oorzaken waren op het moment van melden ook niet bekend.

#### **P. Hoofdpijn, duizeligheid**

Er waren 56 meldingen met 61 reacties van hoofdpijn (47) en duizeligheid (6). Verder werden voornamelijk migraine (8, waarvan 1 met aura) gemeld. Bij drie meisjes werd na HPV-vaccinatie migraine gemeld, in combinatie met andere klachten. Zij werden opgenomen in het ziekenhuis. Een verband met vaccinatie is als onwaarschijnlijk beoordeeld.

#### **Q. Wegrakingen**

Vasovagale reacties komen voor na vaccinatie. Er waren 143 meldingen van in totaal 144 (bijna) wegrakingen (één kind had twee wegrakingen na dezelfde vaccinatie). Flauwvallen of bijna flauwvallen meestal direct volgend op de prik werd het meest gemeld na de DKTP-vaccinatie voor vierjarigen (25). Deze flauwvalreactie, die vaker voorkomt bij oudere kinderen, is ook met enige regelmaat gemeld na vaccinatie van jonge zuigelingen van twee maanden (9). Bij voornamelijk jonge zuigelingen kunnen wegrakingen langere tijd na vaccinatie optreden, ook wel hypotone hyporesponsieve episodes (HHE) of collaps genoemd. Hierbij worden kinderen

enkele uren na vaccinatie plots wit, slap en verliezen soms het bewustzijn. De meeste kinderen komen na een aantal minuten bij. De prognose is goed. HHE is in totaal 44 keer gemeld, na de eerste tot en met de vijfde DKTP(-Hib-HepB) en pneumokkenvaccinaties: respectievelijk 25, 10, 4, 1 en 1 keer. Na de eerste BMR- en MenC-vaccinatie werd dit drie keer gemeld.

Vier keer werd een levensbedreigende gebeurtenis gemeld. Drie premature zuigelingen (26, 28 en 29 weken) kregen een apneu-aanval na de eerste vaccinatie. Deze zuigelingen lagen nog in het ziekenhuis ten tijde van de vaccinatie. Eén van deze kinderen werd verdacht van een coïncidentele infectie, die is behandeld met antibiotica. De twee andere zuigelingen (waarvan er een apneu-aanvallen had in de medische voorgeschiedenis) werden wegens hun saturatiedaling behandeld met zuurstof. Een andere, niet premature zuigeling met een genetische afwijking, kreeg achttien uur na vaccinatie een apneu-aanval met hartstilstand. In het ziekenhuis werd een infectie met het RS-virus vastgesteld.

Daarnaast werden 25 kinderen opgenomen in het ziekenhuis na een wegraking. Hierbij ging het voornamelijk om (jonge) zuigelingen na de eerste vaccinaties. De indicaties voor opname waren Apparent Life Threatening Event (ALTE) (8), HHE (7), apneuaanval (2), flauwvallen (5), breath holding spell (1) en vasovagale reactie (2). Bij een aantal kinderen werd de wegraking mogelijk ten dele door iets anders veroorzaakt: een kind kreeg nadat het gebraakt had op basis van aspiratie een ALTE. Een andere jonge zuigeling met in de voorgeschiedenis tracheomalacie kreeg een obstructie van de luchtpijp waarschijnlijk geluxeed door voeding. Dit kind werd cyanotisch, raakte buiten bewustzijn en de klinische diagnose ALTE werd gesteld. Een ander kind kreeg de dag na vaccinatie na het voeden een vasovagale collaps (presyncope). Na het incident maakte het kind geluiden alsof het ging braken. Deze wegraking werd vermoedelijk uitgelokt door een aandoening in het maagdarmsstelsel (reflux). Een ander kind met

een ALTE bleek na onderzoek in het ziekenhuis een intracraniale bloeding en ribfractuur te hebben. Drie meisjes kregen na vaccinatie met het HPV-vaccin last van flauwvallen, in combinatie met andere klachten zoals hoofdpijn, buikpijn en/of vermoeidheid. Twee van hen werden hiervoor opgenomen in het ziekenhuis. Bij het derde meisje werd aangegeven dat de klachten haar dusdanig beperkten in haar ontwikkeling, dat ze als handicap werden aangemerkt. Gezien de lange tijd tussen vaccinatie en het begin van de klachten werd een verband met de vaccinatie als onwaarschijnlijk beoordeeld.

Vijf meldingen kwamen binnen met het criterium ernst 'anders'. Hierbij ging het om een HHE (2, waarvan een na BMR en MenC met veertien maanden) en om een flauwvalreactie (2) binnen een aantal minuten na vaccinatie. Een kind kreeg de ochtend na DTP- en BMR- vaccinatie voor negenjarigen last van hoofdpijn en viel flauw. Een verband met vaccinatie werd bij deze meldingen meestal als mogelijk beoordeeld. Deze kinderen zijn niet opgenomen, maar de gebeurtenissen werden wel als (zeer) ernstig ervaren door de melders.

#### **R. Stuipen en verwante reacties**

Er waren vijftig meldingen met in totaal 54 reacties van diverse vormen van (koorts)stuipen en verwante reacties. Kinderen die gevoelig zijn voor koortsstuipen, kunnen deze krijgen na een vaccinatie. Koortsstuipen werden 27 keer gemeld, waarvan er een langer duurde dan een half uur en hierdoor als status epilepticus is beoordeeld. Dertien keer was een koortsstuip reden voor ziekenhuisopname; negen maal na een eerste BMR- en MenC-vaccinatie en vier keer na DKTP-Hib-hepB- en pneumokokkenvaccinaties bij zuigelingen (vier en elf maanden). Het kind met status epilepticus na de eerste BMR- en MenC-vaccinatie werd behandeld met diverse spierverslappers. In het ziekenhuis werd een dubbele longontsteking geconstateerd. De klachten (hoesten en koorts) ontstonden op de vierde dag na vaccinatie, waardoor het meer waarschijnlijk was dat de koorts veroorzaakt werd

door de longontsteking dan door de vaccinaties. Een relatie met de vaccinatie werd als onwaarschijnlijk beoordeeld.

Bij een kind werd na de BMR-vaccinatie vanwege de ernst van de koortsstuip het criterium 'anders' ernstig aangegeven. Bij sommige koortsstuipen was er een atypisch beloop. Deze kinderen kregen binnen een uur een tweede koortsstuip. Bij een aantal kinderen werd tijdens de opname een infectie gevonden. In de meeste gevallen is een oorzakelijk verband als mogelijk beoordeeld. Dat wil zeggen dat de vaccinaties een mogelijke oorzaak voor de koorts waren. De gevoeligheid om bij koorts met een koortsstuip te reageren ligt in de aanleg van het kind.

Convulsie zonder koorts en epilepsie werden vijftien keer gemeld. Bij zes kinderen waren deze aanvallen reden voor een ziekenhuisopname. Bij een kind trad een aantal uur na de eerste DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties een absence op. In de weken die volgden namen de aanvallen in hevigheid en frequentie toe. Na twee maanden is epilepsie gediagnostiseerd. Bij dit meisje kwam in de familie epilepsie voor. Bij twee jonge zuigelingen trad na de eerste en derde vaccinatie met DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties respectievelijk een convulsie en infantiele spasmen (syndroom van West) op. Bij twee kinderen trad na respectievelijk zeven en negen dagen na de eerste BMR- en MenC-vaccinatie een convulsie op. Een kind werd hiervoor direct opgenomen en is behandeld met anti-epileptica, waarna zich geen aanvallen meer hebben voorgedaan. Het andere kind kreeg na de eerste convulsie (geen ziekenhuisopname) na zes weken opnieuw een convulsie, waarna bij opname in het ziekenhuis epilepsie werd gediagnostiseerd. Sinds het gebruik van anti-epileptica is dit kind aanvalsvrij. Een ander kind (met positieve familieanamnese) kreeg twee maanden na vaccinatie met het HPV-vaccin een convulsie. Gedurende opname in het ziekenhuis werden geen afwijkingen gevonden. Dit meisje werd twee jaar behandeld met anti-epileptica en bleef na staken van deze medicatie aanvalsvrij.

Bij kinderen die hiervoor gepredisponeerd zijn, kan een eerste openbaring van epilepsie uitgelokt worden door vaccinatie. De causaliteit tussen (gediagnostiseerde) epilepsie en de gegeven vaccinaties werd als onwaarschijnlijk beoordeeld. Echter een verband met de (eerste) convulsies werd in de meeste gevallen als mogelijk beoordeeld. Bij twaalf kinderen werden myoclonie-achtige aanvallen gemeld en bij één kind tremoren. Een jonge zuigeling met myoclonieën en koorts na de eerste DKTP-Hib-HepB- en pneumokokken-vaccinaties werd opgenomen. Een verband met de vaccinaties is beoordeeld als mogelijk. Vaak denkt men bij myoclonieën aan epileptische aanvallen. Bij de meeste kinderen echter gaat het 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 36 meldingen met 38 mogelijke bijwerkingen van diverse neurologische of neuro-psiachtrische klachten, bijverschijnselen of aandoeningen. Bij drie kinderen was deze aandoening aanleiding voor een ziekenhuisopname. Bij een kind werd na vaccinatie met BMR en MenC mentale retardatie en anemie gemeld, wat op een ongespecificeerd moment heeft geleid tot ziekenhuisopname. Bij twee jonge zuigelingen traden klachten op na de eerste DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties; een kind kreeg een gestoorde motoriek van de linkerarm en nekspieren. De andere zuigeling had een dag voor vaccinatie wat koorts en was verkouden. Na vaccinatie kreeg dit kind een luchtweginfectie, koorts, bolle fontanel en verschijnselen van hersenvliesprikkeling, met een verdenking van een meningitis. Er werden geen pathogenen gevonden die een meningitis bevestigden, maar het kind werd wel uit voorzorg behandeld met antibiotica.

Bij één kind gaven de ouders na de eerste BMR- en MenC-vaccinatie aan dat hun kind totaal veranderde. Dit kind had naast buikklachten

en hoge koorts last van driftbuien (emotionele spanning) en huilen.

Naast deze ernstige meldingen kregen we ook meldingen van febriel delirium (ijlen) (3), dyskinesie (3), loopstoornis (3), verminderd bewustzijn (3), paresthesie (3) en evenwichtsstoornis (2) en een heterogene groep die verder beschreven staat in bijlagen 2 en 3.

### **T. Overige reacties**

Deze heterogene groep bevat 33 meldingen met 35 reacties van onder meer lymfadenopathie (6), bolle fontanel (2) en een enkele melding van lymfadenitis, testiculaire pijn, urine incontinentie, tonsillaire hypertrofie, abnormale leverfunctie test en een ribfractuur. Ook werden enkele oog- en oorklachten gemeld.

Daarnaast vallen in deze groep medicatiefouten (8) en meldingen waaruit blijkt dat het vaccin mogelijk ineffectief (8) is geweest. Bij de laatste groep betrof het een infectie met pertussis (5), hepatitis B (1), parotitis (1) en Haemophilus influenzae type b (1). In sommige gevallen waren kinderen (nog) niet volledig gevaccineerd. Vier pertussis gevallen kwamen voor in één gezin. De moeder van het kind dat besmet raakte met het hepatitis B-virus was drager en had een hoge virale load (zeer besmettelijk). Ondanks de start met actieve en passieve immunisatie op dag van geboorte is het kind geïnfecteerd geraakt. Bij de medicatiefouten werd eenmaal de Hib-component niet opgelost in de Infanrix hexa<sup>®</sup>, waarna verder gevaccineerd werd met volledig Infanrix-hexa<sup>®</sup> en Synflorix<sup>®</sup>. Een kind kreeg bij de vierde vaccinaties Infanrix hexa<sup>®</sup> in plaats van Pediacel<sup>®</sup>. In een andere situatie werd bij een zuigeling van twaalf weken eerst gevaccineerd met MMRvaxPro waarna op dezelfde dag alsnog de bedoelde tweede dosis Infanrix hexa en Synflorix<sup>®</sup> toegediend werden. In twee gevallen kregen vierjarigen eerst Synflorix<sup>®</sup> in plaats van Infanrix-IPV<sup>®</sup>. Drie andere kinderen kregen bij hun eerste vaccinaties tweemaal een DKTP-vaccin: Infanrix-IPV<sup>®</sup> en Infanrix hexa<sup>®</sup> in plaats van Infanrix hexa<sup>®</sup> en Synflorix<sup>®</sup>. De bijwerkingen die zijn gemeld na

toediening van een verkeerd vaccin of combinatie zijn niet afwijkend van de bijwerkingen gemeld na toediening van vaccins volgens vaccinatieschema.

#### **4.4 Nader onderzoek van gemelde bijwerkingen**

In 2012 voerde de vaccinunit van Lareb twee aanvullende analyses uit: één naar aanleiding van een uit voorzorg teruggetrokken batch van het vaccin Infanrix-IPV, en een analyse naar de associatie van langdurige vermoeidheid en de HPV-vaccinatie

##### **Bijwerkingenpatroon Infanrix-IPV®**

Begin oktober 2012 trok fabrikant GlaxoSmithKline een batch terug van het vaccin Infanrix-IPV® dat aan kinderen van bijna vier jaar oud wordt gegeven (de kleuter-DKTP). Deze batch verbleef tijdens de productie in een ruimte waarin later een microbiële besmetting is geconstateerd. Hoewel de testen op deze batch zo'n besmetting niet aantoonde, is de batch niettemin uit voorzorg teruggetrokken. Lareb onderzocht alle meldingen van mogelijke bijwerkingen op de bewuste batch en alle eerder gebruikte batches en vergeleek deze onderling. De bewuste batch onderscheidde zich niet van de eerder gebruikte batches wat betreft de gemelde mogelijke bijwerkingen.

##### **HPV vaccinatie en langdurige vermoeidheid**

In 2012 verdubbelde het aantal meldingen na een HPV-vaccinatie. De meeste meldingen concentreerden zich in de periode na een artikel in de Telegraaf in maart: 46 meldingen in een periode van zes weken. Door de media-aandacht werden gevaccineerde meisjes blijkbaar geattendeerd en gemotiveerd een vermoedelijke bijwerking bij Lareb te melden. Dertig van de meldingen betrof dan ook vaccinaties in voorgaande jaren. Een opvallend deel van de meldingen betrof vermoeidheid, waarvan velen ook langdurig. Dit was een reden voor Lareb om deze meldingen nader te analyseren. Vermoeidheid is een bekende bijwerking van veel vaccinaties en staat ook als zeer vaak voorkomende bijwerking (bij >10% van de personen) in de

productinformatie van Cervarix® vermeld.

Langdurige vermoeidheid wordt niet expliciet vermeld. Uit de spontane rapportage, zowel bij het RIVM als later bij Lareb, waren enkele meldingen van langer durende vermoeidheid bekend.

Op 30 januari 2013 beschikte Lareb in totaal vanaf de start van de HPV-vaccinatie in 2009 in totaal over 53 meldingen van diverse vormen en gradaties van vermoeidheid na een HPV-vaccinatie. Het betrof in totaal 51 meisjes, waarvan 31 met vermoeidheid langer dan zes maanden. Het begin van de klachten was wisselend, variërend van een maand tot twee jaar na de vaccinatie. Sommige meisjes waren hierdoor aanzienlijk belemmerd. Bij veel meisjes is uitvoerig medisch onderzoek gedaan, in de meeste gevallen een oriënterend bloedonderzoek en onderzoek naar met moeheid gepaard gaande infecties. Bij dit aanvullende medisch onderzoek werd meestal geen oorzaak voor de klachten gevonden.

Een pathogenetisch mechanisme waardoor HPV-vaccinaties chronische vermoeidheid kunnen verklaren is niet bekend, maar daarmee niet onmogelijk. Vermoeidheidsklachten op zich zijn na vaccinaties te verwachten. Het is niet uit te sluiten dat deze vermoeidheid door andere factoren over gaat in langdurige vermoeidheid, die op de leeftijd waarop HPV-vaccinaties worden gegeven niet ongewoon is. De diversiteit van de gerapporteerde klachten past niet bij één enkel oorzakelijk mechanisme. Op basis van de individuele meldingen is het niet mogelijk een causale relatie te bevestigen of uit te sluiten.

## 5. Beschouwing en conclusies

In 2012 ontving Lareb 1387 meldingen van mogelijke bijwerkingen van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma. Per melding konden meerdere bijwerkingen worden gemeld. In totaal werden 2260 bijwerkingen gemeld. Van alle de 1387 meldingen zijn er 113 ernstig volgens de daarvoor geldende internationale criteria. De aard van de gemelde bijwerkingen is in lijn met de afgelopen jaren. We concluderen dat er geen signalen voor bijzondere, nieuwe of verontrustende bijwerkingen zijn gevonden.

### Toename meldingen

In 2012 was een toename van het aantal meldingen zichtbaar (20%). Het aantal meldingen van ouders nam enorm toe, van 280 in 2011 naar 782 in 2012. Het grootste deel van de meldingen in 2012 was dan ook van de ouders van gevaccineerde kinderen of HPV-gevaccineerden zelf (56%). De uitvoerders van het RVP meldden ten opzichte van vorig jaar juist wat minder. Eind 2011 en begin 2012 was Lareb actief met een campagne om ouders te informeren over het bestaan van Lareb en om hen te stimuleren bijwerkingen te melden. Via de consultatiebureaus ontvingen ouders informatie over Lareb. Deze campagne lijkt op twee manieren zijn werk te hebben gedaan. Ten eerste zijn de ouders direct benaderd door het uitdelen van de boekenleggers en wisten hierdoor de weg naar Lareb te vinden. En ten tweede lijken de zorgverleners zich meer bewust dat er bij Lareb ook door ouders gemeld kan worden. Mogelijk dat hierdoor een aantal meldingen die in het verleden door zorgverleners werden gedaan, nu direct door de ouders zijn gedaan. In 2012 was het totaal percentage van ernstige meldingen 8%. De zorgverleners meldden in verhouding meer ernstige meldingen (10%) ten opzichte van de ouders (6%). In 2011 was deze verhouding nog gelijk (beide 8%). Relatief gezien is er geen toename van ernstige meldingen ten opzichte van 2011. Zowel de meldingen van zorgverleners als die van ouders of gevaccineerden blijven belangrijk. Bij de zorgverleners is het van belang dat in het bijzonder meer huisartsen en medisch specialisten vermoede bijwerkingen melden. Bij de consultatie van deze professionals is relatief vaker sprake van een ernstige

melding of van een verontrustende bijwerking na vaccinatie. Daarnaast geven meldingen van ouders ons veel directe informatie, waarmee we de kennis over bijwerkingen verder kunnen vergroten.

### Betrouwbare bewaking

Het aantal gemelde bijwerkingen zal, ondanks de toename, nog steeds lager zijn dan het werkelijke aantal bijwerkingen, omdat slechts een deel van de bijwerkingen wordt gemeld. 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. Wij menen dat er een betrouwbare bewaking is van de bijwerkingen zoals die zijn opgetreden bij de vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma.

### Overlijdens

In 2012 overleden drie kinderen na een vaccinatie. Deze meldingen werden nauwkeurig onderzocht en waar mogelijk is alle informatie over het overlijden, zoals ziekenhuisgegevens, opgevraagd en betrokken bij de beoordeling. Een verband met vaccinaties werd in alle drie de gevallen van overlijden als onwaarschijnlijk beoordeeld.

### Medicatiefouten

Net als in 2011 waren er ook in 2012 enkele meldingen van bijwerkingen waarbij een verkeerd vaccin bleek te zijn toegediend (medicatiefout). Ondanks de zorgvuldige uitvoering van het RVP en de duidelijke instructies is het mogelijk dat dergelijke vergissingen voorkomen. De bijwerkingen die gemeld zijn na een medicatiefout waren niet opvallend of verontrustend. Het is van belang dat deze fouten (de gegevens van de melders worden anoniem gemaakt voor derden) en bijwerkingen die hierna optreden gemeld worden, aangezien we graag blijven monitoren of deze meer risico's opleveren voor gevaccineerden.

### Bekende bijwerkingen

Evenals vorig jaar betrof een groot deel van de meldingen bekende bijwerkingen, zoals koorts, huilen en lokale reacties. Er was vooral een grote



toename in het aantal meldingen met voornamelijk lokale reacties na de DKTP-prik met Infanrix-IPV® bij vierjarigen (280 in 2011 en 423 in 2012). De ontstekingsreactie die na de DKTP-prik met Infanrix-IPV® bij vierjarigen optreedt is dan ook de meest gemelde bijwerking na toediening van één bepaald vaccin. Hierbij betrof het in 166 gevallen een 'normale' ontstekingsreactie en bij 154 kinderen een 'extensive swelling of vaccinated limb' waarbij de reactie zo uitgebreid is dat de zwelling of roodheid over een gewricht heen gaat, en/of helemaal rondom de arm gaat. Deze reactie was al bekend en het RIVM en Lareb doen momenteel samen nader onderzoek naar de oorzaak hiervan. In 2012 zijn geen meldingen gedaan over acute allergische incidenten zoals anafylactische reacties, shock of acute benauwdheid.

### Teruggetrokken batch

In oktober deed Lareb nader onderzoek naar gemelde bijwerkingen na toediening van een uit voorzorg teruggetrokken batch Infanrix-IPV®. Het bleek dat de gemelde bijwerkingen bij kinderen die gevaccineerd waren met de betreffende batch niet afweken van het bijwerkingenpatroon van gemelde bijwerkingen van andere batches van hetzelfde vaccin. De meldingen gaven geen aanleiding voor een mogelijke besmetting van de bewuste batch Infanrix-IPV® [6].

### Vermoeidheid na HPV-vaccinatie

Het aantal meldingen van langdurige vermoeidheid na HPV-vaccinatie is opvallend. Uiteraard speelt hierbij sterk mee dat de meldingen zijn gestimuleerd door aandacht in de media. Hierdoor zal bij gevaccineerde meisjes eerder het vermoeden opkomen van een relatie van hun klachten met de vaccinatie. De beschrijving van de klachten waren zeer divers, maar soms indrukwekkend en ingrijpend voor het dagelijks leven, en bij de meesten ook aanleiding voor nader medisch onderzoek. Op basis van een aanvullende analyse kunnen we niet concluderen dat er een mogelijke relatie is met de HPV-vaccinatie, maar we kunnen het ook niet uitsluiten. Met name omdat langdurige vermoeidheid een klacht is die bij meisjes op deze leeftijd ook los van vaccinatie voorkomt. Om een eventuele relatie te bevestigen of uit te sluiten is aanvullend epidemiologisch onderzoek nodig [7].

### Vernieuwd schema

In 2012 werden bijna alle kinderen gevaccineerd met het schema met de vernieuwde 10- valent pneumokokkenvaccin Synflorix® en het DKTP-Hib-HepB vaccin Infanrix hexa®. Het bijwerkingenpatroon is in grote lijnen hetzelfde als in 2011 en de jaren daarvoor, toen de veiligheidsbewaking nog werd uitgevoerd door het RIVM [8,9]. Er zijn geen aanwijzingen dat de introductie van deze vaccins heeft geleid tot een relatieve toename of verandering van het patroon van bijwerkingen.

### Referenties

1. 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.
2. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heining 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.
3. 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.
4. Nelson's Textbook of Pediatrics. Ed by Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB and Stanton BF. 18e druk, 2007. Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4160-2450-7.
5. Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Van der Maas NAT. Discoloured leg syndrome after vaccination - descriptive epidemiology. *Eur J Pediatr.*2009;168:43-50.
6. Kwartaalbericht Lareb 2<sup>e</sup> kwartaal, 16 mei 2013;44-46. [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).
7. Kwartaalbericht Lareb 3<sup>e</sup> kwartaal, nog niet uitgebracht. [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).
8. Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatie-programma: Rapportage 2011. [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).
9. 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](http://www.rivm.nl)).



# Bijlage 1

## Rijksvaccinatieprogramma in 2012

Leeftijd kind	Vaccinaties	Merknaam
0 maanden	HepB-0*	HBVaxpro®
2 maanden	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	Pediacel® of Infanrix hexa®**
	Pneu 4	Prevenar® of 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 1e-2e-3e 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).

\*\* kinderen die na de geboorte een hepatitis B-vaccinatie krijgen, kinderen waarvan een vader en/of moeder geboren in een land waar hepatitis B veel voorkomt, kinderen met syndroom van Down, kinderen van asielzoekers, en sinds 2011 alle kinderen geboren vanaf 1 augustus 2011 krijgen bij 2, 3, 4 en 11 maanden het combinatievaccin DKTP-Hib-HepB Infanrix hexa®

\*\*\* kinderen geboren na 1 maart 2011 krijgen het nieuwe pneumokokken vaccin Synflorix®

bron: [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Bijlage 2

### Alle gemelde bijwerkingen (gecodeerde MedDRA Preferred Terms in 2012)

System Organ Class, totaal N=2260	Preferred Term	Groep*	Aantal
Blood and lymphatic system disorders n=11	Lymfadenopathie	T	6
	Idiopathische trombocytopenische purpura	G	3
	Bloedarmoede	I	1
	Lymfadenitis	T	1
Cardiac disorders n=6	Oedeem perifeer	F	3
	Tachycardie	L	2
	Hartstilstand	Q	1
Ear and labyrinth disorders n=2	Oorpijn	T	1
	Duizeligheid	S	1
Eye disorders n=9	Lichtschuw	E	2
	Conjunctivitis	D	1
	Ontsteking van de episclera	D	1
	Oog irritatie	T	1
	Oogbewegingsafwijking	S	1
	Pijn aan het oog	T	1
	Hangend ooglid	T	1
	Verminderd gezichtsvermogen	S	1
Gastrointestinal disorders n=144	Braken	J	55
	Diarree	J	23
	Misselijkheid	J	20
	Buikpijn	J	15
	Aandoening maagdarmsstelsel	J	9
	Buikklasten	J	6
	Gastro-intestinale pijn	J	4
	Obstipatie	J	2
	Rectaal bloedverlies	J	2
	Lip zwellling	F	2
	Afteuze stomatitis	D	1
	Verkleurde ontlasting	J	1
	Gastrointestinale motiliteits verstoring	J	1
	Bloedbraken	J	1
	Pijn in de mond	J	1
	Gezwellen tong	J	1
General disorders and administration site conditions n=1158	Koorts (< 40,5°C)	C	435
	Injectieplaats ontsteking	B	247
	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde arm	B	163
	Malaise	E	62
	Hyperpyrexie (koorts $\geq$ 40,5°C)	C	39
	Vermoeidheid	E	37
	Pijn injectieplaats	B	37
	Injectieplaats verharding	B	23
	Injectieplaatserythem	B	17

\* Zie bijlage 3.

System Organ Class, totaal N=2260	Preferred Term	Groep*	Aantal
	Injectieplaats reactie	B	13
	Knobbel op de injectieplaats	B	11
	Influenza-achtige ziekte	D	10
	Injectieplaats abces	B	9
	Injectieplaats bloeditstorting	B	9
	Zwelling van injectieplaats	B	9
	Geneesmiddel ineffectief	T	8
	Loopstoornis	S	3
	Injectieplaats vesikels	B	3
	Koude rillingen	C	2
	Overlijden	A	2
	Gevoel van verandering van lichaamstemperatuur	C	2
	Mobiliteit van geïnjecteerde ledemaat afgenomen	B	2
	Kreunen	E	2
	Asthenie	E	1
	Steriel abces op de injectieplaats	B	1
	Cyste op de injectieplaats	B	1
	Injectieplaats verkleuring	B	1
	Injectieplaats hemorrhagie	B	1
	Overgevoelighedsreactie op de injectieplaats	B	1
	Verwonding op de injectieplaats	B	1
	Injectieplaats jeuk	B	1
	Litteken op de injectieplaats	B	1
	Injectieplaats urticaria	B	1
	Mobiliteit verminderd	S	1
	Pijn	M	1
	Wiegendood	A	1
Immune system disorders n=1	Overgevoeligheid	F	1
Infections and infestations n=108	Koortsstuip	R	26
	Ademhalingsweginfectie	D	14
	Gastro-enteritis	D	11
	Maag-darm infectie	D	7
	Kinkhoest	D	7
	Nasofaryngitis	D	6
	Infectie	D	4
	Middenoor ontsteking	D	4
	Bovenste luchtweginfectie	D	4
	Virale infectie	D	3
	Bof	D	2
	Faryngitis	D	2
	Bacteriële infectie	D	1
	Bronchitis	K	1

<b>System Organ Class, totaal N=2260</b>	<b>Preferred Term</b>	<b>Groep*</b>	<b>Aantal</b>
	Krentenbaard	D	1
	Ziekte van Kawasaki	G	1
	Bacteriele lymphadenitis	D	1
	Mazelen	D	1
	Bacteriele meningitis	D	1
	Bof	D	1
	Acute middenoorontsteking	D	1
	Chronische middenoorontsteking	D	1
	Pneumonie	D	1
	Pneumonie haemophilus	D	1
	Pseudokroep	D	1
	Respiratoir syncytieel virusinfectie	D	1
	Huid infectie	D	1
	Streptokokken infectie	D	1
	Virale huiduitslag	N	1
	Virale bovenste luchtweg infectie	D	1
Injury, poisoning and procedural complications n=14	Medicatiefout	T	8
	Blaar	N	2
	Hypothermie	C	2
	Hersenschudding	S	1
	Rib fractuur	T	1
Investigations n=22	Lichaamstemperatuur verhoogd	C	19
	Lichaamstemperatuur verlaagd	C	2
	Abnormale leverfunctie test	T	1
Metabolism and nutrition disorders n=24	Verminderde eetlust	J	10
	Verminderd drinken	J	7
	Minder eten	J	4
	Verminderde vochtinname	J	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders n=21	Myalgie	M	8
	Pijn in extremiteit	M	4
	Arthritis	G	2
	Spier/gewrichtsklachten	M	2
	Artralgie	M	1
	Gewrichtsklachten	M	1
	Zwelling van gewricht	M	1
	Monarthritis	D	1
	Myositis	D	1
Nervous system disorders n=261	Hoofdpijn	P	47
	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	44
	Flauwvallen	Q	44
	Bijna flauwvallen	Q	30
	Somnolentie	E	21

\* Zie bijlage 3.

System Organ Class, totaal N=2260	Preferred Term	Groep*	Aantal
	Myoclonie	R	11
	Migraine	P	7
	Duizeligheid	P	6
	Convulsie	R	5
	Epilepsie	R	5
	Hypertonie	M	4
	Verminderd bewustzijn	S	3
	Dyskinesie	S	3
	Hypotonie	M	3
	Tintelingen	S	3
	Balans verstoring	S	2
	Bolle fontanel	T	2
	Intracraniale bloeding	L	2
	Epilepsie petit mal	R	2
	Complex partiële epileptische aanval	R	1
	Grand mal aanval epilepsie	R	1
	Meer slapen	E	1
	Hypokinesie	M	1
	Infantiele spasmen	R	1
	Bewustzijnsverlies	S	1
	Hersenvliesprikkeling	S	1
	Ontwikkelingsachterstand	S	1
	Migraine met aura	P	1
	Bewegingsstoornis	S	1
	Neuropathie perifeer	S	1
	Psychomotore hyperactiviteit	S	1
	Psychomotore vaardigheden verminderd	S	1
	Gevoelsstoornis	S	1
	Status epilepticus	R	1
	Tremor	R	1
	Vlle zenuw paralyse	S	1
Psychiatric disorders n=200	Huilen	H	145
	Krijzen	H	12
	Inhouden van de adem	Q	8
	Apathie	E	6
	Lusteloos	E	5
	Rusteloosheid	E	4
	Abnormaal gedrag	E	3
	Koortsdelier	S	3
	Prikkelbaarheid	E	3
	Slapeloosheid	E	2
	Slaapstoornis	E	2

System Organ Class, totaal N=2260	Preferred Term	Groep*	Aantal
	Gevoel van neerslachtigheid	S	1
	Emotionele spanning	S	1
	Stemming veranderd	S	1
	Stemmingswisselingen	S	1
	Nachtmerrie	S	1
	Paniekaanval	S	1
	Sociaal vermijdingsgedrag	S	1
Renal and urinary disorders n=1	Incontinentie voor urine	T	1
Reproductive system and breast disorders n=1	Testiculaire pijn	T	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders n=38	Hoesten	K	9
	ALTE	Q	8
	Apneuaanval	Q	6
	Kortademigheid	K	4
	Aspiratie	K	1
	Bronchospasme	K	1
	Bloedneus	I	1
	Ademstilstand bij kinderen	Q	1
	Laryngospasme	K	1
	Obstructieve luchtwegaandoening	K	1
	Luchtwegaandoening	K	1
	Neusverkoudheid	D	1
	Stridor	K	1
	Snelle ademhaling	K	1
	Vergrote tonsillen	T	1
Skin and subcutaneous tissue disorders n=228	Rash	N	42
	Huidverkleuring	O	40
	Urticaria	N	31
	Rash gegeneraliseerd	N	23
	Eczeem	N	13
	Rash maculo-papulair	N	11
	Erytheem	N	7
	Petechiae	N	6
	Rash vlekkerig	N	6
	Rash pruritus	N	6
	Rash erythemateus	N	5
	Rash mazelenachtig	N	4
	Rash papulair	N	4
	Zwelling aangezicht	F	4
	Angio-oedeem	F	3
	Injectieplaats rash	B	3
	Purpura	N	3
	Jeuk	N	2

\* Zie bijlage 3.

<b>System Organ Class, totaal N=2260</b>	<b>Preferred Term</b>	<b>Groep*</b>	<b>Aantal</b>
	Huidvervelling	N	2
	Acuut hemorragisch oedeem van de kinderleeftijd	N	1
	Koud zweet	N	1
	Cutane vasculitis	G	1
	Blauw plek > 1 cm	N	1
	Erythema nodosum	N	1
	Gegeneraliseerd erytheem	N	1
	Warmte uitslag	N	1
	Overmatig zweten	N	1
	Afwijking in de pigmentatie	N	1
	Pityriasis rosea	N	1
	Rash vesiculair	N	1
	Huid laesie	N	1
	Chronische urticaria	N	1
Vascular disorders n=11	Bleekheid	E	9
	Circulatoire collaps	Q	2

## Bijlage 3

### Indeling in groepen met gebruikte voorkeurstermen (PT's)

A.	<p><b>Overlijden</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen van overlijden na vaccinaties van het RVP, ongeacht of er een doodsoorzaak bekend is. Er zijn in 2012 drie meldingen met de volgende PT's toegekend: overlijden en wiegendood.</p>
B.	<p><b>Reacties op de injectieplaats</b></p> <p>Deze groep omvat alle klachten of verschijnselen op of rond de injectieplaats. Dit betreft de volgende toegekende PT's: cyste op de injectieplaats, injectieplaats abces injectieplaats bloeditstorting, injectieplaats cellulitis, injectieplaats hemorragie, injectieplaats jeuk, injectieplaats ontsteking, injectieplaats rash, injectieplaats reactie, injectieplaats urticaria, injectieplaats verharding, injectieplaats verkleuring, injectieplaats vesikels, injectieplaatserythem, knobbel op de injectieplaats, litteken op de injectieplaats, mobiliteit van geïnjecteerde ledemaat afgenomen, overgevoeligheidsreactie op de injectieplaats, pijn injectieplaats, steriel abces op de injectieplaats, uitgebreide zwelling van gevaccineerde arm, verwonding op de injectieplaats en zwelling van injectieplaats.</p>
C.	<p><b>Temperatuur afwijkend</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij de lichaamstemperatuur verhoogd of verlaagd was. Dit betreft de volgende toegekende PT's: gevoel van verandering van lichaamstemperatuur, hyperpyrexie (koorts <math>\geq 40,5</math> °C), hypothermie, koorts (<math>&lt; 40,5</math> °C), koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, lichaamstemperatuur verlaagd.</p>
D.	<p><b>Infecties</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij vermoedelijk, waarschijnlijk of bewezen sprake was van een infectie. Dit betreft de volgende toegekende PT's: acute middenoorontsteking, ademhalingsweginfectie, afteuze stomatitis, bacteriële infectie, bacteriële lymphadenitis, bacteriële meningitis, bof, bovenste luchtweginfectie, chronische middenoorontsteking, conjunctivitis, faryngitis, gastro-enteritis, huid infectie, infectie, influenza-achtige ziekte, kinkhoest, krentenbaard, maag-darm infectie, mazelen, middenoor ontsteking, monartritis, myositis, nasofaryngitis, neusverkoudheid, ontsteking van de episclera, pneumonie, pneumonie haemophilus, pseudokroep, respiratoir syncytiaal virusinfectie, streptokokken infectie, virale bovenste luchtweg infectie, virale infectie.</p>
E.	<p><b>Malaise en vermoeidheid</b></p> <p>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 PT's: abnormaal gedrag, apathie, asthenie, bleekheid, kreunen, malaise, lichtschiuw, lusteloos, meer slapen, prikkelbaarheid, rusteloosheid, slaapstoornis, slapeloosheid, somnolentie, vermoeidheid.</p>
F.	<p><b>Allergische reacties</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij een allergische reactie mogelijk zou kunnen zijn. Dit betreft de volgende toegekende PT's: angio-oedeem, lip zwelling, oedeem perifeer, overgevoeligheid, zwelling aangezicht.</p>
G.	<p><b>Aandoeningen van het immuunsysteem</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij de klachten in theorie uit ongewenste immunoreacties zijn te verklaren. Dit betreft de volgende toegekende PT's: artritis, cutane vasculitis, idiopathische trombocytopenische purpura, ziekte van Kawasaki.</p>
H.	<p><b>Huilen</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij abnormaal huilen (ongewone duur, toon of intensiteit) een rol speelt. Dit betreft de volgende toegekende PT's: huilen, krijsen.</p>



I.	<p><b>Bijwerkingen van hematologische aard</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen van hematologische aard (zoals trombose of andere stollingsstoornissen, bloedarmoede, leukemie, enz). Dit betreft de volgende toegekende PTs': bloedarmoede, bloedneus.</p>
J.	<p><b>Maag-darm klachten</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van het maag-darm stelsel optraden. Dit betreft de volgende toegekende PTs': aandoening maagarmstelsel, bloedbraken, braken, buikklachten, buikpijn, diarree, gastrointestinale motiliteits verstoring, gastro-intestinale pijn, gezwollen tong, minder eten, misselijkheid, obstipatie, pijn in de mond, rectaal bloedverlies, verkleurde ontlasting, verminderd drinken, verminderde eetlust, verminderde vochtinname.</p>
K.	<p><b>Luchtwegklachten</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van de luchtwegen werden gemeld. Dit betreft de volgende toegekende PTs': aspiratie, obstructieve luchtwegaandoening, bronchitis, bronchospasme, hoesten, kortademigheid, laryngospasme, luchtwegaandoening, snelle ademhaling, stridor.</p>
L.	<p><b>Hart-vaat klachten</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij klachten, verschijnselen of aandoeningen van het hart-vaat stelsel werden gemeld. Dit betreft de volgende toegekende PTs': intracraniale bloeding, tachycardie.</p>
M.	<p><b>Spier- en gewrichtsklachten</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij spier- en gewrichtsklachten een rol spelen. Dit betreft de volgende toegekende PTs': artralgie, gewrichtsklachten, hypertonie, hypokinesie, hypotonie, myalgie, pijn, pijn in extremiteit, spier/gewrichtsklachten, zwelling van gewricht.</p>
N.	<p><b>Huidverschijnselen</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij afwijkingen aan de huid zijn opgetreden (met uitzondering van de injectieplaats). Dit betreft de volgende toegekende PTs': acuut hemorragisch oedeem van de kinderleeftijd, afwijking in de pigmentatie, blaas, blauw plek &gt; 1 cm, chronische urticaria, eczeem, erytheem, erythema nodosum, gegeneraliseerd erytheem, huid laesie, huidverveling, jeuk, koud zweet, overmatig zweten, petechiae, pityriasis rosea, purpura, rash, rash erythematous, rash gegeneraliseerd, rash maculo-papulair, rash mazelenachtig, rash papulair, rash pruritus, rash vesiculair, rash vlekkelig, urticaria, virale huiduitslag, warmte uitslag.</p>
O.	<p><b>Verkleurde benen</b></p> <p>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>
P.	<p><b>Hoofdpijn, duizeligheid</b></p> <p>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, migraine met aura.</p>
Q.	<p><b>Wegrakingen</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen waarbij sprake is van plotseling wegvallen ('faints'). Dit betreft de volgende toegekende PTs': aanval van ademstilstand bij kinderen, ALTE, apneuaanval bijna flauwvallen, circulatoire collaps, flauwvallen, hartstilstand, hypotone-hyproresponsieve episode, inhouden van de adem.</p>
R.	<p><b>Stuipachtige aanvallen</b></p> <p>Deze groep omvat alle meldingen van aanvallen van mogelijk epileptische aard ('fits'). Dit betreft de volgende toegekende PTs': complex partiële epileptische aanval, convulsie, epilepsie, epilepsie petit mal, grand mal aanval epilepsie, infantiele spasmen, koortsstuip, myoclonie, status epilepticus, tremor.</p>

S.	<b>Overige aandoeningen zenuwstelsel</b> Deze groep omvat alle meldingen van andere neurologische of neuro-psiatrie klachten, verschijnselen of aandoeningen. Dit betreft de volgende toegekende PTs: balans verstoring, bewegingsstoornis, bewustzijnsverlies, duizeligheid, dyskinesie, emotionele spanning, gevoel van neerslachtigheid, gevoelsstoornis, hersenschudding, hersenvliesprikkeling, koortsdelier, loopstoornis, mobiliteit verminderd, nachtmerrie, neuropathie perifeer, ontwikkelingsachterstand, oogbewegingsafwijking, paniekaanval, psychomotore hyperactiviteit, psychomotore vaardigheden verminderd, sociaal vermijdingsgedrag, stemming veranderd, stemmingswisselingen, tintelingen, verminderd bewustzijn, verminderd gezichtsvermogen, VIIe zenuw paralyse.
T.	<b>Overige reacties</b> Deze groep omvat alle meldingen van overige, meest sporadisch klachten of verschijnselen. Dit betreft de volgende toegekende PTs: bolle fontanel, geneesmiddel ineffectief, hangend ooglid, incontinentie voor urine, lymfadenitis, lymfadenopathie, medicatiefout, abnormale leverfunctie test, oog irritatie, oorpijn, pijn aan het oog, rib fractuur, testiculaire pijn, vergrote tonsillen.

## Bijlage 4

### 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 melding horen genummerde vaccins, gecodeerde reacties of latentietijd/uitkomst/causaliteit bij elkaar.
- criteria voor ernst: DTH: overlijden, HO: ziekenhuisopname, LTH: levensbedreigend, DIS: invaliderend, OTH: overig ernst

Id geslacht leeftijd	Criteria	Vaccins/ prikmoment	Gemelde bijwerkingen	Groep	Interval	Causaliteit
132683 F 1,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts Myoclonus	C R	12 uur 12 uur	mogelijk mogelijk
132737 F 15,5mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Koortsstuip Koortsstuip Rash erythemateus	R R N	6 dagen 14 dagen 12 dagen	mogelijk onwaarschijnlijk mogelijk
133099 M 3,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Hyperhidrose Presyncope	N Q	72 uur 72 uur	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
133237 M 1,3 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Hersenvliesontsteking bacterieel	D	9 dagen	onwaarschijnlijk
133311 F 3,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Koorts Virale bovenste luchtweginfectie	C D	2 uur 1 dag	mogelijk onwaarschijnlijk
133327 M 14,1 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Status epilepticus	R	6 dagen	onwaarschijnlijk
133338 F 4,5 mnd	HO	Pediacel® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Hoesten	K	3 dagen	onwaarschijnlijk
133414 F 2,4 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Bacteriële infectie	D	3 uur	mogelijk
133425 F 2,3 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apparent life threatening event Aspiratie Braken	Q K J	7 uur 7 uur 7 uur	mogelijk mogelijk mogelijk
133656 F 1,9 mndk	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts	C	4 uur	waarschijnlijk
133688 M 3,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts	Q C	9 uur x uur	mogelijk mogelijk
133909 M 1,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Pijn injectieplaats Syncope	B Q	1 min 5 min	zeker waarschijnlijk
133911 F 14,5 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Convulsie Epilepsie	R R	7 dagen 7 dagen	mogelijk onwaarschijnlijk

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
133925 F 1,4 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Bovenste luchtweginfectie Koorts	D C	24 uur 5 uur	onwaarschijnlijk mogelijk
133962 F 14,9 mnd	OTH	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Idiopathische trombocytopenische purpura	G	15 dagen	mogelijk
133978 M 13,8 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Koortsstuip	R	1 week	mogelijk
134141 M 11,2 mnd	HO	Pediacel® - prik 4 Prevenar® - prik 4	Koortsstuip	R	<1 dag	mogelijk
134696 M 1,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Braken Kreunen Hypophagia Koorts	J E J C	3 uur 3 uur 3 uur 3 uur	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
134815 M 2,1 mnd	OTH	Pediacel® - prik 1 Prevenar® - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts Tachypnoea	Q C K	2 uur 2 uur 3 uur	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
134817 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts	C	1 dag	onwaarschijnlijk
134928 F 13,9 mnd	HO DIS	BMR-NVI® - prik 1	Anemie Mental retardation	I S	1 dag 1 dag	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
135280 M 3,5 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	10 uur	mogelijk
135409 F 1,9 mnd	OTH	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Syncope	Q	5 min	waarschijnlijk
135789 F 4,6 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Koortsstuip	R	24 uur	mogelijk
135932 M 1,9 mnd	LTH	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Infantile apnoeic attack	Q	8 uur	mogelijk
136102 M 14,4 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Koortsstuip	R	8 dagen	mogelijk
136108 F 15,8 mnd	OTH	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Hyperpyrexie Hypotone-hyporesponsieve episode	C Q	9 dagen 9 dagen	mogelijk mogelijk
136230 F 10,6 mnd	HO	Pediacel® - prik 4	Injectieplaatsabces	B	8 uur	zeker

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
136232 F 14,3 jaar	DIS	Cervarix® - prik 1	Hoofdpijn Syncope Vermoeidheid	P Q E	4 dagen 4 dagen 4 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
136517 F 14,9 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Convulsie	R	9 dagen	mogelijk
136534 M 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Koorts Vochtopname verlaagd	C J	16 uur 16 uur	mogelijk mogelijk
136537 F 13,6 jaar	HO	Cervarix® - prik 3	Convulsie	R	2 mnd	onwaarschijnlijk
136670 F 12,8 jaar	HO	Cervarix® - prik 3	Migraine Myalgia Vermoeidheid	P M E	2 jaar 2 jaar 2 jaar	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
136708 M 2,9 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Hypophagia	J	4 uur	onwaarschijnlijk
136759 F 12,8 jaar	HO	Cervarix® - prik 1	Buikklachten Hoofdpijn Syncope Vermoeidheid	J P Q E	6 weken 6 weken 6 weken 6 weken	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
136960 F 13,3 jaar	HO	Cervarix® - prik 2	Migraine Stemmingswisselingen	P S	11 dagen 11 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
137054 M 15,7 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Bof Hyperpyrexie (koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) Koortsstuip	D C R	>1 jaar 7 dagen 7 dagen	onwaarschijnlijk mogelijk mogelijk
137139 F 12,9 jaar	HO	Cervarix® - prik 1	Migraine Nausea Vermoeidheid	P J E	6 mnd 50 dagen 15 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
137186 F 13,1 jaar	OTH	Cervarix® - prik 1	Vermoeidheid	E	x mnd	onwaarschijnlijk
137266 F 11,7 mnd	DTH	ActHib® - prik 4	Geneesmiddel ineffectief Overleden (oorzakelijk verband niet zeker) Pneumonia haemophilus	T A D	8 jaar 8 jaar 8 jaar	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
137433 M 4,3 mnd	HO	Pediacel® - prik 3 Prevenar® - prik 3	Apparent life threatening event	Q	2 dagen	mogelijk
137502 F 14 jaar	HO OTH	Cervarix® - prik 1	Vermoeidheid	E	2 mnd	onwaarschijnlijk
137556 F 4,4 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Epilepsie Petit mal epilepsie Grand mal convulsie	R R R	6 uur 6 uur 8 weken	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
137577 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Malaise	E	5 uur	mogelijk
137680 F 12,8 jaar	HO	Cervarix® - prik 2	Koorts Vermoeidheid	C E	3 mnd 3 mnd	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
137873 M 4,4 mnd	OTH	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Apparent life threatening event Obstructieve luchtwegaandoening	Q K	7 uur 7 uur	mogelijk mogelijk
137911 M 1,9 mnd	LTH	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apneuaanval	Q	12 uur	waarschijnlijk
138242 M 4,4 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Hyperpyrexie (koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) Koortsstuip	C R	6 uur 30 uur	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
138806 M 4,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Myositis	D	15 dagen	waarschijnlijk
138926 M 11,1 mnd	HO	Pediacel® - prik 4 Synflorix® - prik 4	Hyperpyrexie(koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ )	C	1 dag	onwaarschijnlijk
139055 F 10,7 mnd	HO	Pediacel® - prik 4 Synflorix® - prik 4	Koortsstuip	R	1 dag	mogelijk
139167 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1	Apparent life threatening event	Q	4 uur	waarschijnlijk
139168 M 5,6 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3	Infantiele spasmen	R	1 dag	onwaarschijnlijk
139269 F 14,4 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Artritis Gastro-enteritis	G D	15 dagen 1 week	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
139393 F 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 4 Synflorix® - prik 4	Petechiae	N	3 dagen	onwaarschijnlijk
139421 F 3,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Breath holding	Q	12 uur	waarschijnlijk
139426 F 2,5 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Luchtwegaandoening	K	x uur	mogelijk
139736 F 1,9 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts	C	5 uur	onwaarschijnlijk

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
139774 F 9 jaar	DTH	DTP-NVI® - prik 6 MMRVaxPro® - prik 2	Intracranieële bloeding Overleden (oorzakelijk verband niet zeker)	L A	5 dagen 6 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
140057 F 11,2 mnd	HO	Pediacel® - prik 4 Prevenar® - prik 4	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	20 uur	mogelijk
140064 F 14,8 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Apathie Koorts	E C	10 dagen 10 dagen	mogelijk mogelijk
140191 M 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Purpura	N	2 dagen	onwaarschijnlijk
140429 M 14,9 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Bacteriële lymfadenitis	D	7 dagen	onwaarschijnlijk
140563 M 2,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Syncope	Q	2 min	waarschijnlijk
140683 F 3,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2	Injectieplaatsabsces	B	8 dagen	zeker
140791 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1	Injectieplaatsabsces	B	19 dagen	waarschijnlijk
141133 M 3,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 1	Injectieplaatsontsteking (beide zijden) Eczeem	B N	x uur 5 dagen	zeker onwaarschijnlijk
141176 M 1,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Aandoening maagdarmsstelsel Presyncope	J Q	1 dag 33 uur	mogelijk onwaarschijnlijk
141246 M 2,3 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apparent life threatening event Koorts	Q C	5 uur 5 uur	mogelijk waarschijnlijk
141458 M 3,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode	Q	8 uur	waarschijnlijk
141534 M 17 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Koortsstuip	R	6 dagen	waarschijnlijk
142013 M 11,1 mnd	HO	Pediacel® - prik 4 Prevenar® - prik 4	Acute haemorrhagic oedema of infancy Koorts	N C	<1dag 1 dag	mogelijk mogelijk
142154 F 15,2 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Ziekte van Kawasaki	G	5 dagen	onwaarschijnlijk

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
142182 M 3,5 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Buikpijn	J	28 uur	onwaarschijnlijk
142398 M 16,3 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Koortsstuip	R	5 dagen	mogelijk
142422 F 3,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts	Q C	1 dag 1 dag	waarschijnlijk waarschijnlijk
142678 M 5,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 3	Injectieplaatsabces	B	25 dagen	zeker
142737 M 3 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apparent life threatening event	Q	30 uur	mogelijk
142829 F 2,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Malaise Motore disfunctie	E S	2 dagen 5 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
142892 F 1,9 mnd	LTH	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apneuaanval	Q	30 uur	onwaarschijnlijk
142989 M 1,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Injectieplaatsontsteking (beide zijden) Koorts Malaise	B C E	1 uur 1 uur 1 uur	zeker waarschijnlijk waarschijnlijk
143097 F 2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1	Pertussis	D	3 weken	onwaarschijnlijk
143226 M 2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Huilen koorts	H C	1 uur 1 uur	mogelijk mogelijk
143273 F 4 mnd	LTH	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Laryngospasme	K	4 dagen	onwaarschijnlijk
143275 M 1,9 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Hyperpyrexie(koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) Prikkelbaarheid Tachycardie	C E L	6 uur 6 uur 6 uur	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
143371 M 1,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Circulatoire collaps Infectie	Q D	3 uur 3 uur	mogelijk onwaarschijnlijk
143658 F 2,2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Infanrix-IPV® - prik 1	Koorts Medicatiefout	C T	5 dagen	onwaarschijnlijk niet te beoordelen
143969 M 1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts Malaise	C E	4 uur 2 uur	waarschijnlijk waarschijnlijk



<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
144059 M 2,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Urticaria	N	40 uur	onwaarschijnlijk
144073 M 13,3 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 4 Synflorix® - prik 4	Aandoening maagdarmsstelsel Koorts	J C	24 uur 24 uur	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
144116 F 2,9 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 2 Synflorix® - prik 2	Huidverkleuring Koorts	O C	10 dagen 7 uur	onwaarschijnlijk mogelijk
144195 M 4,7 mnd	HO DIS	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Apparent life threatening event Huilen Hypotonie Intracranieële bloeding Ribfractuur	Q H M L T	16 dagen 16 dagen 16 dagen x x	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
144304 M 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Lichaamstemperatuur verhoogd	Q C	12 uur x uur	waarschijnlijk waarschijnlijk
144463 M 9,3 jaar	HO	DTP-NVI® - prik 6 MMRVaxPro® - prik 2	Gastro-intestinale pijn Injectieplaatserythem	J B	10 x uur	onwaarschijnlijk zeker
145016 M 1,7 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Hypotone-hyporesponsieve episode Koorts Tachycardie	Q C L	5 uur 5 uur 5 uur	waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
145259 F 2 mnd	HO	Pediacel® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apparent life threatening event	Q	3 dagen	onwaarschijnlijk
145331 M 1,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Bovenste luchtweginfectie Koorts Meningisme Bolle fontanel	D C S T	4 uur 4 uur 9 uur 9 uur	onwaarschijnlijk mogelijk mogelijk mogelijk
145505 M 14 mnd	OTH	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Hypertonie Koorts	M C	1 dag 15 uur	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
145571 F 9,3 jaar	OTH	DTP-NVI® - prik 6 MMRVaxPro® - prik 2	Hoofdpijn Syncope	P Q	12 uur 12 uur	mogelijk mogelijk
145645 F 13 jaar	HO DIS	Cervarix® - prik 2	Gastro-intestinale pijn Hoofdpijn Syncope	J P Q	3 dagen 4 uur 3 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
145766 F 14 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1	Koortsstuip	R	9 dagen	mogelijk
145771 M 1,8 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Huilen Koorts Vochtopname verlaagd	H C J	x uur 11 uur 17 uur	mogelijk mogelijk mogelijk

<b>Id geslacht leeftijd</b>	<b>Criteria</b>	<b>Vaccins/ prikmoment</b>	<b>Gemelde bijwerkingen</b>	<b>Groep</b>	<b>Interval</b>	<b>Causaliteit</b>
146054 M 45,1 mnd	HO	Infanrix-IPV® - prik 5	Extensive swelling of vaccinated limb	B	12 uur	zeker
146345 F 15,4 mnd	OTH	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Aandoening maagdarmsstelsel Emotionele spanning Huilen Hyperpyrexie(koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ )	J S H C	10 dagen 8 dagen 8 dagen 8 dagen	onwaarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk waarschijnlijk
146525 M 2,1 mnd	LTH HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apneuaanval Hartstilstand Koorts Respiratoir syncytieel virusinfectie	Q Q C D	18 uur 18 uur 7 uur 1 dag	mogelijk mogelijk mogelijk onwaarschijnlijk
146722 F 45,2 mnd	HO	Infanrix-IPV® - prik 5	Extensive swelling of vaccinated limb Koorts	B C	8 uur 8 uur	zeker waarschijnlijk
146759 F 1,9 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Apneuaanval	Q	1 dag	onwaarschijnlijk
146987 M 3,7 mnd	DTH	Infanrix hexa® - prik 3 Synflorix® - prik 3	Sudden-infant-death syndrome	A	8 uur	onwaarschijnlijk
147090 F 13,4 jaar	HO	Cervarix® - prik 2	Braken Diarree Koorts	J J C	4 dagen 4 dagen 4 dagen	onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk onwaarschijnlijk
147092 F 2 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Koorts Malaise	C E	1 dag 1 dag	mogelijk mogelijk
147751 F 45,1 mnd	OTH	Infanrix-IPV® - prik 5	Injectieplaatsontsteking Syncope	B Q	1 dag 2 min	zeker waarschijnlijk
147838 F 2,1 mnd	HO	Infanrix hexa® - prik 1 Synflorix® - prik 1	Convulsie	R	4 dagen	onwaarschijnlijk
147979 F 15,2 mnd	HO	MMRVaxPro® - prik 1 NeisVac-C® - prik 1	Gastro-enteritis Koortsstuip Otitis media acut Rash vlekkerig Rhinitis	D R D N D	16 dagen 10 dagen 10 dagen 20 dagen 10 dagen	onwaarschijnlijk mogelijk mogelijk onwaarschijnlijk mogelijk

**Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb**  
**Kenniscentrum Vaccinveiligheid**

**Goudsbloemvallei 7**  
**5237 MH 's-Hertogenbosch**  
**[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)**  
**[vaccins@lareb.nl](mailto:vaccins@lareb.nl)**

**Vaccinunit**

Dit rapport is het resultaat van het werk van de Vaccinunit van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Bij deze unit zijn werkzaam:

- Dr. Linda Härmark, apotheker-epidemioloog, afdelingshoofd
- Dr. Hans Rümke, kinderarts np, inhoudelijk coördinator
- Drs. Leontine van Balveren, beoordelaar
- Drs. Marilène van den Oever, arts, beoordelaar
- Drs. Tieke Phaff, arts, beoordelaar
- Drs. Gisela Steenvoorden, beoordelaar

**Vaccincommissie**

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

- Dr. C.R. Lincke, kinderarts Maasstadziekenhuis Rotterdam, voorzitter
- Mevr. dr. A.C.T.M. Vossen, viroloog LUMC Leiden
- J. Labadie †, arts, vaccindeskundige WHO Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Zweden
- Mevr. dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch

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

**L**areb  
*Kenniscentrum Vaccinveiligheid*