



Briefrapport 205051001/2010
S. Schotman | N.A.T. van der Maas

Mogelijke bijwerkingen binnen het Rijks- vaccinatie Programma in Nederland

Meldingen in 2009

RIVM briefrapport 205051001/2010

**Mogelijke bijwerkingen binnen het Rijks Vaccinatie
Programma in Nederland**
Meldingen in 2009

S. Schotman, RIVM-Cib
N.A.T. van der Maas, RIVM-Cib

Contact:
N.A.T. van der Maas
Veiligheidsbewaking en Consultatie RVP
nicoline.van.der.maas@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie VWS, in het kader van V/205021/01/VR,
Surveillance van het Rijks Vaccinatie Programma

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Voorwoord

Met dank aan C. Wesselo, P.E. Vermeer-de Bondt, T.A.J. Phaff, B. Oostvogels, N. Moorer, E. Pieper-van Delft, K. Vellheuer, S. David and I.F. Zonnenberg-Hoff, die mede hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit briefrapport.

Inhoudsopgave

Samenvatting		5
1	Introductie	6
2	Methoden	7
2.1	Meldingen en postvaccinale verschijnselen	7
2.2	Diagnose en indeling in rubrieken	7
2.3	Beoordeling van het oorzakelijke verband	8
2.4	Klankbordgroep	9
3	Resultaten	10
3.1	Vaccinatieschema	10
3.2	Meldcijfers, melders en meldroute	10
3.3	Meldgraad	11
3.4	Ernst van gemelde verschijnselen en medische interventie	13
3.5	Rubrieken van postvaccinale verschijnselen en oorzakelijk verband	14
3.5.1	Lokale verschijnselen	15
3.5.2	Algemene ziekteverschijnselen	16
3.5.3	Onafgebroken krijzen	19
3.5.4	Huidverschijnselen	19
3.5.5	Verkleurde benen	19
3.5.6	Wegraking	20
3.5.7	Stuipen	21
3.5.8	Herselijden	21
3.5.9	Allergische shock	22
3.5.10	Overlijden	22
4	Discussie	24
4.1	Discussie over de meldingen van 2009	24
4.1.1	Aantal meldingen, vaccins en dosis	24
4.1.2	Ernst en oorzakelijk verband	25
4.1.3	Specifieke rubrieken van bijwerkingen	25
4.2	Veiligheidsbewaking; algemene discussie en conclusie	25

Samenvatting

Postvaccinale gebeurtenissen binnen het Rijksvaccinatieprogramma

Deel XVI- Meldingen in 2009

In 2009 heeft de bijwerkingenbewaking van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) 1647 meldingen ontvangen, een toename van 28 procent ten opzicht van 2008. Dit aantal is exclusief de meldingen van de inhaalcampagne tegen infectie met het Humaan Papilloma Virus (HPV) en de vaccinatiecampagne tegen nieuwe Influenza A (H1N1). Over de veiligheid van deze campagnes wordt elders gerapporteerd. De oorzaak van de toename van het totale aantal meldingen is een groter aantal meldingen van lokale reacties en koorts na de herhalings-DKTP die kinderen op vierjarige leeftijd krijgen.

Van alle meldingen werd 81 procent beoordeeld als bijwerking van een vaccinatie. Bij 19 procent van de meldingen waren de verschijnselen geen gevolg van een vaccinatie maar een toevallige samenloop van gebeurtenissen. Bij 38 procent van alle meldingen ging het om heftige verschijnselen, vooral zeer hoge koorts, langdurig huilen, wegrakingen, verkleurde benen, koortsstuipen en atypische aanvallen met rillerigheid, schrikschokken en gespannenheid of juist een heel slappe houding. De ernstige infecties die zijn gerapporteerd hadden geen relatie met de vaccinaties, net als de meldingen van epilepsie en hersenontsteking. Bij alle negen meldingen van overleden kinderen zijn de vaccinaties daar niet de oorzaak van geweest. Dit blijkt uit de jaarlijkse rapportage van de bijwerkingenbewaking van het RVP in 2009.

Dit jaar werden, net als in 2008, voor het RVP bijna 7 miljoen vaccincomponenten toegediend in de vorm van 1,4 miljoen prikken. In dat licht bezien is een aantal van 1647 meldingen (in 81 procent van de gevallen als bijwerking geduid) klein te noemen. Daarnaast zijn de gesignaleerde bijwerkingen medisch gezien niet gevaarlijk, hoewel ze soms voor omstanders beangstigend kunnen zijn. Ze zijn van voorbijgaande aard en leiden niet tot blijvende gevolgen. De grote gezondheidswinst die het RVP oplevert, weegt op tegen de bijwerkingen.

Het RVP bestaat sinds 1957 en wordt sinds 1962 intensief bewaakt. Dat gebeurt in de vorm van een zogeheten gestimuleerd spontaan meldsysteem, aangevuld met andere vormen van onderzoek naar bijwerkingen. Dit meldsysteem blijkt een goed instrument om signalen over mogelijke bijwerkingen op te pikken. Het systeem is bovendien zodanig ingericht dat gegevens te achterhalen zijn, wat vervolgonderzoek mogelijk maakt. In Nederland is de meldgraad van vermoede bijwerkingen hoog, onder andere doordat consultatiebureaus in hoge mate bereid zijn om bijwerkingen door te geven. Heftige en zeldzame reacties worden in bijna alle gevallen gemeld.

Trefwoorden:

Bijwerking, Rijksvaccinatieprogramma, veiligheidsbewaking, vaccinaties, RVP

1 Introductie

Bij het programmatische gebruik van preventieve interventies is veiligheidsbewaking van groot belang, in het bijzonder wanneer het kinderen betreft. Het Rijksvaccinatieprogramma is gestart in 1957 en wordt al sinds 1962 intensief bewaakt door het RIVM. Van 1984 tot 2003 is de beoordeling van specifieke (bijzondere en/of ernstige) meldingen in hechte samenwerking met de Gezondheidsraad gedaan. Vervolgens is de samenwerking tot op heden voortgezet met een klankbordgroep van deskundigen op verschillende terreinen van de (kinder)geneeskunde. De gestimuleerde spontane veiligheidsbewaking van het RIVM is een goed en gevoelig instrument gebleken om signalen over mogelijke bijwerkingen op te pikken. De telefoondienst is hierbij een belangrijk hulpmiddel voor consultatie en advies op het gebied van bijvoorbeeld vaccinatieschema's, contra-indicaties en voor het melden van vermoede bijwerkingen. Dit blijkt ook uit het feit dat de meerderheid van de meldingen binnenkomt via de telefoon. Dit telefonische contact biedt meteen de mogelijkheid verduidelijking te geven of vragen te beantwoorden. De meldgraad van vermoede bijwerkingen is hoog. De inhoudelijke terugkoppeling die de melder en andere betrokken beroepsbeoefenaren krijgen draagt hier ook aan bij. De meeste meldingen worden gedaan door beroepsbeoefenaren uit de jeugdgezondheidszorg. Voorts wordt er aanvullende informatie verkregen via ouders, huisartsen en/of ziekenhuizen. Het systeem waarmee wordt gewerkt laat tevens follow-up onderzoek toe.

Sinds 1994 publiceert het RIVM jaarlijks een rapport dat handelt over de meldingen van mogelijke bijwerkingen die in een kalenderjaar zijn binnengekomen. Dit rapport is vanaf 1995 Engelstalig; sinds 2007 is er ook een verkorte Nederlandse versie. In het huidige rapport wordt ingegaan op de meldingen van 2009 en een vergelijking getrokken met voorgaande jaren. Het schema van het Rijksvaccinatieprogramma was in 2009 gelijk aan dat van 2008, hoewel een aantal vaccins door wisselende fabrikanten is geleverd. Dit rapport bevat een omschrijving van de procedures betreffende meldingen van vermoede bijwerkingen, verificatie van de symptomen, diagnostiek aan de hand van casusdefinities en de beoordeling van het oorzakelijke verband over het jaar 2009. De meldingen zijn zorgvuldig geanalyseerd op onverwachte, onbekende, nieuwe heftige mogelijke bijwerkingen en veranderingen in trends en ernst. Met dit rapport beoogt het RIVM het begrip te verhogen rond pathogenese en risicofactoren van specifieke bijwerkingen (*adverse reactions*). Dit zou kunnen leiden tot veranderingen in vaccinatie of vaccinatieprocedures, -schema's, bijstelling van voorzorgsmaatregelen, contra-indicaties en een verbeterde omgang met mogelijke bijwerkingen. Bovendien resulteert het rapport mogelijk in een groter vertrouwen van de bevolking in de veiligheid van het programma. In dit Nederlandstalige rapport worden de hoofdlijnen weergegeven van de uitgebreide Engelse versie. Laatstgenoemde is onder andere te vinden op www.rvp.nl.

2 Methoden

2.1 Meldingen en postvaccinale verschijnselen

Verschijnselen optredend na vaccinatie hoeven niet per definitie een oorzakelijk verband te hebben met die vaccinatie. Een deel berust op een toevallig samengaan van gebeurtenissen (coïncidentie). Daarom wordt de neutrale term ‘postvaccinale gebeurtenissen’ (*adverse event, AE*) gebruikt. In dit rapport betekent het woord ‘melding’ alle gerapporteerde postvaccinale gebeurtenissen ongeacht het oorzakelijke verband. Elke melding wordt in behandeling genomen. De postvaccinale gebeurtenissen worden onderverdeeld in coïncidentele verschijnselen en in bijwerkingen (*adverse reactions, AR*).

In het eerste gesprek met de melder wordt geprobeerd alle noodzakelijke informatie te verkrijgen betreffende vaccinatiedata, symptomen, omstandigheden en medische geschiedenis. In veel gevallen is deze informatie onvolledig en wordt er alsnog met toestemming van de ouders een vollediger beeld verkregen van de postvaccinale gebeurtenis en omstandigheden. Vervolgens wordt, indien nodig, aanvullende medische informatie ingewonnen, onder andere door middel van het opvragen van ontslagbrieven van het ziekenhuis.

2.2 Diagnose en indeling in rubrieken

Na controleren en aanvullen van de gegevens wordt een diagnose gesteld. Deze wordt ondergebracht in tien rubrieken aan de hand van de specificaties in schema 1. Een aantal rubrieken is omwille van historische en internationale vergelijkbaarheid weer onderverdeeld in *minor* en *major*, op basis van de ernst van de symptomen.

Schema 1. Ziekterubrieken

Lokale verschijnselen	Minor	Milde en matig ernstige lokale ontstekingsverschijnselen en andere verschijnselen op de prikplek.
	Major	Ernstige of bijzonder heftige, zeer uitgebreide of zeer langdurige lokale verschijnselen op de prikplek(ken), bijvoorbeeld een abces.
Algemene ziekteverschijnselen	Minor	Milde of matig ernstige algemene ziekteverschijnselen, die niet onder te brengen zijn in één van de andere rubrieken, bijvoorbeeld huilen, koorts, maagdarfstoomis, verkoudheid of “vaccinitis” *.
	Major	Ernstige of bijzonder heftige ziekteverschijnselen. Ziekteverschijnselen, die niet onder te brengen zijn in één van de andere categorieën. Voorbeelden zijn Idiopathische Trombocytopenische Purpura (ITP), koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ of uitdroging.
Onafgebroken krijsen (<i>persistent screaming</i>)	Major	Onafgebroken ontoestbaar huilen/krijsen gedurende ≥ 3 uur.
Huidverschijnselen	Minor	Milde of matig ernstige huidverschijnselen, die geen onderdeel zijn van een algemene/systemische ziekte of passen bij een lokale reactie. Voorbeelden hiervan zijn eczeem, galbulten of andersoortige uitslag.

	Major	Ernstige of bijzonder heftige huidverschijnselen, bijvoorbeeld psoriasis.
Verkleurde benen	Major	Egale of vlekkerige blauwe, rode of paarse verkleuringen en/of puntbloedinkjes aan (een deel van) één been of beide benen, al dan niet met zwelling.
Wegraking (collaps)	Major	Plotselinge bleekheid of blauwzucht, slapte en bewustzijnsvermindering; ook <i>breath holding spells</i> en flauwvallen bij oudere kinderen vallen hieronder.
Stuip (convulsie)	Major	Stuipen met of zonder koorts en epilepsie. Ook atypische aanvallen die niet aan de casusdefinitie van stuipen of wegraking voldoen, en waar geen andere specifieke diagnose voor kan worden gesteld.
Hersenslijden/-ontsteking (encefalopathie /encefalitis)	Major	Bewustzijnsdaling, bewustzijnsverlies of abnormale bewustzijnstoestand, die langer dan 24 uur duurt en niet is toe te schrijven aan medicijnen, vergiftigingen of een postictale fase, met of zonder aanwijzingen voor hersenontsteking.
Allergische shock (anafylactische shock)	Major	Levensbedreigend tekortschieten van de bloedsomloop, veroorzaakt door een overgevoeligheid, met of zonder zwelling van het strottenhoofd of verkramping van de luchtwegen.
Overlijden	Major	Ieder kind dat overleden is na een vaccinatie.

* Vaccinitis staat voor het optreden van koorts en vlekjes bij een passend interval na BMR-vaccinatie

2.3 Beoordeling van het oorzakelijke verband

Nadat het duidelijk is wat er precies is gebeurd, kan worden bepaald of de vaccinatie een rol heeft gespeeld bij de verschijnselen (oorzakelijk verband). Hierbij worden alle uitlokkende factoren, onderliggende aandoeningen en omstandigheden betrokken. De beoordeling varieert van zeker, waarschijnlijk en mogelijk, via onwaarschijnlijk tot geen verband (schema 2). Als er een zeker, waarschijnlijk of mogelijk verband is, wordt het voorval gezien als een bijwerking (*AR*). Als het oorzakelijke verband onwaarschijnlijk wordt geacht, wordt het verschijnsel beschouwd als een toevallig samengaan van gebeurtenissen (coïncidentie). Onder deze categorie vallen ook de verschijnselen die geen enkel oorzakelijk verband met de vaccinatie blijken te hebben.

Schema 2. Criteria voor de mate van het oorzakelijk verband tussen vaccinatie en verschijnsel

Causaliteitsgraad	Criteria
1 – zeker	Betrokkenheid vaccin(atie) staat vast door laboratoriumbewijs of monospecificiteit en tijdsinterval van het verschijnsel
2 – waarschijnlijk	Betrokkenheid vaccin(atie) is aan te nemen bij passend interval, biologische aannemelijkheid en positieve aanwijzingen voor verband naast afwezigheid andere oorzaken
3 – mogelijk	Betrokkenheid vaccin(atie) is mogelijk gezien interval, beloop en biologische aannemelijkheid, maar er zijn mogelijk ook andere oorzaken
4 – onwaarschijnlijk	Andere oorzaken zijn aangetoond of aannemelijk gezien interval, beloop en biologische aannemelijkheid.
5 – niet te beoordelen	De beschikbare gegevens laten beoordeling niet toe

2.4 Klankbordgroep

De klankbordgroep is een onafhankelijke groep deskundigen bestaande uit verschillende specialisten op het gebied van kindergeneeskunde, jeugdgezondheidszorg, neurologie, immunologie, geneesmiddelenbewaking, microbiologie, vaccinologie en epidemiologie. Op indicatie kunnen ook andere (deel) specialisten worden geraadpleegd. Deze groep voert een wetenschappelijke discussie naar aanleiding van bijzondere en/of ernstige vermoede bijwerkingen en herbeoordeelt de bevindingen van het RIVM.

3 Resultaten

3.1 Vaccinatieschema

In Nederland worden sinds 1952 massaal kinderen gevaccineerd, gevolgd door de invoering van het RVP in 1957. Voor het huidige vaccinatieschema zie schema 3.

Schema 3. Vaccinatieschema Rijksvaccinatieprogramma in 2009

Bij geboorte	HepB-0 *		
2 maanden	DKTP-Hib-1(+HepB-1**)	+	Pneu-1
3 maanden	DKTP-Hib-2(+HepB-2**)	+	Pneu-2
4 maanden	DKTP-Hib-3(+HepB-3**)	+	Pneu-3
11 maanden	DKTP-Hib-4(+HepB-4**)	+	Pneu-4
14 maanden	BMR-1	+	MenC
4 jaar	DKTP-5		
9 jaar	DTP-6	+	BMR-2

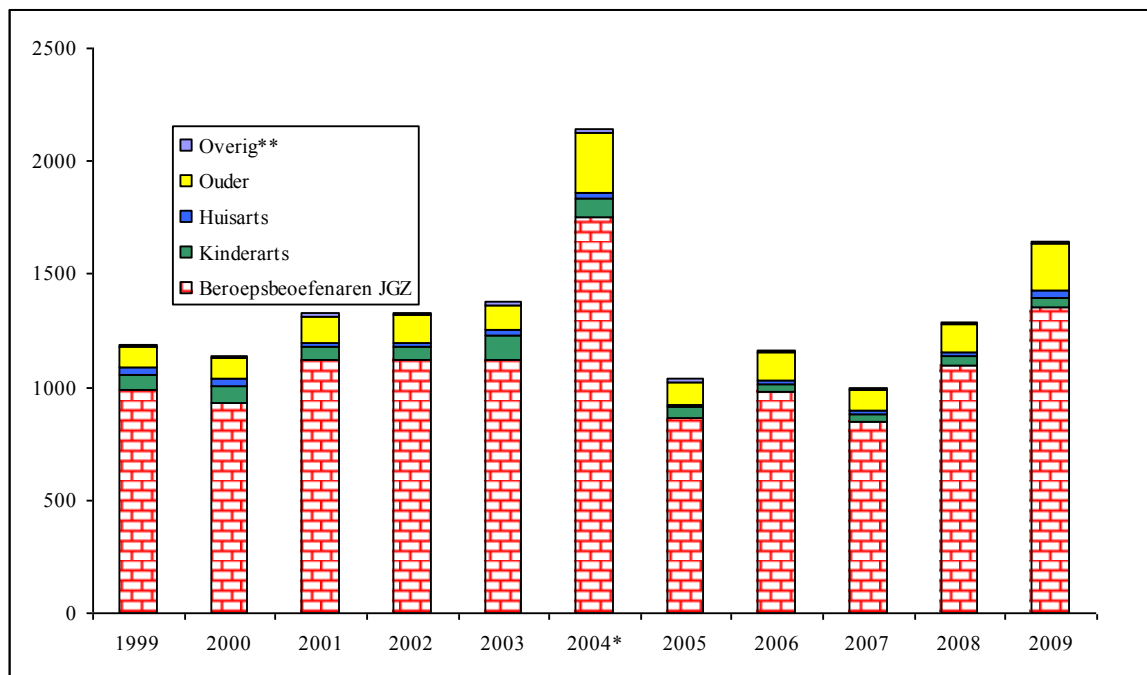
* = Voor kinderen van wie de moeder HepB-draagster is.

** = Voor kinderen waarvan de vader en/of moeder afkomstig zijn uit een midden- of hoog endemisch gebied voor Hepatitis B en voor kinderen met moeder die HepB-draagster is. Sinds 2008 komen ook kinderen met het syndroom van Down in aanmerking voor HepB-vaccinatie.

3.2 Meldcijfers, melders en meldroute

Over heel 2009 ontving het RIVM in totaal 1647 meldingen van postvaccinale verschijnselen. Dit betekent een statistisch significante stijging ten opzichte van 2008. Er zijn in 2009 geen veranderingen doorgevoerd in het programma. Naast het RVP is er een inhaalcampagne voor de Humaan Papilloma Virus (HPV) vaccinatie georganiseerd. Ook heeft er in 2009 vaccinatie plaatsgevonden tegen nieuwe Influenza A (H1N1). Over de veiligheid van deze campagnes wordt elders gerapporteerd.

Beroepsbeoefenaren uit de jeugdgezondheidszorg leverden 1350 meldingen (82%). In 2004-2008 varieerde dit van 77% tot 85%. Bij 206 meldingen (12,5%) waren de ouders de melder (9,7%-12,6% in 2004-2008). Het percentage meldingen gedaan door 'overige' melders is min of meer stabiel gebleven (figuur 1). Net als in voorgaande jaren werd het merendeel gemeld per telefoon. Daarnaast ontvingen we 217 (13,2% tegenover 7,8%-12,9% voor 2004-2008) schriftelijke meldingen waaronder 67 digitale meldingen, 88 meldingen via e-mail en zes per fax.



* De toename van het aantal meldingen in 2004 is het directe gevolg van de discussie in de media over de veiligheid van het 'hele-cel' kinkhoest vaccin. Vanaf januari 2005 werd een 'acellulair' kinkhoest vaccin ingevoerd.

** Onder overig vallen bijvoorbeeld Lareb en apothekers.

Figuur 1. Melders van postvaccinale verschijnselen bij RVP 1999-2009

In het jaar 2009 betrof 96% van de meldingen recente vaccinaties. Een deel van de in totaal 61 latere meldingen kwam voort uit ongerustheid over geplande herhalingsvaccinaties of vaccinatie van jongere broertjes of zusjes.

3.3 Meldgraad

Wat betreft de meldgraad is er een ongelijke spreiding over regio en dosis, zie tabel 1 respectievelijk figuur 2. De meldgraad geeft weer hoeveel meldingen er zijn gedaan per 1000 gevaccineerde kinderen. Het landelijke gemiddelde was 9,2 per 1000 gevaccineerde kinderen in 2009.

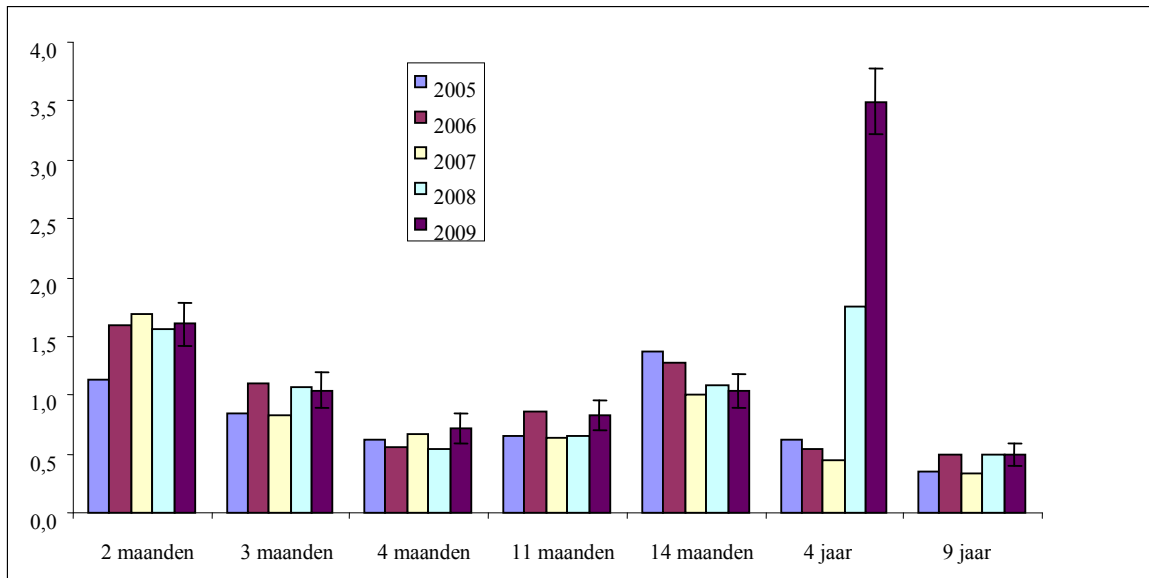
Tabel 1. Regionale spreiding van gemelde postvaccinale verschijnselen over 2004-2009, per 1000 gevaccineerde kinderen^a met 95% betrouwbaarheidsinterval voor 2009 (*major* postvaccinale verschijnselen). Betrouwbaarheidsintervallen die de totale meldgraad niet omvatten zijn rood.

	2009 (major)	95% BI 2009 (major)	2008 (major)	2007 (major)	2006 (major)	2005 (major)	2004 (major)
Groningen	8.6 (4.3)	6.2-11.1 (2.6-6.0)	6.3 (3.4)	5.0 (2.3)	7.4 (3.8)	6.7 (2.5)	16.4 (9.8)
Friesland	8.4 (2.4)	6.3-10.5 (1.2-3.5)	6.9 (3.4)	4.2 (2.4)	5.9 (3.1)	5.1 (3.0)	13.1 (7.7)
Drenthe	8.7 (4.1)	6.2-11.3 (2.3-5.8)	3.3 (1.6)	2.5 (1.4)	5.4 (2.7)	5.3 (2.7)	12.6 (10.1)
Overijssel	11.6 (4.4)	9.7-13.4 (3.2-5.5)	8.3 (3.7)	6.2 (2.9)	7.0 (3.5)	4.2 (1.6)	11.2 (5.8)
Flevoland	10.2 (4.1)	7.4-12.9 (2.3-5.9)	7.6 (2.5)	4.9 (1.4)	6.1 (2.5)	8.7 (3.7)	16.3 (9.1)
Gelderland	9.6 (3.6)	8.3-10.9 (2.8-4.4)	6.6 (2.5)	5.7 (2.4)	6.0 (2.9)	5.8 (2.4)	10.8 (5.8)
Utrecht	11.1 (4.9)	9.4-12.8 (3.7-6.0)	9.9 (5.7)	7.3 (3.2)	8.6 (5.5)	8.1 (4.6)	8.1 (4.9)
Noord-Holland ^b	8.8 (3.2)	7.5-10.1 (2.4-4.0)	6.5 (2.4)	4.9 (1.9)	5.8 (3.2)	5.0 (2.5)	9.3 (5.2)
Amsterdam	6.6 (2.4)	4.9-8.4 (1.4-3.5)	9.5 (4.3)	4.7 (1.8)	6.9 (3.6)	5.4 (2.1)	9.8 (4.1)
Zuid-Holland ^b	9.9 (3.6)	8.7-11.1 (2.8-4.3)	7.2 (3.7)	5.7 (2.4)	6.6 (2.9)	5.2 (2.5)	11.8 (6.4)
Rotterdam	3.6 (1.4)	2.1-5.1 (0.5-2.3)	5.0 (2.3)	3.1 (1.4)	4.5 (2.0)	3.7 (1.9)	6.6 (4.7)
Den Haag	8.6 (3.4)	6.2-10.9 (1.9-4.9)	6.5 (3.3)	6.9 (3.6)	4.1 (1.5)	5.8 (1.9)	9.5 (5.8)
Zeeland	10.2 (5.1)	6.9-13.5 (2.7-7.5)	4.8 (2.8)	6.0 (2.6)	5.4 (2.8)	4.1 (1.6)	14.1 (10.7)
Noord-Brabant	8.8 (3.3)	7.6-9.9 (2.6-4.0)	7.9 (3.9)	6.8 (3.2)	7.1 (3.6)	6.8 (3.3)	14.5 (8.5)
Limburg	8.6 (4.1)	6.8-10.5 (2.8-5.3)	5.4 (2.7)	4.1 (2.3)	6.3 (2.7)	5.2 (2.9)	12.0 (6.8)
Nederland	9.2 (3.6)	8.8-9.7 (3.3-3.9)	7.2 (3.4)	5.6 (2.5)	6.5 (3.3)	5.7 (2.7)	11.5 (6.6)

^a Voor 2004 tot en met 2006 zijn gegevens van de vaccinatiegraad van het overeenkomstige jaar uit Praeventis (database entadministratie) gebruikt; gegevens van 2006 zijn toegepast op 2007, 2008 en 2009 omdat definitieve gegevens nog niet bekend waren.

^b Provincies zonder de drie grote steden (Amsterdam, Rotterdam, Den Haag)

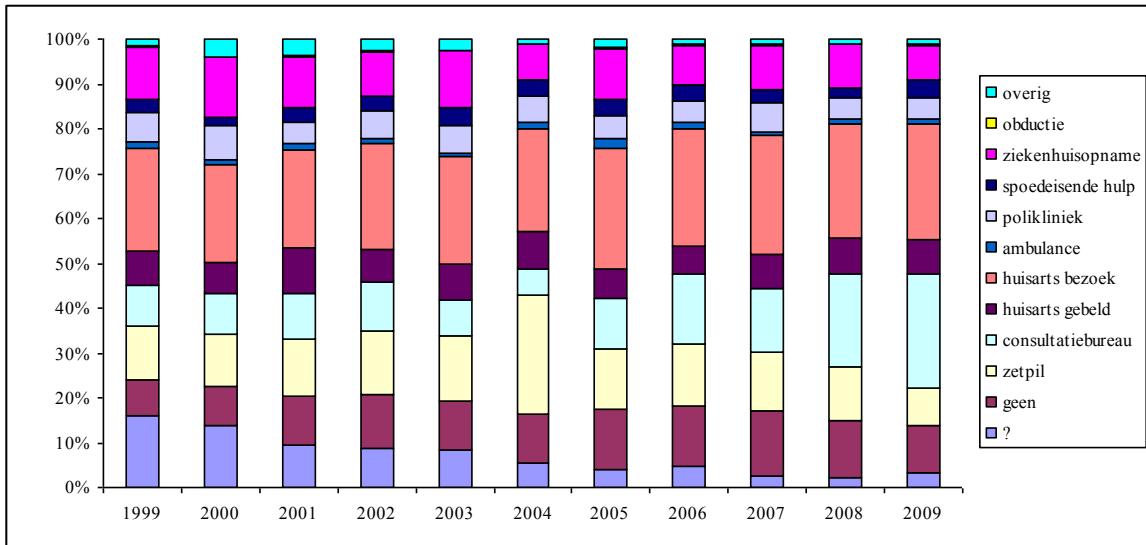
Het landelijke gemiddelde voor alleen de *major* verschijnselen is 3,6/1000. Dit was voor 2004-2008 tussen de 2,5-3,4, met een uitschieter van 6,6 in 2004. In 2009 was de meldgraad voor de herhalings-DKTP bij vierjarigen statistisch significant hoger dan in de vier voorgaande jaren. De cijfers voor de andere doses laten een normale (niet significante) variatie zien.



Figuur 2. Meldgraad per dosis per 1000 gevaccineerde kinderen voor 2005-2009.

3.4 Ernst van gemelde verschijnselen en medische interventie

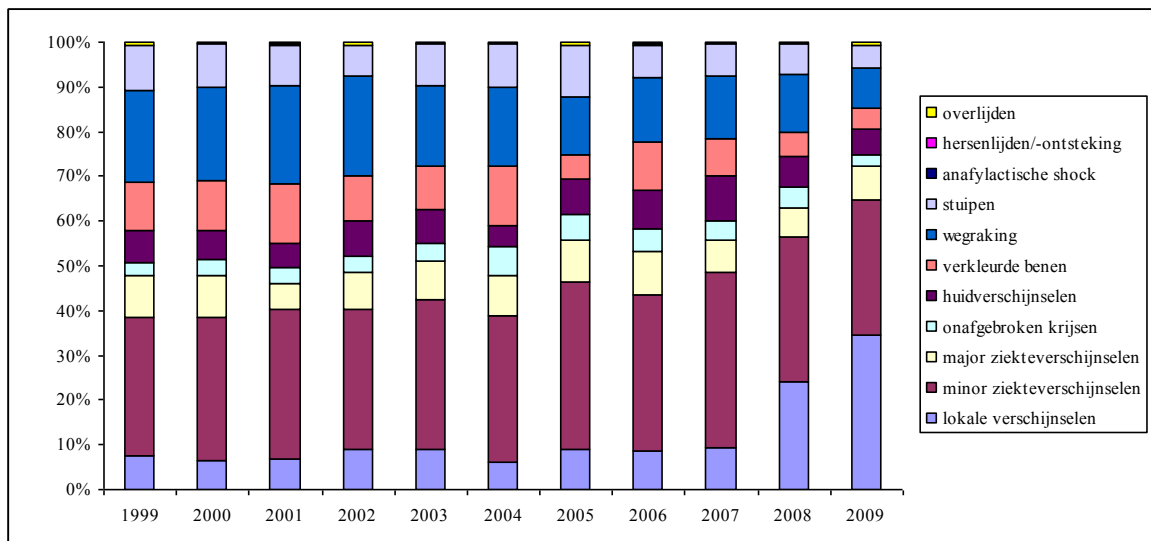
De ernst van postvaccinale verschijnselen is van oudsher onderverdeeld in *minor* en *major*. Voor meer informatie hierover zie paragraaf 2.2. Het aantal zogenaamde *major* verschijnselen was 642 van 1647 (39%), voor 1999-2004 en 2005-2008 varieerde dit van 52%-57% en van 44%-51%, respectievelijk. De impact van postvaccinale verschijnselen kan ook geïllustreerd worden door het niveau van medische hulp die is gegeven. Bij 13,7% (225) van de meldingen is er geen medische hulp gezocht of is dit niet bekend bij het RIVM (15%-18% voor 2004-2008). In 140 gevallen (9%, tegenover 12%-27% voor 2004-2008) gaven ouders paracetamol zetpillen, diazepam rectaal of andere thuismedicatie. Zoals figuur 3 laat zien, zochten ouders in 77% van de gevallen contact met de huisarts, belden een ambulance of bezochten het ziekenhuis. Voor de vijf voorgaande jaren varieerde dit percentage tussen de 57% en 70%. In 8% van de gevallen werden kinderen opgenomen in het ziekenhuis (spreiding 8%-11% voor 2004-2008).



Figuur 3. Hoogste niveau van medische interventie voor de jaren 1999-2009

3.5 Rubrieken van postvaccinale verschijnselen en oorzakelijk verband

Na volledige beoordeling van het gemelde postvaccinale verschijnsel kan dit worden ingedeeld in één van de ziekerubrieken, zie paragraaf 2.2. Het relatieve voorkomen van de verschillende rubrieken heeft een geringe verandering ondergaan sinds de introductie van het acellulaire DKTP-Hib vaccin in 2005. De rubriek ‘algemene ziekteverschijnselen’ (*minor* en *major*) blijft het grootst (zie figuur 4), met een relatieve frequentie van rond de 40%.



Figuur 4: Relatieve voorkomen van gerubriceerde postvaccinale verschijnselen 1999-2009

Zoals figuur 4 verder laat zien is er in 2008 en in 2009 een verdere, toename van het aantal meldingen van lokale verschijnselen te zien ten opzichte van voorgaande jaren. Tabel 2 geeft informatie over het

percentage meldingen per rubriek waarbij een oorzakelijk verband is vastgesteld. Meer gedetailleerde informatie hierover is ook te lezen in de rubriekspecifieke paragrafen 3.5.1 t/m 3.5.10.

Tabel 2. Causaliteit van gemelde bijwerkingen per ziekerubriek in 2009 (% bijwerking)

Ziekerubriek ↓	Causaliteit⇒	Zeker, waarschijnlijk, mogelijk	Onwaar- schijnlijk	Niet classificeer- baar	Totaal	(%*)
Lokale verschijnselen		571	-	-	571	(100)
Ziek algemeen	<i>minor</i>	344	151	3	498	(69)
	<i>major</i>	55	66	-	121	(45)
Onafgebroken kriesen (<i>persistent screaming</i>)		39	3	-	42	(93)
Huidverschijnselen		61	33	1	95	(65)
Verkleurde benen		72	4	-	76	(95)
Wegraking (collaps)		131	18	1	150	(88)
Stuip (convulsie)		49	33	1	83	(60)
Acute levensbedreigende Allergische shock (anafylactische shock)		-	-	-	-	-
Hersenslijden (encefalo- pathie, encefalitis)		-	2	-	2	(0)
Overlijden		-	9	-	9	(0)
Totaal 2009		1322	319	6	1647	(81)

* Percentage van de mogelijke bijwerkingen (causaliteit: zeker, waarschijnlijk, mogelijk), zonder de niet-classificeerbare meldingen.

3.5.1 Lokale verschijnselen

In 2009 werden er 571 overwegend lokale reacties gemeld (tabel 3), voornamelijk na de herhalings-DKTP op vierjarige leeftijd. De meerderheid van de gemelde lokale verschijnselen werd geclassificeerd als *minor*. 157 meldingen (27%) werden aangemerkt als *major* door omvang, intensiteit en duur van de klachten. Roodheid en zwelling waren de meest voorkomende aspecten in 535 meldingen (waaronder 150 met classificatie *major*). 15 meldingen betroffen atypische lokale reacties met lokale uitslag of verkleuring, mogelijke infectie, (de)pigmentatie, hematoom, bindweefselvorming, zwelling, jeuk of pijn en een atypisch tijdsinterval of combinatie van atypische symptomen. Bij vier kinderen was er een opvallende vermindering in gebruik van de arm met milde of geen lokale verschijnselen (vermijdingsgedrag). Zoals te verwachten zijn alle meldingen van lokale verschijnselen oorzakelijk gerelateerd bevonden aan de vaccinatie.

Tabel 3. Meldingen in rubriek lokale verschijnselen na vaccinatie in 2004-2009 met *major* verschijnselen en aantal bijwerkingen (AR) 2009

Verschijnsel	2009 (<i>major</i>)	AR*	2008 (<i>major</i>)	2007 (<i>major</i>)	2006 (<i>major</i>)	2005 (<i>major</i>)	2004 (<i>major</i>)
Roodheid en zwelling	535 (150)	535	286 (125)	65 (25)	78 (20)	55 (7)	60 (10)
Abces	7 (7)	7	6 (6)	5 (5)	6 (6)	13 (13)	14 (14)
Puistje	-	-	-	-	-	1 (0)	1 (0)
Atypische reactie	15 (0)	15	10 (0)	11 (0)	14 (2)	18 (0)	29 (0)
Bloeduitstorting	-	-	3 (0)	1 (0)	-	-	2 (0)
Onderhuids knobbeltje	10 (0)	10	7 (0)	5 (0)	1 (0)	4 (0)	6 (0)
Vermijdingsgedrag	4 (0)	4	1 (0)	3 (0)	3 (0)	2 (0)	17 (1)
Totaal (<i>major</i>)	571 (157)	571	313 (131)	93 (30)	102 (28)	93 (20)	129 (25)

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

3.5.2 Algemene ziekteverschijnselen

In deze rubriek vallen alle verschijnselen die niet in een andere rubriek onder te brengen zijn en worden daarna onderverdeeld in *major* en *minor*. Het totale aantal meldingen in 2009 binnen deze rubriek is 619. In 498 gevallen werd het algemene ziektebeeld als *minor* beschouwd. Hiervan betrof het in 59% van de gevallen de geplande DKTP-Hib vaccinaties (tegenover 2005-2008, 60-67%). In de laatste 4 jaar van de 'hele-cel' DKTP-Hib varieerde dit tussen de 75 en 81%. Koorts is het meest opmerkelijke verschijnsel in 258 meldingen. De koorts werd in 225 gevallen mogelijk door de vaccinatie veroorzaakt. 20% van de meldingen van koorts betrof verschijnselen na de herhalings-DKTP op vierjarige leeftijd. In 2008 en 2007 was dit 13%, respectievelijk 6%. Van alle *minor* beelden is er bij 69% een oorzakelijk verband met de vaccinatie (tabel 2). Voor de meest voorkomende verschijnselen zie tabel 4.

Tabel 4. Meldingen in rubriek *minor* ziekteverschijnselen na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Symptoom of diagnose	2009	AR*	2008	2007	2006	2005	2004
Koorts	258	225	159	128	135	120	212
Huilen	33	27	64	56	61	57	157
Bleekheid of blauw zien (cyanose)	10	10	19	11	16	20	83
Spierschokken (myoclonieën) en rillingen	15	11	5	14	9	7	46
Langer slapen/diep slapen/slaapproblemen	10	10	14	10	14	7	10
Vlekjesziekte/puntbloedinkjes (petechiën)	26	0	37	33	52	38	34
Vaccinitis	37	37	33	23	24	39	31
Luchtweg- en longafwijkingen	25	5	18	36	21	22	28
Maag- en/of darmaandoeningen	36	4	30	31	39	17	28
Afwijkingen aan het bewegingsapparaat	6	3	5	3	5	18	6
Gedragsproblemen/-ziekte	10	2	8	7	5	1	12
Anders	32	10	22	38	22	43	57
Totaal	498	344	414	390	403	389	704

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

Van *major* ziekteverschijnselen zijn er in totaal 121 meldingen binnengekomen, dit betekent een stijging ten opzichte van 2008. Dat was in 53 gevallen hoge koorts (≥ 40.5 °C), vergeleken met 36-123 in 2004-2008. In 79% van de gevallen was de koorts oorzakelijk gerelateerd met vaccinatie, zie tabel 5.

Tabel 5. Meldingen in rubriek *major* ziekteverschijnselen na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Symptoom of diagnose	2009	AR*	2008	2007	2006	2005	2004
Zeer hoge koorts (≥ 40.5 °C)	53	42	36	41	53	37	123
Rillingen / spierschokken met erg hoge koorts	1	0	-	-	2	1	5
Maag- en / of darmverschijnselen	4	1	3	1	4	2	7
Luchtweg verschijnselen, apneu, benauwdheid	13	1	8	6	11	7	6
Hersenvliesontsteking	3	0	3	7	4	5	3
Vaccinitis / vlekjesziekte, gepaard gaande met zeer hoge koorts	6	6	15	2	17	13	6
Infectieziekte	10	2	3	2	2	-	-
Gewrichtsontsteking / botontsteking / reuma /spierontsteking	6	2	5	2	1	4	4
Hartaandoening	3	0	-	-	2	1	1
Tekort aan bloedplaatjes (ITP)	1	1	2	4	1	7	15**
Coördinatiestoornis (Cerebellaire ataxie)	-	-	-	-	1	-	-
Endocriene aandoening (bijv. diabetes mellitus)	4	0	-	-	1	1	2
Kawasaki (postinfectieuze kinderziekte)	1	0	-	1	-	2	2
Neurologische aandoening (bijv. Guillain barré, auto-immuunziekte)	5	0	-	-	-	-	2
Ontsteking oogzenuw (neuritis optica) / degeneratie van gezichtszenuw (atrofie) / aantasting gezichtsvermogen	-	-	-	-	1	-	-
Darminstulping (invaginatie)	-	-	-	-	-	-	2
Aangezichtsverlamming (facialis parese)	-	-	-	-	-	2	-
Urineweg- en geslachtsaandoening / Henoch Schönlein	1	0	1	1	-	1	5
Acuut hemorrhagisch oedeem (AHOI, huidafwijking)	-	-	-	1	-	-	-
Ontwikkelingsstoornis / autisme / pervasieve-gedragsaandoening	4	0	3	3	2	7	5
Ontsteking halslymfklier / abces / ontsteking onderhuids bindweefsel	-	-	1	-	3	1	-
Schijnbaar levensbedreigende gebeurtenis (ALTE)	2	0	2	-	-	-	2
Shaken baby syndrome	-	-	-	-	-	-	1
Anders	4	0	5	2	6	3	2
Totaal	121	55	87	73	111	97	194

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

** Verhoogd aantal meldingen in verband met vragenlijstonderzoek naar ITP

In de categorie *major* ziekteverschijnselen werd 45% (55) van de meldingen beoordeeld als bijwerking. Voor de eerste keer is het percentage meldingen dat als een toevallig samengaan van gebeurtenissen is beoordeeld hoger dan het percentage oorzakelijk gerelateerde meldingen. Door de jaren heen varieerde dit percentage enigszins.

3.5.3 Onafgebroken krijzen

In 2009 werden 42 kinderen met onafgebroken krijzen (*persistent screaming*) gemeld, voornamelijk na vaccinatie van de jongste zuigelingen. Er zijn geen meldingen gedaan van kinderen boven de leeftijd van één jaar. Bijkomende symptomen waren pijn en zwelling op de plaats van injectie, rusteloosheid, bleekheid, spierschokken en/of koorts. 12 ouders gaven een zetpil, 13 namen contact op met de huisarts en zes kinderen zijn gezien in het ziekenhuis. Het percentage meldingen dat oorzakelijk gerelateerd werd aan de vaccinatie is over het algemeen hoog en benadert de 100% voor 2009. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren (2004-2008 91-98%).

3.5.4 Huidverschijnselen

In 2009 waren er 95 meldingen die uitsluitend huidverschijnselen betroffen; hiervan zijn twee meldingen als *major* geclassificeerd. In de periode van 2004-2008 varieerden de aantallen meldingen in deze categorie van 82 tot 101. Zoals tabel 6 ook laat zien zijn roodheid, eczeem (toename) en netelroos de meest gemelde verschijnselen (83%). Er is zes keer melding gedaan van oedeem/zwelling. Ook is er twee keer melding gedaan van huiduitslag met puntbloedinkjes op bovenlichaam en/of gezicht. 65% (61) van de meldingen werd beschouwd als bijwerking (2004-2008, 50-65%).

Tabel 6. Meldingen van huidverschijnselen na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Diagnose	2009	AR*	2008	2007	2006	2005	2004
Oedeem/zwelling	6	5	9	11	5	10	10
Roodheid/uitslag	46	26	48	55	52	46	60
Netelroos	10	4	16	9	18	7	8
Eczeem (toename)	23	19	7	13	16	16	13
(punt) Bloedingen	2	2	1	4	3	2	5
Anders	8	5	7	9	3	1	10
Totaal	95	61	88	101	97	82	106

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

3.5.5 Verkleurde benen

Vanaf 1995 is ‘verkleurde benen’ tot een aparte rubriek gemaakt en onderverdeeld in blauwe, rode of paarse benen met een egale of vlekkerige verkleuring, met of zonder puntbloedinkjes. Puntbloedinkjes op de benen zonder een waarneembare verkleuring behoort ook tot deze rubriek, hetzelfde geldt voor gezwollen ledematen. In 2009 zijn er 76 meldingen gedaan van verkleurde benen, meestal volgend op de eerste of tweede dosis van de DKTP-Hib en Pneu.

Tabel 7. Meldingen van verkleurde benen na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Diagnose	2009	AR*	2008	2007	2006	2005	2004
Blauwe benen	10	10	6	6	12	5	36
Rode benen	38	35	35	49	60	26	130
Paarse benen	17	16	15	12	30	8	69
Puntbloedinkjes	9	9	14	11	19	15	40
Gezwellen benen	2	2	-	1	3	3	4
Totaal	76	72	70	79	124	57	279

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

Er is bij 95% (72 van de 76 meldingen) een oorzakelijk verband geconstateerd. Dit was in voorgaande jaren eveneens $\geq 94\%$.

3.5.6 Wegraking

In deze rubriek zijn collaps (*hypotonic-hyporesponsive episode, HHE*), flauwvallen en *breath holding spells* (achter de adem- of weghuilen) opgenomen (tabel 8). In 2009 zijn er 89 gevallen van collaps gemeld. Dit is gelijk aan 2007 en 2008, een verhoging ten opzichte van 2005 en 2006 maar een sterke teruggang vergeleken met 2004 en eerder. In 63% van de gevallen trad collaps op na vaccinatie met de eerste DKTP-Hib en Pneu. Voor 2005-2008 varieerde dit tussen 37% en 75%. De aantallen namen af met dosis en leeftijd, zoals in 2001-2004.

Breath holding spells werden 18 keer gemeld. Bij dit verschijnsel stoppen kinderen na hevig huilen of andere prikkels plotseling met ademen bij uitademing en worden blauw. Hierbij treedt een korte periode van verminderd reageren op. Bij oudere kinderen is flauwvallen 43 keer gemeld. Dit aantal varieerde in de voorgaande vijf jaar.

Tabel 8. Meldingen in rubriek wegrakingen na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Diagnose	2009	AR*	2008	2007	2006	2005	2004
Collaps	89	73	95	96	76	75	318
<i>Breath holding spell</i>	18	16	9	14	11	6	23
Flauwvallen	43	42	61	31	82	52	37
Totaal	150	131	165	141	169	133	378

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

In deze rubriek was het percentage oorzakelijk gerelateerde verschijnselen in 2009 88% (84-95%, 2004-2008).

3.5.7 Stuipe

Deze rubriek omvat stuipe (convulsies) met en zonder koorts en epileptische aanvallen. In de subcategorie van ‘atypische aanvallen’ worden aanvallen bedoeld waarbij geen definitieve diagnose kon worden gesteld, maar stuipe bovendien ook niet konden worden uitgesloten. Stuipe met koorts zijn het meest gemeld (39 van de 45) en komen het meeste voor na de vierde DKTP-Hib en Pneu (7) en BMR1/MenC (28) vaccinaties. Verder zijn er zes gevallen van stuipe zonder koorts gemeld en zes kinderen die epilepsie bleken te hebben. Bij geen van deze laatste kinderen is (koorts als gevolg van) vaccinatie beschouwd als uitlokkende prikkel.

In 2009 zijn atypische aanvallen 32 keer gemeld, dit is iets vaker dan de twee voorgaande jaren, maar minder vaak voorkomend dan 2004-2005. Van deze atypische aanvallen werden er 17 vergezeld door koorts. Zie tabel 9.

Tabel 9. Meldingen in rubriek stuipe na vaccinatie in 2004-2009 met aantal bijwerkingen (AR) 2009

Diagnose	2009	AR *	2008	2007	2006	2005	2004
Stuipe met koorts	39	27	56	42	57	65	90
Stuipe zonder koorts	6	4	4	3	6	6	8
Epilepsie	6	0	4	6	3	4	9
Atypische aanval	32	18	24	18	19	43	104
Totaal	83	49	88	69	85	118	211

* Aantal bijwerkingen (*adverse reactions*)

Een oorzakelijk verband werd vastgesteld bij 69% van de stuipe met koorts (over 2004-2008 74%-85%). Voor atypische aanvallen lag dit percentage op 56%, variërend tussen 53% en 74% in de laatste zes jaar.

3.5.8 Hersenlijden

De twee meldingen in de rubriek hersenlijden (encefalopathie en encefalitis) 2009 werden beschouwd als toevallige gebeurtenissen en niet veroorzaakt door vaccinatie, zie tabel 10.

Tabel 10. Melding in rubriek hersenlijden na vaccinatie in 2009

Kind	Sekse	Leeftijd ^a	Vaccinaties	Interval	Symptomen/diagnose	Oorzakelijk verband
A	v	4 jaar	DKTP-Hib	6 weken	braken, slaperig, aanval zonder koorts, virale encefalitis	geen
B	m	16 mnd	BMR + MenC en Griep	1 dag en 11 dagen	braken, diarree, sufheid, neurologische uitvalsverschijnselen, acute hemorragische encefalomyelitis met onbekende oorzaak	geen

^a leeftijd tijdens vaccinatie

3.5.9 Allergische shock

In 2009 is er geen melding binnengekomen van allergische shock (anafylactische shock). In feite hebben we sinds de invoering van het systeem van spontane veiligheidsbewaking nog nooit een melding van anafylactische shock gehad met een oorzakelijk verband en passend tijdsinterval met de vaccinatie.

3.5.10 Overlijden

In 2009 zijn er negen kinderen gemeld die zijn overleden na vaccinatie (tabel 12). De meldingen betroffen vier jongens en vijf meisjes. Autopsie is bij zes kinderen uitgevoerd. Zonder een volledig postmortaal onderzoek is het vaak onmogelijk een definitieve diagnose te stellen. In alle negen de gevallen is het overlijden beoordeeld als niet veroorzaakt of bespoedigd door vaccinatie. In drie gevallen die kort achter elkaar gemeld zijn, is een identieke partij Pneu7 gebruikt. Het gebruik van deze partij is op dat moment, voordat de *European Medicines Agency* (EMA) van de gevallen op de hoogte was, opgeschort door de fabrikant totdat aanvullende informatie beschikbaar was. Uit deze aanvullende informatie bleken geen partij- of vaccingerelateerde problemen en de fabrikant hief de opschorting op..

Tabel 12. Meldingen in rubriek overlijden na vaccinatie in 2009

Kind	Sekse	Leeftijd ^a	Vaccins	Tijdsinterval		Symptomen/Diagnose	Oorzakelijk verband	Autopsie
				Ziek	Overlijden			
A	m	8 jaar	DTP 6 +BMR-2	2 d	3.5d	koorts, slaperig, kortademig, necrotiserende longontsteking en bloedvergiftiging veroorzaakt door groep A hemolytische streptokok en stafylokok na Influenza B infectie.	geen	ja
B	v	2 mnd	DKTP-Hib-HepB 1 + Pneu7 1	< 24 h	< 24h	wiegendood	geen	ja
C	m	1 jaar	DKTP-Hib-HepB 4 + Pneu7 4	1d	3d	waterhoofd agv aangeboren afwijking met goed functionerende drain, chirurgisch verholpen aangeboren hartafwijking, geen eetlust, braken, geen koorts, infectie van bovenste luchtwegen, wiegendood.	geen	nee
D	v	11 mnd	DKTP-Hib-HepB 1 + Pneu7 1	25h	25h	aangeboren stofwisselingsziekte, geen koorts, onbekende doodsoorzaak,	geen	nee

						mogelijke disbalans in neurotransmitters.		
E	m	6 mnd	DKTP- Hib 3 + Pneu7 3	1.5h	3d	premaatur, hersenlijden (encefalopathie) na bijna-wiegendood.	geen	ja
F	v	4 mnd	DKTP- Hib- HepB 3 + Pneu7 3	0d	11d	slaperigheid, braken, gevolgd door een symptoomvrij interval, onbekende doodsoorzaak.	geen	ja
G	v	3 mnd	DKTP- Hib- HepB 2 + Pneu7 2	1.5d	1.5d	mogelijk Syndroom van Turner, wiegendood.	geen	ja
H	v	5 mnd	DKTP- Hib 3 + Pneu7 3	10d	10d	wiegendood	geen	ja
I	m	3 mnd	DKTP- Hib- HepB 2 + Pneu7 2	4d	4d	wiegendood	geen	ja

^a Leeftijd tijdens vaccinatie

4 Discussie

Het succes van het vaccinatieprogramma en het onder controle zijn van de doelziekten vergroot het belang dat gehecht wordt aan mogelijke bijwerkingen. Dit stelt daarmee hoge eisen aan het systeem van veiligheidsbewaking. Het louter en alleen registreren en rapport uitbrengen van mogelijke bijwerkingen is onvoldoende om het vertrouwen in de veiligheid van het programma hoog te houden. Toegenomen bewustzijn van publiek en beroepsbeoefenaren in de (jeugd)gezondheidszorg op het gebied van de veiligheid van vaccins kan nadelige effecten hebben op de bereidheid om deel te nemen aan het programma. Dit beïnvloedt mogelijk het aantal en soort gemelde postvaccinale verschijnselen bij het spontane meldsysteem.

In deze discussie zal worden ingegaan op kenmerken van het huidige systeem van spontane veiligheidsbewaking met zijn sterke en minder sterke punten. Verder is er aandacht voor de verandering in aantallen en verschillende aspecten van de gemelde postvaccinale verschijnselen in 2009. In 2009 zijn er geen veranderingen doorgevoerd in het programma. Naast het normale RVP is er in 2009 een inhaalcampagne voor de Humaan Papilloma Virus (HPV) vaccinatie georganiseerd voor alle meisjes in de leeftijd van 13 tot 16 jaar. In 2010 wordt de vaccinatie tegen HPV van 12-jarige meisjes opgenomen in het RVP. Verder heeft er vaccinatie plaatsgevonden tegen nieuwe Influenza A (H1N1), deze is echter niet opgenomen in het RVP. Over de veiligheid van deze campagnes wordt elders gerapporteerd. Meldingen van het afgelopen jaar zijn zorgvuldig geanalyseerd op onverwachte, onbekende, nieuwe heftige mogelijke bijwerkingen en veranderingen in trends en ernst.

4.1 Discussie over de meldingen van 2009

4.1.1 Aantal meldingen, vaccins en dosis

Sinds 2005 varieert het aantal meldingen op een lager niveau vergeleken met de periode met het zogenaamde 'hele-cel' DKTP-Hib vaccin. In 2008 is het aantal meldingen desondanks met 30% gestegen ten opzichte van 2007 en in 2009 met 28% ten opzichte van 2008. Vooral na de DKTP vaccinatie op vierjarige leeftijd zijn de meldingen aanzienlijk gestegen. Dit is mogelijk te wijten aan de introductie van het 'acellulaire' DKTP-Hib vaccin vanaf januari 2005. Kinderen die vanaf september 2004 geboren zijn, bereikten de leeftijd van vier jaar gedurende de tweede helft van 2008. Op dat moment ontvingen zij een 'acellulaire' herhalings-DKTP. In de literatuur is beschreven dat er een verhoogde kans is op lokale reacties volgend op een herhalingsdosis van 'acellulair' kinkhoest bevattende vaccins. Deze kans is het grootst voor kinderen die als baby volledig zijn gevaccineerd met 'acellulaire' kinkhoest vaccins. Voor kinderen die vanaf oktober 2008 4 jaar zijn geworden, is dit het geval.

In 2009 werd vaker dan in voorgaande jaren geen controle en aanvulling van de meldgegevens uitgevoerd. Dit werd veroorzaakt door een verhoogde werkdruk als gevolg van de HPV-inhaalcampagne en de vaccinatie tegen nieuwe Influenza A (H1N1). Deze beperktere aanvulling was het opvallendste in de rubrieken 'lokale verschijnselen' en 'minor algemene ziekteverschijnselen'. Voor alle meldingen na de herhalings-DKTP op vierjarige leeftijd is een vragenlijst naar de ouders gestuurd in plaats van een telefonische *follow up*. Wellicht dat een lage respons op deze vragenlijst de beperktere aanvulling van meldingsgegevens kan verklaren. Bovendien waren bij 43% van alle meldingen met slechts één informatiebron de ouders de melder en na een ooggetuigenverslag van de ouders is verder onderzoek alleen nodig als er medische hulp is gezocht. Dit komt zelden voor bij lokale verschijnselen.

4.1.2 Ernst en oorzakelijk verband

Sinds 2005 is het absolute aantal evenals het relatieve aandeel van *major* postvaccinale verschijnselen lager in vergelijking met de periode van ‘hele-cel’ DKTP-Hib. Dit past ook bij het betere veiligheidsprofiel van de ‘acellulaire’ variant. In 2009 was het aantal *minor* postvaccinale verschijnselen hoger dan de voorgaande vier jaren. Voorts is het percentage *minor* verschijnselen met beoordeeld oorzakelijk verband toegenomen. Beide veranderingen zijn mogelijk te wijten aan het toegenomen aantal meldingen na de herhalings-DKTP op vierjarige leeftijd. Deze meldingen betroffen voornamelijk lokale verschijnselen en koorts, beide erkende bijwerkingen van immunisatie. De meeste van die meldingen zijn beoordeeld als *minor* postvaccinale verschijnselen.

In 2009 ligt het niveau van medische interventie hoger dan de vijf voorgaande jaren. Deze verhoging is het meest opvallend bij de raadpleging van beroepsbeoefenaren in de jeugdgezondheidszorg. Doordat er na de herhalings-DKTP op vierjarige leeftijd geen consult meer plaatsvindt op het consultatiebureau vindt een *follow-up* van mogelijke postvaccinale verschijnselen niet automatisch plaats. In september 2008 zijn beroepsbeoefenaren in de jeugdgezondheidszorg geïnformeerd over het verhoogde aantal meldingen van lokale reacties. Mogelijk heeft dit geleid tot een verhoogd bewustzijn en werd de ouders geadviseerd deze postvaccinale verschijnselen te melden bij het consultatiebureau of het RIVM.

De klankbordgroep herbeoordeelde de bijzondere en/of ernstige meldingen op diagnoses en beoordeling van het oorzakelijke verband. In alle voorgelegde gevallen was er overeenstemming met de beoordeling van het RIVM.

4.1.3 Specifieke rubrieken van bijwerkingen

De stijging van de cijfers kan bijna in zijn geheel toegeschreven worden aan de stijging van het aantal lokale verschijnselen en koorts na herhalingsvaccinatie met DKTP op vierjarige leeftijd. Wat betreft lokale verschijnselen is niet alleen het absolute aantal meldingen maar ook de meldgraad significant gestegen. Verder is het aandeel van *major* verschijnselen in deze rubriek met 27% gestegen, vergeleken met 22-42% in 2005-2008. Begin 2011 komen de resultaten van een vragenlijstonderzoek naar veel voorkomende verschijnselen kort na de kleuter-vaccinatie beschikbaar. Dan zal een meer nauwkeurige schatting van het vóórkomen van deze lokale verschijnselen beschikbaar zijn. De pathogenese van deze lokale verschijnselen is ingewikkeld en nog niet goed te verklaren. Mogelijk spelen immuuncomplexen met een vertraagd type overgevoeligheid een rol. Er zijn geen signalen van systemische betrokkenheid.

Bij de overige diagnoses en rubrieken zijn geen duidelijke veranderingen te zien ten opzichte van het voorgaande jaar 2008.

4.2 Veiligheidsbewaking; algemene discussie en conclusie

Veiligheidsbewaking van het vaccinatieprogramma lijkt van toenemend belang te zijn. Het Nederlandse systeem heeft verschillende sterke punten. Alle toegediende vaccins worden op individueel niveau vastgelegd zodat precieze noemers bekend zijn. Het RVP is ingebed in de reguliere jeugdgezondheidszorg. Goede professionele standaarden bevatten onder andere de vraag naar mogelijke postvaccinale verschijnselen bij het volgende bezoek en voor de toediening van de volgende dosis. De centrale informatie en consultatie dienst van het RIVM voor beroepsbeoefenaren in de (jeugd)gezondheidszorg is een belangrijk en efficiënt hulpmiddel voor het melden van postvaccinale verschijnselen. Aanvullende actieve onderzoeken moeten het spontane meldsysteem ondersteunen. Zo kunnen nieuwe signalen en hypothesen worden getoetst.

Met de mogelijke opname van nieuwe vaccins in het programma bij verschillende leeftijdsgroepen is er een groeiende behoefte aan de bewaking van mogelijke bijwerkingen, in het bijzonder kennis over

auto-immuunziekten. De achtergrondincidentie is een essentieel gedeelte van een dergelijk systeem van veiligheidsbewaking. Op deze manier kan een eventuele toename in mogelijk oorzakelijk gerelateerde auto-immuunziekten worden ontdekt na introductie van een nieuw vaccin. Het aspect van veiligheid moet altijd meegenomen worden in de discussie over de opname van nieuwe vaccins in het RVP. De opname moet op een zodanige manier worden georganiseerd dat die een controle van de veiligheid toelaat op de korte en lange termijn en op vaak voorkomende, maar ook zeldzame en ernstige mogelijke bijwerkingen.

Door het gebruik van gestandaardiseerde casusdefinities, bekende (en ruime) meldcriteria, een hoge meldgraad, een beperkte onderrapportage van ernstige postvaccinale verschijnselen en de beschikbaarheid van gemeenschappelijke kenmerken is trendanalyse mogelijk. Desondanks belemmert het frequent veranderen van de vaccinmerken binnen het RVP een goede vergelijking over de jaren. Bij introductie van nieuwe vaccins in het programma is er minder mogelijkheid tot het goed kunnen controleren van de invloed op de algehele veiligheid. De kracht van het huidige spontane systeem van veiligheidsbewaking weegt echter zwaarder dan de inherente zwakheden.

Tot slot moet het totaal van 1647 meldingen in relatie worden gezien met het totaal van 1,4 miljoen vaccinaties met bijna zeven miljoen componenten die zijn toegediend. Dit rapport laat zien dat het vaccinatieprogramma veilig is en dat de potentiële bijwerkingen minder zwaar wegen dan de duidelijke positieve effecten op preventie van ziekten en hun complicaties.

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720BA Bilthoven
www.rivm.nl