


bijwerkingen
centrum **lareb**

Resultaten RVP monitor 2022



Inzicht in bijwerkingenpatroon na DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinatie bij kinderen van 3, 5 en 11 maanden oud, en na BMR en MenACWY vaccinatie bij kinderen van 14 maanden oud

Inhoud

Samenvatting	3
1 Introductie	4
2 Methode	6
3 Resultaten	11
4 Discussie	30
5 Conclusie	33
Referenties	34
Bijlagen	36

Samenvatting

In het cohort onderzoek 'RVP-monitor 2022' zijn gegevens geanalyseerd van kinderen die het in 2022 geldende schema van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) hebben gevolgd. Op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden ontvingen de kinderen een combinatie van twee vaccinaties: het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin. Op de leeftijd van 14 maanden kregen zij een BMR vaccinatie en een MenACWY vaccinatie.

Voor de analyses zijn gegevens gebruikt van 5.044 kinderen die het RVP-schema volledig hebben gevolgd en van wie complete data beschikbaar waren (63% van de 8.001 geworven deelnemers). Voor het vaccinatiemoment bij 5 maanden (moment 2) waren complete gegevens beschikbaar voor 3.883 kinderen (77%), voor het vaccinatiemoment bij 11 maanden (moment 3) voor 2.757 kinderen (55%) en voor het vaccinatiemoment bij 14 maanden (moment 4) voor 2.395 kinderen (47%).

Voor de vaccinaties in het eerste levensjaar werd na vaccinatiemomenten 1 (bij leeftijd van 3 maanden) en 3 bij bijna drie op de vier deelnemende kinderen minimaal één klacht gerapporteerd. Na vaccinatiemoment 2 lag dit percentage met 61% duidelijk lager. Koorts was de meest gerapporteerde klacht en trad bij meer dan 40% van de kinderen op na vaccinatiemoment 1 tot en met 3, gevolgd door injectieplaatsreacties.

Na vaccinatiemoment 4, waarbij andere vaccins werden toegediend dan bij de eerdere momenten, werd bij bijna twee op de drie deelnemende kinderen minimaal één klacht gerapporteerd. Ook hier was koorts de meest voorkomende klacht en trad dit op bij bijna 40% van de kinderen. Daarnaast kwam huiduitslag voor bij ruim één op de tien kinderen.

Er werd een significant herhaalrisico vastgesteld voor het rapporteren van klachten. Dit betekent dat het risico op het rapporteren van een klacht significant groter was bij kinderen bij wie ook tijdens het voorgaande vaccinatiemoment een klacht was gerapporteerd, vergeleken met kinderen bij wie dit niet het geval was. Dit herhaalrisico werd gezien voor het optreden van een willekeurige klacht, maar ook voor specifieke klachten zoals koorts en injectieplaatsreacties. Klachten die opnieuw werden gerapporteerd, werden overigens niet substantieel belastender ervaren dan wanneer deze klachten voor het eerst werden gemeld.

De gerapporteerde klachten komen in het algemeen goed overeen met de bijwerkingen zoals beschreven in de bijsluiters van de toegediende vaccins. Tijdens deze studie zijn geen nieuwe of verontrustende bijwerkingen aan het licht gekomen. De klachten waren over het algemeen weinig belastend en de duur ervan was voor het merendeel van de klachten beperkt.

1 Introductie

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) beschermt kinderen in Nederland tegen ernstige infectieziekten. Het vaccinatieschema start op de zuigelingenleeftijd en loopt door tot 18 jaar. Op advies van de Gezondheidsraad wordt het schema aangepast wanneer nieuwe vaccins beschikbaar komen of wanneer nieuwe wetenschappelijke inzichten dat noodzakelijk maken [1]. Een schemawijziging kan aanleiding zijn voor aanvullende monitoring van het bijwerkingenprofiel van de betrokken vaccins. Zo is in december 2019 de maternale kinkhoestvaccinatie aan het RVP toegevoegd. In de jaren daarna zijn meerdere wijzigingen doorgevoerd in zowel de vaccinatiemomenten, als de vaccins die binnen het RVP gebruikt worden.

Voor diverse vaccins en vaccinatiemomenten zijn eerder afzonderlijke bijwerkingenprofielen beschreven. Het RIVM heeft bijvoorbeeld het bijwerkingenprofiel van Infanrix hexa® (DKTP-Hib-HepB) in kaart gebracht en vergeleken met de vaccins die daarvoor binnen het RVP gebruikt werden [2]. Lareb heeft daarnaast het bijwerkingenprofiel van NeisVac-C® (meningokokken C) bij kinderen van 14 maanden onderzocht [3]. In 2018 zijn deze vaccins vervangen door respectievelijk Vaxelis® (DKTP-Hib-HepB) en Nimenrix® (MenACWY). Zowel kinderen op peuterleeftijd, als tieners ontvingen een Nimenrix® vaccinatie. Ook over deze vaccinatiemomenten is eerder gerapporteerd [4, 5].

Het spontane meldsysteem van Lareb is een belangrijk middel voor monitoring, maar heeft beperkingen: het geeft onvoldoende inzicht in bijvoorbeeld de frequentie, het beloop, de duur en latentietijd van klachten na vaccinatie in de praktijk. Ook is weinig bekend over het herhalingsrisico van veelvoorkomende bijwerkingen, terwijl juist over deze aspecten vragen en zorgen bestaan bij ouders van gevaccineerde kinderen en bij zorgverleners.

Daarom is Lareb in 2022 gestart met het systematisch monitoren van alle vaccins die binnen het RVP worden gegeven door middel van vragenlijstonderzoeken. Dit levert een completer beeld op van de bijwerkingenprofielen en vormt bovendien een waardevol referentiepunt om bij toekomstige programmawijzigingen nieuwe vaccins te kunnen vergelijken met de uitgangssituatie in 2022. Zo kan de veiligheid van huidige én toekomstige RVP vaccins tijdig en structureel worden bewaakt.

Doel van dit onderzoek

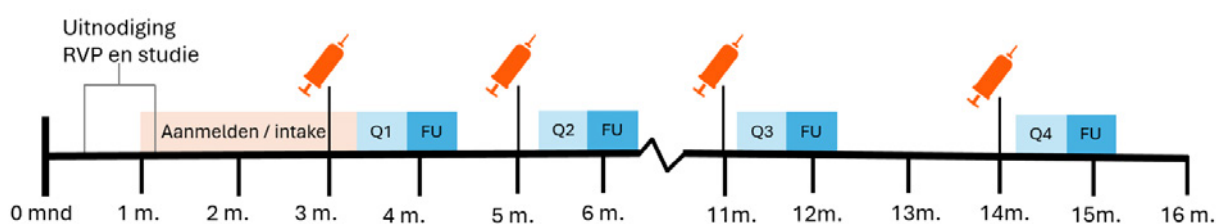
Lareb is het Nederlandse meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, waaronder vaccins. Met de RVP monitor 2022 brengen we klachten in kaart na de vaccinaties van het RVP bij kinderen van 3, 5, 11 en 14 maanden oud. Het gaat hierbij de eerste drie prikmomenten om de vaccinaties tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio, Haemophilus influenzae type b, Hepatitis B (DKTP-Hib-HepB vaccinatie) en pneumokokken (Pneu vaccinatie). Daarnaast is ook gekeken naar het vaccinatiemoment bij 14 maanden, waarbij vaccinaties worden toegediend tegen bof, mazelen en rodehond (BMR) en meningokokken ACWY (MenACWY). Zie Tabel 1 voor het geldende vaccinatieschema tijdens dit onderzoek. Voor deze vaccins wordt onderzoek gedaan om de frequentie, het beloop, de belasting en het herhaalrisico van bijwerkingen in beeld te brengen. Hiervoor worden de data geanalyseerd aan de hand van de volgende onderzoeksvragen:

- Welke bijwerkingen treden op na vaccinatie en in welke frequentie, apart per vaccinatie-moment?
- Wat is het beloop van de meest voorkomende bijwerkingen: hoelang duren de klachten en hoe belastend worden deze ervaren door ouders?
- Treden er onverwachte klachten op die gerelateerd kunnen worden aan het gegeven vaccin?
- Hoe lang na de vaccinatie kan de bijwerking optreden (latentietijd)?
- Wordt er naar aanleiding van eventuele bijwerkingen een arts bezocht, is behandeling noodzakelijk en was er sprake van een ziekenhuisopname?
- Hoe hangen klachten op verschillende vaccinatiemomenten samen?
- Wat zijn de risicofactoren voor veel voorkomende klachten na vaccinatie?
- Wat zijn de risicofactoren voor het herhaald optreden van bepaalde klachten na vaccinatie?

2 Methode

2.1 Onderzoeksopzet

Gegevens voor deze studie zijn verzameld door middel van een prospectief, observationeel cohortonderzoek onder deelnemers aan het RVP, geboren in 2022 [6]. Ouder(s)/voogd(en) van gevaccineerde kinderen werden op de hoogte gesteld van het onderzoek via een brief van Preventie Programma's en Opschaling voor de publieke gezondheidszorg (PPG) van het RIVM. Ouder(s)/voogd(en) van gevaccineerde kinderen konden zich aanmelden via de Lareb-website van de RVP monitor 2022. Deelnemers werden uitgenodigd om deel te nemen aan de studie wanneer het kind 2-5 weken oud was. Aanmelden kon vanaf de leeftijd van 1 maand tot maximaal 14 dagen na het eerste vaccinatiemoment op de leeftijd van 3 maanden. Om mee te kunnen doen moesten de ouder(s)/voogd(en) een toestemmingsverklaring (informed consent) invullen, ouder zijn dan 16 jaar, van plan zijn hun kind volgens het RVP te laten vaccineren en de Nederlandse taal machtig zijn. Data zijn verzameld tussen januari 2022 en april 2024 aan de hand van online vragenlijsten.



Figuur 1. Timing vragenlijsten ten opzichte van vaccinatiemomenten.

Bij de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden hebben de kinderen een combinatie van 2 vaccinaties gekregen: het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin. Bij de leeftijd van 14 maanden hebben de kinderen een BMR en een MenACWY vaccinatie gekregen. Het verzendschema van de vragenlijsten werd bepaald op basis van de geboortedatum van het kind waarbij telkens een hoofdvragenlijst werd verzonden ongeveer 1 week na het verwachte vaccinatiemoment en een follow-up vragenlijst ongeveer 3 weken na het verwachte vaccinatiemoment.

Tijdens het aanmelden werd achtergrondinformatie verzameld, waaronder de geboortedatum, zwangerschapsduur, het geslacht en het geboortegewicht. Deelnemers ontvingen na elk vaccinatiemoment een hoofdvragenlijst en een follow-up (FU) vragenlijst. De FU vragenlijst is bedoeld om klachten met een langere latentietijd na vaccinatie alsnog te vangen en aanvullende informatie te krijgen over het beloop van klachten die op het moment van invullen van de hoofdvragenlijst nog niet hersteld waren. De timing van de hoofdvragenlijst werd bepaald aan de hand van de geboortedatum van het kind en de verwachte periode waarin de vaccins aangeboden werden (Figuur 1). In het eerste jaar kregen kinderen, volgens het RVP, vaccinaties aangeboden op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden. Bij alle drie deze vaccinatiemomenten werd een combinatie van het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin toegediend. Het vaccinatieschema van het RVP voor kinderen geboren in 2022 wordt weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1. Vaccinatieschema van het RVP voor kinderen geboren in 2022 [7].

Wanneer	Vaccinatie	Beschermt tegen
6-9 weken	DKTP-Hib-HepB*	Difterie, kinkhoest, tetanus, polio, haemophilus influenzae type b, hepatitis B
3 maanden	1. DKTP-Hib-HepB	Difterie, kinkhoest, tetanus, polio, haemophilus influenzae type b, hepatitis B
	2. Pneu	Pneumokokken
5 maanden	1. DKTP-Hib-HepB	Difterie, kinkhoest, tetanus, polio, haemophilus influenzae type b, hepatitis B
	2. Pneu	Pneumokokken
11 maanden	1. DKTP-Hib-HepB	Difterie, kinkhoest, tetanus, polio, haemophilus influenzae type b, hepatitis B
	2. Pneu	Pneumokokken
14 maanden	1. BMR	Bof, mazelen, rodehond
	2. MenACWY	Meningokokken ACWY
3 jaar	BMR	Bof, mazelen, rodehond
5 jaar	DKT	Difterie, kinkhoest, tetanus
10 jaar	HPV (2x, 2de vaccinatie half-jaar later)	Humaan papillomavirus
14 jaar	1. MenACWY	Meningokokken ACWY
	2. DTP	Difterie, tetanus, polio

* Als de moeder geen kinkhoestprik tijdens de zwangerschap heeft gehad (22 wekenprik) of bij sommige medische indicaties.

De 6-9 weken prik is buiten beschouwing gelaten in deze studie. De hoofdvragenlijsten werden verzonden met 14 weken (Q1), 24 weken (Q2), 49 weken (Q3) en 63 weken (Q4). Deelnemers kregen telkens 14 dagen de tijd om deze vragenlijsten in te vullen. De follow-up vragenlijst werd 15 dagen na de hoofdvragenlijst verstuurd. Ook de follow-up vragenlijst moest worden ingevuld binnen 14 dagen. Wanneer deelnemers een vragenlijst nog niet hadden ingevuld, werd na 7 dagen een reminder verstuurd. In de studie konden willekeurig vragenlijsten worden overgeslagen. Voor de analyses wordt informatie gebundeld per vaccinatiemoment. De studie richtte zich op klachten na RVP-vaccinaties. Daarom zijn kinderen die niet alle betrokken RVP-vaccinaties ontvingen of waarvan de vaccinatiedata onbekend waren, geëxcludeerd. Ook zijn kinderen geëxcludeerd wanneer de vragenlijst meer dan 30 dagen na het vaccin werd ingevuld. Voor vaccinatiemoment 2 (5 maanden) en vaccinatiemoment 3 (11 maanden) zijn kinderen geëxcludeerd welke bij eerdere rondes onvolledige of ontbrekende RVP-vaccinatiegegevens hadden. Vaccinatiemoment 4 is apart geanalyseerd, omdat hier andere vaccinaties zijn toegediend. Voor vaccinatiemoment 4 golden dezelfde exclusiecriteria als bij de eerdere vaccinatiemomenten.

In zowel de hoofdvragenlijsten, als de follow-up vragenlijsten werd informatie uitgevraagd over het kind met betrekking tot: de toegediende vaccinatie(s) uit het RVP, de opgetreden klachten na vaccinatie, het beloop van deze klachten, andere toegediende vaccinaties buiten het RVP, medicijngebruik en algemene gezondheid. In een aparte baseline vragenlijst werd aanvullend informatie uitgevraagd over het verloop van de zwangerschap, de gezondheid van het kind, de samenstelling van het gezin en het opleidingsniveau van de ouder(s)/voogd(en).

2.2 Vaccins in deze studie

Sinds 2006 krijgen kinderen een vaccinatie tegen pneumokokken aangeboden om ernstige ziekte en sterfte hieraan te voorkomen. De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een bacterie waar meer dan 100 verschillende soorten (serotypen) van zijn te onderscheiden. De vaccinatie bestaat uit twee primaire doses en een booster dosis die tegenwoordig worden gegeven op de leeftijd van 3, 5 en 12 maanden. In dit cohort kijken we naar de kinderen met geboortjaar 2022. Er was toen sprake van een schema waarbij de derde prik op de leeftijd van 11 maanden werd gegeven. Sinds de invoering van de pneumokokkenvaccinatie is het gebruikte vaccin een aantal keer gewijzigd. De reden hiervoor is de verandering in serotypen. Aanvankelijk werd met vaccin gevaccineerd dat tegen 7 serotypen beschermd en vanaf 2011 met een vaccin tegen 10 serotypen (Synflorix®). Deze wisseling tussen vaccins is eerder onderwerp geweest van een studie door het RIVM [2]. Alle kinderen in dit cohort zijn gevaccineerd met Synflorix®. Inmiddels is er een wijziging geweest in het RVP. Vanaf 1 september 2024 hebben kinderen die hun derde pneumokokkenprik krijgen het nieuwe vaccin Vaxneuvance® aangeboden gekregen. Daarna is ook voor de andere prikmomenten geleidelijk overgegaan op Vaxneuvance®. Vanaf 1 mei 2025 krijgen alle kinderen dit vaccin bij elke pneumokokkenprik. Dit nieuwe vaccin beschermt kinderen tegen 15 verschillende soorten pneumokokkenbacteriën.

Gelijktijdig met de vaccinatie tegen pneumokokken ontvangen kinderen ook de DKTP-Hib-HepB vaccinatie (Vaxelis®). Deze beschermt tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio, Haemophilus influenzae type b en hepatitis B. Vaxelis® werd eind 2018 in het RVP opgenomen als vervanger van Infanrix hexa®. Deze wijziging is toen door Lareb in kaart gebracht. Er werden toen geen nieuwe of verontrustende bijwerkingen gemeld [8].

Op de leeftijd van 14 maanden kregen kinderen in dit cohort een vaccinatie tegen bof, mazelen en rodehond (BMR vaccin M-M-RvaxPro®) en een meningokokkenprik die beschermt tegen verschillende meningokokkenbacteriën, typen A, C, W en Y. Het BMR vaccin krijgen ze nog eens als ze 3 jaar zijn. Dat moment van vaccineren valt buiten de analyses die gedaan zijn voor dit rapport. Lareb zal hier op een later moment resultaten over delen. Kinderen krijgen met 14 jaar nog een prik tegen meningokokkeninfecties. Dit prikmoment valt op dit moment buiten het cohortonderzoek van Lareb. Voor de MenACWY vaccinatie bij peuters wordt vanaf 1 augustus 2022 het vaccin MenQuadfi® gebruikt. Voor die datum werd het vaccin Nimenrix® gebruikt. Alle kinderen in dit cohort zijn gevaccineerd met MenQuadfi®.

2.3 Coderen van klachten na vaccinatie

In deze studie werden klachten na vaccinatie geregistreerd als *adverse events following immunization* (AEFIs). Het gaat hier om klachten na vaccinatie, waarbij er geen oorzakelijk verband vast hoeft te staan [9]. Voor elke gerapporteerde klacht is gekeken of deze vallen onder de criteria van een ernstig event (serious adverse event; SAE), volgens de definitie van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) [10]. Dit zijn klachten die leiden tot overlijden of invaliditeit, levensbedreigend zijn, of resulteren in ziekenhuisopname of verlenging van een bestaande ziekenhuisopname. In de vragenlijsten werden vaak voorkomende klachten (reacties op de prikplaats, koorts, diarree en huiduitslag) standaard uitgevraagd. Overige klachten konden deelnemers in een vrij tekstveld invullen. De AEFIs zijn gecodeerd volgens de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®) [11]. Sommige MedDRA® codes zijn tijdens de analyses samengevoegd. Het ging hier bijvoorbeeld om buikpijn en buikkrimp; dunne ontlas-

ting en diarree; chagrijnig, geïrriteerd en prikkelbaar. Het samenvoegen van codes is gedaan op basis van overleg met een kinderarts. Voor elke klacht werd uitgevraagd hoe lang na vaccinatie deze klacht optrad (latentietijd), hoe lang de klacht heeft geduurd, hoe belastend de klacht werd ervaren op een vijfpuntsschaal van 'niet belastend' tot 'heel erg belastend', of er medicijnen gebruikt zijn om de klacht te verminderen, of er contact is geweest met een zorgverlener over deze klacht, en of de bijwerkingen dermate ernstig waren dat er een ziekenhuisopname nodig was.

2.4 Coderen van overige variabelen

In deze studie werd ook gekeken naar het geslacht, leeftijd, geboortegewicht, zwangerschapsduur (zwangerschapsduur <32 weken – extreem prematuur, 33-36 weken – prematuur, of ≥37 weken – a terme), aantal kinderen in het gezin, of het kind naar een kinderdagverblijf gaat (ja/nee), mate van stedelijkheid (vijf niveaus, aan de hand van de vier-cijfers van de postcode [12]) en het opleidingsniveau van de ouder die de vragenlijst heeft ingevuld, volgens de UNESCO *International Standard Classification of Education* ("hoog opgeleid" of "niet hoog opgeleid") [13]. Er is ook gekeken naar de maand waarin het kind is geboren (november-april, mei-oktober) en de maand waarin is gevaccineerd (november-april, mei-oktober) omdat de periode in het jaar invloed heeft op de achtergrondincidentie van (respiratoire) infecties. De classificatie van geboortegewicht werd berekend door deze te koppelen aan de Perined-percentieltabellen (versie 2024, Perined, Utrecht [14]), waarbij rekening werd gehouden met zwangerschapsduur en geslacht. Een kind werd geclassificeerd als klein voor de zwangerschapsduur (*Small for Gestational Age*, ofwel SGA) indien het geboortegewicht onder het 10e percentiel (P10) lag en als groot voor zwangerschapsduur (*Large for Gestational Age*, ofwel LGA) indien het geboortegewicht boven het 90e percentiel (P90) lag. Alle andere kinderen werden geklassificeerd als normaal voor de zwangerschapsduur (appropriate for gestational age; AGA). Verder is gekeken of er een (chronische) medische aandoening is gerapporteerd (ja/nee).

2.5 Statistische analyses

De karakteristieken van het cohort werden omschreven als het aantal deelnemers met het percentage voor categoriale variabelen en als het gemiddelde, mediaan en de standaarddeviatie (SD) voor continue variabelen. Extreme waarden die buiten het plausibele bereik vielen of waarschijnlijk het gevolg waren van invoerfouten, zijn geïdentificeerd en behandeld als missend. Dit geldt bijvoorbeeld voor onrealistische getallen voor zwangerschapsduur, geboortegewicht, latentietijd en hersteltijd.

Klachten: per vaccinatiemoment werd het percentage van deelnemers met een klacht getoond als het aantal deelnemers wat deze klacht heeft gerapporteerd en het bijbehorende percentage.

Beloop van de klachten: voor de 10 meest voorkomende klachten en klinisch relevante klachten is gekeken naar de latentietijd, de duur van de klacht, de belasting, contact met een zorgverlener en gebruik van medicijnen om de klacht te behandelen. De verdeling van de latentietijd (de tijd tussen de vaccinatie en het optreden van klachten) per klacht is weergegeven in een figuur per vaccinatiemoment. Hetzelfde is gedaan voor de duur van de klachten. De door de ouder ervaren belasting van de klachten is gerapporteerd op een vijfpuntsschaal, variërend van 'niet belastend' tot 'heel erg belastend'. De verdeling van de gerapporteerde belastingsniveaus is per klacht en per vaccinatiemoment weergegeven met behulp van cirkeldiagrammen. Verder is

er per vaccinatiemoment gekeken naar ziekenhuisopnames waarbij wordt gekeken voor welke klacht deze opname plaatsvond en het verloop van de ziekenhuisopname.

Verschillen tussen subgroepen: er is onderzocht of het rapporteren van klachten verschilde tussen subgroepen. Hierbij werden de volgende kenmerken meegenomen: geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur, opleidingsniveau van de ouder, aantal kinderen in het gezin, mate van stedelijkheid en het geboorteseizoen van het kind. Om de odds ratio (OR) voor het rapporteren van ten minste één klacht te bepalen, werden zowel univariabele als multivariabele logistische regressiemodellen gebruikt. Deze analyses werden ook afzonderlijk uitgevoerd voor de meest voorkomende en klinisch relevante klachten. De rate ratio (RR) tussen subgroepen in het aantal gerapporteerde klachten werden geanalyseerd met behulp van een Poisson regressiemodel.

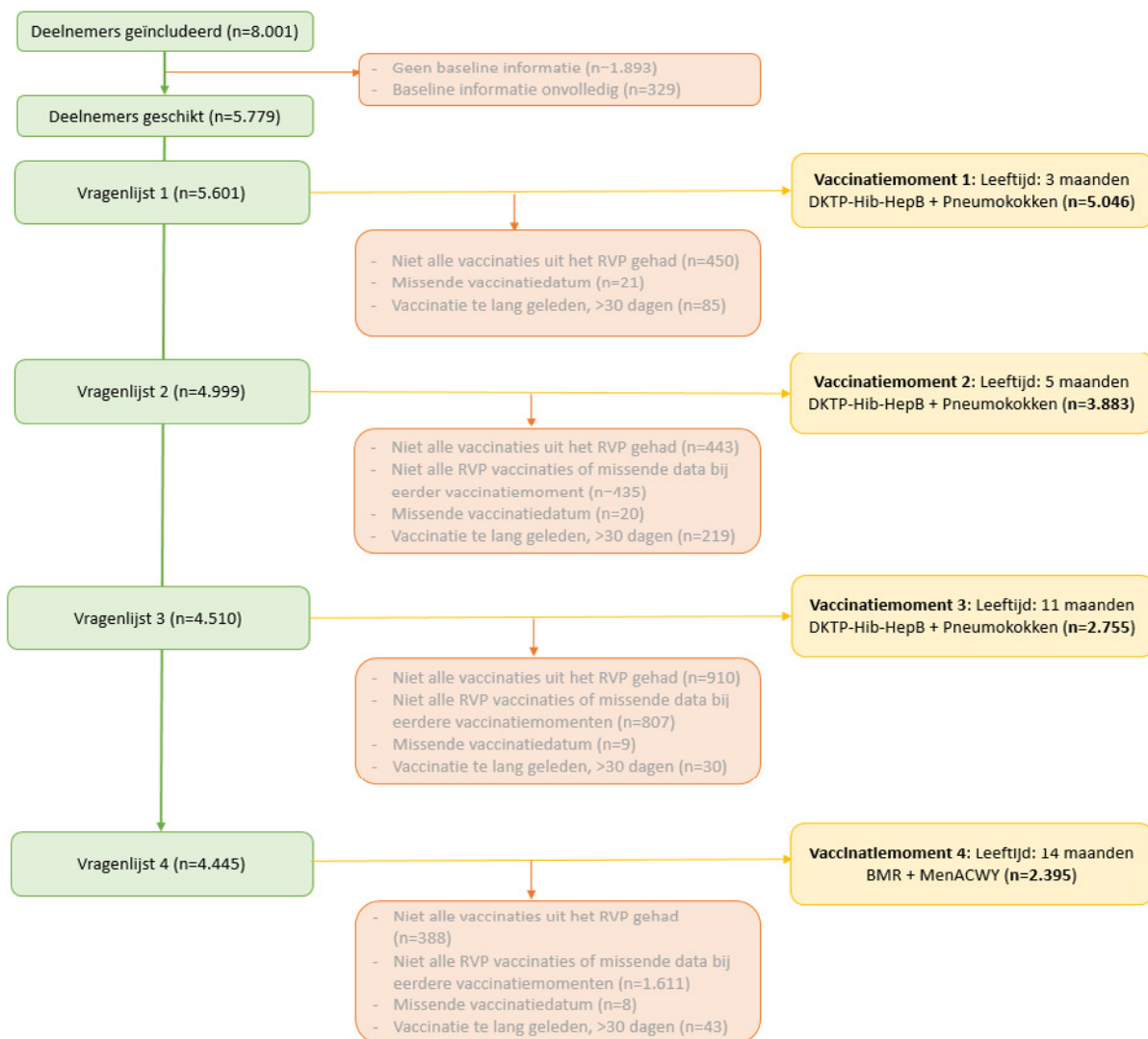
Herhaalrisico: bij vaccinatiemoment 1, 2 en 3 zijn dezelfde vaccinaties gegeven, namelijk de DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinatie. Hierdoor is het mogelijk om een herhalingsrisico voor het optreden van bijwerkingen te berekenen [15]. Hierbij wordt als teller gebruikt: aantal kinderen dat bij het eerste vaccin een (specifieke) bijwerking kreeg en bij het tweede vaccin een (zelfde) bijwerking. De noemer in de berekening is het aantal kinderen dat bij het eerste vaccin een specifieke bijwerking kreeg en een tweede vaccin kreeg. Met behulp van een logistische regressie is voor dit herhaalrisico een Risk Ratio (RR) berekend met een 95% betrouwbaarheidsinterval (95%CI). De Risk Ratio dient als volgt te worden geïnterpreteerd: het risico op een bijwerking bij een vaccinatie is Risk Ratio keer zo hoog bij kinderen die bij de vorige vaccinatie een bijwerking hadden, vergeleken met kinderen die dat niet hadden. Deze Risk Ratio is in de analyse gecorrigeerd voor factoren die mogelijk van invloed zijn op het herhaalrisico: geslacht, leeftijd moment 1, leeftijd moment 2, seizoen vaccin 1, seizoen vaccin 2, aanwezigheid van andere kinderen in het gezin.

Risico op herhaalde klacht: voor het analyseren van mogelijke risicofactoren voor het herhaald optreden van een klacht zijn dezelfde modellen gebruikt als beschreven voor het herhaalrisico, maar hieraan is een interactieterm tussen de potentiële risicofactor en het optreden van de klacht bij een eerder vaccinatiemoment toegevoegd. Deze interactieterm staat voor het effect van deze risicofactor op de associatie tussen een klacht bij moment 1 en een klacht bij moment 2. De verschillende potentiële risicofactoren zijn in aparte modellen geanalyseerd.

3 Resultaten

3.1 Deelnemers

In totaal werden 8.001 kinderen aangemeld voor de RVP monitor 2022. Voor 2.222 kinderen was de baseline vragenlijst niet ingevuld of onvolledig, wat resulteerde in 5.779 geschikte deelnemers (Figuur 2). Voor de analyses zijn data gebruikt van 5.044 kinderen welke het RVP-schema hebben gevolgd en waarvoor complete data beschikbaar waren (63% van de 8.001 geworven deelnemers). Van de deze kinderen waren ook complete data beschikbaar voor 3.883 kinderen (77%) bij vaccinatiemoment 2, voor 2.757 kinderen (55%) bij vaccinatiemoment 3 en voor 2.395 kinderen (47%) bij vaccinatiemoment 4.



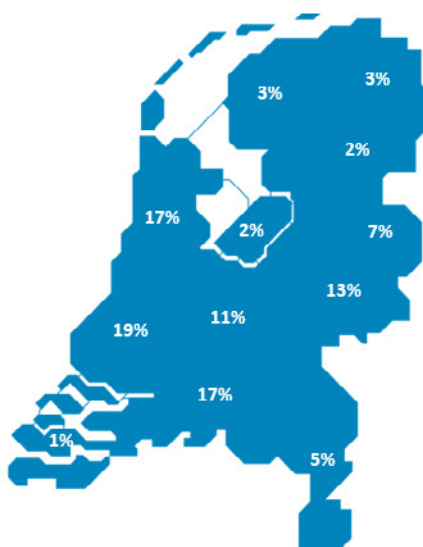
Figuur 2. Flow-chart van deelnemersaantallen in de studie.

Onder de deelnemende kinderen waren 2.493 (49%) meisjes en 2.552 (51%) jongens (Tabel 2). Er waren 196 (4%) kinderen prematuur (geboren <36 weken) en 349 (7%) kinderen met een laag (p10) geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. Verder waren er ook 723 (14%) kinderen

met een hoog (p90) geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. In het cohort zitten relatief weinig kinderen die prematuur geboren zijn of een laag geboortegewicht hebben en relatief veel kinderen met een hoog geboortegewicht vergeleken met nationale data van Perined [16]. In totaal kregen 298 (6%) kinderen een extra DKTP-Hib-HepB vaccin rond de leeftijd van 6-9 weken. Deze extra vaccinatie is geïndiceerd bij vroeggeboorte, indien moeder geen (geldige) maternale kinkhoestvaccin heeft gehad of wanneer een moeder een verstoorde immuniteit heeft [17].

Voor 616 (12%) van de kinderen werd een (chronische) medische aandoening gerapporteerd (Tabel 2). Bij vaccinatiemoment 1 had ongeveer 6% van de kinderen een medicijn gebruikt, bij vaccinatiemoment 2 en 3 was dat 8% (Tabel 2). Welke medische aandoeningen en medicijnen zijn gerapporteerd staat verder toegelicht in de bijlagen (Bijlage tabel 2 en 3). Omdat het gaat om lage aantallen en informatie uit open tekstvelden kunnen hier op cohortniveau geen conclusies aan worden verbonden.

Ongeveer de helft van de kinderen was het enige kind in het gezin (51%), Bijna de helft (48%) van de kinderen kwam uit een gezin met 1 of 2 andere kinderen en 1% uit een gezin met 3 of meer andere kinderen. Ouders van kinderen die deelnamen aan deze studie waren over het algemeen hoogopgeleid (87%). De spreiding van de deelnemers over Nederland is redelijk representatief (Figuur 3) en dit wordt bevestigd wanneer gekeken wordt naar de mate van stedelijkheid (Tabel 2). De karakteristieken van kinderen over de verschillende rondes zijn redelijk vergelijkbaar.



Figuur 3. Verdeling van deelnemers over Nederland in percentages per provincie.
Deze verdeling komt redelijk overeen met de verdeling van inwoners per provincie in Nederland.

Tabel 2. Karakteristieken van de deelnemers, voor de verschillende vaccinatiemomenten.

	Vaccinatiemoment 1 (3 maanden) N = 5.044	Vaccinatiemoment 2 (5 maanden) N = 3.883	Vaccinatiemoment 3 (11 maanden) N = 2.757	Vaccinatiemoment 4 (14 maanden) N = 2.395
Extra DKTP-Hib-HepB 6-9wkn	298 (5,9%)	220 (5,7%)	149 (5,4%)	133 (5,6%)
Moeder maternale kinkhoestvaccin	3.625 (97,6%)	3.809 (98,1%)	2.709 (98,4%)	2.353 (98,3%)
Zwangerschapsduur (weken+dagen)	39+3 (SD: 1+4)	39+3 (SD: 1+4)	39+4 (SD: 1+4)	39+4 (SD: 1+4)
Prematuur	169 (3,8%)	142 (3,6%)	101 (3,6%)	88 (3,7%)
Geboortegewicht (gram)	3.516 (SD: 516)	3.514 (SD: 509)	3.514 (SD: 508)	3.514 (SD: 511)
SGA	349 (6,9%)	272 (7,0%)	188 (6,8%)	171 (7,1%)
LGA	723 (14,3%)	535 (13,8%)	372 (13,5%)	321 (13,4%)
Geslacht				
Jongen	2.552 (51,6%)	1.963 (50,6%)	1.401 (50,9%)	1.229 (51,4%)
Meisje	2.493 (48,4%)	2.920 (49,4%)	1.353 (49,1%)	1.164 (48,6%)
Medische aandoening*	616 (12,2%)	474 (12,2%)	363 (13,2%)	315 (10,7%)
Medicijngebruik **	318 (6,3%)	310 (8,0%)	210 (7,6%)	185 (6,3%)
Vaccinaties buiten het RVP***	175 (3,5%)	102 (2,6%)	36 (1,3%)	45 (1,5%)
BCG	44 (0,9%)	27 (0,9%)	9 (0,3%)	6 (0,2%)
Rota	133 (2,6%)	71 (1,8%)	24 (0,9%)	30 (1,0%)
Hepatitis B	7 (0,1%)	15 (0,4%)	10 (0,4%)	20 (0,7%)
Leeftijd vaccinatie (weken+dagen)	13+1 (SD: 1+0)	22+4 (SD: 1+2)	49+2 (SD: 1+4)	61+5 (SD: 2+5)
Seizoen geboorte				
Nov-april	1.854 (36,7%)	1.351 (34,8%)	917 (33,3%)	800 (33,4%)
Mei-okt	3.191 (63,3%)	2.532 (65,2%)	1.837 (66,7%)	1.593 (66,6%)
Seizoen vaccinatie				
Nov-april	1.947 (38,6%)	1.954 (50,3%)	918 (33,3%)	951 (39,7%)
Mei-okt	3.098 (61,4%)	1.929 (49,7%)	1.836 (66,7%)	1.442 (60,3%)
Opleidingsniveau ouder				
Hoog	4.421 (87,3%)	3.399 (87,5%)	2.434 (88,4%)	2.113 (88,3%)
Gemiddeld	590 (11,5%)	438 (11,3%)	292 (10,6%)	257 (10,7%)
Laag	26 (0,5%)	17 (0,4%)	10 (0,4%)	9 (0,4%)
Aantal kinderen in gezin ****				
1	2.547 (50,6%)	1.980 (51,0%)	1.446 (52,5%)	1.259 (52,6%)
2-3	2.415 (47,9%)	1.843 (47,5%)	1.269 (46,1%)	1.099 (45,9%)
>4	77 (1,5%)	57 (1,6%)	37 (1,3%)	33 (1,4%)
Kinderdagverblijf	3.257 (64,5%)	3.037 (78,2%)	2.390 (86,8%)	2.130 (72,6%)
Mate van stedelijkheid				
Zeer hoog	1.174 (23,3%)	901 (23,2%)	647 (23,5%)	558 (23,3%)
Hoog	1.272 (25,2%)	989 (25,5%)	707 (25,7%)	609 (25,4%)
Gemiddeld	919 (18,2%)	713 (18,4%)	512 (18,6%)	442 (18,5%)
Laag	908 (18,0%)	709 (18,3%)	498 (18,1%)	437 (18,3%)
Zeer laag	708 (14,0%)	524 (13,5%)	354 (12,9%)	316 (13,2%)

* Standaard uitgevraagd zijn epilepsie, astma, koemelkallergie- of intolerantie, eczeem en suikerziekte. Overige aandoeningen op basis van rapportage in open tekstveld

** rondom het betreffende vaccinatiemoment, op basis van rapportage in open tekstveld

*** Rondom het desbetreffende vaccinatiemoment

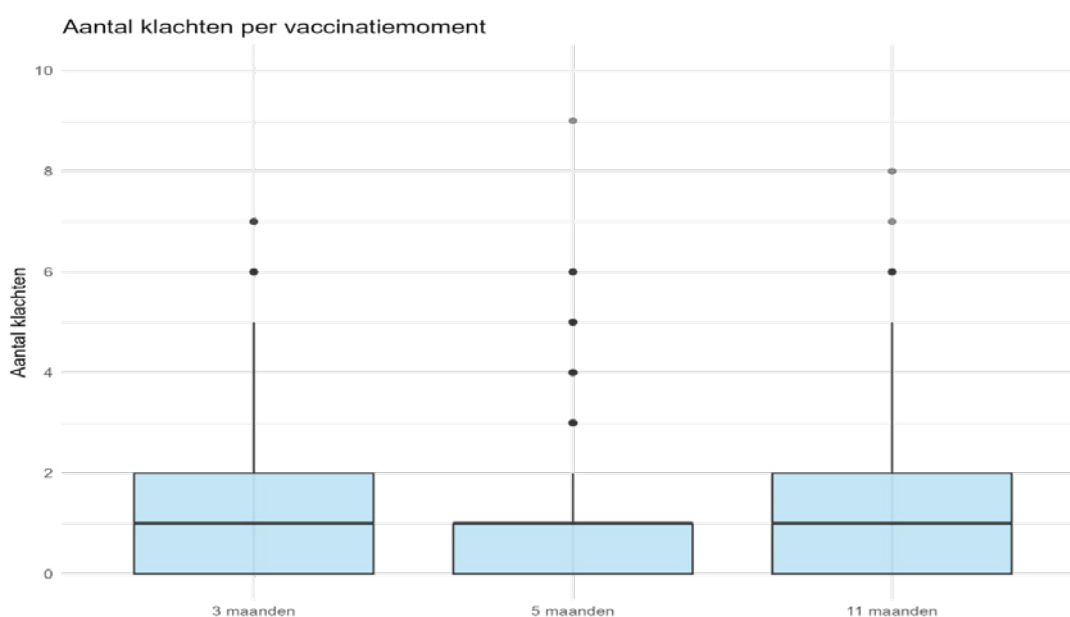
**** Inclusief kind vragenlijst

3.2 Klachten na vaccinatie met DKTP-Hib-HepB en pneumokokken vaccins

Na vaccinatiemoment 1 en 3 werd voor bijna 3 op de 4 deelnemende kinderen minimaal 1 klacht gerapporteerd. Na vaccinatiemoment 2 was dit met 61% een stuk lager (Tabel 3). Ook het gemiddelde aantal gerapporteerde klachten ligt na vaccinatiemoment 2 iets lager dan bij vaccinatiemoment 1 en 3 (Figuur 5). Het percentage kinderen met klachten die voldeden aan de CIOMS criteria was voor alle vaccinatiemoment $<0,5\%$. Dit zijn klachten welke als ernstig worden gemarkeerd volgens internationale criteria. Het gaat hierbij om klachten die leiden tot overlijden of invaliditeit, levensbedreigend zijn, resulteren in ziekenhuisopname of verlenging van een bestaande ziekenhuisopname. Zie het kopje 'Ernstig verloopende klachten' voor een verdere beschrijving van deze klachten.

Tabel 3. Aantal gerapporteerde klachten per vaccinatiemoment

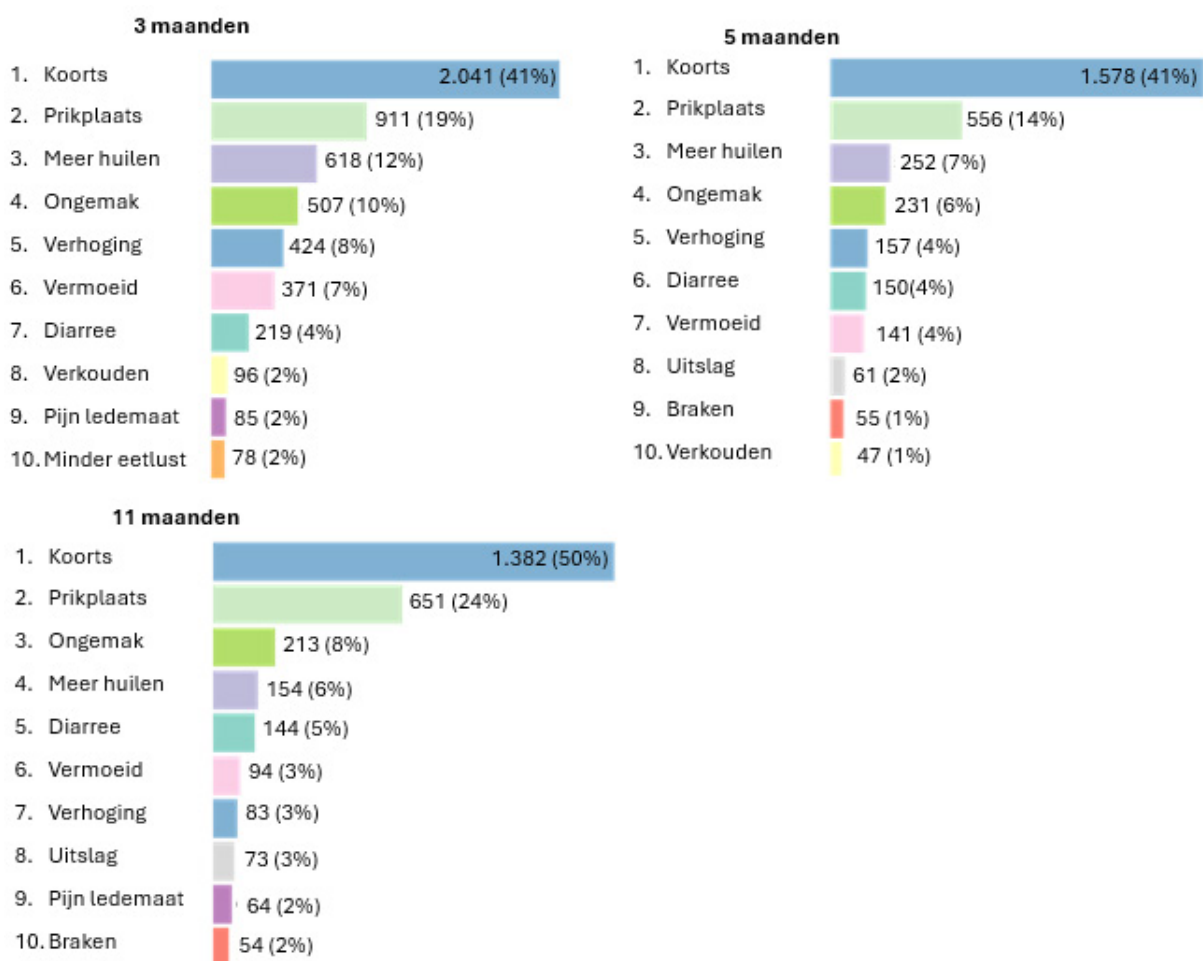
	Vaccinatiemoment 1 (3 maanden) N = 5.044	Vaccinatiemoment 2 (5 maanden) N = 3.883	Vaccinatiemoment 3 (11 maanden) N = 2.757
Deelnemers met ≥ 1 klacht na vaccinatie	3.669 (73%)	2.385 (61%)	1.973 (72%)
Gemiddeld aantal klachten bij ≥ 1 klacht	1,63 (IQR: 1-2)	1,50 (IQR: 1-2)	1,63 (IQR: 1-2)
Totaal aantal gemelde klachten	5.967	3.572	3.216



Figuur 4. Overzicht van het aantal klachten dat deelnemers hebben gerapporteerd na elk van de vaccinatiemomenten in deze studie.

De meeste klachten die in het cohort bij de eerste drie vaccinatiemomenten werden gerapporteerd zijn volgens verwachting en worden beschreven in de bijsluiters van de gegeven vaccins (18, 19). De klachten die als klinisch relevant zijn aangemerkt na een DKTP-Hib-HepB vaccinatie omvatten: reactie op de prikplaats, koorts, verminderde eetlust, huilen, braken, prikkelbaar-

heid, slaperigheid en diarree (zie bijsluiter [18]). Dit is vergelijkbaar voor een pneumokokken-vaccinatie, waar aanvullend ook huiduitslag kan voorkomen [19]. Na de DKTP-HiB-HepB en pneumokokkenvaccinatie bij 3, 5 en 11 maanden werden telkens min of meer dezelfde klachten het meest genoemd. Koorts werd op alle drie de momenten veruit het meest gerapporteerd, respectievelijk voor 2.041 (41%), 1.578 (41%) en 1.382 (50%) van de kinderen. Ook prikplaatsreacties, meer huilen en ongemak worden regelmatig genoemd (Figuur 5). Opvallend is dat prikplaatsreacties bij het tweede vaccinatiemoment (19%) wat minder voorkomen dan bij het eerste vaccinatiemoment (14%), terwijl dit weer meer voorkomt bij het derde vaccinatiemoment (24%). Meer huilen en ongemak worden met 12% en 10% na het eerste vaccinatiemoment wat vaker genoemd dan na vaccinatiemoment 2 (7% en 6%) en 3 (6% en 8%).



Figuur 5. Overzicht van de top 10 meest voorkomende klachten na vaccinatie met het DKTP-HiB-HepB en pneumokokkenvaccin bij 3, 5 en 11 maanden.

3.2.1 Beloop van de klachten na vaccinatie

Voor het beloop van de klachten na het vierde vaccinatiemoment is gekeken naar de latentietijd en de hersteltijd van klachten, zie Tabel 4.

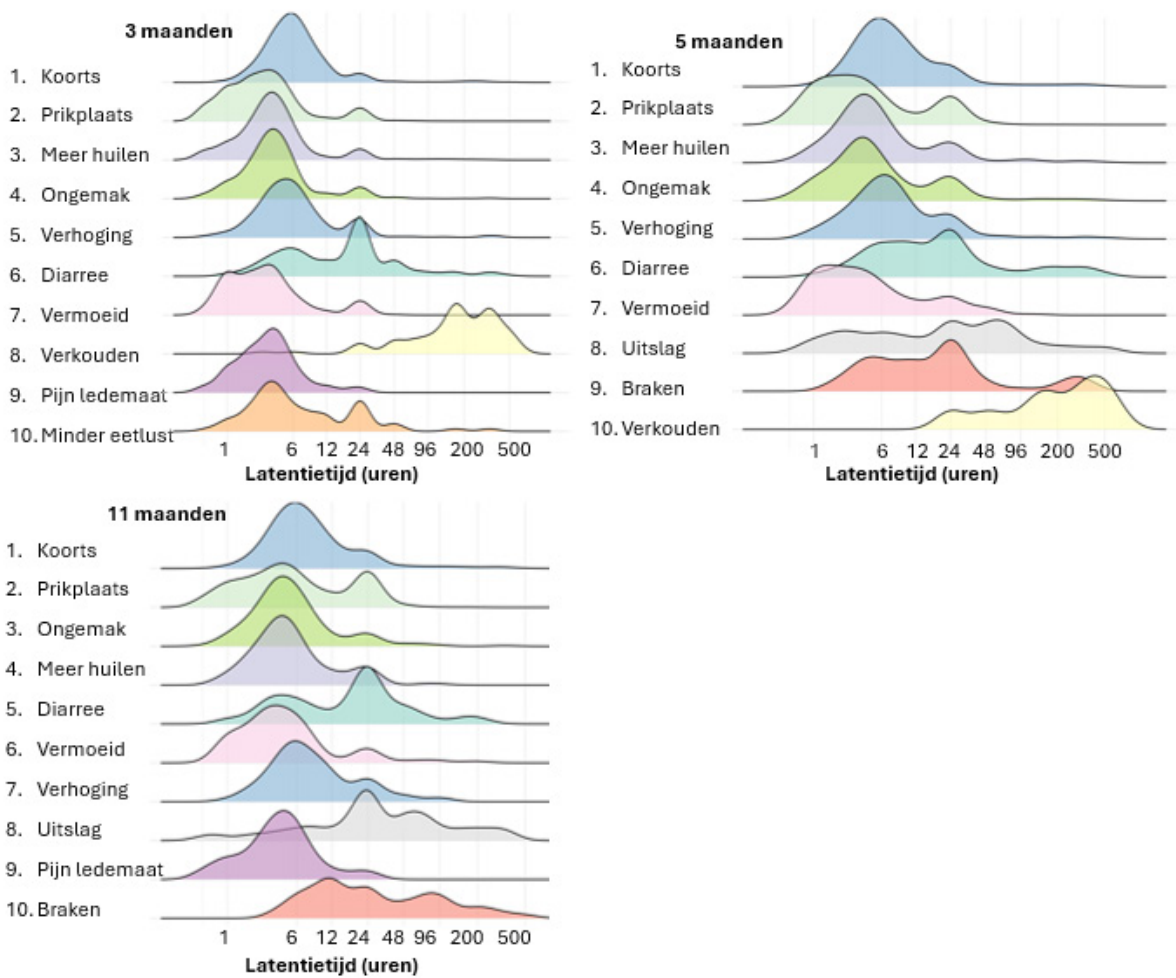
Tabel 4. Overzicht van latentietijd en hersteltijd van de gerapporteerde klachten per vaccinatiemoment.

	Vaccinatiemoment 1 (3 maanden) N = 5.044	Vaccinatiemoment 2 (5 maanden) N = 3.883	Vaccinatiemoment 3 (11 maanden) N = 2.757
Latentietijd (uur)			
Min	0 uur	0 uur	0 uur
Max	624 uur	672 uur	504 uur
Missing	551 (11%)	178 (5%)	68 (2%)
Gemiddeld (SD)	14 uur (48 uur)	21 uur (63 uur)	16 uur (40 uur)
Mediaan (IQR)	4 uur (2-7 uur)	5 uur (3-12 uur)	6 uur (3-15 uur)
Hersteltijd (uur)			
Min	1 uur	1 uur	1 uur
Max	504 uur	792 uur	720 uur
Missing	683 (13%)	469 (12%)	1.069 (39%)
Gemiddeld (SD)	25 uur (39 uur)	42 uur (63 uur)	39 uur (43 uur)
Mediaan (IQR)	14 uur (8-24 uur)	24 uur (12-48 uur)	24 uur (12-48 uur)

Latentietijd

Bij elk van de vaccinatiemomenten waarbij DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties zijn toegediend treden de klachten relatief snel op, met een mediane latentietijd van 4-6 uur na vaccinatie (Tabel 3). Dit is in lijn met verwachting bij geïnactiveerde vaccins, zoals DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccins [20]. Na vaccinatiemoment 1, bij 3 maanden, treden de klachten over het algemeen op na 2-7 uur. Dit is iets sneller dan bij de vaccinatiemomenten 2 en 3, respectievelijk 3-12 en 3-15 uur (Tabel 3).

Er is ook apart gekeken naar de latentietijd van de meest gerapporteerde klachten (Figuur 6). We zien een redelijk vergelijkbaar patroon voor de verschillende vaccinatiemomenten. Echter zijn er wel wat verschillen tussen de klachten. De meeste klachten treden snel op, met een duidelijke piek na 1-6 uur. Bij prikplaatsreacties en minder eetlust zien we ook een tweede, kleinere piek na 24 uur. Een aantal klachten treden over het algemeen later na vaccinatie op. Klachten van diarree en huiduitslag hebben een piek na 24 uur. Braken en verkoudheid hebben geen duidelijke piek, maar treden over het algemeen wat later dan andere klachten op, respectievelijk 6-96 uur en 24-500 uur na vaccinatie. Er zijn bij elk vaccinatiemoment gevallen waarbij de gerapporteerde klacht 28 dagen of langer na vaccinatie begon. Dit gaat echter om een heel klein aantal (<0,1%) van uiteenlopende klachten.

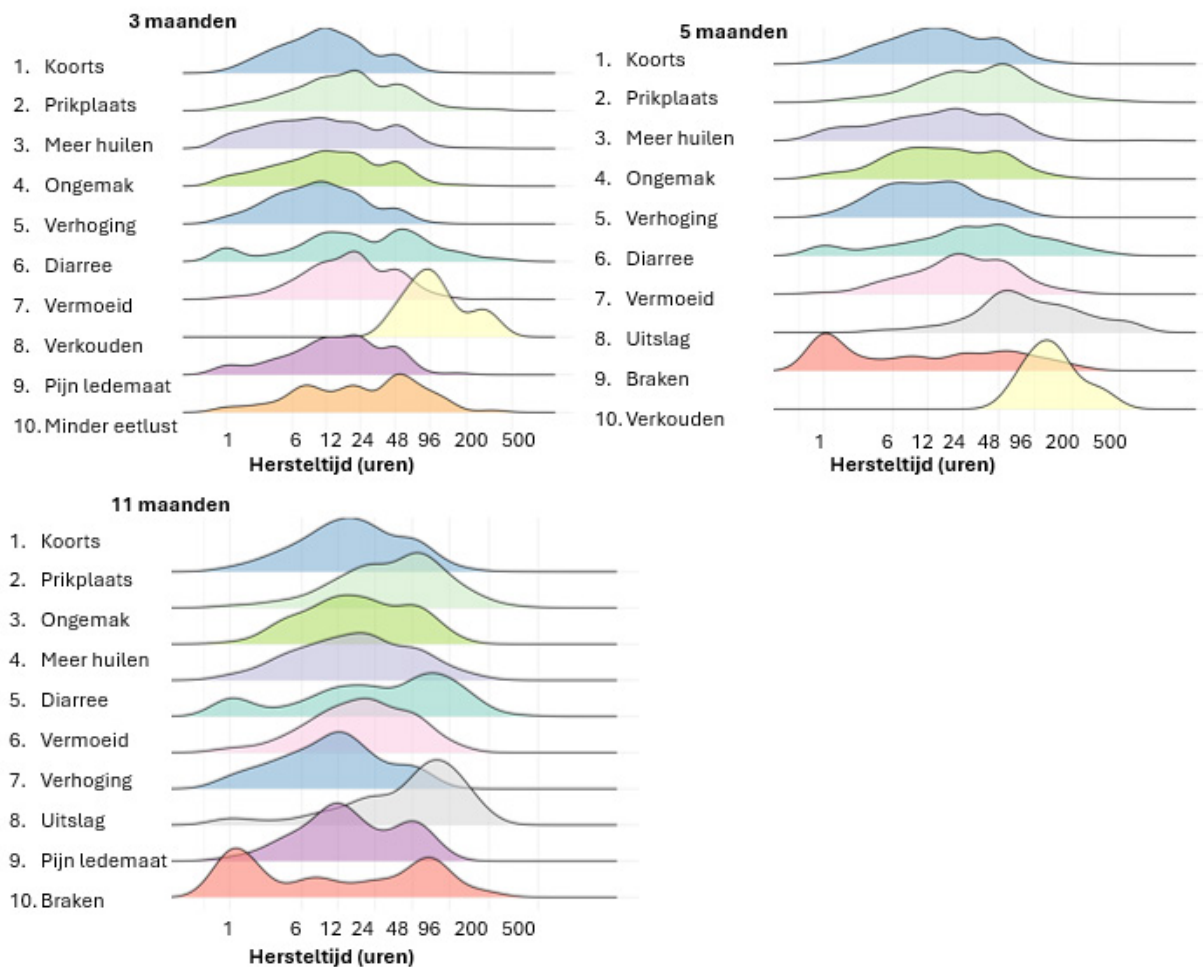


Figuur 6. Ridgelineplot van de latentietijd van de 10 meest voorkomende klachten na elk vaccinatiemoment.

Hersteltijd

Bij elk van de vaccinatiemomenten waarbij DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties zijn toegediend, herstellen de klachten over het algemeen binnen 2 dagen, met een mediane hersteltijd van 14-24 uur na de start van de klacht (Tabel 3). Na vaccinatiemoment 1, bij 3 maanden, herstellen de klachten over het algemeen na 8-24 uur. Dit is iets sneller dan bij de vaccinatiemomenten 2 en 3, waar klachten over het algemeen herstellen na 12-48 uur (Tabel 3).

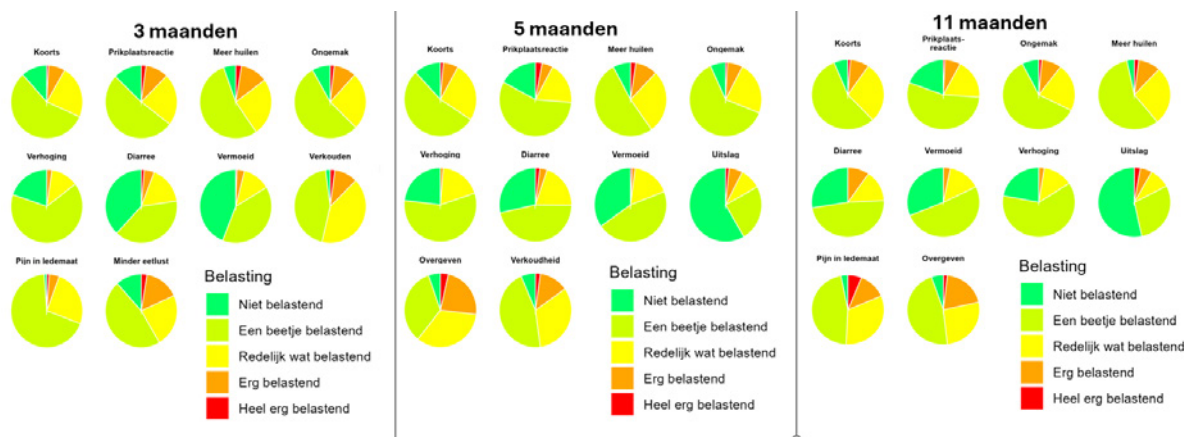
Er is ook apart gekeken naar de hersteltijd van de meest gerapporteerde klachten (Figuur 7). We zien een redelijk vergelijkbaar patroon voor de verschillende vaccinatiemomenten. De meeste klachten hebben geen duidelijke piek in hersteltijd, maar een meer graduele verdeling waarbij de klacht herstelt na ergens tussen de 6 en 96 uur. Verkoudheid en huiduitslag zijn een uitzondering, waarbij duidelijk is te zien dat de klachten meestal pas na 96-200 uur herstellen. Bij braken is ook een duidelijke piek te zien, waarbij de klachten juist vaak maar ongeveer 1 uur aanhouden.



Figuur 7. Ridgelineplot van de hersteltijd van de 10 meest voorkomende klachten na elk vaccinatiemoment.

3.2.2 Belasting

Voor alle prikmomenten geldt dat de meeste klachten grotendeels als niet of een beetje belastend worden ervaren (Figuur 8). Meer huilen en ongemak werden bij alle vaccinatiemomenten als wat meer belastend ervaren, waarbij ongeveer 40% van de ouders het rapporteerde als redelijk of erg belastend. Bij vaccinatiemoment 1 werd ook minder eetlust door ruim 40% als redelijk/erg belastend ervaren. Ook overgeven komt naar voren als een wat meer belastende klacht bij vaccinatiemoment 2 en 3, waarbij de klacht bij vaccinatiemoment 2 gemiddeld als meer belastend werd ervaren dan bij vaccinatiemoment 3 (respectievelijk 62% en 48% als redelijk of erg belastend). Opvallend is verder dat pijn in ledematen bij vaccinatiemoment 1 als een stuk minder belastend wordt ervaren dan bij vaccinatiemoment 3 (respectievelijk 31% en 51% als redelijk of erg belastend). Mogelijk kunnen kinderen met 11 maanden ook beter aangeven dat ze pijn in een ledemaat hebben of ze gebruiken hun beentjes dan duidelijk minder en dat ouders interpreteren dit als pijn.



Figuur 8. Cirkeldiagram van de mate van de ervaren belasting in 5-punts schaal voor de top 10 meest voorkomende klachten per vaccinatiemoment.

3.2.3 Prikplaatsreacties

Prikplaatsreacties komen vaak voor na vaccinatie, zijn meestal onschuldig en herstellen spontaan. Naarmate kinderen meer vaccinaties hebben gehad en dus ouder worden, neemt het aandeel prikplaatsreacties toe. In het verleden is onderzoek gedaan naar het DKTP-Hib-vaccin, waarin werd gezien dat hoe vaker een kind een vaccinatie kreeg, hoe meer prikplaatsreacties er optraden. Dit betrof vaccins met een acellulaire kinkhoestcomponent. Vervolgens werd een verband gezien tussen een hogere immunorespons (met name TH2 gemedieerd) in het bloed en deze toename van prikplaatsreacties. De hypothese uit deze eerdere studie is dat herhaalde vaccinatie leidt tot meer prikplaatsreacties en dat TH2 cellen hier een rol in kunnen spelen (21). De kinderen in deze studie hebben een vergelijkbaar vaccin gekregen, weliswaar met een extra hepatitis B component.

Injectieplaatsontsteking (IPO) en Extensive Limb Swelling (ELS) zijn beide een bekende bijwerking van het DKTP-Hib-HepB vaccin [18]. Wanneer een zwelling op de prikplek zich uitbreidt tot over de schouder, elleboog, knie of heup of de hele bovenarm of het bovenbeen bevat wordt dit ELS genoemd [22, 23]. Deze reactie wordt het vaakst beschreven na toediening van de booster-vaccinatie tegen difterie, kinkhoest, tetanus (en polio) op 4-jarige leeftijd. In deze studie wordt ook bij de reactie ELS een lichte toename gezien in voorkomen met de leeftijd en het aantal ontvangen vaccinaties.

Tabel 5. Overzicht van het aantal gerapporteerde prikplaatsreacties per vaccinatiemoment.

	Vaccinatiemoment 1 (3 maanden) N = 5.046	Vaccinatiemoment 2 (5 maanden) N = 3.884	Vaccinatiemoment 3 (11 maanden) N = 2.755
Minstens één prikplaatsreactie	911 (19%)	556 (14%)	651 (24%)
ELS	41 (<1% totaal, 5% van de prikplaatsreacties)	36 (<1% totaal, 6% van de prikplaatsreacties)	40 (1,5% totaal, 6% van de prikplaatsreacties)
IPO	422 (8% totaal, 46% van de prikplaatsreacties)	287 (7% totaal, 52% van de prikplaatsreacties)	361 (13% totaal, 55% van de prikplaatsreacties)
ELS of IPO	455 (9% totaal, 50% van de prikplaatsreacties)	301 (8%, 54% van de prikplaatsreacties)	373 (14% totaal, 57% van de prikplaatsreacties)

3.2.4 Ernstig verlopende klachten

Er zijn in totaal voor zeven kinderen klachten gemeld die geduid worden als ernstig volgens de criteria van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Alle zeven kinderen moesten worden opgenomen in het ziekenhuis.

Na het eerste vaccinatiemoment rond de leeftijd van 3 maanden betrof het drie kinderen met een bronchiolitis veroorzaakt door het Respiratoir Syncytieel Virus (RSV). Bij één kind werd een adenovirus in combinatie met RSV vastgesteld. De latentietijd bedroeg hier 10-18 dagen. Verder werd er één kind opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met midazolam voor koorts 8 uur na de vaccinaties. Vermoedelijk gaat het hier om een koortsconvulsie. Meer details zijn helaas niet bekend.

Na het tweede vaccinatiemoment rond de leeftijd van 5 maanden zijn er twee kinderen opgenomen in het ziekenhuis. Een kind kreeg 3 weken na de vaccinaties een pseudokroep aanval (laryngitis subglottica) en werd behandeld met onder andere dexamethason. Een ander kind kreeg 6 dagen na de vaccinaties een RSV bronchiolitis en werd gedurende een week opgenomen in het ziekenhuis.

Ten slotte werd er na vaccinatiemoment 3 rond de leeftijd van 11 maanden een kind opgenomen in het ziekenhuis vanwege een koortsconvulsie die ontstond 10 dagen na de vaccinaties.

3.2.5 Contact met zorgverleners

Na vaccinatiemoment 1 (3 maanden) waren de meest voorkomende redenen voor contact met een zorgverlener koorts (n=66), verkoudheid (n=19), diarree (n=15), prikplaatsreacties (n=14), braken (n=10) en meer huilen (n=10). Koorts werd in de meeste gevallen besproken met een zorgverlener en in meer dan de helft van de gevallen behandeld met paracetamol. Eén kind met koorts werd opgenomen in het ziekenhuis en één kind werd onderzocht door een arts. Voor verkoudheid was het bespreken van de klacht meestal voldoende. Soms werd een neusspray of neusdruppels geadviseerd. Diarree, braken en prikplaatsreacties werden meestal besproken, maar er volgde hiervoor zelden een behandeling. Eén kind ontwikkelde een beeld van vetnecrose op de prikplaats, zich uitend als een deuk in de huid, waarbij geen nadere behandeling is geweest. Een ander kind werd voor de zekerheid verwezen naar het ziekenhuis vanwege braken, maar hoefde niet te worden opgenomen. De kinderen die meer huilden na de vaccinatie kregen in de helft van de gevallen paracetamol ter behandeling.

Na vaccinatiemoment 2 (5 maanden) werd met name contact opgenomen met een zorgverlener vanwege koorts (n=52), hoesten (n=8), meer huilen (n=8), prikplaatsreacties (n=8), braken (n=8) en diarree (n=8). Ook hier werd over het algemeen paracetamol geadviseerd bij koorts en meer huilen. Vier kinderen werden nagekeken door een arts vanwege uiteenlopende klachten. Zij bleken (luchtweg)infecties te hebben die zijn behandeld met onder andere salbutamol, antibiotica en dexamethason. Twee kinderen hiervan moesten worden opgenomen in het ziekenhuis. Bij een opname in het ziekenhuis wordt een melding automatisch als ernstig beschouwd volgens internationale criteria.

Contact met een zorgverlener kwam na het vaccinatiemoment 3 (11 maanden) het minst voor. Redenen hiervoor waren met name koorts (n=22), huiduitslag (n=11), diarree (n=7), oor

ontsteking (n=7) en prikplaatsreacties (n=5). Koorts werd in de meeste gevallen behandeld met paracetamol. Eén kind werd opgenomen in het ziekenhuis met een koortsconvulsie. Van de zeven kinderen met een oorontsteking kregen er vier antibiotica (amoxicilline) voorgeschreven en twee paracetamol. Diarree en prikplaatsreacties werden over het algemeen alleen besproken en niet behandeld of verder onderzocht. Huiduitslag werd wisselend opgepakt. Een aantal kinderen kreeg een antihistaminicum. Verschillende crèmes waaronder vette crème en koelzalf werden geadviseerd.

Over het algemeen geldt dat hoe jonger de kinderen waren, hoe vaker contact werd opgenomen met zorgverleners. Voor de meeste kinderen was vaccinatiemoment 1 ook de allereerste toediening van vaccinaties in hun leven. Desondanks was het aantal kinderen dat uiteindelijk door een arts moest worden nagekeken of een behandeling kreeg naast paracetamol klein.

3.2.6 Risicofactoren voor klachten

Er is onderzocht of bepaalde factoren geassocieerd zijn met het rapporteren van één of meer klachten. Het ging hierbij om: geslacht, leeftijd tijdens vaccinatie, seizoen tijdens vaccinatie (zomer of winter), geboorteseizoen, prematuriteit, laag geboortegewicht, een medische aandoening, de aanwezigheid van andere kinderen in het gezin, het wel of niet gaan naar een kinderdagverblijf, mate van stedelijkheid en het opleidingsniveau van de ouder/voogd die de vragenlijst invult.

Bij vaccinatiemoment 1 (3 maanden) werd minder vaak tenminste één klacht gerapporteerd voor prematuur geboren kinderen (OR: 0,70, 95%CI: 0,51 – 0,96), kinderen die jonger dan 12 weken oud waren bij vaccinatie (OR: 0,75, 95%CI: 0,65-0,87), kinderen die ouder dan 14 weken waren bij vaccinatie (OR: 0,73, 95%CI: 0,58-0,94) en kinderen met broer(s)/zus(sen) (OR: 0,83, 95%CI: 0,73-0,94). Voor kinderen met een medische aandoening werd juist vaker een klacht gerapporteerd (OR: 1,50, 95%CI: 1,13-2,00). Bij vaccinatiemoment 2 en vaccinatiemoment 3 waren weinig van de factoren significant geassocieerd met het wel of niet rapporteren van klachten. Bij vaccinatiemoment 2 werd minder vaak een klacht gerapporteerd voor kinderen die jonger dan 21 weken waren bij vaccinatie (OR: 0,69, 95%CI: 0,58-0,81). Bij vaccinatiemoment 3 werd vaker een klacht gerapporteerd wanneer de ouder/voogd niet hoog opgeleid was (OR: 1,39, 95%CI: 1,05-1,87).

3.2.7 Herhaalrisico

Voor de veelvoorkomende klachten is gekeken of er over kinderen op meerdere vaccinatie een (zelfde) klacht werd gerapporteerd: het herhaalrisico. Dit is bekeken voor het optreden van een (willekeurige) klacht, koorts en een prikplaatsreactie.

Er is een significant herhaalrisico voor het rapporteren van een willekeurige klacht. Dit wil zeggen dat het risico op het rapporteren van een klacht significant groter was voor kinderen waarbij ook een klacht was gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen klacht werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. Het herhaalrisico van een klacht bij vaccinatiemoment 2 is groter voor kinderen welke zijn gevaccineerd voordat ze 21 weken oud zijn.

De ervaren belasting verschilt niet substantieel tussen kinderen waarvoor bij vaccinatiemoment 2 voor het eerst een klacht werd gerapporteerd ten opzichte van kinderen waarvoor ook al bij vaccinatiemoment 1 een klacht werd gerapporteerd. Kinderen waarbij voor alle drie de momenten een klacht werd gerapporteerd, ervoeren de klacht bij vaccinatiemoment 3 vaker als (heel) erg belastend dan kinderen waarvoor er bij geen of maximaal één van de eerdere vaccinatiemomenten een klacht werd gerapporteerd (11,4% ten opzichte van 8,7% en 8,6%).

Tabel 6. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) klacht per vaccinatiemoment.

	Aantal kinderen met een klacht	Opnieuw een klacht bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw klacht bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatie moment 1 (n = 5.045)	3.669	1.921	1.519
Vaccinatie moment 2 (n = 3.884)	2.385	-	1.306*
Vaccinatie moment 3 (n = 2.755)	1.973		-

* Hiervan hadden 1.080 kinderen ook al een klacht bij vaccinatiemoment 1.

Er is gekeken of kinderen met ≥ 1 klacht bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant vaker ook ≥ 1 klacht hadden gerapporteerd bij een eerder vaccinatiemoment (Tabel 7).

Tabel 7. Herhaalrisico voor het rapporteren van ≥ 1 klacht.

	Percentage	Ongecorrigeerd Risk Ratio	Gecorrigeerd Risk Ratio
Moment 2 (tov 1)	68%	1,56 (1,44-1,68)	1,54 (1,44-1,66)
Moment 3 (tov 1)	76%	1,24 (1,17-1,32)	1,23 (1,16-1,32)*
Moment 3 (tov 2)	77%	1,22 (1,16-1,29)	1,23 (1,16-1,29)

* Wanneer ook een klacht bij vaccinatiemoment 2 werd toegevoegd aan dit model was de RR 1,19 (95%CI: 1,11 – 1,27).

Koorts

Er is een significant herhaalrisico voor het rapporteren van koorts. Dit wil zeggen dat het risico op het rapporteren van koorts significant groter was voor kinderen waarbij koorts ook was gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen koorts werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. Het herhaalrisico op koorts bij vaccinatiemoment 2 is groter voor kinderen welke zijn gevaccineerd voordat ze 21 weken oud waren en voor prematuur geboren kinderen. De ervaren belasting van koorts bij vaccinatiemoment 2 en 3 verschilt niet substantieel tussen kinderen waarvoor koorts voor het eerst werd gerapporteerd ten opzichte van kinderen waarvoor koorts ook bij eerdere vaccinatiemomenten werd gerapporteerd.

Tabel 8. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) koorts per vaccinatiemoment.

	Aantal kinderen met koorts	Opnieuw koorts bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw koorts bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatiemoment 1 (n = 5.045)	2.041	872	656
Vaccinatiemoment 2 (n = 3.884)	1.578	-	659*
Vaccinatiemoment 3 (n = 2.755)	1.382		-

* Hiervan hadden 395 kinderen ook al koorts bij vaccinatiemoment 1.

Er is gekeken of kinderen met koorts bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant vaker ook koorts hadden bij een eerder vaccinatiemoment (Tabel 9).

Tabel 9. Herhaalrisico voor koorts.

	Percentage	Ongecorrigeerd Risk Ratio	Gecorrigeerd Risk Ratio
Moment 2 (tov 1)	56%	1,82 (1,69-1,97)	1,81 (1,68-1,96)
Moment 3 (tov 1)	59%	1,33 (1,24-1,43)	1,33 (1,24-1,43)*
Moment 3 (tov 2)	59%	1,34 (1,25-1,47)	1,35 (1,25-1,45)

* Wanneer ook een klacht bij vaccinatiemoment 2 werd toegevoegd aan dit model was de RR 1,26 (95%CI: 1,17 – 1,35).

Prikplaatsreactie

Er is een significant herhaalrisico voor het rapporteren van een prikplaatsreactie. Dit wil zeggen dat het risico op het op het rapporteren van prikplaatsreactie significant groter was voor kinderen waarbij prikplaatsreactie ook was gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen prikplaatsreactie werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. Het herhaalrisico op een prikplaatsreactie bij vaccinatiemoment 2 is groter voor kinderen welke zijn gevaccineerd voordat ze 21 weken oud waren en voor prematuur geboren kinderen.

Bij vaccinatiemoment 2 werd de prikplaatsreactie als een stuk meer belastend ervaren wanneer er ook bij vaccinatiemoment 1 een prikplaatsreactie was gerapporteerd dan wanneer dit niet zo was. De klacht werd vaker als redelijk belastend (22% vs 15%) of zelfs (heel) erg belastend (6,9% vs 9,2%) beschreven. Dit effect is ook te zien bij vaccinatiemoment 3. Voor kinderen waarbij voor alle drie de vaccinatiemomenten een prikplaatsreactie werd gerapporteerd, werd deze klacht bij vaccinatiemoment 3 vaker als (heel) erg belastend ervaren dan bij kinderen waarvoor bij geen of maximaal 1 van de eerdere vaccinatiemomenten een klacht werd gerapporteerd (14,6% ten opzichte van 8,0% en 4,9%).

Tabel 10. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) prikplaatsreactie per vaccinatiemoment.

	Aantal kinderen met een prikplaatsreactie	Opnieuw prikplaatsreactie bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw prikplaatsreactie bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatiemoment 1 (n = 5.045)	911	223	187
Vaccinatiemoment 2 (n = 3.884)	556	-	168*
Vaccinatiemoment 3 (n = 2.755)	651		-

* Hiervan hadden 70 kinderen ook al prikplaatsreactie bij vaccinatiemoment 1.

Er is gekeken of kinderen met een prikplaatsreactie bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant vaker ook een prikplaatsreactie hadden bij een eerder vaccinatiemoment (Tabel 11).

Tabel 11. Herhaalrisico voor een prikplaatsreactie.

	Percentage	Ongecorrigeerd Risk Ratio	Gecorrigeerd Risk Ratio
Moment 2 (tov 1)	33%	3,20 (2,76-3,71)	3,20 (2,76-3,70)
Moment 3 (tov 1)	39%	1,94 (1,68-1,22)	1,94 (1,68-1,22)*
Moment 3 (tov 2)	43%	2,12 (1,84-2,43)	2,13 (1,84-2,44)

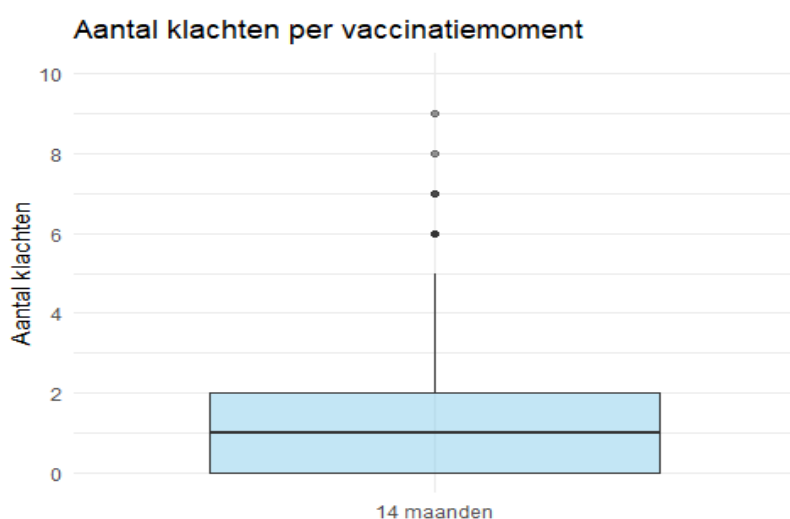
* Wanneer ook een klacht bij vaccinatiemoment 2 werd toegevoegd aan dit model was de RR 1,59 (95%CI: 1,37 - 1,85).

Klachten na vaccinatie met BMR en MenACWY vaccinatie

Na vaccinatiemoment 4, de BMR en MenACWY vaccinatie, werd voor bijna 2 op de 3 deelnemende kinderen minimaal 1 klacht gerapporteerd. In totaal werden 2.844 klachten gemeld. Het percentage kinderen met klachten die voldeden aan de CIOMS criteria was voor dit vaccinatiemoment <0,5%. Zie het kopje 'Ernstig verlopende klachten' voor een verdere beschrijving van deze klachten.

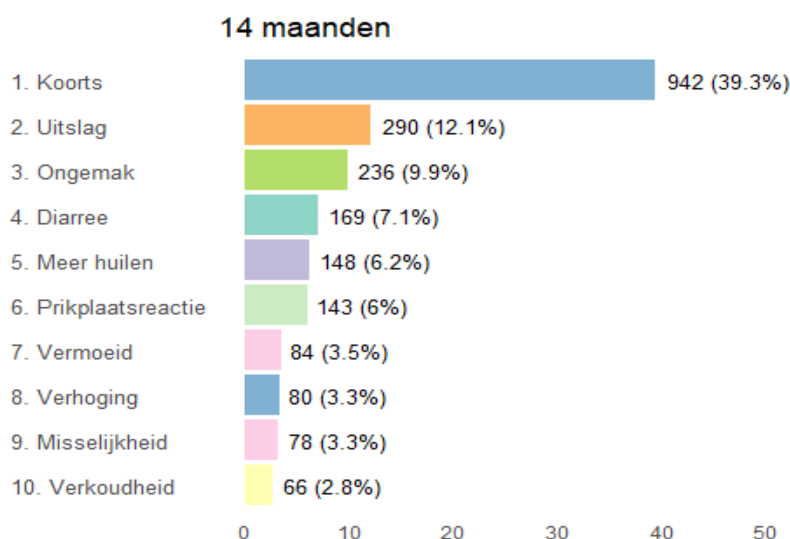
Tabel 12. Aantal gerapporteerde klachten bij vaccinatiemoment 4.

	Vaccinatiemoment 4 (14 maanden) N = 2.395
Deelnemers met ≥1 klacht na vaccinatie	1.494 (62%)
Gemiddeld aantal klachten bij ≥1 klacht	1,9 (IQR: 1-2)
Totaal aantal gemelde klachten	2.844



Figuur 9. Overzicht van het aantal klachten dat deelnemers hebben gerapporteerd na het vierde vaccinatiemoment in deze studie.

De meeste klachten die in het cohort bij het vierde vaccinatiemoment werden gerapporteerd zijn volgens verwachting en worden beschreven in de bijsluiters van de gegeven vaccins [24, 25]. Na de BMR en MenACWY vaccinatie werd koorts veruit het meest gerapporteerd. Het aantal kinderen dat een of meerdere keren koorts ervaarde na vaccinatie was 942 (39%). Ook huiduitslag, ongemak, diarree en prikplaatsreacties worden regelmatig gerapporteerd (Figuur 10). Bij een klein deel van de kinderen (n=166) werd eenzelfde klacht vaker gerapporteerd. Er was dan sprake van een andere latentietijd of locatie van de reactie. Meestal ging dit om koorts die twee keer gerapporteerd werd (n=105) of injectieplaatsreacties die aan beide armen voorkwamen (n=42). Bij twee kinderen werden drie verschillende koortsp perioden beschreven na de vaccinaties



Figuur 10. Overzicht van de top 10 meest voorkomende klachten na vaccinatie met het MenACWY en BMR vaccin bij 14 maanden.

3.3.1 Beloop van de klachten na vaccinatie

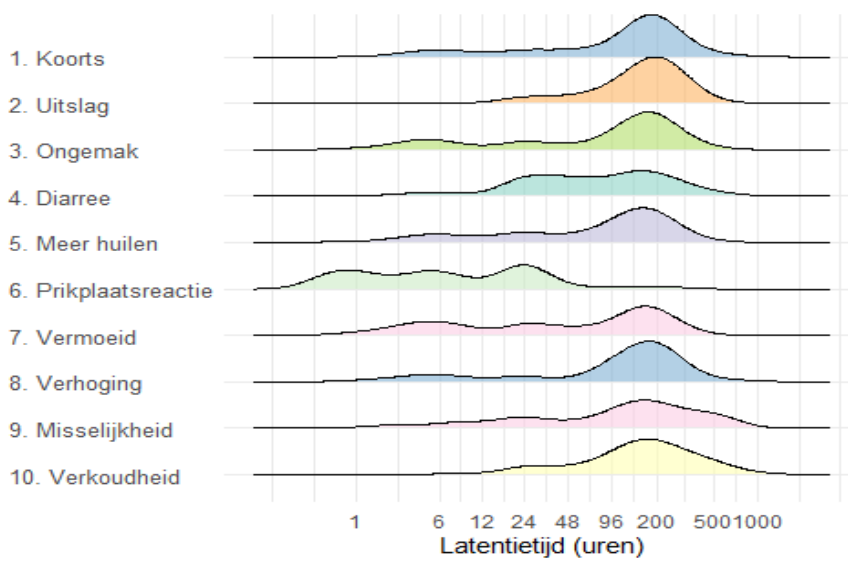
Voor het beloop van de klachten na het vierde vaccinatiemoment is gekeken naar de latentietijd en de hersteltijd van klachten, zie Tabel 13.

Tabel 13. Overzicht van latentietijd en hersteltijd van de gerapporteerde klachten bij vaccinatiemoment 4.

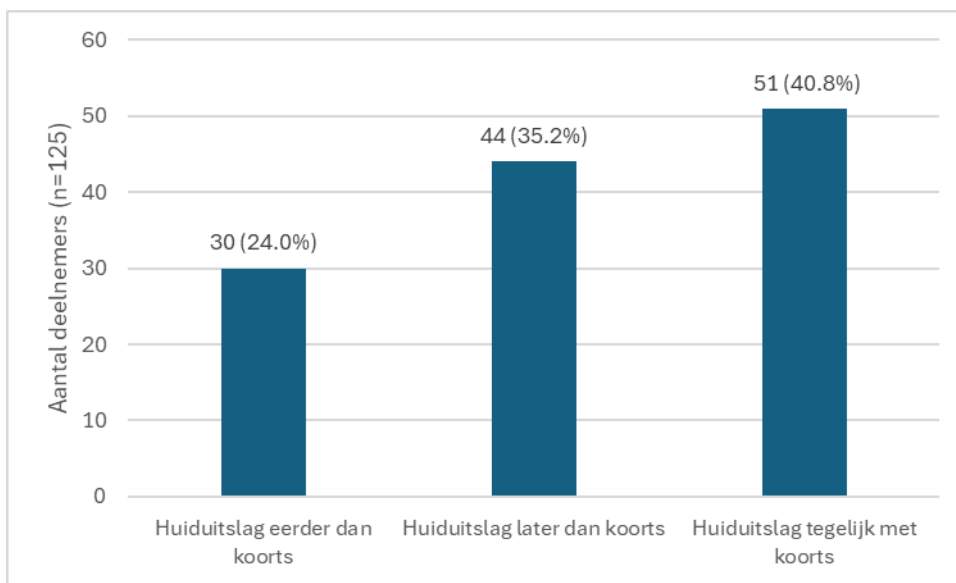
Vaccinatiemoment 4 (14 maanden) N = 2.848	
Latentietijd (uur)	
Min	0 uur
Max	1008 uur
Missing	47 (2%)
Gemiddeld (SD)	141 (125)
Mediaan (IQR)	144 (24-192)
Hersteltijd (uur)	
Min	1 uur
Max	504 uur
Missing	466 (16%)
Gemiddeld (SD)	53 (53)
Mediaan (IQR)	48 (13-72)

Latentietijd

Bij het vaccinatiemoment waarbij de BMR en MenACWY vaccinaties zijn toegediend is een ander patroon te zien dan bij de eerdere vaccinatiemomenten. Bij een minderheid van de gerapporteerde klachten treden deze relatief snel op binnen 1-2 dagen na vaccinatie. Hierbij is er in Figuur 11 te zien dat er een kleine piek is van met name aantal klachten van injectieplaatsreacties, koorts, huilen en ongemak binnen 1-2 dagen na vaccinatie. Echter de meerderheid van de vaak gerapporteerde klachten treden op tussen de 4-8 dagen na vaccinatie. Een uitzondering hierop zijn de injectieplaatsreacties. Deze treden kort na vaccinatie op. Opvallend bij deze gerapporteerde klachten is dat de piek in latentietijd van de huiduitslag net wat na die van koorts lijkt te liggen als deze na 3 dagen optreedt. Er werd gekeken naar het aantal kinderen waarbij zowel huiduitslag als koorts (n=125) gerapporteerd werd minimaal drie dagen na vaccinatie (zie Figuur 12). Hierbij is te zien dat bij de 3 op de 4 kinderen de huiduitslag tegelijk of na de koorts optreedt.



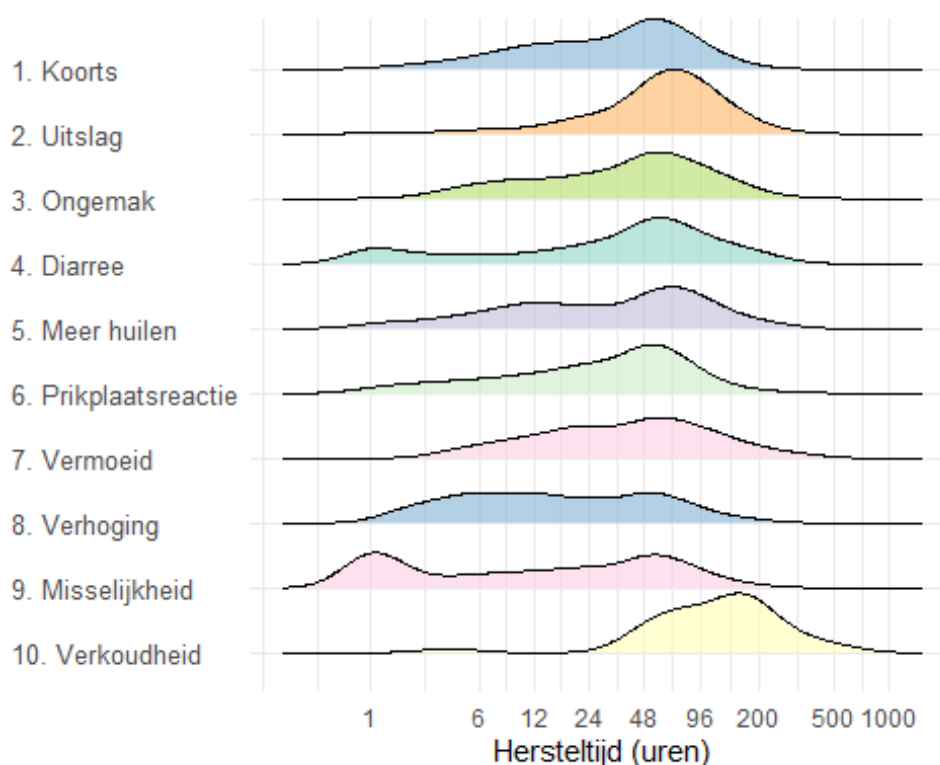
Figuur 11. Ridgelineplot van de latentietijd van de 10 meest voorkomende klachten na vaccinatiemoment 4.



Figuur 12. Percentage van aantal deelnemers met koorts en huiduitslag minimaal drie dagen na vaccinatie, waarbij de huiduitslag voor, samen of na de koorts optrad.

Hersteltijd

De klachten herstelden meestal binnen 4 dagen, met een mediane hersteltijd van 13-72 uur na de start van de klacht (Tabel 13). Er is ook apart gekeken naar de hersteltijd van de meest gerapporteerde klachten (Figuur 13). De meeste klachten hebben een piek in hersteltijd tussen de 48 en 72 uur na start van de klacht. Verkoudheid is een uitzondering, waarbij duidelijk is te zien dat de klachten meestal pas na 96-200 uur herstelden. Bij misselijkheid en diarree zijn twee lichte pieken te zien, waarbij de klachten maar 1 uur of juist tussen 48 en 72 uur hebben aangehouden.

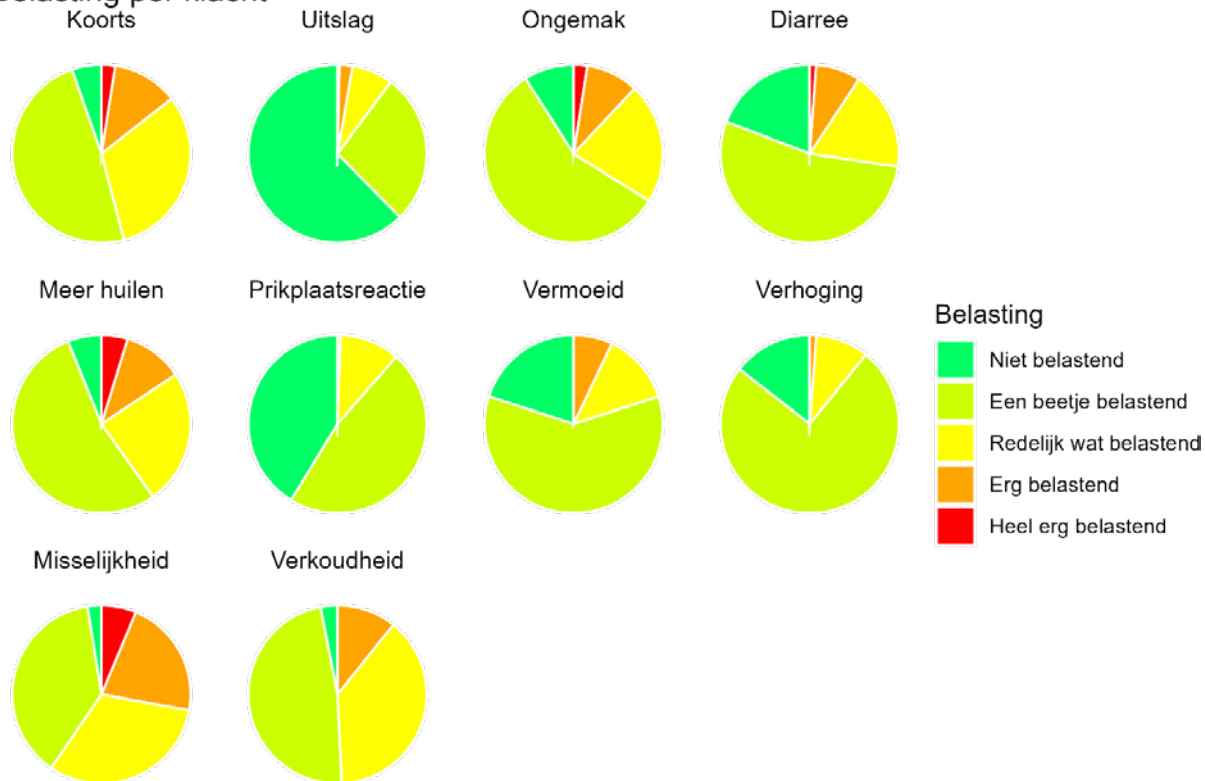


Figuur 13. Ridgelineplot van de hersteltijd van de 10 meest voorkomende klachten na vaccinatiemoment 4.

3.3.4 Belasting

Voor prikmoment 4 geldt dat de meeste klachten grotendeels als niet of een beetje belastend werden ervaren (Figuur 14). Misselijkheid en verkoudheid werden als meer belastend ervaren, waarbij iets meer dan 50% van de ouders het rapporteerde als redelijk of (heel) erg belastend. Koorts werd als redelijk tot (heel) erg belastend ervaren door 45% van de ouders. Opvallend is dat huiduitslag en prikplaatsreacties door bijna 90% van de ouders als niet of een beetje belastend werd ervaren.

Belasting per klacht



Figuur 14. Cirkeldiagram van de mate van de ervaren belasting in vijf-punts schaal voor de top 10 meest voorkomende klachten bij vaccinatiemoment 4.

3.3.5 Ernstig verlopende klachten

Er is in totaal één kind gemeld met klachten die geduid worden als ernstig volgens de criteria van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Dit kind kreeg tweemaal een koortsstuipt na de vaccinatie en werd hiervoor opgenomen in het ziekenhuis.

3.3.6 Contact met zorgverleners

Na vaccinatiemoment 4 (14 maanden) werd in totaal 126 keer (5% van totaal aantal kinderen) een beroep gedaan op een zorgverlener. De meest voorkomende redenen voor contact met een zorgverlener waren (hoge) koorts ($n=58$), huiduitslag ($n=27$) en oorontsteking ($n=15$). Koorts werd in iets meer dan de helft van de gevallen behandeld met paracetamol. Huiduitslag werd meestal besproken en bij vijf kinderen behandeld met een topisch antibioticum, corticosteroid- of een hydraterende crème. Van de 15 kinderen met een oorontsteking werden er 9 behandeld met een antibioticum. Bij totaal vijf kinderen trad een koortsstuipt op en in alle gevallen was er contact met een zorgverlener. Bij twee kinderen trad er in korte tijd twee koortsstuipen op. Eén kind werd hiervoor opgenomen ter observatie (zie boven) en drie kinderen werden in het ziekenhuis onderzocht. Er werd voornamelijk behandeld met paracetamol. Bij één kind werd midazolam voorgeschreven.

4 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 bijwerkingen 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 bij vaccins die via een prik gegeven worden en systemische reacties zoals koorts [26, 27]. Een diepgaandere kennis van het bijwerkingenprofiel van de actuele RVP-vaccinaties kan bijdragen aan een betere voorlichting over bijwerkingen aan ouders en zorgverleners.

4.1 Terugblik op de resultaten

De meeste klachten die in het cohort bij de eerste drie vaccinatiemomenten werden gerapporteerd zijn volgens verwachting en worden beschreven in de bijsluiters van de gegeven vaccins [18, 19]. Er hoeft hierbij geen oorzakelijk verband met de gegeven vaccinaties te zijn, maar dit kan wel erg aannemelijk zijn op basis van bekende bijwerkingen na vaccinatie en de latentietijd. Denk hierbij bijvoorbeeld aan prikplaatstreacties na vaccinatie. Toch kan een klacht die een bekende bijwerking is, denk aan koorts, ook optreden door een andere oorzaak bijvoorbeeld door een infectie in dezelfde week als de vaccinatie.

In totaal waren er bij de eerste drie vaccinatiemomenten zeven kinderen met een klacht die als ernstig geduid kan worden volgens internationale criteria (CIOMS). Het aantal kinderen dat door een arts moest worden nagekeken of een behandeling kreeg naast paracetamol was klein. Over het algemeen geldt dat hoe jonger de kinderen waren, hoe vaker contact werd opgenomen met zorgverleners. Voor de meeste kinderen was vaccinatiemoment 1 ook de allereerste toediening van vaccinaties in hun leven.

Na vaccinatiemoment 1 en 3 werd voor bijna 75% deelnemende kinderen die dezelfde combinatie van vaccins kregen minimaal 1 klacht gerapporteerd. Na vaccinatiemoment 2 was dit met ruim 60% een stuk lager. Mogelijk heeft dit met de timing van de vaccinatiemomenten én vragenlijsten te maken, waarbij er een relatief korte tijd zit tussen vaccinatiemomenten 1 en 2 en de bijbehorende vragenlijsten en een langere tijd tussen vaccinatiemomenten 2 en 3 en de bijbehorende vragenlijsten. Tijd tot het optreden van de klachten en hersteltijd zijn ook binnen de lijn der verwachting voor dit type vaccins [18, 19]. Na vaccinatiemoment 1 herstellen de klachten over het algemeen iets sneller dan bij vaccinatiemoment 2 en 3. In de literatuur is geen duidelijke verklaring gevonden voor dit verschil. Voor alle prikmomenten geldt dat de meeste klachten grotendeels als niet of een beetje belastend worden ervaren.

Ook de meeste klachten die werden gerapporteerd na vaccinatiemoment 4 zijn bekende klachten na vaccinaties en worden in de bijsluiters van de gegeven vaccins vermeld [24, 25]. Koorts werd veruit bij de meeste kinderen het meest gemeld (39%). Bij dit vaccinatiemoment wordt er zowel een geïnactiveerd MenACWY vaccin als een levend verzwakt BMR vaccin toegediend. Het is bekend uit de literatuur dat de klachten van geïnactiveerde vaccins binnen 24-48 uur optreden en na een BMR vaccin na 5-12 dagen [28, 29]. Ditzelfde patroon zien we terug bij de klachten die gerapporteerd zijn in onze studie. Koorts en huiduitslag zijn bekende bijwerkingen van het BMR vaccin. De huiduitslag na BMR vaccinatie ziet er hetzelfde uit als die bij een natuurlijke

mazeleninfectie. De klachten van het vaccin kunnen lijken op een lichte vorm van mazelen, bof of rode hond. Dit komt doordat het vaccin een verzwakte vorm van de bof, mazelen en rode hond virussen bevat. Na vaccinatie ontstaat een lichte infectie waardoor weerstand opgebouwd wordt tegen deze ziekteverwekkers. Huiduitslag kan vooraf gegaan worden door koorts, maar vaak ontstaat het ook zonder koorts of temperatuursverhoging [30, 31]. Dit zien we ook terug in onze resultaten, waarbij de huiduitslag bij het merendeel van de kinderen op dezelfde tijd of na de koorts begon. De meeste kinderen herstelden binnen drie dagen van de klachten. De klachten werden meestal als niet of een beetje belastend ervaren. Bij een klein aantal (5%) van de deelnemers werd er contact gezocht met een zorgverlener na vaccinatie. Meestal ging dit om koorts, huiduitslag of ooronsteking. Soms werd er behandeld met een antibioticum of een corticosteroid. Echter in de meeste gevallen werd paracetamol geadviseerd. Bij één kind leidde een atypische koorststuiptot een ziekenhuisopname. Bij vier andere kinderen kwam ook een koortsstuiptvoor waarvoor contact werd gezocht met een zorgverlener.

Er waren een aantal factoren welke voorspellend lijken voor het rapporteren van tenminste één klacht. Er werd gezien dat kinderen met een medische aandoening vaker klachten ervaren na vaccinatiemoment 1 dan kinderen zonder medische voorgeschiedenis. Door hun gezondheids-toestand ervaren deze kinderen mogelijk vaker klachten dan gezonde kinderen of hebben ze er meer last van, waardoor ze eerder door ouders worden gerapporteerd. Dit zelfde resultaat hebben we ook gezien in het RVP monitor 2024 onderzoek [32]. Bij vaccinatiemoment 1 werd minder vaak tenminste één klacht gerapporteerd voor prematuur geboren kinderen (OR: 0,70, 95%CI: 0,51 – 0,96) en kinderen die jonger dan 12 welen oud waren bij vaccinatie (OR: 0,75, 95%CI: 0,65-0,87). Op basis van de literatuur en eerder onderzoek naar spontane meldingen bij Lareb is bekend dat bij prematuren over het algemeen wel wat minder vaak bijwerkingen worden gezien, hetgeen mogelijk verklaard kan worden door hun meer immature immuunsysteem [33].

Bij vaccinatiemoment 3 werd vaker een klacht gerapporteerd wanneer de ouder/voogd niet hoog opgeleid was. Dit is tegenovergesteld aan bevindingen uit de RVP monitor 2024 [32] waar we zagen dat bij een laag opleidingsniveau van de ouders er minder klachten werden gemeld. Het is onduidelijk hoe deze factor van invloed is op het rapporteren van klachten door de ouders. Een relatie tussen sociaal economische status van de ouders en immuunrespons bij kinderen is in eerder onderzoek niet gevonden [34].

In dit cohort is ook gekeken naar het risico op herhaling van klachten tussen de eerste drie vaccinatiemomenten, omdat hier dezelve combinatie van vaccins gegeven werd. Er is een significant herhaalrisico voor het rapporteren van een klacht. Dit wil zeggen dat het risico op het rapporteren van een klacht significant groter was voor kinderen waarbij ook een klacht was gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen klacht werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. We zien dit bij het optreden van een willekeurige klacht, alsmede bij specifieke klachten zoals koort en injectieplaatstreacties. Klachten die opnieuw werden gerapporteerd werden overigens niet substantieel meer belastend ervaren dan wanneer deze klacht voor het eerst werd gerapporteerd.

Beperkingen van dit onderzoek

De groep kinderen die deelneemt aan ons onderzoek is niet 100% representatief voor alle kinderen die deelnemen aan het RVP. Dit komt onder andere doordat alleen ouders/verzorgers die

het Nederlands voldoende beheersen en deel konden nemen aan een online vragenlijstonderzoek zijn geïnccludeerd. Daarnaast zien we dat het opleidingsniveau van ouders die de vragenlijsten invullen over het algemeen hoger is dan gemiddeld in Nederland [35].

Uitval in de follow-up periode is mogelijk selectief. We verwachten dat ouders eerder geneigd zijn om vragenlijsten in te vullen als er daadwerkelijk klachten zijn opgetreden bij hun kind. Aan de andere kant volgt een deel van de kinderen met missende vragenlijsten mogelijk het RVP niet (meer) vanwege ervaren bijwerkingen. Het is belangrijk om mee te nemen bij de interpretatie van de resultaten dat er geen oorzakelijk verband hoeft te zijn tussen gerapporteerde klachten en de gegeven vaccinatie.

5 Conclusie

In dit cohortonderzoek is een grote groep kinderen gevolgd voor hun eerste vier vaccinatiemomenten tot en met de leeftijd van 14 maanden. De gerapporteerde klachten komen overeen met wat er beschreven wordt in de bijsluiters van de gegeven vaccins. Er zijn geen nieuwe of verontrustende bijwerkingen van deze vaccins aan het licht gekomen tijdens deze studie. Klachten zijn over het algemeen niet erg belastend en de duur is voor het merendeel van de klachten beperkt. Er is een significant herhaalrisico voor het rapporteren van een klacht. Dit wil zeggen dat het risico op het rapporteren van een klacht significant groter was voor kinderen waarbij ook een klacht was gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen klacht werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. We zien dit bij het optreden van een willekeurige klacht, alsmede bij specifieke klachten zoals koort en injectieplaatstreacties. Klachten die opnieuw werden gerapporteerd werden overigens niet substantieel meer belastend ervaren dan wanneer deze klacht voor het eerst werd gerapporteerd.

Referenties

1. RIVM. Rijksvaccinatie programma - Onderbouwing en wijzigingen in historisch overzicht 2025 [updated 2025. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals/richtlijnen/uitvoering/3-onderbouwing-en-wijzigingen>.
2. Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2017;176(6):757-68.
3. Rumke HC, Scholl, J., van Grop A.M. A non-interventional, open observational non-inferiority study in two cluster-assigned cohorts of children aged 14 months into the safety of Neis-Vac-C® vaccines manufactured at two different production sites and given simultaneously with measles-mumps-rubella vaccine, assessed by web-based intensive monitoring 2016 [updated 1-08-2016. Available from: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/SUMMARY%20PP%20NeisVacC%20Study%20Final%20version%201-1AUG2016.pdf.
4. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen van meningokokken ACWY-vaccin Nimenrix 2019 [updated 07-2019. Available from: <https://www.lareb.nl/media/txpjl1j/lareb-rapport-meningokokken-jun19-03.pdf>.
5. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen van meniggokokken ACWY-vaccinatie bij tieners 2021 [updated 05-2021. Available from: <https://www.lareb.nl/media/xrmorec4/lareb-rapport-nimenrix-mei21-02.pdf>.
6. Bijwerkingencentrum Lareb. RVP monitor 2022 2022 [updated 2022. Available from: <https://www.lareb.nl/pages/onderzoeken/rvp-monitor-2022/>.
7. RIVM. Vaccinatieschema per geboortjaar 2026 [updated 2026. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinatieschema-per-geboortjaar>.
8. Bijwerkingencentrum Lareb. Gemelde bijwerkingen na vaccinatie met Vaxelis 2019 [updated 18-12-2019. Available from: <https://www.lareb.nl/news/gemelde-bijwerkingen-na-vaccinatie-met-vaxelis>.
9. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) - User manual for the revised WHO classification, 2019 update. 2019.
10. CIOMS WG VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva; 2010. Report No.: 9290360828.
11. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). MedDRA © the Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www-meddrassocom>. 2011.
12. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Microdata: Zelf onderzoek doen 2025 [updated 2025. Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/maatwerk-en-microdata/microdata-zelf-onderzoek-doen>.
13. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Opleidingsniveau 2025 [updated 2025. Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2023/48/hoge-tevredenheid-ondanks-lage-materiele-welvaart-in-caribisch-nederland/opleidingsniveau>.
14. Perined. Geboortegewichtcurven 2025 [updated 2025. Available from: <https://www.perined.nl/geboortegewichtcurven>.
15. Raethke M, Gorter J, Kalf R, van Balveren L, Jajou R, van Hunsel F. Frequency, Timing, Burden and Recurrence of Adverse Events Following Immunization After HPV Vaccine Based on a Cohort Event Monitoring Study in the Netherlands. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(8).
16. Perined. Peristat 2025 [updated 2025. Available from: <https://www.peristat.nl/>.
17. RIVM. Rijksvaccinatieprogramma 2025 [updated 2025. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/>.

18. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics Vaxelis 2020 [updated 24-09-2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/vaxelis-epar-product-information_nl.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics Synflorix 2023 [updated 24-05-2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_en.pdf.
20. Bijwerkingencentrum Lareb. Bijwerkingen vaccinatie baby's en kinderen 2025 [updated 27-03-2025]. Available from: <https://lareb.nl/pages/bijwerkingen-vaccinatie-baby/>.
21. van der Lee S, Kemmeren JM, de Rond LGH, Öztürk K, Westerhof A, de Melker HE, et al. Elevated Immune Response Among Children 4 Years of Age With Pronounced Local Adverse Events After the Fifth Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis Vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):e223-e9.
22. Australian Government. Australian Immunisation Handbook, Glossary of technical term [updated 12-06-2027]. Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/technical-terms>.
23. Bijwerkingencentrum Lareb. Uitgebreide zwelling van een gevaccineerde ledemaat 2025 [updated 17-10-2025]. Available from: <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Uitgebreide+zwelling+van+een+gevaccineerde+ledemaat>.
24. European Medicines Agency (EMA). SmPC MenQuadfi 2025 [updated 04-07-2025]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_en.pdf.
25. European Medicines Agency (EMA). SmPC M-M-RVaxPro 2025 [updated 30-10-2025]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvax-pro-epar-product-information_en.pdf.
26. 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.
27. Rümke HC. Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit. *JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg*. 2016;48(3):50-6.
28. LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics*. 2006;118(4):1422-30.
29. Tapiainen T, Heininger U. Fever following immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4(3):419-27.
30. Bijwerkingencentrum Lareb. Mazelenachtige huiduitslag na BMR vaccinatie 2024 [updated 03-05-2024]. Available from: <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Mazelenachtige+huiduitslag+na+BMR+vaccinatie>.
31. RIVM. Rijksvaccinatie programma - De BMR-prik in het kort 2025 [updated 04-03-2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/bmr>.
32. Bijwerkingencentrum Lareb. Resultaten RVP Monitor 2024 2026 [updated 20-02-2026]. Available from: <https://lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=57013&p=52>.
33. van den Berge - Boetzkes S, van Balveren L, van Hunsel F. Gerapporteerde klachten bij prematuren na vaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma. *JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg*. 2025.
34. van den Boogaard J, Rots NY, van der Klis F, de Melker HE, Knol MJ. Is there an association between socioeconomic status and immune response to infant and childhood vaccination in the Netherlands? *Vaccine*. 2020;38(18):3480-8.
35. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Wat is het onderwijsniveau van Nederland? 2024 [updated 2024]. Available from: <https://longreads.cbs.nl/nederland-in-cijfers-2024/wat-is-het-onderwijsniveau-van-nederland/>.

Bijlagen

Bijlage tabel 1. Gerapporteerde klachten na vaccinatie tegen DKTP-Hib-HepB en pneumokkokken per vaccinatiemoment.

	Vaccinatiemoment 1 (3 maanden)		Vaccinatiemoment 2 (5 maanden)		Vaccinatiemoment 3 (11 maanden)	
	N	%	N	%	N	%
Pyrexia	2041	40,46	1578	40,65	1382	50,18
Geen klacht	1570	31,12	1660	42,76	1335	48,47
Injection site reaction	911	18,06	556	14,32	651	23,64
Crying	618	12,25	252	6,49	154	5,59
Discomfort	507	10,05	231	5,95	213	7,73
Body temperature increased	424	8,40	157	4,04	83	3,01
Fatigue	371	7,35	141	3,63	94	3,41
Diarrhoea	219	4,34	150	3,86	144	5,23
Nasopharyngitis	96	1,90	47	1,21	36	1,31
Pain in extremity	85	1,68	44	1,13	64	2,32
Decreased appetite	78	1,55	22	0,57	24	0,87
Abnormal behaviour	63	1,25	25	0,64	19	0,69
Poor quality sleep	62	1,23	41	1,06	36	1,31
Rash	61	1,21	61	1,57	73	2,65
Nausea	54	1,07	55	1,42	54	1,96
Injection site reaction - ELS	40	0,79	16	0,41	15	0,54
Cough	32	0,63	26	0,67	9	0,33
Listlessness	32	0,63	11	0,28	8	0,29
Myalgia	23	0,46	12	0,31	22	0,80
Gastrointestinal pain	19	0,38	6	0,15	1	0,04
Increased appetite	15	0,30	6	0,15	2	0,07
Eczema	13	0,26	7	0,18	3	0,11
Constipation	12	0,24	7	0,18	2	0,07
Gastroenteritis	11	0,22	16	0,41	15	0,54
Abnormal faeces	9	0,18	4	0,10		
Erythema	7	0,14			4	0,15
Pallor	7	0,14			2	0,07
Nasal congestion	6	0,12	4	0,10	5	0,18
Eye inflammation	6	0,12	4	0,10	2	0,07
Skin warm	6	0,12	3	0,08	2	0,07
Productive cough	5	0,10	4	0,10	1	0,04
Influenza like illness	4	0,08	6	0,15	3	0,11
Body temperature normal	4	0,08	1	0,03	3	0,11
Skin discolouration	4	0,08	1	0,03	1	0,04

	Vaccinatie moment 1 (3 maanden)		Vaccinatie moment 2 (5 maanden)		Vaccinatie moment 3 (11 maanden)	
	N	%	N	%	N	%
Oral candidiasis	4	0,08			1	0,04
Oropharyngeal pain	4	0,08				
Ear inflammation	3	0,06	6	0,15	7	0,25
Dyspnoea	3	0,06	4	0,10	4	0,15
Injected limb mobility decreased	3	0,06	2	0,05	11	0,40
Musculoskeletal stiffness	3	0,06			2	0,07
Frequent bowel movements	3	0,06				
Infrequent bowel movements	3	0,06				
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	3	0,06				
Rhinorrhoea	2	0,04	3	0,08	3	0,11
Dermatitis diaper	2	0,04	3	0,08	1	0,04
COVID-19	2	0,04	1	0,03	1	0,04
Muscle spasms	2	0,04	1	0,03	1	0,04
Body temperature decreased	2	0,04	1	0,03		
Gastrooesophageal reflux disease	2	0,04	1	0,03		
Apathy	2	0,04				
Flatulence	2	0,04				
Haematoma	2	0,04				
Headache	2	0,04				
Irregular sleep wake rhythm disorder	2	0,04				
Petechiae	2	0,04				
Swelling	2	0,04				
Hyperpyrexia	1	0,02	4	0,10	7	0,25
Respiratory tract infection	1	0,02	3	0,08	1	0,04
Subglottic laryngitis	1	0,02	3	0,08	1	0,04
Respiratory syncytial virus infection	1	0,02	2	0,05	1	0,04
Dry skin	1	0,02	2	0,05		
Sneezing	1	0,02	2	0,05		
Dysphonia	1	0,02	1	0,03		
Varicella	1	0,02			3	0,11
Thirst	1	0,02			2	0,07
Gastroenteritis viral	1	0,02			1	0,04
Hyperhidrosis	1	0,02			1	0,04
Lymphadenopathy	1	0,02			1	0,04
Respiratory rate increased	1	0,02			1	0,04
Tremor	1	0,02			1	0,04
Urine odour abnormal	1	0,02			1	0,04
Abnormal dreams	1	0,02				
Body tinea	1	0,02				
Breast milk substitute intolerance	1	0,02				

	Vaccinatie moment 1 (3 maanden)		Vaccinatie moment 2 (5 maanden)		Vaccinatie moment 3 (11 maanden)	
	N	%	N	%	N	%
Breath sounds abnormal	1	0,02				
Brief resolved unexplained event	1	0,02				
Decreased activity	1	0,02				
Dermatitis atopic	1	0,02				
Ear discomfort	1	0,02				
Ecchymosis	1	0,02				
Eructation	1	0,02				
Eye infection	1	0,02				
Feeding disorder	1	0,02				
Haematemesis	1	0,02				
Haematuria	1	0,02				
Hunger	1	0,02				
Hyperresponsive to stimuli	1	0,02				
Inguinal hernia	1	0,02				
Lacrimation increased	1	0,02				
Norovirus infection	1	0,02				
Odynophagia	1	0,02				
Opisthotonus	1	0,02				
Oropharyngeal discomfort	1	0,02				
Otitis media chronic	1	0,02				
Papule	1	0,02				
Poor feeding infant	1	0,02				
Seborrhoeic dermatitis	1	0,02				
Secretion discharge	1	0,02				
Tachycardia	1	0,02				
Tongue spasm	1	0,02				
Pruritus			2	0,05		
Exanthema subitum			1	0,03	2	0,07
Condition aggravated			1	0,03	1	0,04
Ear pain			1	0,03	1	0,04
Eye discharge			1	0,03	1	0,04
Feeling hot			1	0,03	1	0,04
Acute haemorrhagic oedema of infancy			1	0,03		
Adverse event			1	0,03		
Cyanosis			1	0,03		
Dacryostenosis acquired			1	0,03		
Ear infection			1	0,03		
Eczema eyelids			1	0,03		
Epilepsy			1	0,03		
Erythema infectiosum			1	0,03		

	Vaccinatie moment 1 (3 maanden)		Vaccinatie moment 2 (5 maanden)		Vaccinatie moment 3 (11 maanden)	
	N	%	N	%	N	%
Exaggerated startle response			1	0,03		
Eye disorder			1	0,03		
Faecal volume decreased			1	0,03		
Hyperacusis			1	0,03		
Increased viscosity of upper respiratory secretion	1	0,03				
Infantile back arching			1	0,03		
Influenza			1	0,03		
Mucosal disorder			1	0,03		
Otitis media			1	0,03		
Otorrhoea			1	0,03		
Psychomotor hyperactivity			1	0,03		
Skin exfoliation			1	0,03		
Social avoidant behaviour			1	0,03		
Upper respiratory tract infection			1	0,03		
Urine output decreased			1	0,03		
Vlth nerve paralysis			1	0,03		
Hand-foot-and-mouth disease					3	0,11
Eye pruritus					2	0,07
Impetigo					2	0,07
Pharyngitis					2	0,07
Angular cheilitis					1	0,04
Anuria					1	0,04
Aphthous ulcer					1	0,04
Breast swelling					1	0,04
Breath holding					1	0,04
Dehydration					1	0,04
Febrile convulsion					1	0,04
Fungal infection					1	0,04
Hiccups					1	0,04
Nasal pruritus					1	0,04
Oligodipsia					1	0,04
Oral mucosal blistering					1	0,04
Oral mucosal erythema					1	0,04
Peripheral coldness					1	0,04
Tongue eruption					1	0,04
Urine output increased					1	0,04

Bijlage tabel 2. Gerapporteerd medische aandoeningen bij kinderen uit de studie.

HLTName	PTName	Aantal deelnemers	Total
Abdominal and gastrointestinal infections	Gastrointestinal infection	1	1
Abnormal behaviour NEC	Breath holding	1	1
Adrenal gland disorders NEC	Adrenal disorder	1	1
Allergic conditions NEC	Hypersensitivity	3	3
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	Food allergy	22	22
Anaemias haemolytic NEC	Haemolytic anaemia	1	1
	Anaemia neonatal	1	
	Blood loss anaemia	1	
	Blood loss anaemia neonatal	1	
Anaemias NEC			3
Aortic valvular disorders	Aortic valve stenosis	2	2
Arterial disorders congenital	Pulmonary artery stenosis congenital	1	1
Arterial infections and inflammations	Kawasaki's disease	1	1
Asthenic conditions	Asthenia	1	1
	Trisomy 15	1	
	Trisomy 21	1	
Autosomal chromosomal abnormalities			2
Bacteria identification and serology (excl mycobacteria)	Streptococcus test positive	3	3
	Arthritis bacterial	1	
	Bacterial infection	2	
Bacterial infections NEC			3
Bladder and urethral symptoms	Urinary incontinence	1	1
Bladder reflux conditions	Vesicoureteric reflux	3	3
	ABO incompatibility	1	
	Blood type incompatibility	1	
Blood isoimmune reactions			2
Blood pressure disorders NEC	Blood pressure fluctuation	1	1
Body temperature altered	Temperature regulation disorder	1	1
	Dyspnoea	1	
	Hypopnoea	1	
Breathing abnormalities			2
Bronchospasm and obstruction	Wheezing	2	2
Caliciviral infections	Norovirus infection	1	1
	Candida nappy rash	1	
	Oral candidiasis	2	

Candida infections			3
	Cardiac murmur	11	
	Heart sounds abnormal	1	
Cardiac auscultatory investigations			12
	Heart disease congenital	2	
	Hypertrophic cardiomyopathy	1	
Cardiac disorders congenital NEC			3
Cardiac disorders NEC	Cardiac disorder	1	1
	Atrial septal defect	3	
	Atrioventricular septal defect	1	
	Cardiac septal defect	1	
	Ventricular septal defect	6	
Cardiac septal defects congenital			11
Cardiac valve disorders congenital	Bicuspid aortic valve	2	2
	Haemangioma	13	
	Infantile haemangioma	2	
Cardiovascular neoplasms benign			15
Cataract conditions			1
	Meningitis	2	
	Meningitis neonatal	2	
Central nervous system and spinal infections			3
Cerebral disorders congenital			
	Dandy-Walker syndrome	1	1
	Cholestasis	1	
	Hyperbilirubinaemia	3	
	Hyperbilirubinaemia neonatal	23	
	Jaundice	1	
Cholestasis and jaundice			28
Coagulation disorders congenital	Factor VIII deficiency	1	1
	Asphyxia	2	
	Hypoxia	1	
Conditions associated with abnormal gas exchange			3
Congenital disorders NEC	Congenital teratoma	1	1
Connective tissue disorders congenital	Loeys-Dietz syndrome	1	1
Coordination and balance disturbances	Nystagmus	2	2
Coronavirus infections	COVID-19	3	3
	Skin discolouration	1	
	Yellow skin	4	
Dermal and epidermal conditions NEC			5
Dietary and nutritional issues	Feeding tube user	5	5
Dyskinesias and movement disorders NEC	Extrapyramidal disorder	1	1
Ear disorders congenital NEC	Branchio-oto-renal syndrome	1	1

	Ear inflammation	6	
	Otorrhoea	1	
Ear disorders NEC			7
	Ear infection	2	
	Otitis media	1	
Ear infections			3
Enteroviral infections NEC	Enterovirus infection	1	1
External ear disorders congenital	Accessory auricle	4	4
	Foot deformity	1	
	Limb deformity	1	
Extremity deformities			2
Eye movement disorders	Vlth nerve paralysis	1	1
	Eyelid ptosis congenital	1	
	Marcus Gunn syndrome	1	
Eyelid disorders congenital			2
Eyelid movement disorders	Eyelid ptosis	1	1
	Fever neonatal	13	
	Pyrexia	2	
Febrile disorders			15
Flatulence, bloating and distension	Abdominal distension	1	1
Flaviviral infections	Dengue fever	1	1
Foetal complications NEC	Foetal distress syndrome	15	15
	Foetal growth restriction	3	
	Foetal macrosomia	5	
Foetal growth complications			8
Food malabsorption and intolerance syndromes (excl sugar intolerance)	Food intolerance	1	1
Fungal infections NEC	Fungal skin infection	1	1
Gastric disorders congenital	Pyloric stenosis	1	1
	Constipation	5	
	Gastrooesophageal reflux disease	23	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC			28
	Food protein-induced enterocolitis syndrome	10	
	Necrotising enterocolitis neonatal	1	
Gastrointestinal inflammatory disorders NEC			11
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	Dysphagia	1	1
Gastrointestinal tract disorders congenital NEC	Gastroschisis	1	1
Gene mutations and other alterations NEC	Acquired gene mutation	1	1
	Poor feeding infant	1	
	Underweight	1	
General nutritional disorders NEC			2

	Developmental delay	1	
	Macrosomia	4	
	Moaning	2	
	Swelling	1	
General signs and symptoms NEC			8
Gestational age and weight conditions	Weight decrease neonatal	9	9
Gingival disorders, signs and symptoms NEC	Gingival cyst	1	1
Haematological disorders	Mastocytosis	1	1
	Haematoma	1	
	Haemorrhage	1	
Haemorrhages NEC			2
Headaches NEC	Headache	1	1
Hearing disorders congenital	Congenital hearing disorder	1	1
	Deafness	1	
	Deafness neurosensory	1	
	Deafness unilateral	2	
	Hypoacusis	2	
	Neonatal deafness	1	
	Neonatal hypoacusis	1	
Hearing losses			7
Heart rate and pulse investigations	Heart rate decreased	2	2
Hepatobiliary abnormalities congenital	Congenital absence of bile ducts	1	1
	Blood bilirubin abnormal	1	
	Blood bilirubin increased	1	
Hepatobiliary function diagnostic procedures			2
Herpes viral infections	Varicella	1	1
Hydrocephalic conditions	Hydrocephalus	1	1
	Hypoglycaemia	6	
	Hypoglycaemia neonatal	19	
Hypoglycaemic conditions NEC			25
	Albinism	1	
	Isovaleric acidaemia	1	
	Phenylketonuria	1	
Inborn errors of amino acid metabolism			3
	Infection	5	
	Neonatal infection	11	
	Omphalitis	1	
	Systemic infection	2	
Infections NEC			19
Infectious disorders carrier	Bacterial disease carrier	2	2
Inflammations	Inflammation	1	1
Influenza viral infections	Influenza	1	1

Inguinal hernias	Inguinal hernia	4	4
	Congenital megacolon	1	
	Intestinal atresia	1	
	Intestinal malrotation	1	
Intestinal disorders congenital			2
Intestinal ulcers and perforation NEC	Intestinal perforation	1	1
Laryngeal and tracheal disorders congenital	Laryngomalacia	4	4
Lens disorders congenital	Cataract congenital	1	1
	Clavicle fracture	4	
	Fracture of clavicle due to birth trauma	3	
Limb fractures and dislocations			7
	Bronchitis	1	
	Pneumonia	2	
Lower respiratory tract and lung infections			3
Lower respiratory tract signs and symptoms	Lung hyperinflation	1	1
Malabsorption syndromes	Coeliac disease	1	1
	Cryptorchism	4	
	Hydrocele	1	
	Hypospadias	6	
Male reproductive tract disorders congenital			11
Mononeuropathies	Peroneal nerve palsy	1	1
	Diastasis recti abdominis	1	
	Muscle atrophy	1	
Muscle related signs and symptoms NEC			2
	Hypertonia neonatal	2	
	Hypotonia neonatal	2	
	Torticollis	1	
Muscle tone abnormalities			5
Musculoskeletal and connective tissue deformities of skull, face and buccal cavity	Delayed fontanelle closure	1	1
	Cleft lip	4	
	Macrostomia	1	
	Mandibulofacial dysostosis	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders of face, neck and jaw congenital			6
	Developmental hip dysplasia	17	
	Polydactyly	4	
	Syndactyly	2	
	Talipes	3	
Musculoskeletal and connective tissue disorders of limbs congenital			25
	Congenital musculoskeletal disorder of skull	1	

	Craniofacial deformity	1	
	Craniofacial dysostosis	1	
	Craniosynostosis	2	
	Oculoauriculovertebral dysplasia	1	
	Plagiocephaly	1	
	Scaphocephaly	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders of skull congenital			8
Musculoskeletal and connective tissue disorders of trunk congenital (excl spine)	Pectus excavatum	2	2
	Caput succedaneum	1	
	Cephalhaematoma	4	
Neonatal disorders due to birth trauma (excl intracranial haemorrhages)			5
Neonatal hepatobiliary disorders	Jaundice neonatal	4	4
	Brief resolved unexplained event	1	
	Cyanosis neonatal	3	
	Hypoventilation neonatal	1	
	Neonatal anoxia	1	
	Neonatal asphyxia	4	
	Neonatal hypoxia	13	
	Neonatal respiratory depression	2	
	Neonatal respiratory distress	21	
	Neonatal respiratory distress syndrome	3	
	Neonatal respiratory failure	10	
Neonatal hypoxic conditions			58
Neonatal metabolic and endocrine disorders	Hypothermia neonatal	7	7
Nerve injuries NEC	Nerve injury	1	1
Neurological signs and symptoms NEC	Myoclonus	1	1
	Bronchopulmonary dysplasia	4	
	Immature larynx	1	
	Immature respiratory system	1	
	Neonatal alveolar aeration excessive	1	
	Neonatal dyspnoea	3	
	Respiratory disorder neonatal	3	
	Transient tachypnoea of the newborn	1	
Newborn respiratory disorders NEC			14
Non-site specific bone disorders congenital	Osteogenesis imperfecta	1	1
Non-site specific muscle disorders congenital	Greig's syndrome	1	1
Non-site specific vascular disorders NEC	Arterial disorder	1	1
Ocular disorders congenital NEC	Duane's syndrome	1	1
Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Eye inflammation	1	1

Ocular neoplasms benign	Eye haemangioma	1	1
Ocular nerve and muscle disorders	Strabismus	1	1
Oesophageal disorders congenital	Oesophageal atresia	2	2
Oral cavity disorders congenital NEC	Tethered oral tissue	17	17
Palate disorders congenital	Cleft palate	2	2
Paraesthesias and dysaesthesias	Anaesthesia	1	1
	Brachial plexus injury	1	
	Injury to brachial plexus due to birth trauma	3	
Peripheral nerve injuries			3
Peripheral vascular disorders NEC	Cyanosis	2	2
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	Peripheral coldness	1	1
	Newborn persistent pulmonary hypertension	2	
	Patent ductus arteriosus	1	
	Persistent foetal circulation	1	
Persistent foetal circulation disorders			4
	Body temperature abnormal	1	
	Body temperature decreased	10	
	Body temperature fluctuation	1	
	Body temperature increased	1	
	Head circumference abnormal	1	
	Medical observation normal	1	
Physical examination procedures and organ system status			15
	Neonatal pneumothorax	4	
	Pneumothorax	1	
Pneumothorax and pleural effusions NEC			5
Pulmonary and bronchial disorders congenital	Congenital pulmonary airway malformation	2	2
Pulmonary hypertensions	Portopulmonary hypertension	1	1
Pulmonary oedemas	Pulmonary oedema neonatal	1	1
Purpura and related conditions	Petechiae	1	1
Rashes, eruptions and exanthems NEC	Rash	1	1
	Arrhythmia	2	
	Bradycardia	1	
	Bradycardia foetal	10	
	Bradycardia neonatal	1	
	Extrasystoles	1	
	Neonatal bradyarrhythmia	1	
	Neonatal tachyarrhythmia	1	
	Neonatal tachycardia	3	

Rate and rhythm disorders NEC			20
	Congenital hydronephrosis	2	
	Congenital urethral anomaly	2	
	Congenital urinary tract obstruction	1	
Renal and urinary tract disorders congenital NEC			5
	Congenital cystic kidney disease	1	
	Ectopic kidney	1	
	Renal aplasia	2	
	Renal dysplasia	1	
Renal disorders congenital			5
	Renal disorder	3	
	Single functional kidney	1	
Renal disorders NEC			4
Renal failure and impairment	Renal impairment	1	1
Renal neoplasms	Renal cyst	1	1
Renal obstructive disorders	Hydronephrosis	3	3
Renal structural abnormalities and trauma	Renal atrophy	1	1
Reproductive system and breast injuries	Perineal injury	2	2
Respiratory signs and symptoms NEC	Respiratory symptom	1	1
Respiratory syncytial viral infections	Respiratory syncytial virus infection	2	2
Respiratory tract disorders congenital NEC	Respiratory tract malformation	1	1
Rhinoviral infections	Rhinovirus infection	1	1
Seizures and seizure disorders NEC	Febrile convulsion	1	1
	Sepsis	1	
	Sepsis neonatal	1	
Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC			2
Site specific vascular disorders NEC	Pallor	2	2
	Congenital skin dimples	7	
	Naevus flammeus	1	
	Ota's naevus	1	
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC			9
Skin neoplasms benign	Haemangioma of skin	1	1
Skin structures and soft tissue infections	Impetigo	3	3
Staphylococcal infections	Bullous impetigo	1	1
Streptococcal infections	Beta haemolytic streptococcal infection	4	4
	Brain injury	1	
	Cerebral ventricle dilatation	1	
Structural brain disorders NEC			2
Supraventricular arrhythmias	Supraventricular extrasystoles	1	1
Testicular and epididymal disorders NEC	Testicular disorder	1	1
Thoracic cage fractures and dislocations	Rib fracture	1	1

Thrombocytopenias	Immune thrombocytopenia	1	1
Thyroid disorders NEC	Thyroid disorder	3	3
Tracheal disorders (excl infections and neoplasms)	Tracheomalacia	3	3
	Abnormal cord insertion	3	
	Umbilical cord abnormality	7	
	Umbilical cord occlusion	1	
	Umbilical cord prolapse	2	
	Umbilical cord short	4	
	Umbilical cord vascular disorder	3	
Umbilical cord complications			20
Umbilical hernias	Umbilical hernia	2	2
Upper respiratory tract infections	Pharyngitis	1	1
	Congenital megaureter	2	
	Double ureter	1	
Ureteric disorders congenital			3
Ureteric disorders NEC	Ureterocele	1	1
Urinary tract infections	Cystitis	1	1
Urinary tract neoplasms unspecified malignancy NEC	Renal neoplasm	1	1
Urticarias	Diffuse cutaneous mastocytosis	1	1
Vagus nerve disorders	Vocal cord paralysis	1	1
Vascular anomalies congenital NEC	Vascular malformation	1	1
Vascular imaging procedures NEC	Ultrasound Doppler abnormal	1	1
Venous disorders congenital	Malformation venous	1	1
Viral infections congenital	Congenital cytomegalovirus infection	2	2
	Gastroenteritis viral	1	
	Gastrointestinal viral infection	1	
	Meningitis viral	1	
Viral infections NEC			3
Virus identification and serology	Cytomegalovirus test positive	1	1
Withdrawal and rebound effects	Drug withdrawal syndrome neonatal	2	2

Bijlage tabel 3. Gerapporteerd medicijngebruik rondom vaccinaties.

	Baseline	Vac1	Vac2	Vac3
ACETYLSALICYLZUUR	0	1	0	0
ACETYLSALICYLZUUR/PARACETAMOL/COFFEINE	0	6	4	1
ACICLOVIR/HYDROCORTISON	0	1	1	1
ALLERGIEDRANK/TABLET	0	0	0	1
AMOXICILLINE	0	12	18	31
AMOXICILLINE/CLAVULAANZUUR	2	2	6	4
ANTI VIRAAAL MIDDEL	1	0	0	0
ANTIBIOTICUM	3	9	7	8
ANTIMONIUM SULFURATUM AURATUM, BRYONIA CRETICA, DROSERA ROTUNDIFOLIA, EUCALYPTUS GLOBULUS, IPECACUANHA, SPONGIA TOSTA	0	0	1	0
ARGININE/LYSINE	1	0	0	0
ATENOLOL	1	4	0	2
AZITROMYCINE	0	1	3	0
BACITRACINE/COLISTINE/HYDROCORTISON	0	1	1	7
BACTIOL	13	0	0	0
BASIS VOOR CETOMACROGOLZALF	0	0	1	0
BECLOMETASON	0	0	1	2
CARBASALAATCALCIUM	0	1	1	0
CARBOMEER	0	0	1	0
CEFTRIAXON	0	1	0	0
CETOMACROGOL CREME	1	1	1	1
CETOMACROGOL ZALF	0	1	0	1
CETOMACROGOLSMEERSEL	0	0	1	0
CHAMODENT VSM	0	0	1	0
CHAMOMILLA, CINA MARITIMA, CITRULLUS COLOCYNTHIS, LAC VACCINIUM DEFLOMATUM, MAGNESIUM MURIATICUM	1	0	0	0
CHLOORAMFENICOL	0	1	3	3
CIMETIDINE	0	1	0	0
CIPROFLOXACINE	0	1	1	0
CLOTRIMAZOL	0	0	1	0
COFFEINE	2	0	0	0
CORTICOSTEROÏDEN	0	1	1	2
COTRIMOXAZOL	1	0	2	1
CROMOGLICINEZUUR	1	0	0	0
DESLOMATADINE	0	0	0	4
DEXAMETHASON	0	2	0	1
DEXPANTHENOL	0	0	2	0
DICLOFENAC	0	2	0	0

DICOFLOR PROBIOTICSS	1	0	0	0
EMICIZUMAB	0	1	0	0
ENALAPRIL	0	1	0	0
ERYTROMYCINE	0	1	0	0
ESOMEPRAZOL	15	31	15	0
FERROFUMARAAT	17	3	1	0
FERROSULFAAT	4	0	0	0
FLUCLOXACILLINE	0	2	3	2
FLUTICASON	0	0	2	1
FUSIDINEZUUR	2	4	10	13
HOMEOPATHIE	2	2	0	0
HOOFDZALF	0	0	1	0
HORMOONZALF/CREME	0	0	1	2
HYDROCORTISON	2	21	34	14
HYDROCORTISON/LEVOMENTHOL	0	0	1	0
HYDROCORTISON/MICONAZOL	0	2	3	2
HYDROCORTISON/UREUM	1	1	0	1
HYDROCORTISON/ZINKSULFAAT	0	0	0	1
IBUPROFEN	0	3	4	5
IJZER	3	0	0	0
IT'S PURE: BIOTIFLOR NEWBORN PROBIOTICA	1	0	0	0
IVERMECTINE	0	1	0	0
KETOCONAZOL	0	1	2	3
KETOCONAZOL/HYDROCORTISON	0	1	0	0
KOELZALF	0	1	1	1
KRUIDVAT DARMKRAMPJES	1	0	0	0
LACTULOSE	3	14	10	4
LANETTE I CREME	0	1	0	0
LANETTECREME VASELINE	0	1	0	0
LAXEERMIDDEL	0	0	1	0
LEVETIRACETAM	0	0	1	2
LEVOCABASTINE	0	0	0	1
LEVOCARNITINE	1	0	0	0
LEVOTHYROXINE	2	0	1	1
LIDOCAINE	0	0	4	1
MACROGOL	9	14	14	13
MACROGOL/ZOUTEN	0	2	2	2
METRONIDAZOL	0	0	0	1
MICONAZOL	4	3	11	7
MOMETASON	0	0	1	1
MORFINE	0	1	0	0
MUPIROCINE	0	0	0	1

NATRIUMCHLORIDE	1	4	2	0
NATRIUMLAURYLSULFOACETAAT/SORBITOL	0	0	0	1
NEUSDRUPPELS/NEUSSPRAY	0	4	2	1
NITROFURANTOINE	0	1	2	0
NYSTATINE	24	32	1	1
NYSTATINE/COLISTINE/TOBRAMYCINE	0	1	0	0
OFLOXACINE	0	2	0	1
OMEPRAZOL	11	8	3	0
ONBEKEND GENEESMIDDEL	4	10	7	3
ONDANSETRON	0	0	5	0
OODRUPPELS	0	0	1	0
OOGZALF	0	0	1	0
OORZALF	0	1	0	0
PALIVIZUMAB	1	0	0	0
PARACETAMOL	1	87	89	54
PARACETAMOL/COFFEINE/ASCORBINEZUUR	0	0	0	1
PIJNSTILLER	0	0	1	0
PIMECROLIMUS	0	0	1	0
PREDNISOLON	1	1	0	0
PROBIOTICUM	15	0	0	0
PROPRANOLOL	0	4	4	0
PYRIDOXALFOSFAAT	0	0	1	0
PYRIDOXINE	0	0	1	0
RANITIDINE	1	0	0	0
SALBUTAMOL	0	14	35	19
SIMETICON	30	2	0	0
SOTALOL	3	0	0	0
TERBINAFINE	0	1	1	1
THIAMAZOL	1	0	0	0
TRIAMCINOLONACETONIDE	1	3	15	6
TRIMETHOPRIM	4	3	1	1
URSODEOXYCHOLZUUR	1	0	0	0
VALGANCICLOVIR	1	0	0	0
VASELINE/PARAFFINE	0	0	1	0
VASELINECETOMACROGOL CREME	1	1	5	2
VIGABATRINE	0	0	1	0
VSM ARNIKIND VALLEN EN STOTEN GEL	0	0	1	0
XYLOMETAZOLINE	1	25	14	7

Bijlage tabel 4. Overzicht van klachten waarvoor het vaakst contact werd opgenomen met een zorgverlener per vaccinatiemoment.

Vaccinatiemoment 1 (3 maanden), N=5.045

	Klacht	Hoe vaak gerapporteerd	Hoe vaak naar zorgverlener	% met klacht naar zorgverlener
1	Koorts	2.041	66	3,2%
2	Verkoudheid	96	19	19,8%
3	Diarree	219	15	6,7%
4	Prikplaats	911	14	1,5%
5	Meer huilen	618	10	1,6%
6	Braken	54	10	18,5%

Vaccinatiemoment 2 (5 maanden), N=3.884

	Klacht	Hoe vaak gerapporteerd	Hoe vaak naar zorgverlener	% met klacht naar zorgverlener
1	Koorts	1.578	52	3,3%
2	Hoesten	26	8	30,8%
3	Meer huilen	252	8	3,2%
4	Diarree	150	8	5,3%
5	Prikplaats	556	8	1,4%
6	Braken	55	8	14,5%

Vaccinatiemoment 3 (11 maanden), N=2.755

	Klacht	Hoe vaak gerapporteerd	Hoe vaak naar zorgverlener	% met klacht naar zorgverlener
1	Koorts	1.382	22	1,6%
2	Hulduitslag	73	11	15,1%
3	Diarree	144	7	4,9%
4	Oorontsteking	7	7	100%
5	Prikplaats	651	5	07%

bijwerkingen
centrum**lareb**

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 9700

info@lareb.nl

www.lareb.nl