

Resultaten RVP monitor:

BMR-DTP en HPV vaccinatie bij 9- en 10-jarigen

Rijksvaccinatieprogramma (RVP) monitor



Inhoud

Samenvatting	3
Introductie	4
Methode	6
Resultaten	10
Discussie	28
Conclusie	30
Bronnen	31
Bijlagen	33

Samenvatting

- De klachten die zijn gerapporteerd na BMR-DTP bestonden veelal uit reacties rondom de prikplaats zoals pijn of zwelling (52.7%). Daarnaast kwamen ook klachten als hoofdpijn (18.8%) en koorts (14.2%) regelmatig voor. Hoewel overgeven als het meest belastend werd gerapporteerd, werd deze klacht door maar 3.3 % van de deelnemers genoemd.
- De veel voorkomende en bekende bijwerkingen ontstaan meestal binnen 48uur voor dode, geïnactiveerde vaccins. Bij de BMR-DTP zien wij bij enkele deelnemers dat de klachten pas later ontstaan. Dit is bekend bij levend verzwakte vaccins zoals BMR.
- De gerapporteerde klachten na de eerste en tweede HPV vaccinatie waren voornamelijk prikplaats reacties (46.5% en 31.9%), hoofdpijn (8.2% en 3.9%) en gewrichtspijn (4.5% en 3.7%).
- Deelnemers die beide HPV vaccinaties hebben gehad rapporteren meer klachten na de eerste vaccinatie dan de tweede vaccinatie: 61.2% van de meisjes melde minimaal een klacht na de eerste prik en 44.2% melde minimaal een klacht na de tweede prik. Bij de jongens was dit 55.3% en 38.5%). Dit verschil was ook significant.
- Er zijn een aantal klachten waar wij een mogelijk verhoogd risico zien op het opnieuw krijgen van dezelfde klacht na een tweede vaccinatie. Maar door lage aantallen gerapporteerde klachten na een tweede prik zijn deze resultaten lastig te interpreteren (het is een relatief risico, de betrouwbaarheidsintervallen zijn groot).

Introductie

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) beschermt kinderen in Nederland al bijna 70 jaar tegen ernstige infectieziekten. Het vaccinatieschema begint op zuigelingenleeftijd en het laatste standaard vaccinatiemoment is op 14-jarige leeftijd. Het schema wordt aangepast als er nieuwe vaccinaties zijn of nieuwe wetenschappelijke inzichten [1]. Een aanpassing in het schema kan een reden zijn om in de periode daarna een extra monitoring te doen naar het bijwerkingen profiel van de vaccinaties.

In 2009 werd HPV (Humaan Papillomavirus)-vaccinatie voor het eerst aangeboden aan meisjes geboren tussen 1993 en 1996 als onderdeel van een inhaalcampagne. Sinds 2010 is de HPV-vaccinatie in het RVP opgenomen voor meisjes op 12-jarige leeftijd [2]. Destijds waren er nog drie vaccinatiemomenten. In 2014 is dit gewijzigd naar 2 vaccinatiemomenten op deze leeftijd. Omdat het vaccin het beste werkt vóórdat een persoon in aanraking is gekomen met HPV, wordt vanaf januari 2022 de HPV-vaccinatie aan zowel meisjes als jongens aangeboden in het jaar waarin zij 10 worden [3]. Daarnaast zijn er in een periode van 2,5 jaar, van 2022 t/m juni 2024, (inhaal)campagnes voor tieners en jongvolwassenen tot 26 jaar uitgevoerd [4].

Binnen het RVP wordt gebruik gemaakt van het vaccin Cervarix®. Deze vaccinatie beschermt tegen langdurige HPV-infectie en (voorstadia van) kanker door HPV-typen 16 en 18. Om volledig beschermd te zijn heeft iemand twee prikken nodig.

Het RIVM heeft eerder onderzoek gedaan naar mogelijke bijwerkingen na HPV vaccinatie. Om de verdraagbaarheid van de inhaalcampagne te monitoren, werd onderzocht welke bijwerkingen binnen zeven dagen na vaccinatie met het bivalente HPV-vaccin optraden. Voor die studie werden 6000 meisjes uitgenodigd, met 1500 deelnemers per geboortear (1993-1996). Na elk van de drie benodigde vaccinaties ontvingen de deelnemers een online vragenlijst over lokale en systemische reacties. In totaal vulden 4248 meisjes minimaal één vragenlijst in. De resultaten lieten zien dat lokale reacties, zoals pijn in de arm, vaak voorkwamen: 92,1% na de eerste dosis, 79,4% na de tweede en 83,3% na de derde. Systemische bijwerkingen, zoals spierpijn, werden door 91,7%, 78,7% en 78,4% van de meisjes na respectievelijk de eerste, tweede en derde dosis gerapporteerd. De incidentie van bijwerkingen was lager na de tweede en derde dosis vergeleken met de eerste. Oudere meisjes rapporteerden vaker bijwerkingen dan jongere meisjes [2].

Een jaar vóór de eerste HPV vaccinatie kregen kinderen in Nederland, op 9-jarige leeftijd, de tweede dosis BMR (Bof, Mazelen en rodehond)-vaccinatie aangeboden die beschermt tegen de bof, mazelen en rodehond. Het vaccin dat gegeven wordt is M-M-RVAXPRO®. Inmiddels is dit prikmoment aangepast en wordt de tweede dosis BMR vaccin rond 3 jaar gegeven. Gelijktijdig met de tweede dosis BMR vaccin, werd ook een DTP (Difterie, Tetanus en Poliomyelitis) vaccinatie gegeven [1]. Het vaccin dat gegeven wordt is REVAXIS®. Deze vaccinatie wordt vanaf 2025 ook niet meer op deze leeftijd toegediend, maar is verschoven naar de leeftijd van 14 jaar [5].

Het RIVM heeft eerder een onderzoek gedaan naar de veiligheid van de DTP en BMR vaccinatie bij 9-jarigen [6]. Van de 9-jarigen had 83% een reactie op de plek van de DTP-prik en 33% op de plek van de BMR-prik. Ruim 33% had in de week na de prikken een bekende, vaak voorkomende, bijwerking. Dit past qua tijdsbeloop bij de DTP-vaccinatie. In ongeveer 21% kwam de klacht in de 2de week na de prikken. Deze bijwerkingen passen qua moment van optreden meer bij de BMR-vaccinatie omdat dit een levend verzwakt vaccin is, in tegenstelling tot het DTP-vaccin [7].

Doel van dit onderzoek

Met de BMR-DTP & HPV monitor brengen we klachten na de vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma in kaart bij kinderen van 9 en 10 jaar. Het gaat hierbij om de vaccinaties tegen bof, mazelen en rodehond (BMR), difterie, tetanus en polio (DTP) en het humaan papillomavirus (HPV). Voor deze vaccins is het doel om het klachtenpatroon en herhalingsrisico's in beeld te brengen. Hiervoor worden data verzameld en geanalyseerd aan de hand van de volgende onderzoeksvragen:

- Welke klachten treden in welke frequentie op, na welk vaccinatiemoment?
- Zijn er ernstige klachten na vaccinatie gemeld waarvoor behandeling noodzakelijk is?
- Hoe lang na de vaccinatie treden klachten op? En wat is de duur van klachten?
- Zijn er risicofactoren voor het optreden van de klachten na vaccinatie?
- Is er een risico op het krijgen van dezelfde klachten bij een volgende vaccinatie?

Methode

In een Lareb vaccin monitor onderzoek [8] werden deelnemende 9-jarigen vanaf hun BMR-DTP vaccinatie tot en met hun tweede HPV vaccinatie gevolgd, verspreid over 3 prikmomenten. In dit type onderzoek, ook wel longitudinaal cohortonderzoek genoemd, vulden ouder(s)/voogd na vaccinatie vragenlijsten in over het al dan niet ontstaan van klachten.

Deelnemende ouder(s)/voogd konden meedoen aan de studie als zij ouder dan 16 jaar waren, hun kind volgens het Rijksvaccinatieprogramma zouden laten vaccineren en als het kind in 2013,2014, of 2015 was geboren. Kinderen met een afwijkend of ontbrekend geboortjaar, werden niet meegenomen bij de verdere analyses bij dit huidige onderzoek. Deelnemers moesten de Nederlandse taal machtig zijn en gebruik kunnen maken van een computer/tablet/telefoon met toegang tot het internet om de vragenlijsten te kunnen invullen. Alleen deelnemers die in Nederland wonen konden meedoen aan het onderzoek. Een aanvullend exclusie criterium voor het onderzoek was een te lange tijd tussen het invullen van de intake vragenlijst en het krijgen van de vaccinatie.

Deze studie werd uitgevoerd in de periode april 2022 t/m dec 2024. Het vaccinatie schema op dat moment is weer gegeven in Figuur 1.



Figuur 1. Vaccinatieschema tijdens de duur van deze studie (Bron RIVM)

Instroom in het onderzoek

Instroom in het onderzoek was mogelijk voor kinderen op 9-jarige leeftijd die hun BMR-DTP vaccinatie hebben gekregen, waarna deelnemers na 2 follow-up vragenlijsten over dit vaccinatie moment, konden doorstromen naar vragenlijsten over de 1^{ste} en 2^{de} HPV vaccinatie.

Daarnaast was het ook mogelijk om in te stromen op het moment van de 1^{ste} HPV vaccinatie, waarna vragenlijsten over de 1^{ste} en 2^{de} HPV vaccinatie volgden.

Registratie en intake vragenlijst

De ouder(s)/voogd van deze doelgroep werden in 2022 per brief uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. Hiervoor werd de infrastructuur van de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP) van het RIVM ingezet.

In een uitnodigingsbrief kregen ouder(s)/voogd een toelichting over het onderzoek, o.a. via een speciale website www.hpvmmonitor.nl, waar de privacy statement, het projectvoorstel en de veel gestelde vragen geraadpleegd kunnen worden. Tijdens de registratie werden de ouder(s)/voogd verder geïnformeerd over de opbouw van de studie en werd er ten slot een toestemmingsverklaring ingevuld. Wanneer de deelname hiermee bevestigd was, ontvingen deelnemers digitale vragenlijsten om in te vullen waarin onder andere vragen gesteld werden over klachten die optraden na de drie vaccinatiemomenten van deze monitor.

Timing van de vragenlijsten

Voor de DTP vaccinatie (REVAXIS®) worden binnen 48 uur na vaccinatie de meeste bijwerkingen verwacht, en zijn deze naar verwachting na 1-2 dagen over [9]. Daarom vulden de deelnemers een week na de BMR-DTP -vaccinatie de eerste vragenlijst over klachten na vaccinatie in. Twee weken na deze eerste vragenlijst werd de eerste follow-up vragenlijst verstuurd. Voor de BMR vaccinatie (M-M-RVAXPRO®) kunnen er nog tot zo'n drie weken na de vaccinatie bijwerkingen optreden [10]. Doordat beide vaccinaties op hetzelfde moment gegeven worden was de follow up periode daarom langer zijn. Op dag 30 wordt verwacht dat de meeste bijwerkingen zijn hersteld en dat er geen nieuwe bijwerkingen zullen opgetreden. Een derde vragenlijst (de tweede follow-up) werd daarom op dag 30 verstuurd.

Voor de HPV vaccinaties (Cervarix®) worden binnen 48 uur na vaccinatie de meeste bijwerkingen verwacht, en deze zijn naar verwachting na 1-2 dagen over [11]. Daarom vulden de deelnemers een week na de eerste of tweede HPV-vaccinatie de eerste vragenlijst over klachten na vaccinatie in. Twee weken na deze eerste vragenlijst werd de eerste follow-up vragenlijst verstuurd.

Indien deelnemers de vragenlijst nog niet hadden ingevuld kregen ze een reminder om dit te doen voordat de periode om de vragenlijst in te vullen verliep. Dit gebeurde 2 en 7 dagen na het versturen van de vragenlijst.

Einde van deelname

Het stoppen van deelname aan het onderzoek kon plaatsvinden onder drie omstandigheden: (1) bij het invullen van de laatste vragenlijst, (2) het actief beëindigen van de deelname of (3) wanneer een deelnemer niet op tijd een vragenlijst invult. Actieve beëindigen van deelname kon op elk moment zonder opgaaf van redenen.

Analyse van gegevens

In de vragenlijsten zijn gegevens over de gevaccineerde personen uitgevraagd, namelijk; geslacht en leeftijd, reeds aanwezige medische aandoeningen (co-morbiditeit), aantal kinderen in het gezin, opleiding ouders/verzorgers, deelname aan buitenschoolse opvang (BSO), het ontvangen van andere vaccinaties buiten de vaccins die gegeven worden in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma en informatie over het optreden van klachten na vaccinatie. Bij deze klachten hoefde geen oorzakelijk verband met de gegeven vaccinatie(s) vast te staan.

Bij het uitvragen van klachten werd onderscheid gemaakt in bekende, vaak voorkomende, bijwerkingen die in een keuzelijst stonden en aangeklikt konden worden (namelijk: *reacties rondom de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, misselijkheid, braken, gewrichtspijn, huiduitslag*) en het optreden van minder bekende of minder vaak voorkomende bijwerkingen die deelnemers in een vrij tekstveld konden invullen. Ook werd er uitgevraagd of de klachten dermate ernstig waren dat er een ziekenhuisopname nodig was, waarbij de definities volgens de CIOMS-criteria werden bepaald [12]. Verder werd in elke vragenlijst standaard naar het gebruik van koorts-verlagende middelen gevraagd (zowel voor vaccinatie (profylactisch) als ter behandeling van optreden klachten na vaccinatie).

De tijd tot optreden van de klacht (latentietijd) en de duur van de klachten in uren werden uitgevraagd. Ook kon er worden aangegeven hoeveel last het gevaccineerde kind had van de klachten, op een 5-punts schaal van 'niet belastend' tot 'heel erg belastend'.

De gegevens in de vragenlijsten zijn door Lareb gecodeerd en verwerkt in tabellen en figuren met overzichtsgegevens. Per vaccinatiemoment wordt het percentage van deelnemers met een klacht getoond. Voor de HPV vaccinatie is er aanvullend nog gekeken naar verschillen in het rapporteren van klachten tussen jongens en meisjes (significatie bepaald met een Chi-kwadraat (X^2) toets, significantie op $p < 0.05$) en dit werd tevens met een grafische weergave (Heatmap) naar vaccinatie moment uitgesplitst.

Voor de HPV vaccinatie zijn er twee vaccinatie momenten. Hierdoor is het voor dit vaccin ook mogelijk om een herhalingsrisico te berekenen. Dit werd op onderstaande wijze gedaan:

$$\text{Herhaalrisico} = \frac{\text{Het risico om een specifieke klacht op zowel vaccinatiemoment 1 als 2 te ervaren}}{\text{Het risico om die specifieke klacht niet op vaccinatie moment 1 te ervaren, maar wel op vaccinatiemoment 2}}$$

Risk ratio berekening voor het herhalingsrisico

Het aantal kinderen dat last krijgt van een klacht na HPV vaccinatie moment 1 en 2 in dit onderzoek wordt het *absolute risico* genoemd. Voor het bepalen van herhalingsrisico werd een *relatief*

risico (RR), ook wel *risk ratio*, berekend. Deze maat drukt de sterkte uit van het verband tussen het vaccinatie moment en het optreden van een klacht (zie figuur 2).

Vaccinatie moment 1	Vaccinatiemoment 2				
	Optreden van klachten				Totaal
	Optreden van Klachten		Ja	Nee	
		Ja	a	b	a +b
		Nee	c	d	c +d

Figuur 2. Berekening herhalingsrisico

Teller: (a/a+b) Het risico van deelnemers die een klacht op vaccinatiemoment 1 hadden en deze weer ervaarden op vaccinatiemoment 2

Noemer:(c/c+d) Het risico van deelnemers die géén klacht op vaccinatiemoment 1 hadden, maar deze wel ervaarden op vaccinatiemoment 2.

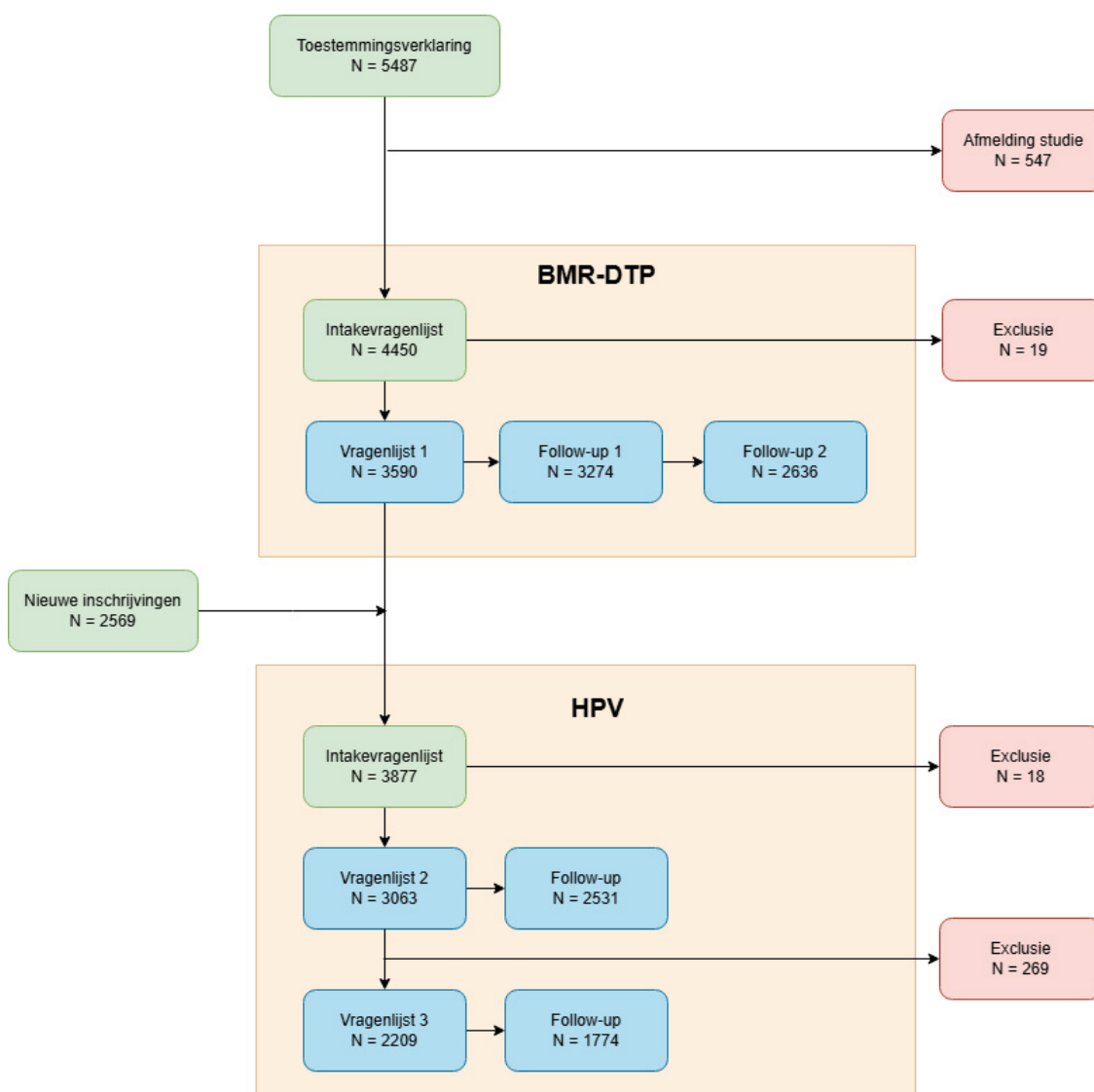
In de berekening werden verder een aantal factoren meegenomen die mogelijk invloed hadden op het herhaalrisico, namelijk het geslacht van het kind, BSO bezoek en of er meerdere kinderen in het gezin waren. Dit werd meegenomen in een logistisch regressiemodel met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Om het herhalingsrisico betrouwbaar te kunnen uitrekening werd uitgegaan van een minimum van tenminste 10 kinderen met een bepaalde klacht op vaccinatiemoment 2. Wanneer deelnemers aangaven dat ze meerdere keren na één prikmoment last hadden van dezelfde klacht, dan werd deze maar éénmaal meegeteld.

Resultaten

Intakevragen lijst en algemene karakteristieken deelnemers

In totaal hebben 4450 deelnemers voor de BMR-DTP vaccinatie de intakevragenlijst ingevuld. Voor de HPV vaccinatie is de intakevragenlijst ingevuld door 3877 deelnemers. Zie figuur 3. Omdat er een groot aantal nieuwe deelnemers instroomde bij het HPV deel van het onderzoek, is er voor de gekozen om de resultaten van de BMR-DTP vaccinatie en de HPV vaccinatie apart weer te geven.



Figuur 3. Flow-chart van aantallen deelnemers in de studie

DTP-BMR vaccinatie

Karakteristieken van deelnemende kinderen en hun gezinssituatie

Karakteristieken van de kinderen waarover ouders de intake vragenlijst en de eerste daar op volgende vragenlijst hebben ingevuld worden weer gegeven in Tabel 1. Hierin komen een aantal algemene karakteristieken naar voren. De verdeling van jongens en meisjes in dit cohort is nagenoeg gelijk. Ongeveer 6,8% van de kinderen waarover vragenlijsten zijn ingevuld heeft een medische aandoening. Dit is lager dan schattingen uit eerder onderzoek onder Nederlandse kinderen, waaruit blijkt dat ongeveer 1 op de 5 kinderen een chronische aandoening heeft [13]. De opgegeven aandoeningen zijn per orgaansysteem weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Karakteristieken deelnemers BMR-DTP na intake en vragenlijst 1

Karakteristieken deelnemers BMR-DTP (N = 3590 vragenlijst 1)	
Aantal deelnemers vragenlijsten ingevuld, n (%)	
Intakevragenlijst	4450
Vragenlijst 1 (7 dagen na vaccinatiedatum)	3590 (100)
Follow-up vragenlijst 1 (14 dagen na vaccinatiedatum)	3274 (91.2)
Follow-up vragenlijst 2 (30 dagen na vaccinatiedatum)	2636 (73.4)
Geslacht, n (%)	
Jongen	1808 (50.4)
Meisje	1780 (49.6)
Anders	2 (0.1)
Geboortejaar, n (%)	
2013	756 (21.1)
2014	2730 (76.0)
2015	104 (2.9)
Comorbiditeit (SOC niveau), n (%)	
Aangeboren, familiale en genetische aandoeningen	60 (1.7)
Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen	58 (1.6)
Aandoeningen van het immuunsysteem	42 (1.2)
Huid- en onderhuidaandoeningen	36 (1.0)
Psychiatrische aandoeningen	20 (0.6)
Aandoeningen van het zenuwstelsel	18 (0.5)
Gastro-intestinale aandoeningen	16 (0.4)
Hartziekten	11 (0.3)
Oogaandoeningen	6 (0.2)
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	6 (0.2)
Aandoeningen van het bewegingsapparaat en bindweefsel	5 (0.1)
Nier- en urinewegaandoeningen	5 (0.1)
Oor- en labyrintaandoeningen	4 (0.1)
Bloed- en lymfatische aandoeningen	3 (0.1)
Endocriene aandoeningen	2 (0.1)
Vasculaire aandoeningen	1 (0.0)
Algemene aandoeningen en condities rondom de toedieningsplaats	1 (0.0)

Infecties en infestaties	1 (0.0)
Onderzoeken	1 (0.0)
Goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's (incl. cysten en poliepen)	1 (0.0)
Chirurgische en medische procedures	1 (0.0)
Medicijn gebruik rondom vaccinatie (koortsverlagend/pijnstillend), n (%)	
Ja	473 (13,2)
Nee	3117 (86,8)

In tabel 2 tonen we de karakteristieken van de gezinnen van deelnemende kinderen. De meeste kinderen komen uit een gezin van 2 kinderen (59.6%), 24.9% van de kinderen komt uit een gezin van 3 kinderen en 4.3% komt uit een gezin van 4 of meer kinderen. Grotere gezinnen komen ook voor, maar zijn in de minderheid. Ouders van kinderen die deelnemen aan deze studie zijn over het algemeen hoog opgeleid, waarbij 41.9% een HBO-opleiding heeft gevolgd en 37.6% minimaal een Universitaire opleiding heeft genoten. Ongeveer de helft van de kinderen bezoekt na school de buitenschoolse opvang (BSO).

Tabel 2. Karakteristieken gezinnen deelnemers BMR-DTP na intake en vragenlijst 1

Karakteristieken gezinnen deelnemers BMR-DTP (N=3590)	
Aantal kinderen, n (%)	Aantal kinderen, n (%)
1 kind	401 (11.2)
2 kinderen	2138 (59.6)
3 kinderen	894 (24.9)
4 kinderen	133 (3.7)
5 of meer kinderen	22 (0.6)
Geen informatie	2 (0.1)
Opleiding ouders/verzorgers, n (%)	
Basisschool	6 (0.2)
VMBO/MAVO	58 (1.6)
HAVO/VWO	71 (2.0)
Middelbaar beroepsonderwijs (MBO)	572 (15.9)
Hoger beroepsonderwijs (HBO)	1504 (41.9)
Wetenschappelijk onderwijs (WO)	1350 (37.6)
PhD/Postdoc	13 (0.4)
Geen informatie	16 (0.4)
BSO, n (%)	
Ja	1913 (53.3)
Nee	1677 (46.7)

Gerapporteerde klachten

Tabel 3 laat zien hoeveel deelnemers een klacht gerapporteerd hebben. Er zijn in totaal 5168 klachten gerapporteerd door 2625 deelnemers. Van de deelnemers die na de intake vragenlijst, minimaal 1 vragenlijst over klachten hadden ingevuld, gaf 73.1% aan dat er minstens één klacht was opgetreden.

Tabel 3. Gerapporteerde klachten

Klachten deelnemers BMR-DTP (n, %)	
Er zijn 5168 klachten gerapporteerd door 2625 deelnemers	
Minimaal één klacht	2625 (73.1)
Minimaal één klacht keuzelijst	2322 (64.7)
Minimaal één overige klacht	969 (27.0)
Minimaal één ernstige klacht	4 (0.1)

De gerapporteerde klachten bestonden veelal uit reacties rondom de prikplaats zoals pijn of zwelling (52.7%). Daarnaast kwamen ook klachten als hoofdpijn (18.8%) en koorts (14.2%) regelmatig voor. Een overzicht hiervan wordt getoond in tabel 4.

Tabel 4. Gerapporteerde klachten uit de keuzelijst

Klachten keuzelijst deelnemers BMR-DTP (N=3590)	
Injectieplaats reactie	1893 (52.7)
Hoofdpijn	674 (18.8)
Koorts	511 (14.2)
Misselijkheid	301 (8.4)
Gewrichtspijn	244 (6.8)
Overgeven	120 (3.3)
Huiduitslag	61 (1.7)

Naast de klachten die als keuzelijst in de vragenlijst stonden, werden er ook andere klachten gerapporteerd zoals vermoeidheid (4.7%), spierpijn (4.5%) en buikpijn (2.9%). Een overzicht van de top 10 wordt gegeven in tabel 5. Daarnaast waren er enkele minder vaak voorkomende klachten die we hier kort toelichten; Bij twee kinderen werd een week na de vaccinaties afters in de mond gezien. Bij een kind werd opgemerkt dat deze hier niet eerder last van had. Twee kinderen kregen last van bloedneuzen, bij een kind begon dit na drie dagen en herhaalde de bloedneus zich gedurende een week, bij een ander kind trad eenmalig een spontane bloedneus op 2 weken na de vaccinatie. Bij één kind werd trad er een dikke, rode, pijnlijke arm op. Door de huisarts werd dit beschreven als allergische reactie. Er waren geen systemische klachten en er werd niet behandeld met een antihistaminicum. Een overzicht van alle gerapporteerde klachten is weergegeven in de bijlage.

Bij vier kinderen was een ziekenhuisopname nodig voor klachten die optraden na de vaccinaties. Bij een kind was er sprake van hevige hoofdpijn, misselijkheid en braken ongeveer negen uur na vaccinatie, waarvoor een dag opname in ziekenhuis nodig was. Klachten zijn behandeld met medicatie tegen misselijkheid en een infuus. Er werd gerapporteerd dat dit kind vaker periodes heeft met langdurig braken. Het kind herstelde na vijf dagen. Een ander kind kreeg vier weken na vaccinatie last van hoofdpijn, overgeven en verwardheid. Het kind werd voor vier dagen opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met onbekende medicatie.

Daarnaast waren er kinderen met een ontsteking waarvoor opname nodig was. Eenmaal betrof dit een kind met een blindedarmontsteking (appendicitis). De klachten van hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en koorts begonnen binnen enkele uren na vaccinatie. Na twee dagen volgde

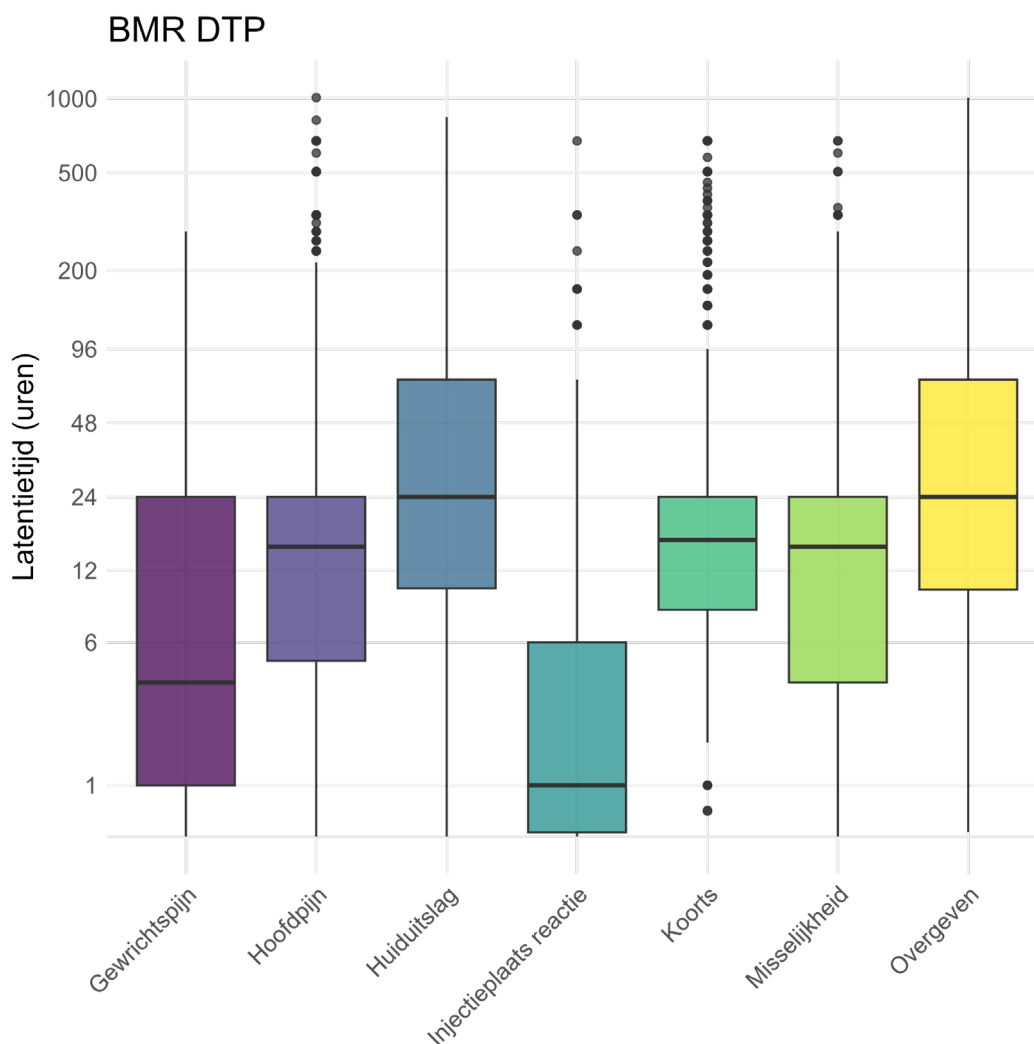
ziekenhuisopname en operatie waarbij appendix verwijderd werd. De klachten herstelden na de operatie. Een ander kind werd drie weken na de vaccinaties opgenomen in het ziekenhuis met een lage saturatie door longontsteking. Er werd behandeld met antibioticum.

Tabel 5. Top 10 overige gerapporteerde klachten

Top 10 overige klachten deelnemers BMR-DKTP (N=3590)	
Vermoeidheid	170 (4.7)
Spierpijn	163 (4.5)
Buikpijn	105 (2.9)
Pijn in ledemaat	85 (2.4)
Neus- en keelontsteking	84 (2.3)
Ongemak in ledemaat	68 (1.9)
Hoesten	67 (1.9)
Verminderde mobiliteit van geïnjecteerde ledemaat	58 (1.6)
Malaise	56 (1.6)
Verhoging lichaamstemperatuur	48 (1.3)

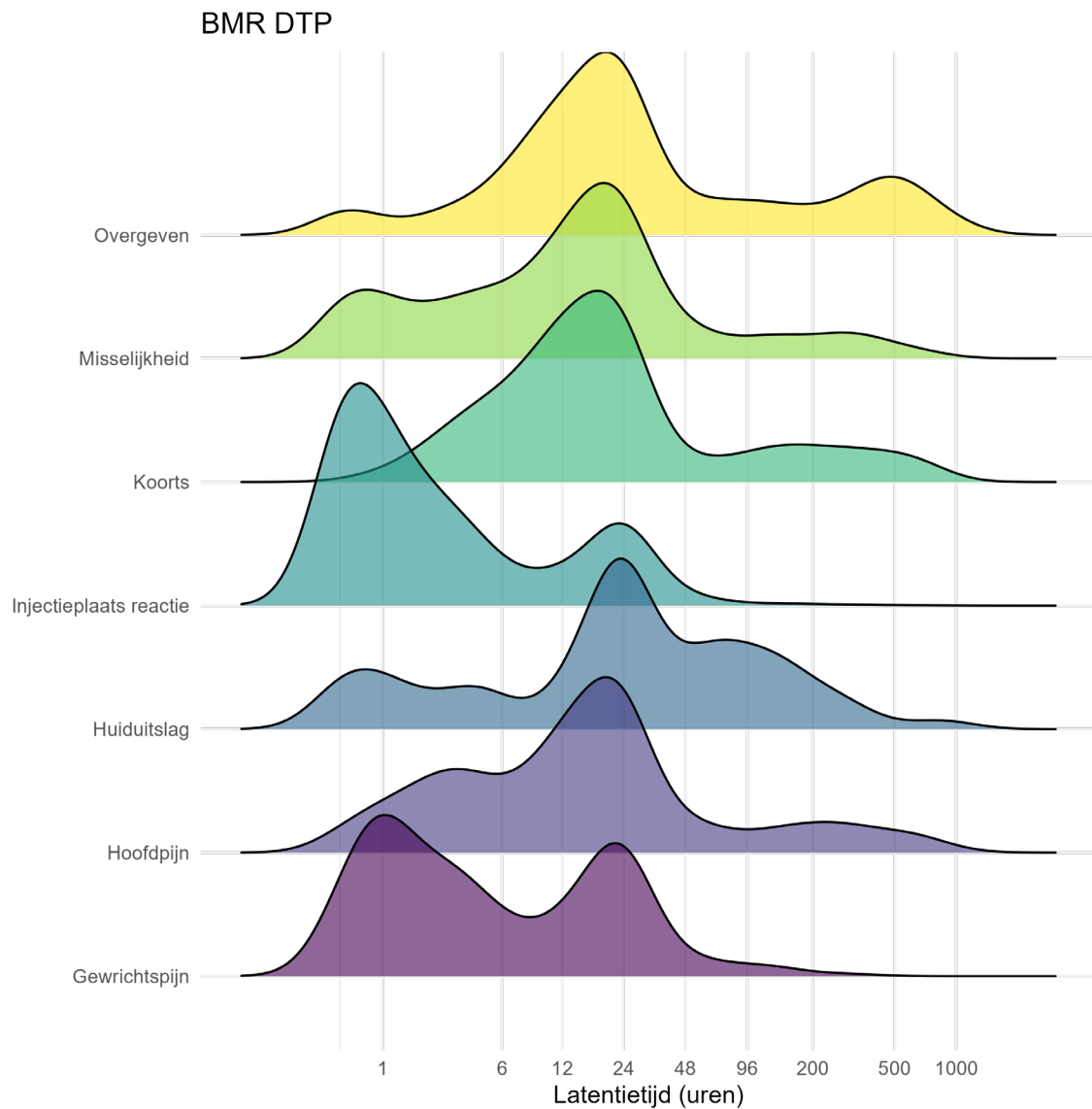
Latentietijd van klachten

Onze resultaten laten zien dat de meeste klachten uit de keuzelijst binnen 48 uur na vaccinatie optreden (figuur 4), wat vergelijkbaar is met gegevens uit de literatuur [7]. Reacties op of rondom de prikplek, zoals roodheid, pijn of zwelling, ontstaan meestal snel na vaccinatie. In figuur 4 is te zien dat een deel binnen het uur ontstaat, en deze omvatten ook de pijn bij het injectie-moment zelf.



Figuur 4. Optreden van klachten in uren

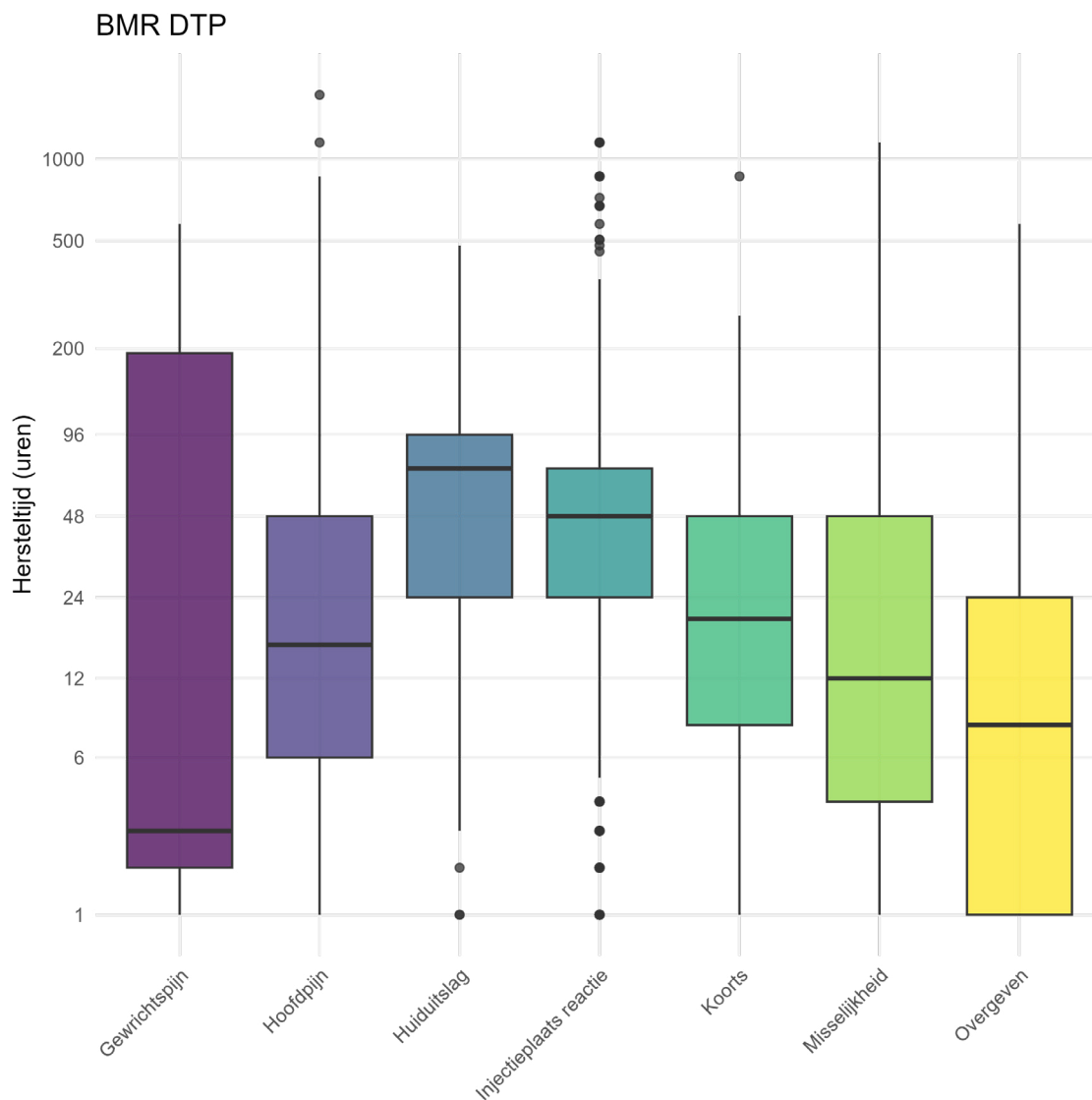
Vooraf bij huiduitslag, braken en koorts is te zien dat er ook kinderen zijn waarbij klachten na enkele dagen optreden. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het BMR vaccin. Bij levend verzwakte vaccins treden systemische reacties zoals koorts meestal tussen 7 tot 12 dagen na vaccinatie op [10, 7]. In figuur 5 is een andere weergave gekozen van de tijd tot het optreden van de klacht. In deze zogenaamde 'ridgeline plot' is voor sommige klachten een tweede piek te zien in aantallen opgetreden klachten die overeenkomt met wat we weten over het BMR vaccin. In de bijlage worden ook de latentietijden voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



Figuur 5. Optreden van klachten in uren (Ridgeline plot)

Hersteltijd van klachten

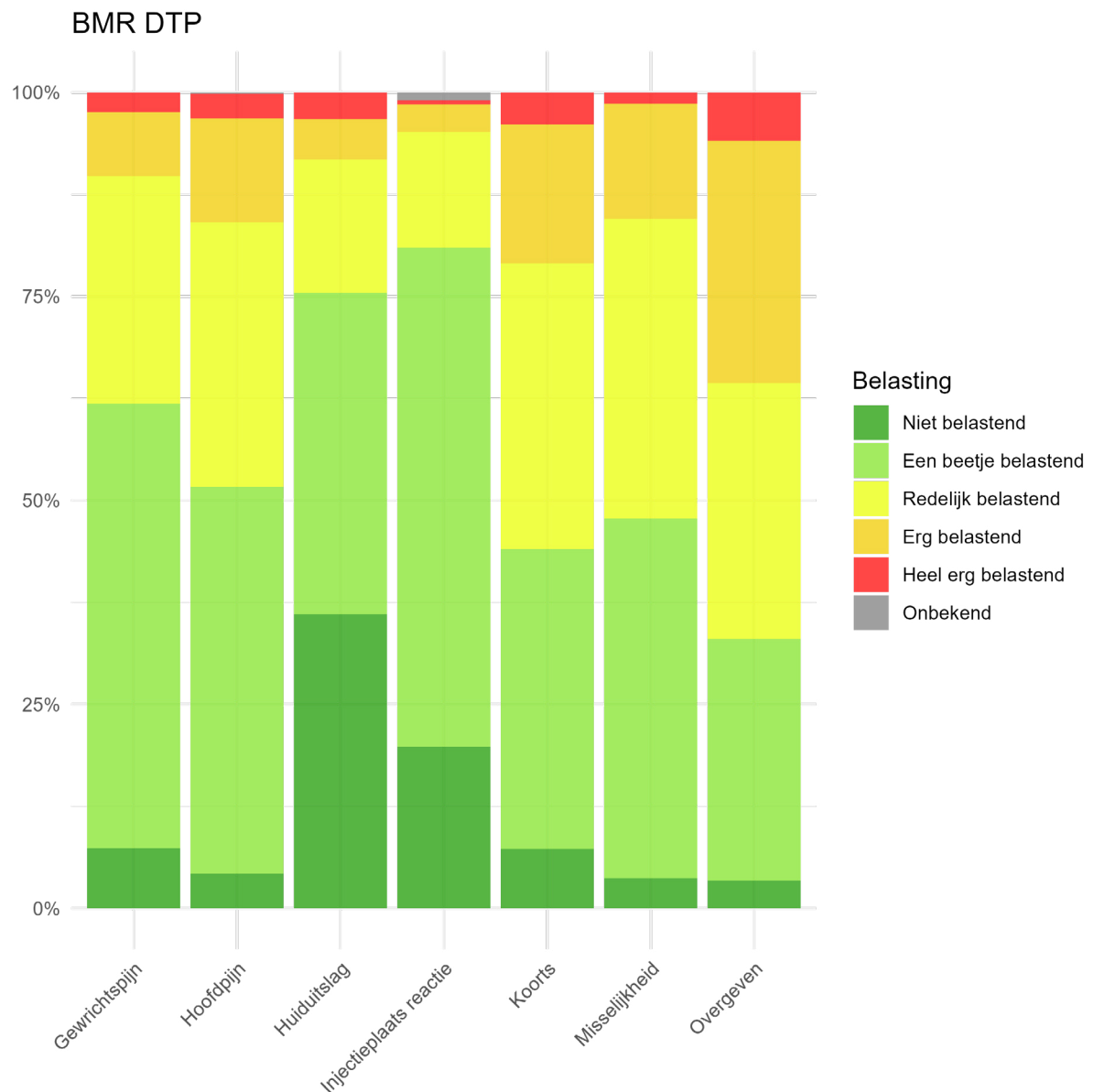
Ook de hersteltijd volgt het patroon dat verwacht wordt, waarbij de meeste klachten uit de keuzelijst na zo'n 3 dagen over zijn (figuur 6). Huiduitslag en gewrichtspijn zijn klachten die bij een klein deel van de kinderen wel langer kunnen aanhouden tot ruim een week na vaccinatie. In de bijlage worden ook de hersteltijden voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



Figuur 6. Hersteltijd van klachten in uren

Belasting van gerapporteerde klachten

Zoals figuur 7 laat zien ervaren kinderen de meest gerapporteerde klachten grotendeels als niet tot een beetje belastend. Van de meest gerapporteerde klachten werd braken als het meest belastend ervaren en injectieplaatsreacties als minder belastend. In de bijlage wordt ook de belasting voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



Figuur 7. Belasting van klachten

HPV vaccinatie

Karakteristieken van deelnemende kinderen en hun gezinssituatie

Karakteristieken van de kinderen waarover ouders de intake vragenlijst hebben ingevuld en de vragenlijsten voor het eerste en tweede HPV vaccinatie moment worden weer gegeven in Tabel 6. Hierin komen een aantal algemene karakteristieken naar voren; De verdeling van jongens en meisjes in dit cohort is nagenoeg gelijk. Ongeveer 6,8% van de kinderen waarover vragenlijsten zijn ingevuld heeft een medische aandoening. De opgegeven aandoeningen zijn per orgaansysteem weergegeven. Dit is lager dan schattingen uit eerder onderzoek onder Nederlandse kinderen, waaruit blijkt dat ongeveer 1 op de 5 kinderen een chronische aandoening heeft [13].

Tabel 6. Karakteristieken deelnemers HPV vaccinatie na intake en vragenlijst 1

Karakteristieken deelnemers HPV		
	HPV1 (N=3063)	HPV2 (N=2209)
Aantal deelnemers vragenlijsten ingevuld, n (%)		
Intakevragenlijst	3877	n.v.t.
Vragenlijst 1 (7 dagen na vaccinatiedatum)	3063 (100)	2209 (100)
Follow-up vragenlijst (14 dagen na vaccinatiedatum)	2531 (82.6)	1774 (80.3)
Geslacht, n (%)		
Jongen	1508 (49.2)	1075 (48.7)
Meisje	1552 (50.7)	1132 (51.2)
Anders	3 (0.1)	2 (0.1)
Geboortejaar, n (%)		
2013	313 (10.2)	136 (6.2)
2014	2733 (89.2)	2070 (93.7)
2015	17 (0.6)	3 (0.1)
Comorbiditeit (SOC niveau), n (%)		
Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen	55 (1.8)	39 (1.8)
Aangeboren, familiale en genetische aandoeningen	42 (1.4)	25 (1.1)
Aandoeningen van het immuunsysteem	35 (1.1)	25 (1.1)
Huid- en onderhuidaandoeningen	27 (0.9)	18 (0.8)
Aandoeningen van het zenuwstelsel	22 (0.7)	15 (0.7)
Gastro-intestinale aandoeningen	18 (0.6)	16 (0.7)
Psychiatrische aandoeningen	16 (0.5)	12 (0.5)
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	9 (0.3)	5 (0.2)
Hartziekten	6 (0.2)	2 (0.1)
Oogaandoeningen	5 (0.2)	3 (0.1)
Oor- en labyrintaandoeningen	4 (0.1)	2 (0.1)
Endocriene aandoeningen	4 (0.1)	4 (0.2)
Aandoeningen van het bewegingsapparaat en bindweefsel	3 (0.1)	3 (0.1)
Nier- en urinewegaandoeningen	3 (0.1)	1 (0.0)
Bloed- en lymfatische aandoeningen	2 (0.1)	2 (0.1)
Goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's (incl. cysten en poliepen)	2 (0.1)	2 (0.1)
Onderzoeken	1 (0.0)	1 (0.0)

Medicijn gebruik, n (%)		
Ja	413 (13.5)	302 (13.7)
Nee	2650 (86.5)	1907 (86.3)

In tabel 7 tonen we de karakteristieken van de gezinnen van deelnemende kinderen. De meeste kinderen komen uit een gezin van 2 kinderen (60.3%), 23.8% van de kinderen komt uit een gezin van 3 kinderen en 3.5% komt uit een gezin van 4 of meer kinderen. Grotere gezinnen komen ook voor, maar zijn in de minderheid. Ouders van kinderen die deelnemen aan deze studie zijn over het algemeen hoog opgeleid, waarbij 43.8% een HBO-opleiding heeft gevolgd en 37.6% minimaal een Universitaire opleiding heeft genoten. Ongeveer de helft van de kinderen bezoekt na school de buitenschoolse opvang (BSO).

Tabel 7. Karakteristieken gezinnen deelnemers HPV na intake en vaccinatie 1 en 2

Karakteristieken gezinnen deelnemers HPV		
	HPV1 (N=3063)	HPV2 (N=2209)
Aantal kinderen, n (%)		
1 kind	379 (12.4)	274 (12.4)
2 kinderen	1827 (59.6)	1331 (60.3)
3 kinderen	739 (24.1)	525 (23.8)
4 kinderen	97 (3.2)	63 (2.9)
5 of meer kinderen	19 (0.6)	14 (0.6)
Geen informatie	2 (0.1)	2 (0.1)
Opleiding ouders/verzorgers, n (%)		
Basisschool	3 (0.1)	1 (0.0)
VMBO/MAVO	46 (1.5)	33 (1.5)
HAVO/VWO	49 (1.6)	34 (1.5)
Middelbaar beroepsonderwijs (MBO)	463 (15.1)	335 (15.2)
Hoger beroepsonderwijs (HBO)	1337 (43.7)	967 (43.8)
Wetenschappelijk onderwijs (WO)	1145 (37.4)	830 (37.6)
PhD/Postdoc	9 (0.3)	3 (0.1)
Geen informatie	11 (0.4)	6 (0.3)
BSO, n (%)		
Ja	1617 (52.8)	1184 (53.6)
Nee	1446 (47.2)	1025 (46.4)

Gerapporteerde klachten

Tabel 8 laat zien hoeveel deelnemers een klacht gerapporteerd hebben. Er zijn in totaal 2760 klachten gerapporteerd door 1812 deelnemers na de 1^{ste} HPV vaccinatie en 1210 klachten gerapporteerd door 914 deelnemers na de tweede HPV vaccinatie. Van de deelnemers die na de intake vragenlijst, minimaal 1 vragenlijst over klachten hadden ingevuld over de 1^{ste} HPV vaccinatie, gaf 59.2% aan dat er minstens één klacht was opgetreden. Bij de tweede HPV vaccinatie was dit 41.4%.

Tabel 8. Gerapporteerde vermoede klachten

Klachten deelnemers HPV (n, %)		
Er zijn 2760 klachten gerapporteerd door 1812 deelnemers na HPV1 en 1210 klachten gerapporteerd door 914 deelnemers na HPV2.		
	HPV1 (N=3063)	HPV2 N=2209)
Minimaal één klacht	1812 (59.2)	914 (41.4)
Minimaal één klacht keuzelijst	1598 (52.2)	797 (36.1)
Minimaal één overige klacht	516 (16.8)	212 (9.6)
Minimaal één ernstige klacht	0 (0.0)	0 (0.0)

In Figuur 8 is er in een Heatmap een onderscheid gemaakt in het rapporteren van klachten door jongens en meisjes na het 1^{ste} en 2^{de} vaccinatie moment. Er is een significant verschil in het percentage jongens en meisjes dat tenminste één klacht rapporteerde; Meisjes rapporteerde vaker klachten dan jongens. Dit gold zowel voor beide vaccinatie momenten samen (X^2 -toets $p = .002$), als apart voor vaccinatiemoment 1 (X^2 -toets $p = .002$) en 2 (X^2 -toets $p = .002$).

	Ten minste één klacht gerapporteerd	
	Eerste vaccinatie	Tweede vaccinatie
Jongen	55,3%	38,5%
Meisje	61,2%	44,2%
	Uitgevraagde klacht gerapporteerd	
	Eerste vaccinatie	Tweede vaccinatie
Jongen	48,6%	33%
Meisje	53,7%	39%
	Andere klacht gerapporteerd	
	Eerste vaccinatie	Tweede vaccinatie
Jongen	15,6%	9,7%
Meisje	17,8%	9,5%

Figuur 8 Heatmap van percentage klachten bij jongens en meisjes, verdeeld over prikmoment 1 en 2

De gerapporteerde klachten bestonden veelal uit reacties rondom de prikplaats zoals pijn of zwelling; 46.5% rapporteerde dit na het eerste vaccinatie moment en 31.9% na het tweede vaccinatie moment. Daarnaast kwamen ook klachten als hoofdpijn (8.2%) en gewrichtspijn (4.5%) soms voor. Een overzicht hiervan wordt getoond in tabel 9.

Tabel 9. Gerapporteerde klachten uit de keuzelijst

Klachten en keuzelijst deelnemers HPV		
	HPV1 (N=3063)	HPV2 (N=2209)
Injectieplaats reactie	1424 (46.5)	704 (31.9)
Hoofdpijn	252 (8.2)	86 (3.9)
Gewrichtspijn	137 (4.5)	81 (3.7)
Koorts	108 (3.5)	43 (1.9)
Misselijkheid	98 (3.2)	35 (1.6)
Huiduitslag	43 (1.4)	8 (0.4)
Overgeven	31 (1.0)	10 (0.5)

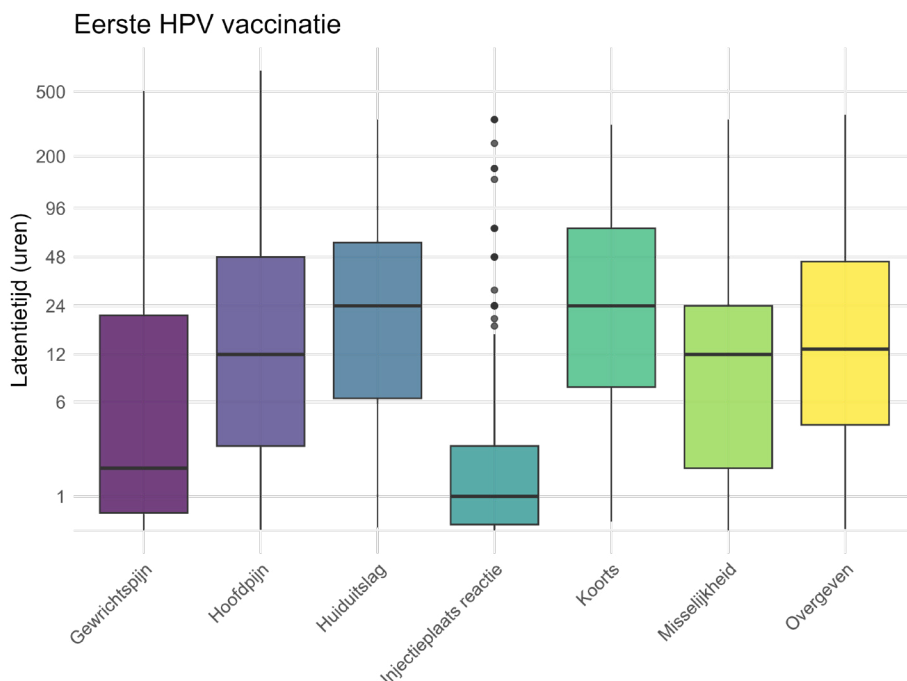
Naast de klachten die als keuzelijst in de vragenlijst stonden, werden er ook andere klachten gerapporteerd zoals vermoeidheid (3.0% na 1^{ste} vaccinatie en 1.1% na 2^{de} vaccinatie), spierpijn (2.9% na 1^{ste} vaccinatie en 2.7% na 2^{de} vaccinatie) en pijn in de ledematen (2.7% na 1^{ste} vaccinatie en 1.7% na 2^{de} vaccinatie). Een overzicht van de top 10 wordt gegeven in tabel 10. Bij geen van de gerapporteerde klachten was een ziekenhuisopname nodig. Buiten de top 10 was er één geval van gordelroos (herpes zoster) na het tweede vaccinatiemoment. Hierbij werd gerapporteerd dat de klachten drie weken na vaccinatie begonnen en dat er na 10 dagen herstel was. Geneesmiddelen maakten deel uit van de behandeling. Daarnaast waren er twee kinderen met een koortslip (orale herpes/ herpes labialis). Eenmaal was dit twee weken na de eerste HPV vaccinatie en bij het tweede kind een week na de tweede vaccinatie. Ook hadden een aantal kinderen last van bloedneuzen. Deze begonnen respectievelijk na 5 minuten, 3 en 5 dagen na de HPV vaccinaties. Bij één kind trad er sinds de vaccinatie vaker een bloedneus op. Bij twee kinderen trad er een onverwachte reactie op; Bij een kind werd opgemerkt dat er een heviger overgevoeligheidsreactie op een muggenbult was dan normaal en bij een ander kind was er na een week sprake van een pijn op de injectieplaats van de eerdere HPV vaccinatie. Een overzicht van alle gerapporteerde klachten is weergegeven in de bijlage.

Tabel 10. Top 10 overige gerapporteerde klachten

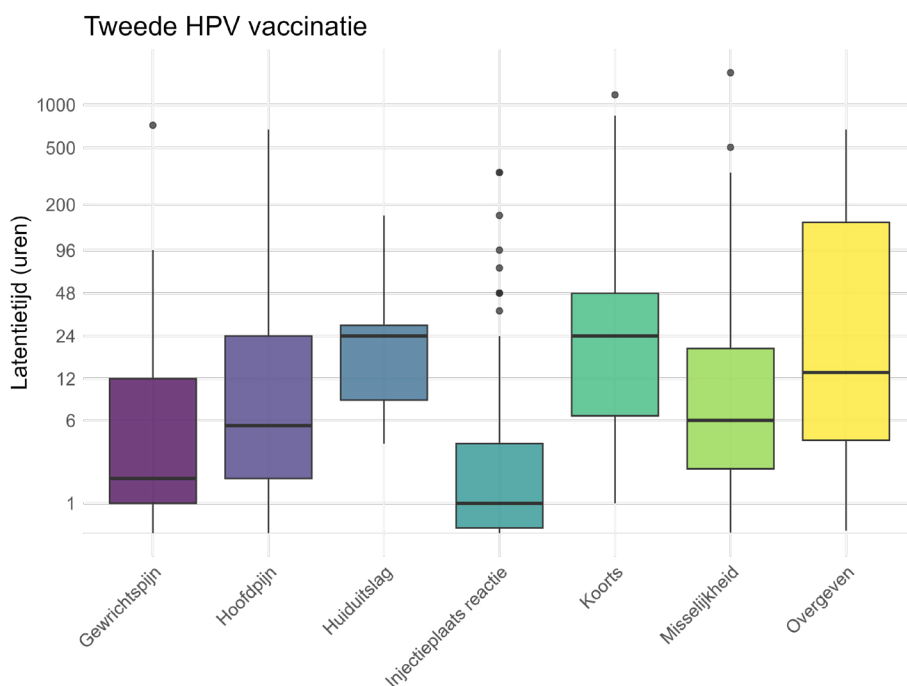
Top 10 overige klachten deelnemers HPV		
	HPV1 (N=3063)	HPV2 (N= 2209)
Vermoeidheid	92 (3.0)	25 (1.1)
Spierpijn	90 (2.9)	60 (2.7)
Pijn in ledemaat	82 (2.7)	37 (1.7)
Ongemak in ledemaat	52 (1.7)	35 (1.6)
Buikpijn	42 (1.4)	9 (0.4)
Neus- en keelontsteking	35 (1.1)	8 (0.4)
Verhoging lichaamstemperatuur	24 (0.8)	4 (0.2)
Malaise	24 (0.8)	10 (0.5)
Keelpijn	22 (0.7)	5 (0.2)
Duizeligheid	19 (0.6)	7 (0.3)

Latentietijd van klachten

Onze resultaten laten zien dat de meeste veel voorkomende klachten binnen 48 uur na vaccinatie optreden, zowel voor de 1^{ste} als de 2^{de} HPV vaccinatie (figuur 9 en 10). Reacties op of rondom de prikplek, zoals roodheid, pijn of zwelling, ontstaan meestal snel na vaccinatie. In figuur 9 en 10 is te zien dat een deel binnen het uur ontstaat, en deze omvatten ook de pijn bij het injectiemoment zelf. In de bijlage worden ook de latentietijden voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



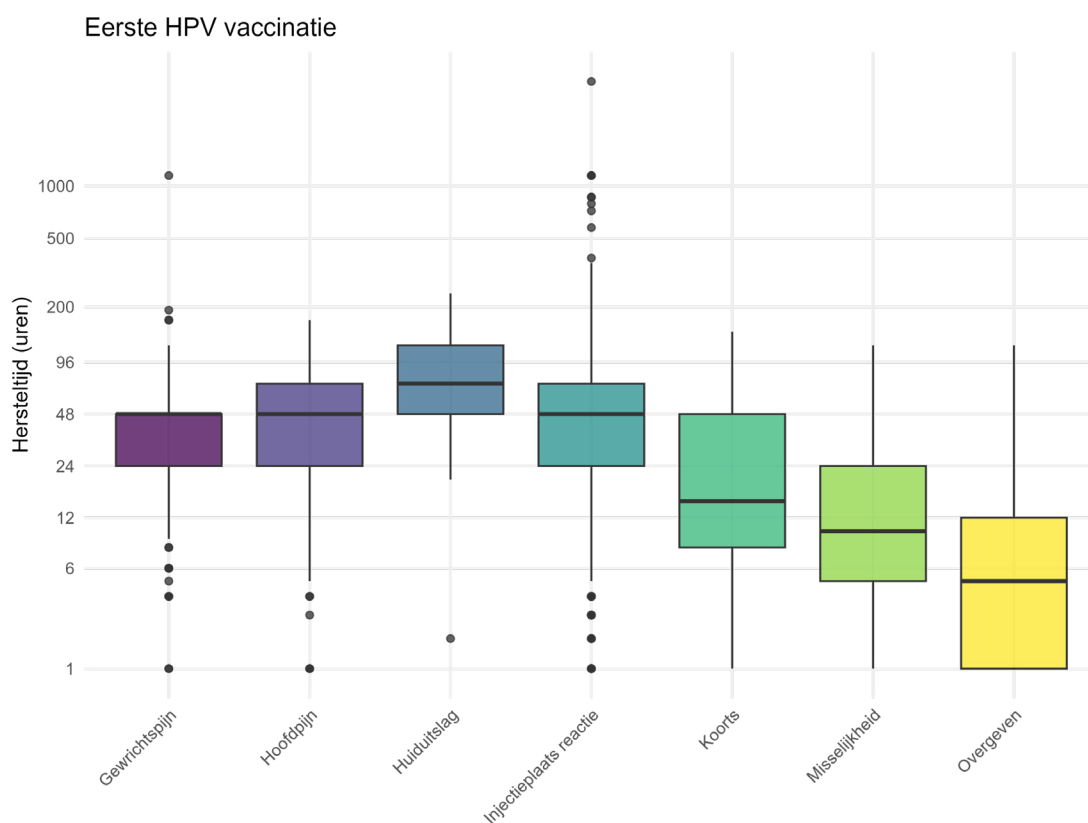
Figuur 9. Optreden van klachten in uren na 1^{ste} HPV vaccinatie



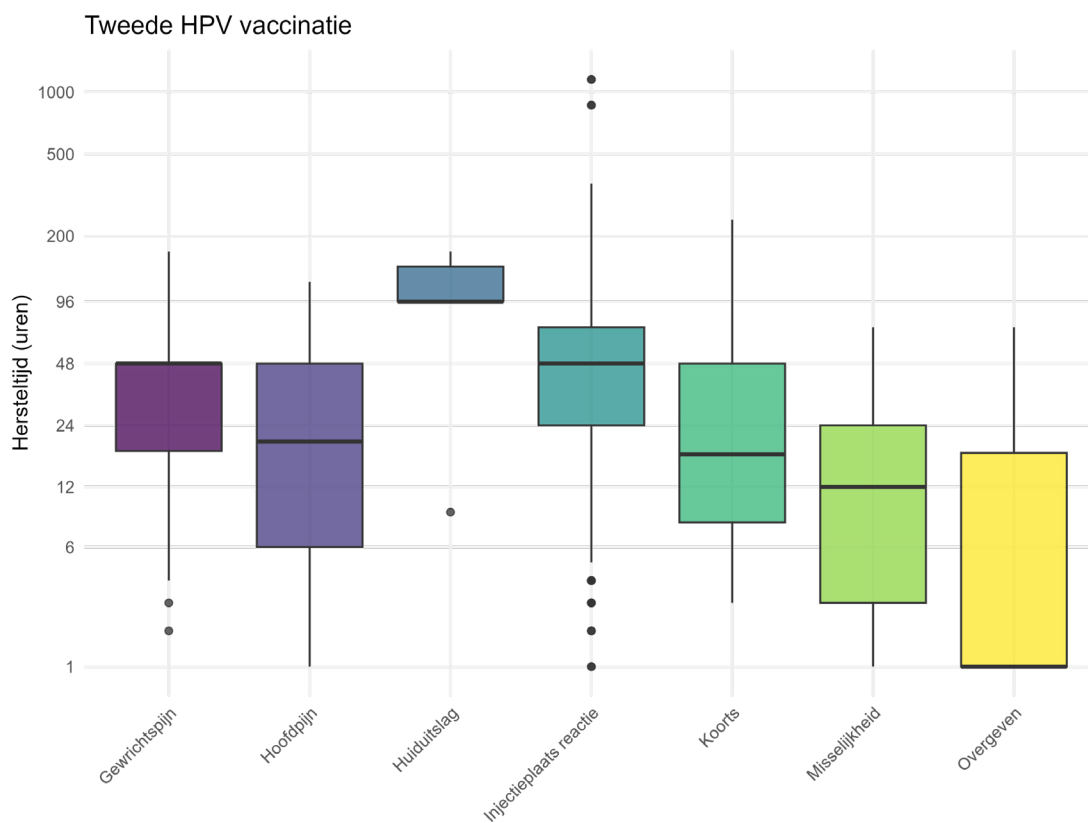
Figuur 10. Optreden van klachten in uren na 2^{de} HPV vaccinatie

Hersteltijd van klachten

Ook de hersteltijd volgt het patroon dat verwacht wordt, waarbij de meeste vaak gerapporteerde klachten na zo'n 3 dagen over zijn (figuur 11 en 12). Het herstel van huiduitslag gaat net wat langzamer dan van andere rapporteerde klachten, zowel na het 1^{ste} als 2^{de} vaccinatie moment. Bij de injectieplaats reacties zijn er een aantal kinderen die langer last hielden van klachten. In de bijlage worden ook de hersteltijden voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



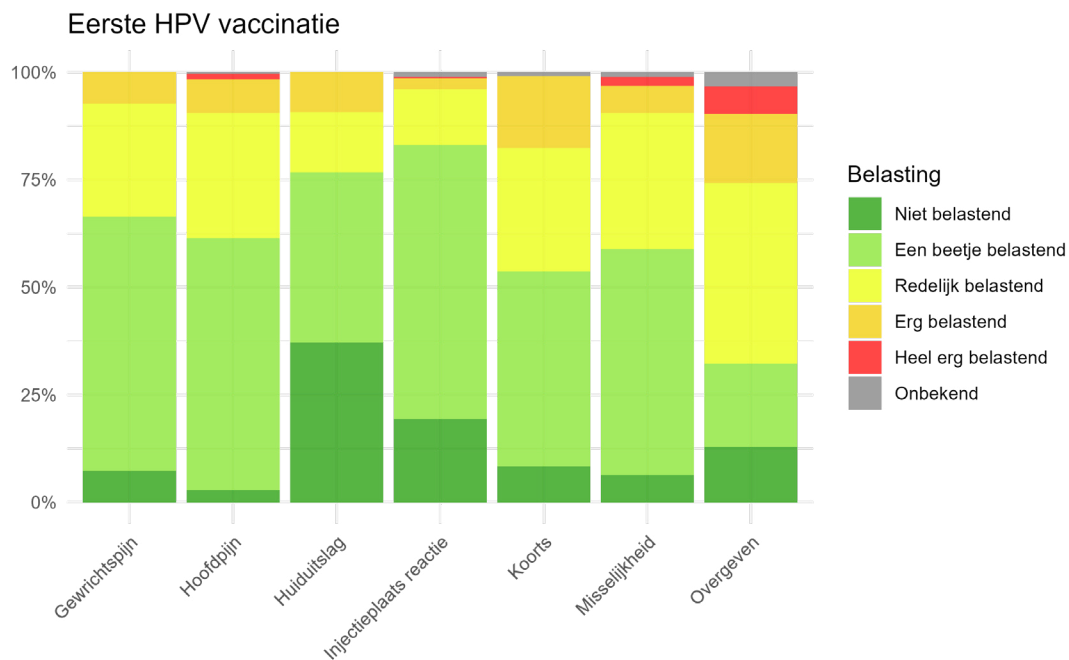
Figuur 11. Herstel van klachten in uren na 1ste HPV vaccinatie



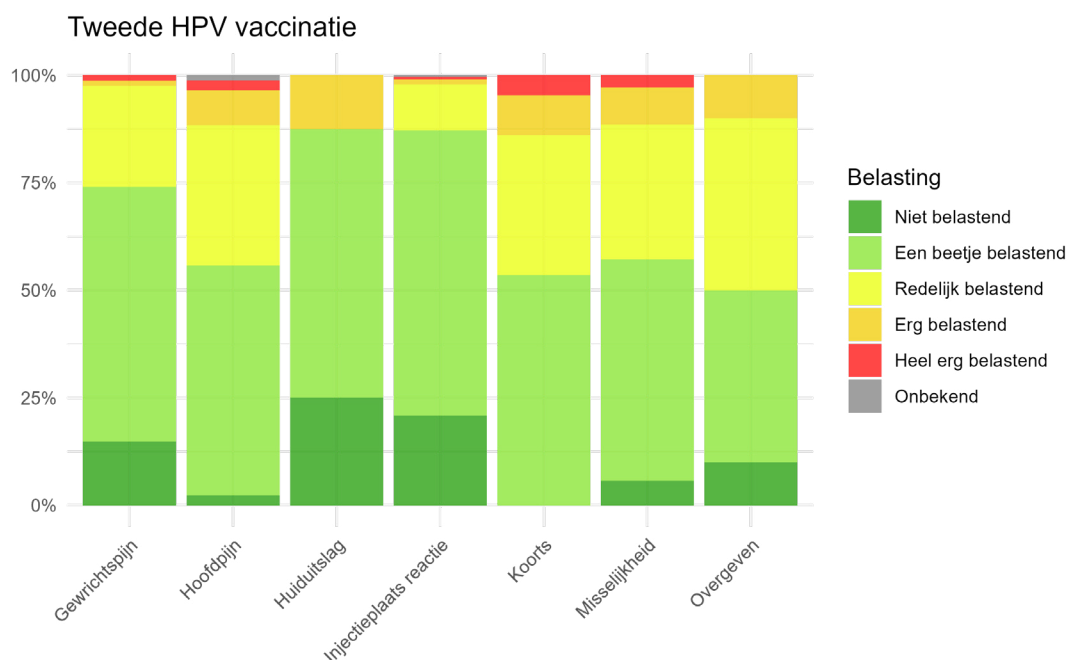
Figuur 12. Herstel van klachten in uren na 2de HPV vaccinatie

Belasting van vermoede klachten

Zoals figuur 13 en 14 laten zien ervaren kinderen de meest gerapporteerde klachten na de eerste en tweede HPV vaccinatie grotendeels als niet tot een beetje belastend. Van de meest gerapporteerde klachten, werd braken als het meest belastend ervaren en injectieplaatsreacties als minder belastend. In de bijlage wordt ook de belasting voor klachten weergegeven die niet in de keuzelijst stonden.



Figuur 13. Belasting van klachten na 1^{ste} vaccinatie



Figuur 14. Belasting van klachten na 2^{de} vaccinatie

Herhalingsrisico analyse

Het berekende herhalingsrisico wordt hieronder aan de hand van een aantal voorbeelden nader toegelicht.

Injectieplaats reacties waren in dit onderzoek de meest gerapporteerde klacht; Bij prikmoment 1 werd dit door ongeveer 47% van de deelnemers gerapporteerd en bij prikmoment 2 door ongeveer 32% van de deelnemers. Bij het bepalen van het herhalingsrisico is er gekeken of er een verhoogd relatief risico te zien was op het krijgen van dezelfde klacht op twee prikmomenten. Injectieplaats reacties werden bij 499 deelnemers op zowel prikmoment 1 als 2 gerapporteerd. De kans was hierbij verhoogd om op beide prikmomenten deze reactie te rapporteren (RR= 2,88 met 95% betrouwbaarheidsinterval 2,51 - 3,31). In het geval van injectieplaats reacties bleek dat het geslacht van het kind van invloed was op herhalingsrisico; Bij jongens was het relatieve risico op het krijgen van een injectieplaats reactie na beide vaccinatiemomenten lager dan bij meisjes. BSO bezoek of meerdere kinderen in het gezin hadden géén invloed op het herhalingsrisico voor injectieplaats reacties.

Hoofdpijn was na injectieplaats reacties de meest gerapporteerde klacht; Bij prikmoment 1 werd dit door ongeveer 8% van de deelnemers gerapporteerd en bij prikmoment 2 door ongeveer 4% van de deelnemers. Bij het bepalen van het herhalingsrisico is er gekeken of er een verhoogd relaties risico te zien was op het krijgen van dezelfde klacht op twee prikmomenten. Hoofdpijn werd bij 24 deelnemers op zowel prikmoment 1 als 2 werd gerapporteerd. Ondanks dit kleine absolute aantal, is de kans wel verhoogd dat áls er hoofdpijn wordt gerapporteerd, dit voor beide prikmomenten het geval is (RR= 5,34 met 95% betrouwbaarheidsinterval 3,42 - 8,33). In het geval van hoofdpijn was er géén bijdrage aan het herhalingsrisico van het geslacht van een kind, BSO bezoek of meerdere kinderen in het gezin.

In de bijlage staan de herhalingsrisico's voor andere gerapporteerde klachten.

Discussie

Vaccins beschermen tegen infectieziekten door een afweerreactie in het lichaam op te wekken. Het lichaam maakt dan afweercellen en antistoffen tegen een ziekteverwekker aan. Vaccinaties kunnen bijwerkingen geven. De meeste van deze bekende klachten treden relatief snel na vaccinatie op en worden voornamelijk gemedieerd door de reactie van het aangeboren immuunsysteem op het vaccin, zoals ontstekingsreacties met roodheid, pijn en zwelling op de injectieplaats en systemische reacties zoals koorts en hoofdpijn [14, 15]. Een diepgaandere kennis van het klachtenprofiel van de actuele RVP-vaccinaties, kan bijdragen aan een betere voorlichting over klachten aan kinderen, ouders en zorgverleners.

In deze monitoringsstudie zijn kinderen na de BMR-DTP vaccinatie 30 dagen gevolgd om het klachtenpatroon, tijdsbeloop en belasting van klachten in kaart te brengen. In totaal was er voor 3590 kinderen informatie beschikbaar over klachten in tenminste één vragenlijst. Hiervan rapporteerde 73.1% tenminste één klacht. Bekende reacties zoals reacties rond de prikplaats en hoofdpijn werden in dit onderzoek ook regelmatig gezien. Latentie en hersteltijden passen bij wat we uit de literatuur weten over deze vaccins [9, 10]. De meeste kinderen ervoeren de klachten niet als zeer belastend. Braken werd gezien als de klacht waar kinderen de meeste last van hadden. Huiduitslag die lijkt op een lichte vorm van de mazelen is een bekende bijwerking van het BMR vaccin [10]. Huiduitslag na BMR-DTP vaccinatie werd minder vaak als belastend ervaren door deelnemers. Mogelijk dat voorlichting over huiduitslag na BMR vaccinatie hier ook een rol speelt. Ook wordt deze vaccinatie op jongere leeftijd al een keer eerder gegeven.

Ook is er in dit onderzoek een groep kinderen gevolgd na de 1^{ste} en 2^{de} HPV vaccinatie. Een deel van de kinderen die deelnam aan het onderzoek vanaf de BMR-DTP vaccinatie, stroomde door na de vragenlijsten van de HPV vaccinatie. Omdat er echter veel tijd tussen deze vaccinatie momenten zat, is er gekozen om ook nieuwe deelnemers toe te laten aan het cohort voor HPV vaccinatie. Er is dus deels overlap tussen de deelnemers, maar er is vanwege die nieuwe instroom gekozen om de resultaten voor BMR-DTP en HPV apart te analyseren. In totaal was er voor 3063 kinderen informatie beschikbaar over klachten in tenminste één vragenlijst na de 1^{ste} HPV vaccinatie en 2209 na de 2^{de} HPV vaccinatie. Na de 1^{ste} vaccinatie ervoeren 59.2% last van minimaal één vermoede klacht en na de 2^{de} vaccinatie 41.4%. Gerapporteerde klachten komen overeen met wat er in eerdere studies is gezien [16]. Meisjes rapporteerden significant vaker klachten dan jongens.

Tot nu toe werden leeftijd, vaccinatiemoment, vaccinbatch en het type naald als risicofactor voor veel voorkomende klachten geïdentificeerd [17-20], terwijl het geslacht bij kinderen (i.t.t. volwassenen) niet van invloed leek [18]. Bij volwassenen zijn er in eerdere cohort onderzoeken duidelijke verschillen gezien in het risico op klachten door mannen en vrouwen, waarbij het percentage gerapporteerde klachten bij vrouwen hoger lag [21, 22]. Waarschijnlijk spelen hormonale veranderingen op de leeftijd van de HPV vaccinatie ook al een rol bij het ontstaan van verschillen tussen jongens en meisjes

Omdat er bij HPV twee vaccinmomenten zijn, was het hier mogelijk om een inschatting te doen of er een verhoogd risico is op herhaling van een eerder opgetreden klacht. Er zijn een aantal klachten waar we een verhoogd risico zien op het krijgen van dezelfde klacht op twee momenten zoals injectieplaats reacties, hoofdpijn, gewrichtspijn, spierpijn, misselijkheid en koorts. Hierbij is het ook belangrijk om naar mogelijke factoren te kijken die daar een rol bij spelen zoals

het geslacht of gezinsfactoren. Deze zijn ook meegenomen in de analyse. Er moet hier rekening gehouden worden dat de aantallen voor veel klachten klein zijn en dat er daardoor brede betrouwbaarheidsintervallen te zien waren bij de berekening van de risk ratio's.

Beperkingen van dit onderzoek

De groep deelnemers aan ons onderzoek is waarschijnlijk niet volledig representatief voor alle kinderen die deelnemen aan het RVP. Dit komt o.a. doordat alleen ouders/verzorgers die het Nederlands voldoende beheersen deel konden nemen. Er is ook te zien dat het opleidingsniveau van ouders/verzorgers die de vragenlijsten invullen over het algemeen hoger is dan algemeen in Nederland [23].

Deelname aan het onderzoek en uitval in de follow-up periode is mogelijk selectief; We verwachten dat deelnemers eerder geneigd zijn om vragenlijsten in te vullen als er daadwerkelijk gezondheidsklachten zijn opgetreden. Het is ook mogelijk dat een deel van de deelnemers met missende vragenlijsten het RVP niet meer volgt. Selectieve uitval kan ook de schatting van het tijdsbeloop van klachten beïnvloeden. We zullen nog verdere sensitiviteits-analyses uitvoeren om naar de effecten van uitval in de studie te kijken.

Het is belangrijk om mee te nemen dat er geen oorzakelijk verband hoeft te zijn tussen gerapporteerde klachten en de gegeven vaccinatie.

Conclusie

Op basis van de resultaten die gepresenteerd worden in dit rapport kunnen we concluderen dat kinderen in dit cohort klachten ervaren die bekend zijn in de officiële bijsluiter van de BMR, DTP en HPV vaccins. Het percentage kinderen dat last van klachten krijgt na het BMR-DTP vaccinatie moment is hoger dan na HPV vaccinatie. Bij de HPV vaccinatie worden er meer klachten rapporteert na het eerste vaccinatie moment dan het tweede. Meisjes rapporteerden iets vaker klachten dan jongens na HPV vaccinatie. Er zijn geen klachten gerapporteerd die op nieuwe of veront-rustende mogelijke bijwerkingen duiden. Daarnaast geeft dit rapport meer inzicht in het beloop van klachten en de mate waarin kinderen last hebben van deze klachten. Tot slot is gekeken naar het herhaalrisico op het krijgen van dezelfde klacht na de 1^{ste} en 2^{de} HPV vaccinatie. Voor een aantal klachten zoals injectieplaats reacties en hoofdpijn geldt dat er een hoger relatief risico is om na beide vaccinaties klachten te krijgen.

Bronnen

1. RIVM. Rijksvaccinatieprogramma. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl>. Accessed 10-02-2025.
2. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011;29(28):4601-7. doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.050.
3. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. 2019. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/06/19/vaccinatie-tegen-hpv>. Accessed 28-03-2025.
4. RIVM. Rijksvaccinatie programma - Onderbouwing en wijzigingen in historisch overzicht. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals/richtlijnen/uitvoering/3-onderbouwing-en-wijzigingen>. Accessed 31-03-2025.
5. RIVM. Rijksvaccinatie programma - Nieuw vaccinatieschema vanaf 2025 per geboortjaar. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/nieuw-vaccinatieschema-2025>. Accessed 31-03-2025.
6. Kemmeren JM, Timmer SS, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of an acellular pertussis-containing vaccine given as the fifth booster dose in differently primed children. *Vaccine*. 2011;29(26):4373-7. doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.009.
7. Bijwerkingencentrum Lareb. Bijwerkingen vaccinatie baby's en kinderen. 2025. <https://lareb.nl/pages/bijwerkingen-vaccinatie-baby/>. Accessed 31-03-2025.
8. Harmark L. Web-based Intensive Monitoring; a patient based pharmacovigilance tool: Rijksuniversiteit Groningen; 2012.
9. RIVM. Rijksvaccinatie programma - DTP-vaccinatie. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/dtp>. Accessed 31-03-2025.
10. RIVM. Rijksvaccinatie programma - De BMR-prik in het kort. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/bmr>. Accessed 31-03-2025.
11. RIVM. Rijksvaccinatie programma - Vaccineren tegen HPV. 2025. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv>. Accessed 31-03-2025.
12. CIOMS. CIOMS Cumulative Pharmacovigilance Glossary Version 1.1. 2021. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2021/03/CIOMS-Cumulative-Glossary_v1.1_3Jun2021.pdf. Accessed 31-03-2025.
13. RIVM. Klachten en kwalen bij kinderen in Nederland- Omvang en gevolgen geïnventariseerd: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2010. Report No.: RIVM Rapport 260136001/2010.
14. Herve C, Laupeze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019;4:39. doi:10.1038/s41541-019-0132-6.
15. Rümke HC. Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit. *JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg*. 2016;48(3):50-6. doi:10.1007/s12452-016-0060-z.
16. Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:18. doi:10.1186/s40780-017-0087-6.
17. Okada C, Fujieda M, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Maeda A et al. Reactogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: Pronounced reactions by previous successive vaccinations. *Vaccine*. 2015;33(30):3586-91. doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.040.
18. Dai Q, Liang Q, Hu Y, Meng F, Li J, Hou L et al. The early-onset febrile reaction following vaccination and associated factors: An exploratory sub-study based on the Ebola vaccine clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(6):1-6. doi:10.1080/21645515.2017.1288328.

19. Ahn SH, Zhiang J, Kim H, Chang S, Shin J, Kim M et al. Postvaccination Fever Response Rates in Children Derived Using the Fever Coach Mobile App: A Retrospective Observational Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(4):e12223. doi:10.2196/12223.
20. Hawken S, Ducharme R, Fell DB, Oron AP, Wilson K. Effects of sex and birth weight on non-specific health services use following whole-cell pertussis vaccination: a self-controlled case series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(10):2399-404. doi:10.1080/21645515.2019.1586029.
21. Slingerland P, van Hunsel F, Lieber T, van Balveren L, Duijster JW. The Effect of Sex on the Incidence, Latency, Duration and Perceived Burden of Adverse Events Following Seasonal Influenza Vaccination in the Netherlands. *Drug Saf*. 2023 Dec;46(12):1323-1334. doi: 10.1007/s40264-023-01356-7.
22. Duijster JW, Lieber T, Pacelli S, Van Balveren L, Ruijs LS, Raethke M et al. Sex-disaggregated outcomes of adverse events after COVID-19 vaccination: A Dutch cohort study and review of the literature. *Front Immunol*. 2023;14:1078736. doi:10.3389/fimmu.2023.1078736.
23. Statistiek Bureau voor de Statistiek. Wat is het onderwijsniveau van Nederland? 2024. <https://longreads.cbs.nl/nederland-in-cijfers-2024/wat-is-het-onderwijsniveau-van-nederland/>. Accessed 31-03-2025.

Bijlagen

Bijlage A

Alle gerapporteerde klachten

Tabel A1. Alle gerapporteerde klachten (PT termen) na BMR-DTP vaccinatie

Klachten	N	%
Injection site reaction	1893	85,7
Headache	674	30,5
Pyrexia	511	23,1
Nausea	301	13,6
Arthralgia	244	11
Fatigue	170	7,7
Myalgia	163	7,4
Vomiting	120	5,4
Abdominal pain	105	4,8
Pain in extremity	85	3,8
Nasopharyngitis	84	3,8
Limb discomfort	68	3,1
Cough	67	3
Rash	61	2,8
Injected limb mobility decreased	58	2,6
Malaise	56	2,5
Body temperature increased	48	2,2
Listless	42	1,9
Oropharyngeal pain	41	1,9
Dizziness	36	1,6
Syncope	25	1,1
Diarrhoea	21	1
Extensive swelling of vaccinated limb	21	1
Influenza like illness	19	0,9
Pallor	15	0,7
Decreased appetite	13	0,6
Ear pain	8	0,4
Musculoskeletal stiffness	8	0,4
Insomnia	7	0,3
Rash pruritic	7	0,3

Klachten	N	%
Lymphadenopathy	6	0,3
Axillary pain	5	0,2
Erythema	5	0,2
Impetigo	5	0,2
Asthenia	4	0,2
Crying	4	0,2
Ear inflammation	4	0,2
Eczema	4	0,2
Influenza	4	0,2
Pneumonia	4	0,2
Pruritus	4	0,2
Chest pain	3	0,1
Gastroenteritis viral	3	0,1
Irritability	3	0,1
Muscular weakness	3	0,1
Nasal congestion	3	0,1
Peripheral swelling	3	0,1
Vaccination error	3	0,1
Visual impairment	3	0,1
Aphthous ulcer	2	0,1
Body temperature abnormal	2	0,1
Body temperature normal	2	0,1
COVID-19	2	0,1
Chills	2	0,1
Condition aggravated	2	0,1
Delirium febrile	2	0,1
Dysphonia	2	0,1
Epistaxis	2	0,1
Eye inflammation	2	0,1
Feeling cold	2	0,1
Haematoma	2	0,1
Hyperhidrosis	2	0,1
Infection susceptibility increased	2	0,1
Lymph node pain	2	0,1
Migraine	2	0,1
Muscle spasms	2	0,1
Neck pain	2	0,1
Otorrhoea	2	0,1
Pain	2	0,1
Palpitations	2	0,1
Papule	2	0,1

Klachten	N	%
Paraesthesia	2	0,1
Productive cough	2	0,1
Rash erythematous	2	0,1
Rhinorrhoea	2	0,1
Somnolence	2	0,1
Viral infection	2	0,1
Abnormal behaviour	1	0
Anal eczema	1	0
Appendicitis	1	0
Asthma	1	0
Atypical pneumonia	1	0
Autism spectrum disorder	1	0
Axillary mass	1	0
Back pain	1	0
Body tinea	1	0
C-reactive protein increased	1	0
Compulsions	1	0
Confusional state	1	0
Constipation	1	0
Cyanosis	1	0
Cystitis	1	0
Depressed mood	1	0
Discomfort	1	0
Dizziness postural	1	0
Dry mouth	1	0
Dysgeusia	1	0
Dyskinesia	1	0
Dyspnoea	1	0
Ear swelling	1	0
Emotional disorder	1	0
Erythema annulare	1	0
Erythema induratum	1	0
Erythema infectiosum	1	0
Eye irritation	1	0
Eye pain	1	0
Eye pruritus	1	0
Feeling of body temperature change	1	0
Foreign body in throat	1	0
Frequent bowel movements	1	0
Furuncle	1	0
Gastrointestinal pain	1	0

Klachten	N	%
Groin pain	1	0
Heart rate increased	1	0
Hordeolum	1	0
Hypersensitivity	1	0
Hypotension	1	0
Increased appetite	1	0
Irritable bowel syndrome	1	0
Lip erythema	1	0
Liver tenderness	1	0
Mood altered	1	0
Mood swings	1	0
Muscle discomfort	1	0
Musculoskeletal discomfort	1	0
Nightmare	1	0
Oral discomfort	1	0
Oral herpes	1	0
Oxygen saturation decreased	1	0
Pharyngitis	1	0
Photosensitivity reaction	1	0
Pulmonary pain	1	0
Rash papular	1	0
SARS-CoV-2 test negative	1	0
Sever's disease	1	0
Sinusitis	1	0
Sneezing	1	0
Swelling face	1	0
Taste disorder	1	0
Tic	1	0
Tongue discolouration	1	0
Tongue erythema	1	0
Tonsillar hypertrophy	1	0
Tremor	1	0
Urticaria	1	0

Tabel A2. Alle gerapporteerde klachten (PT termen) na de eerste HPV vaccinatie

Klachten	N	%
Injection site reaction	1424	64,5
Headache	252	11,4
Arthralgia	137	6,2
Pyrexia	108	4,9
Nausea	98	4,4
Fatigue	92	4,2
Myalgia	90	4,1
Pain in extremity	82	3,7
Limb discomfort	52	2,4
Rash	43	1,9
Abdominal pain	42	1,9
Nasopharyngitis	35	1,6
Vomiting	31	1,4
Malaise	24	1,1
Body temperature increased	24	1,1
Oropharyngeal pain	22	1
Dizziness	19	0,9
Cough	18	0,8
Listless	18	0,8
Influenza like illness	13	0,6
Syncope	8	0,4
Injected limb mobility decreased	7	0,3
Rash erythematous	7	0,3
Diarrhoea	6	0,3
Extensive swelling of vaccinated limb	6	0,3
Pallor	6	0,3
Rash pruritic	6	0,3
Insomnia	5	0,2
Erythema infectiosum	5	0,2
Decreased appetite	4	0,2
Haematoma	4	0,2
Musculoskeletal stiffness	3	0,1
Impetigo	3	0,1
Crying	3	0,1
Eczema	3	0,1
Chest pain	3	0,1
Dyspnoea	3	0,1
Eye pruritus	3	0,1
Mood altered	3	0,1

Klachten	N	%
Ear pain	2	0,1
Pruritus	2	0,1
Chills	2	0,1
Epistaxis	2	0,1
Feeling cold	2	0,1
Pain	2	0,1
Cystitis	2	0,1
Sneezing	2	0,1
Abdominal discomfort	2	0,1
Asthenia	1	0
Pneumonia	1	0
Muscular weakness	1	0
Nasal congestion	1	0
Visual impairment	1	0
Hyperhidrosis	1	0
Muscle spasms	1	0
Neck pain	1	0
Papule	1	0
Rhinorrhoea	1	0
Somnolence	1	0
Constipation	1	0
Discomfort	1	0
Nightmare	1	0
Oral herpes	1	0
Rash papular	1	0
Urticaria	1	0
Anxiety	1	0
Blister	1	0
Feeling hot	1	0
Glossodynia	1	0
Myringitis	1	0
Oedema	1	0
Pollakiuria	1	0
Pustule	1	0
Respiratory tract infection	1	0
Scarlet fever	1	0
Sensory overload	1	0
Stomatitis	1	0
Vulvovaginal pain	1	0

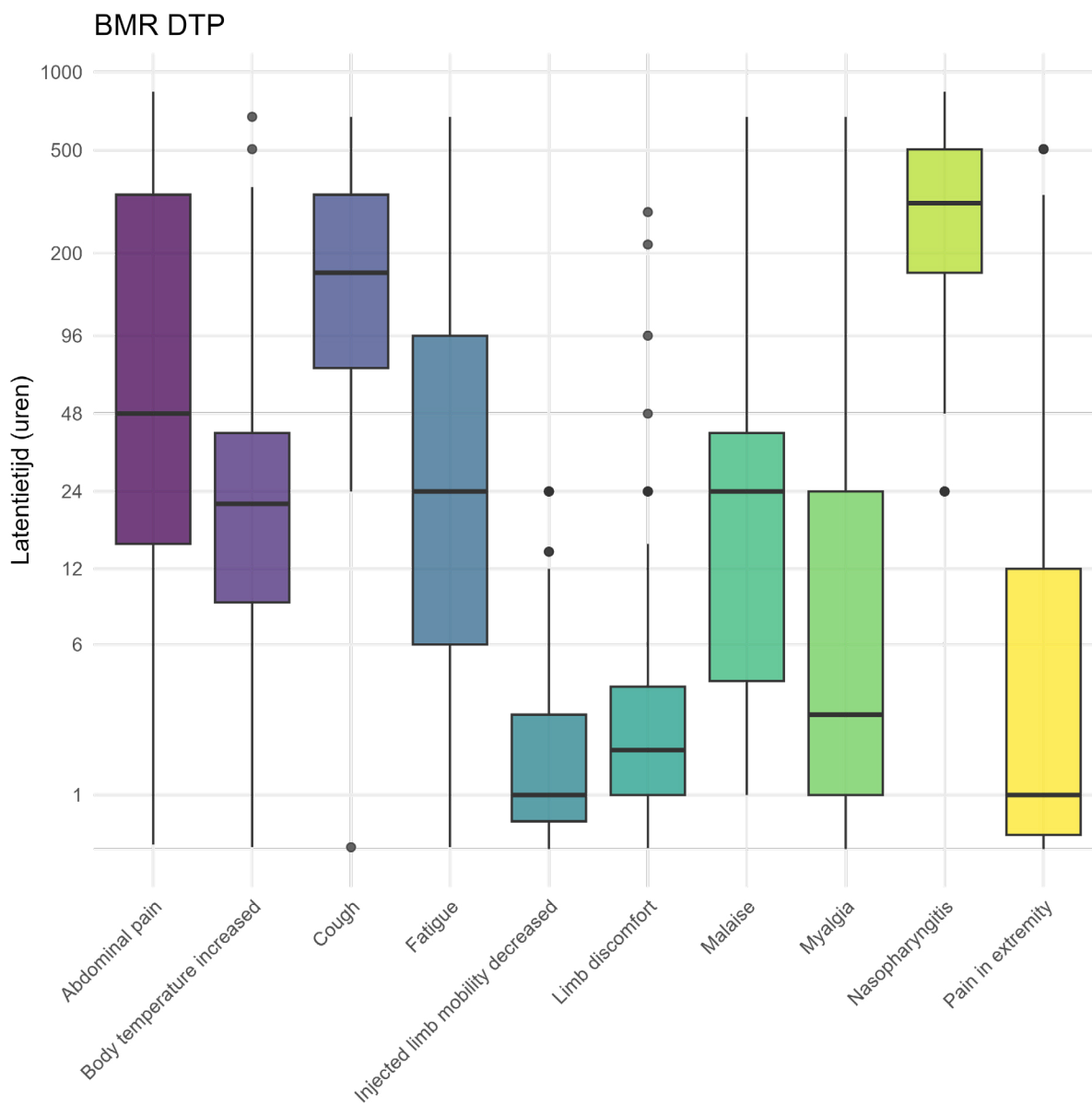
Tabel A3. Alle gerapporteerde klachten (PT termen) na de tweede HPV vaccinatie

Klachten	N	%
Injection site reaction	704	31,9
Headache	86	3,9
Arthralgia	81	3,7
Myalgia	60	2,7
Pyrexia	43	1,9
Pain in extremity	37	1,7
Nausea	35	1,6
Limb discomfort	35	1,6
Fatigue	25	1,1
Vomiting	10	0,5
Malaise	10	0,5
Abdominal pain	9	0,4
Nasopharyngitis	8	0,4
Rash	8	0,4
Dizziness	7	0,3
Oropharyngeal pain	5	0,2
Pain	5	0,2
Injected limb mobility decreased	4	0,2
Body temperature increased	4	0,2
Extensive swelling of vaccinated limb	4	0,2
Listless	3	0,1
Syncope	2	0,1
Pallor	2	0,1
Lymphadenopathy	2	0,1
Herpes zoster	2	0,1
Cough	1	0
Diarrhoea	1	0
Influenza like illness	1	0
Insomnia	1	0
Impetigo	1	0
Pruritus	1	0
Irritability	1	0
Epistaxis	1	0
Feeling cold	1	0
Papule	1	0
Discomfort	1	0
Dyspnoea	1	0
Emotional disorder	1	0
Hypersensitivity	1	0

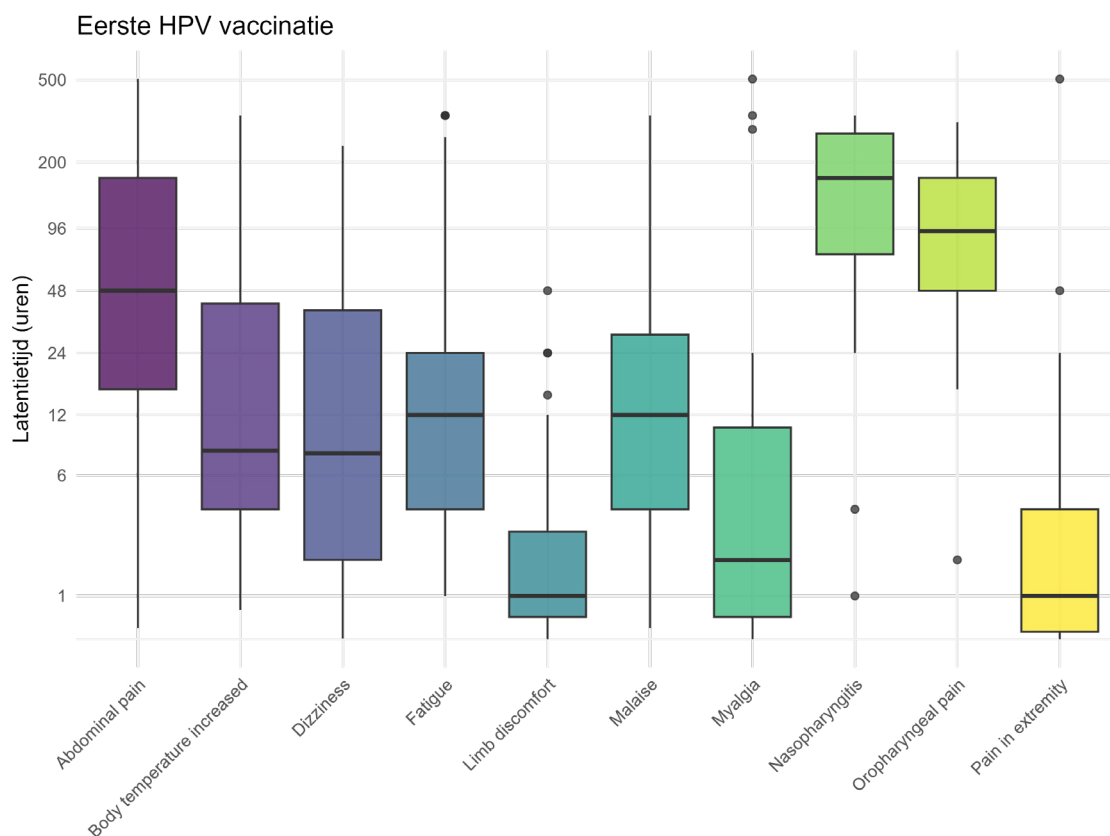
Klachten	N	%
Oral herpes	1	0
Pharyngitis	1	0
Taste disorder	1	0
Tic	1	0
Glossodynia	1	0
Epididymitis	1	0
Fungal skin infection	1	0
Otitis media	1	0
Testicular pain	1	0

Bijlage B

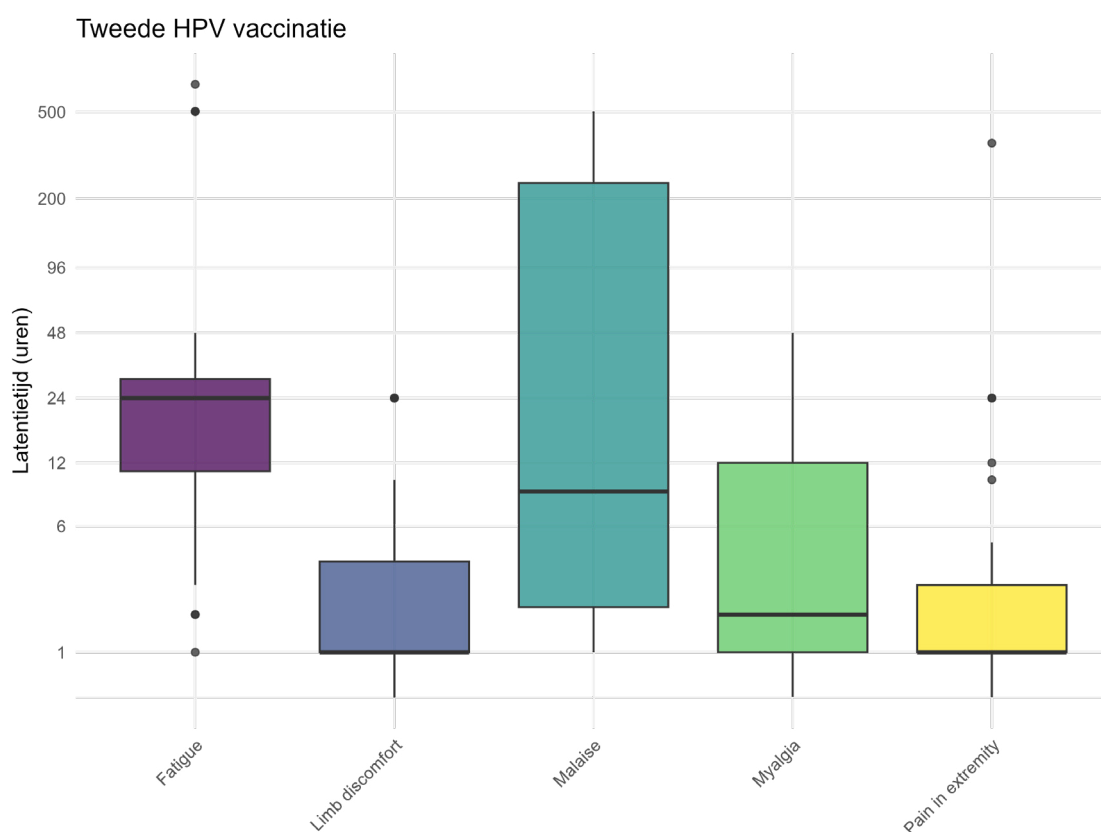
Latentie- en hersteltijden 10 meest voorkomende overige klachten na vaccinatie



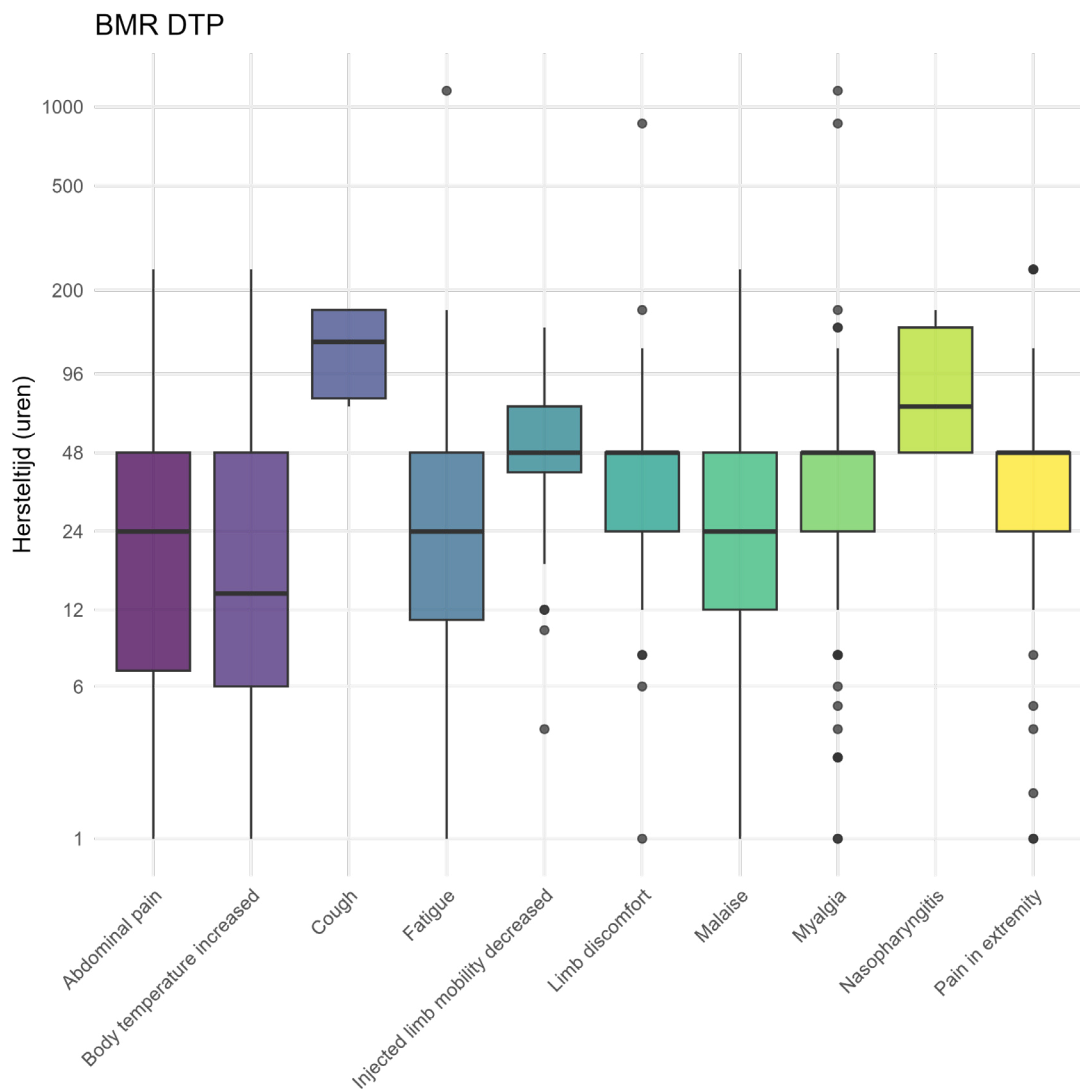
Figuur B1. Latentietijden van 10 meest voorkomende overige klachten na BMR-DTP vaccinatie



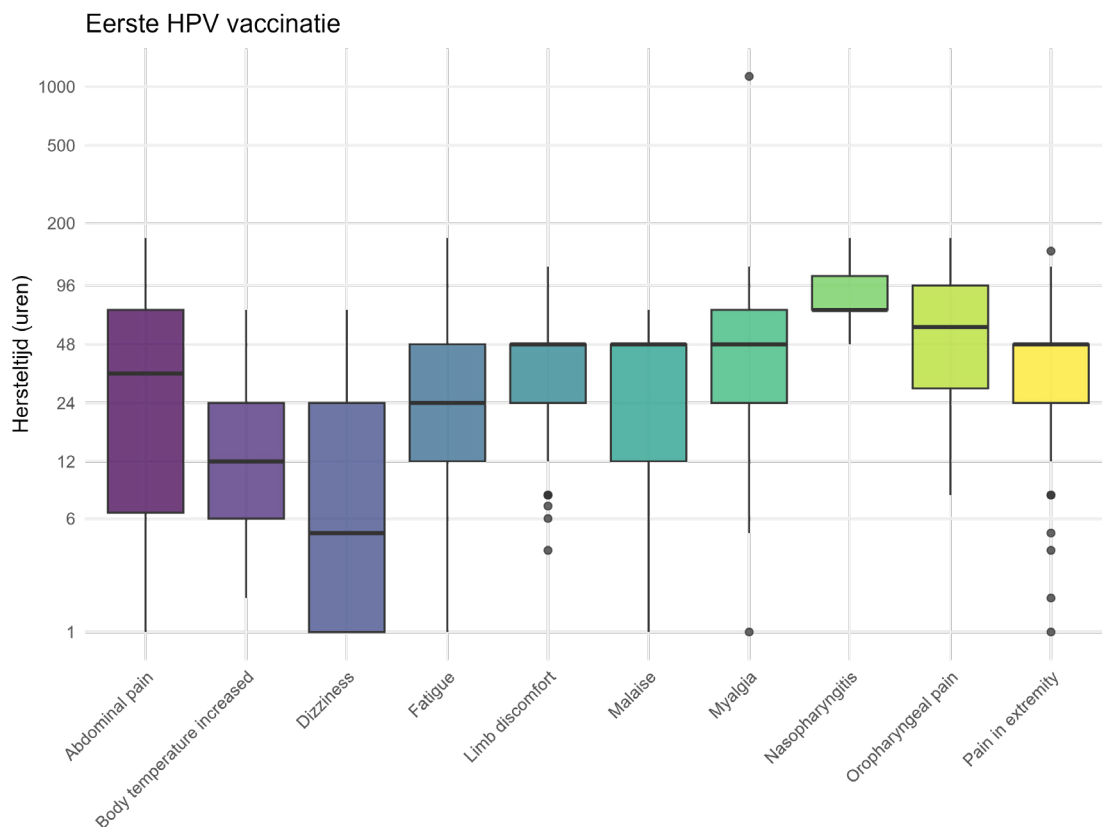
Figuur B2. Latentietijden van 10 meest voorkomende overige klachten na de eerste HPV vaccinatie



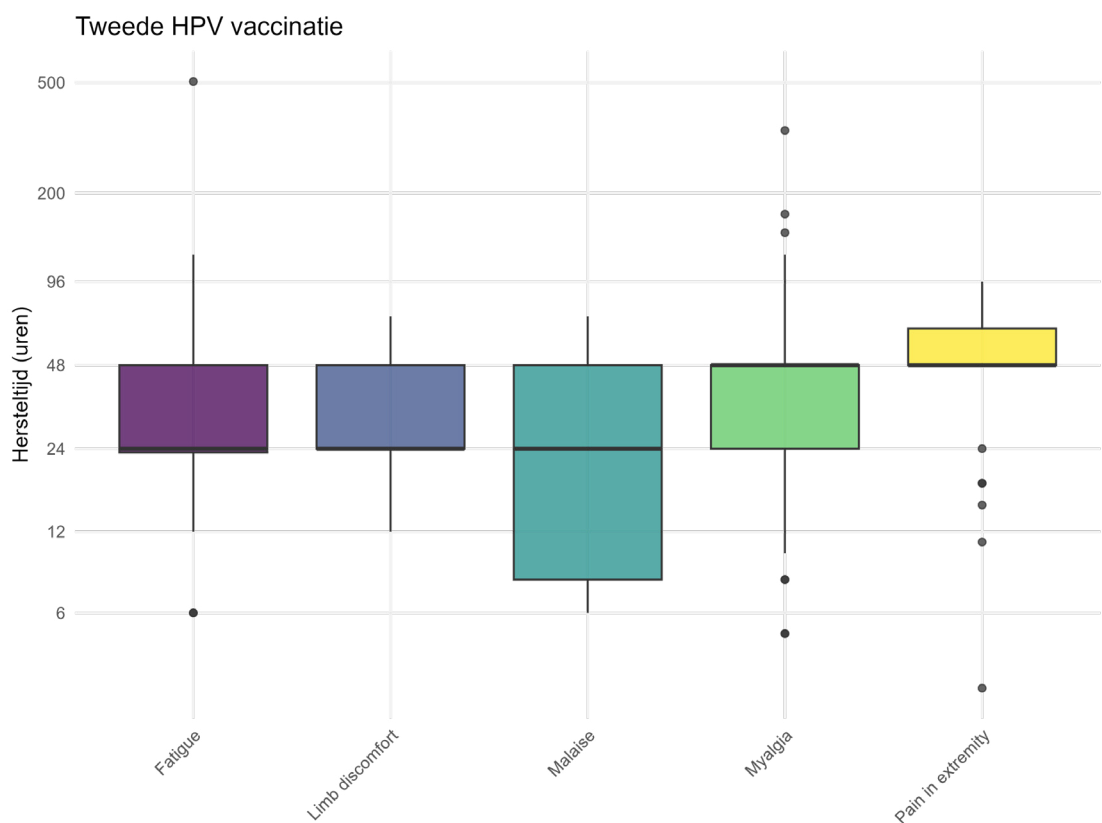
Figuur B3. Latentietijden van 10 meest voorkomende overige klachten na de tweede HPV vaccinatie



Figuur B4. Hersteltijden van 10 meest voorkomende overige klachten na BMR-DTP vaccinatie



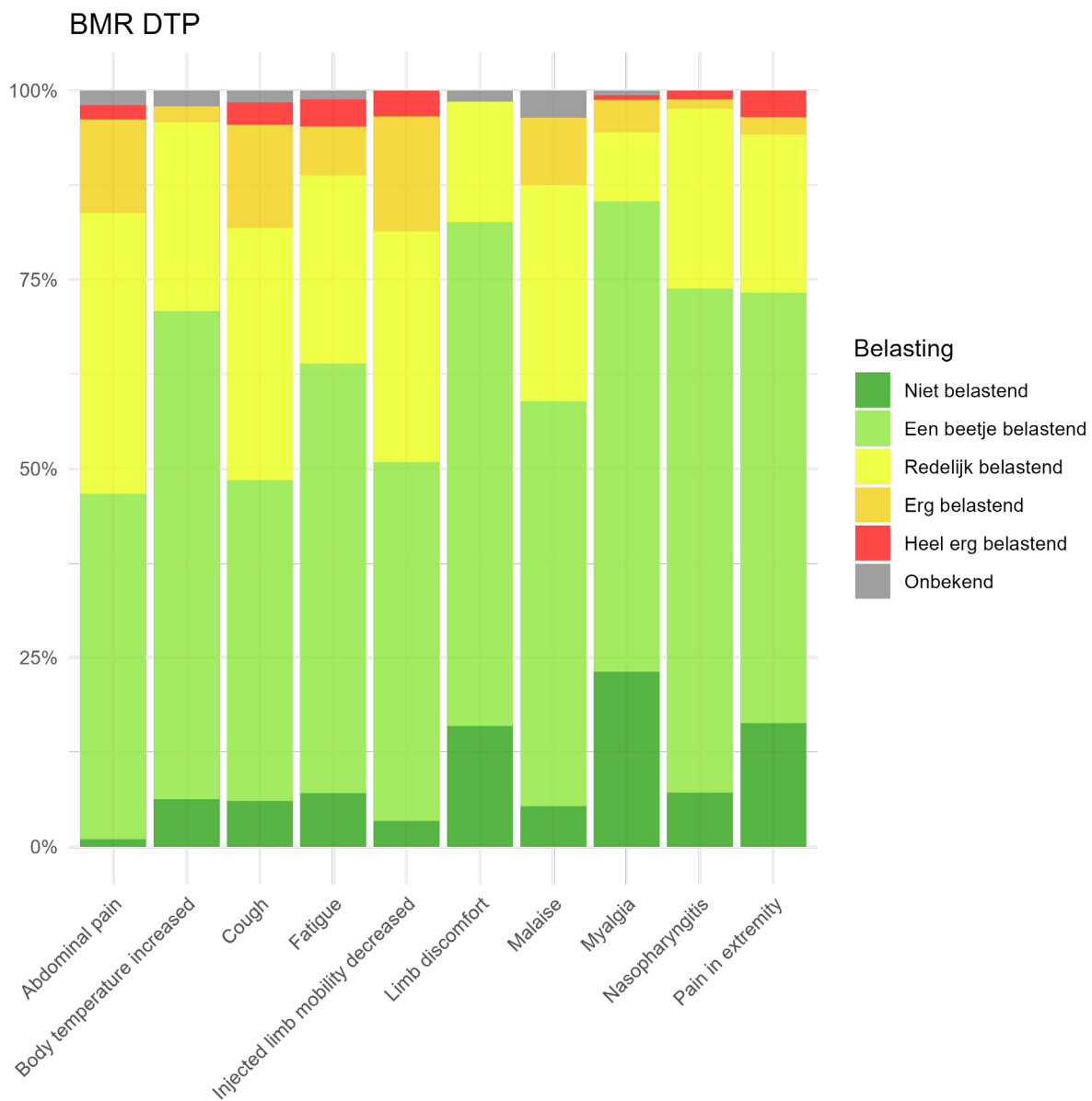
Figuur B5. Hersteltijden van 10 meest voorkomende overige klachten na de eerste HPV vaccinatie



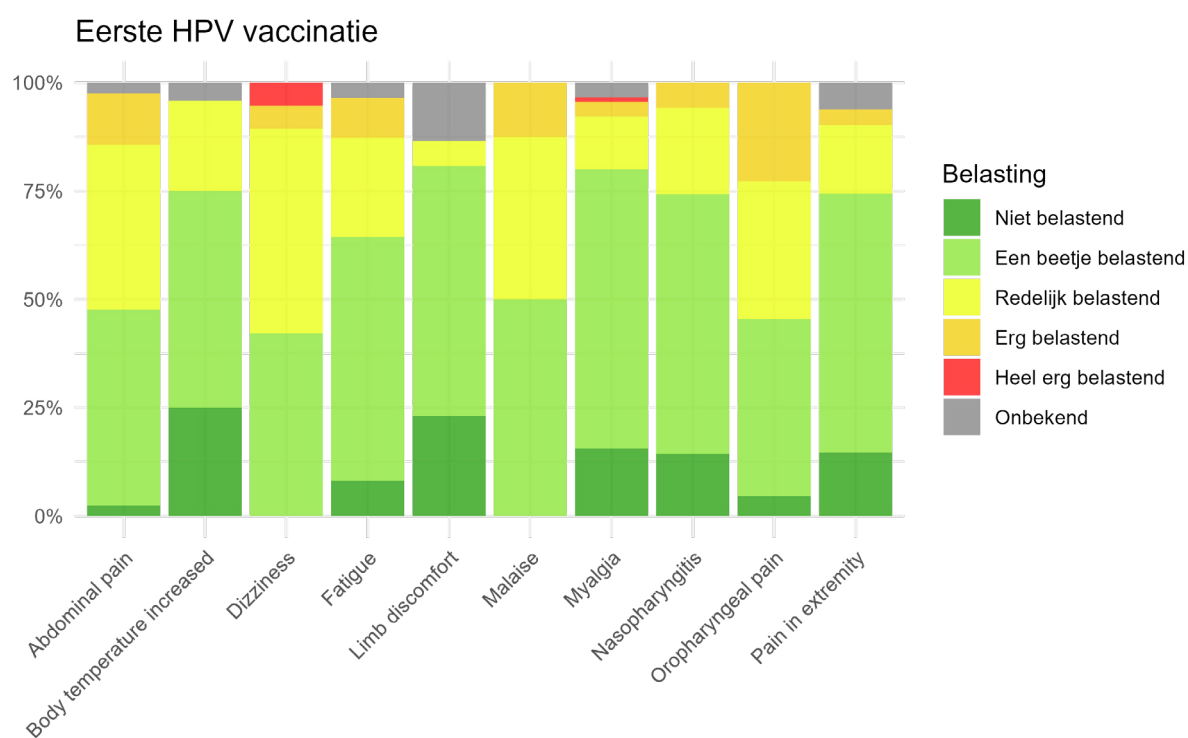
Figuur B6. Hersteltijden van 10 meest voorkomende overige klachten na de tweede HPV vaccinatie

Bijlage C

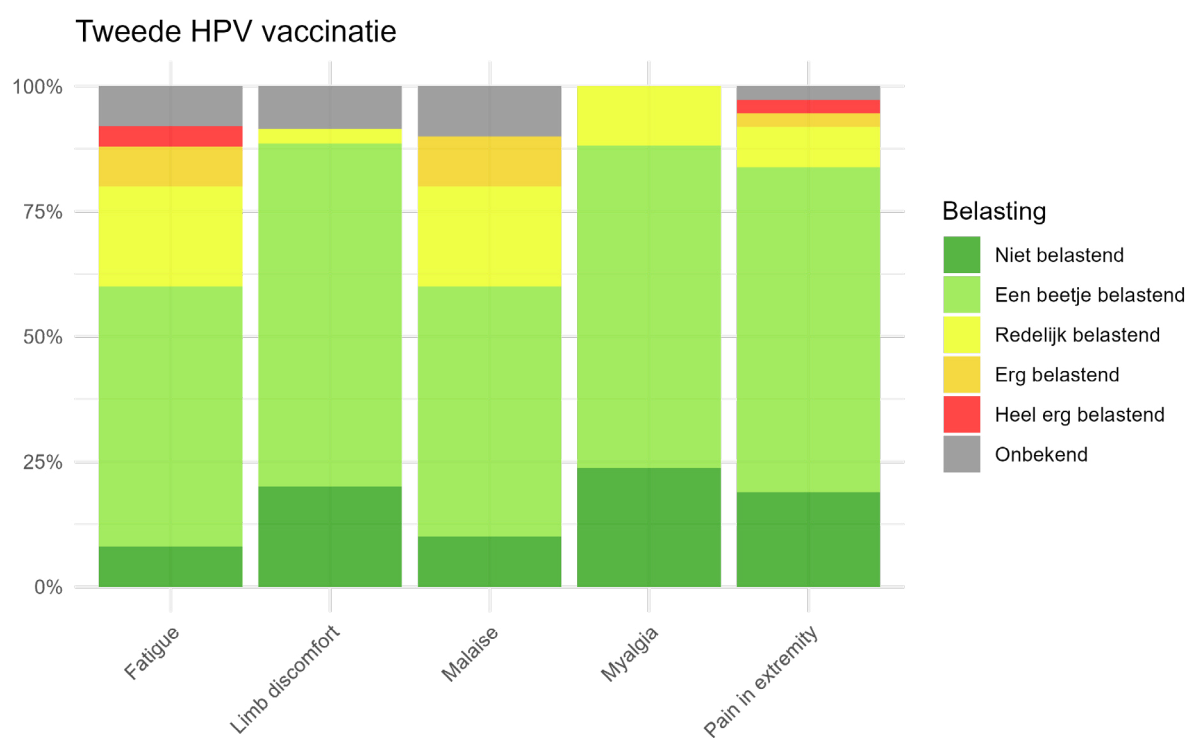
Ervaren belasting 10 meest voorkomende overige klachten na vaccinatie



Figuur C1. Ervaren belasting van 10 meest voorkomende overige klachten na BMR-DTP vaccinatie



Figuur C2. Ervaren belasting van 10 meest voorkomende overige klachten na de eerste HPV vaccinatie



Figuur C3. Ervaren belasting van 10 meest voorkomende overige klachten na de tweede HPV vaccinatie

Bijlage D

Herhalingsrisico van klachten na HPV vaccinatie

Tabel B1. Herhalingsrisico van klachten na HPV vaccinatie op basis van (gecorrigeerde) risk ratio's

Klachten na Vaccinatie moment 1 en 2							Ongecorrigeerde Risk Ratio	Gecorrigeerde Risk Ratio		
Gerapporteerde klacht			Klacht na 2 ^{de} vaccinatie			Klacht na 2 ^{de} vaccinatie = ja				
			Ja	Nee	a+c	Risk (%)	Risk Ratio (95%CI)		RR	95%CI
Gewrichtspijn	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	16	71	80	18,39	6,09 (3,54 - 9,80)	Gewrichtspijn	6,18	3,74 - 10,24
		Nee	64	2058		3,02		geslacht (1 = Jongen)	1,35	0,88 - 2,07
								meerdere kinderen	1	0,52 - 1,90
								bso	0,82	0,54 - 1,25
Vermoeidheid	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	1	58	25	1,69	1,52 (0,09 - 6,98)	Vermoeidheid	1,47	0,20 - 10,75
		Nee	24	2126		1,12		geslacht (1 = Jongen)	0,98	0,45 - 2,15
								meerdere kinderen	1,04	0,32 - 3,48
								bso	0,68	0,31 - 1,50
Hoofdpijn	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	24	123	84	16,33	5,61 (3,53 - 8,61)	Hoofdpijn	5,34	3,42 - 8,33
		Nee	60	2002		2,91		geslacht (1 = Jongen)	0,84	0,55 - 1,28
								meerdere kinderen	0,66	0,40 - 1,11
								bso	0,67	0,44 - 1,01
Injectieplaats reacties	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	499	510	704	49,45	2,98 (2,52 - 3,34)	Injectieplaatsreacties	2,88	2,51 - 3,31
		Nee	205	995		17,08		geslacht (1 = Jongen)	0,84	0,75 - 0,95
								meerdere kinderen	0,97	0,83 - 1,14
								bso	1,03	0,92 - 1,16
Ledematen ongemak	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	2	37	30	5,13	3,84 (0,63 - 12,11)	Ledematen ongemak	3,36	0,82 - 13,7
		Nee	28	2141		1,29		geslacht (1 = Jongen)	0,58	0,28 - 1,21
								meerdere kinderen	2,11	0,51 - 8,74
								bso	1,35	0,66 - 2,77

Sierpijn	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	13	43	59	23,21	10,87 (5,94 - 18,30)	Sierpijn	10,79	6,17 - 18,89
		Nee	46	2107		2,14		geslacht (1 = Jongen)	1,03	0,63 - 1,69
								meerdere kinderen	1,18	0,53 - 2,61
								bso	1,15	0,70 - 1,89
Misselijkheid	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	6	54	35	10,00	7,41 (2,86 - 15,93)	Misselijkheid	6,62	2,86 - 15,30
		Nee	29	2120		1,35		geslacht (1 = Jongen)	0,52	0,26 - 1,06
								meerdere kinderen	0,34	0,17 - 0,69
								bso	0,7	0,36 - 1,34
Pijn in extremititeiten	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	2	62	35	3,13	2,03 (0,33 - 6,47)	Pijn in extremititeiten	2,04	0,50 - 8,36
		Nee	33	2112		1,54		geslacht (1 = Jongen)	0,89	0,46 - 1,73
								meerdere kinderen	0,85	0,33 - 2,18
								bso	1,02	0,53 - 1,98
Koorts	Klacht na 1ste vaccinatie	Ja	4	64	43	5,88	3,23 (0,99 - 7,74)	Koorts	2,94	1,08 - 8,03
		Nee	39	2102		1,82		geslacht (1 = Jongen)	0,98	0,54 - 1,78
								meerdere kinderen	0,42	0,21 - 0,83
								bso	0,63	0,35 - 1,16

Factoren die significant bijdragen aan het herhaalrisico voor een van de gerapporteerde klachten zijn in groen weergegeven

bijwerkingen
centrum **lareb**

Goudsbloemvallei 7
5237 MH 's-Hertogenbosch
Tel. 073 646 9700
info@lareb.nl
www.lareb.nl