

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN

Rapport nr. 100012 001

**Postvaccinale gebeurtenissen
na toediening van RIVM-vaccins
in het Rijksvaccinatieprogramma**

Deel 1. meldingen in 1994

P.E. Vermeer-de Bondt, J. Labadie, H.C. Rümke

januari 1997

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor de
Gezondheidszorg in het kader van project nr. 100012, deelproject nr. 222600
This investigation has been performed in order and for the account of the Inspectorate of
Health Care within the framework of project 100012, subproject 222600
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven,
telefoon: 030 - 274 91 11, fax: 030 - 274 29 71

VERZENDLIJST

1	Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg
2	Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
3	Hoofdinspectie voor de preventieve en curatieve gezondheidszorg, afdeling Infectieziekten
4	Voorzitter Gezondheidsraad
5-6	Gezondheidsraadcommissie 469
7-22	Medische Adviseurs Entadministraties
23	Directie RIVM
24	Dr. M.M. Krasselt
25	Hoofd LVO
26-30	Labhoofden sector I
31-36	KRZ
37	SVM
38-39	Dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck
40-60	LVO
61-63	Auteurs
64	Hoofd Voorlichting en Public Relations
65	Bibliotheek RIVM
66	Bureau Rapportenregistratie
67-90	Bureau Rapportenbeheer

INHOUDSOPGAVE

Verzendlijst	2
Inhoudsopgave	3
Afkortingen	5
Summary	6
Samenvatting	7
1. Inleiding	9
2. Postregistratie onderzoek	10
3. Rijksvaccinatieprogramma	11
4. Materiaal	12
4.1 Postvaccinale gebeurtenissen	12
4.2 Meldingen	13
5. Methoden	15
5.1 Analyse	15
5.2 Aanvullende gegevens	15
5.3 Werkdiagnoses	15
5.4 Causaliteitsbeoordeling	16
5.5 Rubricering	17
5.6 Verslaglegging	19
5.7 Gezondheidsraadbeoordelingen	19
6. Resultaten	20
6.1 Aantal meldingen	20
6.2 Melders	20
6.3 Landelijke spreiding	21
6.4 Vaccinaties	23
6.5 Vorm van afhandeling	25
6.6 Causale relatie	26
6.7 Geslachtsverdeling	27
6.8 Rubricering van postvaccinale gebeurtenissen	27
6.8.1 Lokale verschijnselen	27
6.8.2 Algemene ziekteverschijnselen	28
6.8.3 Algemene huidverschijnselen	31
6.8.4 Collaps	32
6.8.5 Aanhoudend krijsen	33
6.8.6 Convulsies	33
6.8.7 Encefalitis/encefalopathie	35
6.8.8 Anafylactische shock	35
6.8.9 Sterfgevallen	36
7. Beschouwing	37
7.1 Toename aantal meldingen	37
7.2 Telefonische versus schriftelijke meldingen	38

7.3 Onderrapportage	39
7.3.1 Melders	39
7.3.2 Landelijke spreiding	40
7.3.3 Ziektebeelden	40
7.4 Leeftijdsverdeling en geslachtsverdeling	41
7.5 Diagnose	41
7.6 Aanvullende gegevens	42
7.7 Causaliteitsbeoordeling	42
7.8 Specifieke ziektebeelden	43
7.8.1 Collapsreacties	44
7.8.2 Blauwbeen en roodbeen	44
7.8.3 Meningitis, meningisme en bolle fontanel	45
7.8.4 Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP)	46
7.8.5 Diabetes Mellitus (DM)	46
7.8.6 Abces	46
7.8.7 Sterfgevallen	46
7.9 Preventie van bijwerkingen	47
7.10 Toekomst	48
8. Conclusies	50
Literatuur	52
Bijlage A: Rijksvaccinatieprogramma 1994	54
Bijlage B: Bijsluitertekst Vaccins	56

AFKORTINGEN

AEFI	Adverse Events Following Immunisation
ALTE	Apparent Life Threatening Event
BCG	Bacille Calmette Guérin
BMR	Bof Mazelen Rode hond vaccin
CB	Consultatiebureau
CIE	Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
DCBG	Directie College ter Beoordeling Geneesmiddelen
DKTP	Difterie Kinkhoest Tetanus Polio vaccin
DM	Diabetes Mellitus
DTP	Difterie Tetanus Polio vaccin
GGD	Gemeentelijke Gezondheids Dienst
GR	Gezondheidsraad
HBIg	Hepatitis B Immunoglobine
Hib	Haemophilus influenzae type b vaccin
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IPV	Geïnactiveerd Polio Vaccin
ITP	Idiopathische/Immunologische Thrombocytopenische Purpura
KO	Afdeling Klinisch Onderzoek LVO
LVO	Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins
MAE	Medische Adviseur Entadministratie
NSCK	Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde
PEA	Provinciale Entadministraties
PMS	Post Marketing Surveillance
RBM	Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis
RIVM	Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
SIG	Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg
TBC	Tuberculose
WHO	Wereld gezondheidsorganisatie

SUMMARY

Adverse events following immunisation (AEFI) in the Dutch National Vaccination Programme (RVP) have been monitored by RIVM since 1962. From 1984 onwards evaluation is done in collaboration with the National Health Council (GR). The surveillance system is based on spontaneous reporting by health care workers, mostly of child health clinics. Reports are received by telephone in most instances, through the operating vaccine information and advisory service. Further data are obtained if necessary from parents, general practitioners, pediatricians etc. After supplementation and verification of data a (working) diagnosis is made and causality assessed. After evaluation of the event the result is communicated back to the initial reporter by telephone in two thirds of cases. In about one third, usually the more serious and complicated events, a written report including case history, diagnosis, causal relation and advice is sent to all medical professionals involved.

A committee of the GR reassesses the latter cases and presents an annual report to the Minister of Health. By design it only refers to the written assessments by RIVM. There is no direct relation with the year of occurrence or of notification to RIVM, since there is a considerable and variable time lag. Even if the milder and more common events were to be assessed by the GR, this reporting method does not allow a comparison of different vaccines, years or schemes. Thus only the evaluation by RIVM of all notifications within a given year allows analysis of patterns of reporting with vaccines and vaccine lots and detection of trends in specific adverse events. In 1994, on a total of approximately 2 million vaccinations 712 AEFI were submitted, concerning 700 children. Of these 2% (16) were not classifiable because of missing information. In 85% (590) of classifiable events a possible causal relation with vaccination was established and in 15% (106) the events were judged to be coincidental. Minor general or local symptoms were registered in 390 AEFI of which 316 (83%) were considered to be possible adverse reactions. More severe symptoms were recorded in 322 AEFI with possible causal association in 274 (87%) cases. The five deaths were judged to have no causal relation with vaccination. Collapse, including incomplete and atypical episodes, was reported in 134 cases, 2 of which without causal relation. Of 50 reported febrile convulsions 7 were considered to be coincidental and one not classifiable. The afebrile convulsions (5) were classified as possible adverse reactions. In 3 children with epilepsy there was no causal relation with vaccination. In 16 paroxysmal events no conclusive diagnosis could be made. They were categorised under convulsive disorders as atypical bouts or incidents. Two were considered coincidental and 4 not classifiable. All cases of persistent screaming (37) were classified as possible adverse reactions. Fever $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ or prolonged fever was the main symptom in 28 cases, 2 of which without causal relation. Of 33 cases with other major symptoms, ITP (2) and coxitis fugax (1) were considered possible side effects of MMR, as were plexus neuritis (2), bulging fontanelle (1) and meningismus (3) of DPTP/Hib; 21 events had no causal relation with vaccination and one was unclassifiable. Major local symptoms, 3 of which abscesses, occurred in 11 cases. Compared with 1993 there was a rise in reported AEFI. Thorough evaluation revealed no increase in true side effects since the implementation of Hib vaccination in the Netherlands. The increase in reported adverse events appears to be a decrease in underreporting.

SAMENVATTING

Vermoede bijwerkingen van vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) worden in Nederland centraal geregistreerd door het RIVM sinds 1962. De bewaking van de veiligheid van het RVP, vanaf 1984 in nauwe samenwerking met de Gezondheidsraad (GR), is gebaseerd op een passief systeem, dat steunt op vrijwillige spontane meldingen. De gegevens worden na eventuele aanvulling door artsen van het RIVM geverifieerd en beoordeeld op diagnose en causaal verband met de vaccinatie. De conclusie wordt in tweederde van de gevallen telefonisch teruggerapporteerd aan de melder. Schriftelijk verslag wordt over het algemeen alleen gemaakt van de ernstigere of complexere vermoede bijwerkingen. Dit wordt voorzien van commentaar en advies, ook gezonden aan andere medisch bij de enteling betrokkenen. Medisch adviseurs van de entadministratie krijgen voor het eigen werkgebied geanonimiseerde verslagen. De GR herbeoordeelt deze geanonimiseerde verslagen en brengt over de bevindingen jaarlijks advies uit aan de Minister. Als gevolg van deze opzet heeft deze rapportage alleen betrekking op de schriftelijk geanalyseerde meldingen. Ook als de mildere en minder problematische vermoede bijwerkingen wel zouden worden herbeoordeeld door de GR is geen directe relatie met het jaar van melding of van vaccinatie te leggen omdat er een aanzienlijke en variabele termijn zit tussen melding en herbeoordeling. Omdat behoefte bestaat aan een completer beeld van de binnengekomen meldingen is besloten alle meldingen van vermoede bijwerkingen per kalenderjaar te rapporteren. Trends in aard en aantal worden zo sneller zichtbaar en vergelijkingen tussen verschillende jaren, vaccins en eventueel vaccinatieschema's zijn daarmee mogelijk. Dit is het eerste jaaroverzicht dat is opgesteld. In 1994 zijn over een totaal van circa 2 miljoen vaccinaties 712 postvaccinale gebeurtenissen gemeld; bij 12 kinderen was het een meervoudige melding met vermoede bijwerkingen na twee verschillende vaccinaties. Wegens gebrek aan gegevens was in 2% (16) van de gevallen geen beoordeling op causaliteit mogelijk. Van de wel beoordeelbare meldingen werd in 85% (590) een mogelijk causaal verband met de vaccinaties vastgesteld; deze gelden daarmee als bijwerking. De overige 106 (15%) postvaccinale gebeurtenissen waren coïncidenteel. Milde algemene of lokale verschijnselen werden vastgesteld bij 390 (55%) meldingen met bij 316 (83%) een mogelijk causaal verband met de vaccinatie. Bij de 322 meldingen met ernstiger verschijnselen, was er bij 274 (87%) een mogelijk causale relatie. Bij geen van de 5 gemelde sterfgevallen was er een causale relatie met de vaccinatie. Er zijn 11 heftige lokale reacties gemeld, waaronder drie maal een abces. Collaps, al of niet volledig, werd 134 keer gemeld; hiervan waren er 2 coïncidenteel. Van de gemelde convulsies waren er 50 febriel, waarvan 7 coïncidenteel en 1 niet te beoordelen. Afebrile convulsies traden op bij 5 kinderen, vanwege het interval mogelijk uitgelokt door de vaccinatie. Bij de kinderen met epilepsie (3) was er geen causale samenhang met de vaccinatie. Atypische verlopende aanvallen en andere incidenten werden 16 keer gemeld; hiervan waren er 4 niet te beoordelen en 2 coïncidenteel. De 37 meldingen van aanhoudend krijzen zijn alle als (mogelijke) bijwerking (van DKTP/Hib) beoordeeld. Onder de 61 ziek-major meldingen met ernstiger algemene verschijnselen, waren er 25 met $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ koorts en 3 met koorts langer dan 72 uur; 2 maal coïncidenteel. Van de overige 33

ziek-major beelden werden ITP (2) en coxitis fugax (1) als mogelijke bijwerking (na BMR) beoordeeld; ook plexus neuritis (2), bolle fontanel (1) en meningisme (3) werden als mogelijke bijwerking beoordeeld (na DKTP/Hib). Als coïncidenteel werden 21 van de ziek-major beelden beoordeeld en in 1 geval waren de gegevens ontoereikend.

De toename van het aantal meldingen die al in 1993 zichtbaar werd lijkt te berusten op een afname van onderrapportage en niet op een werkelijke stijging in het aantal bijwerkingen.

1. INLEIDING

Opsporing, registratie en beoordeling van vermoede bijwerkingen is een belangrijk aspect van het postregistratieonderzoek van geneesmiddelen. Voor de vaccins van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is sinds 1962 daartoe een surveillance systeem operationeel, dat gebaseerd is op vrijwillige melding van vermoede bijwerkingen aan het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit systeem betreft zowel de door het RIVM geproduceerde als de andere in het RVP toegepaste vaccins.

Het RIVM doet deze bewaking van de veiligheid van het RVP sinds 1984 in nauwe samenwerking met de Gezondheidsraad (GR) die over de door haar beoordeelde gevallen jaarlijks rapporteert.

Om zicht te krijgen op het totaal aantal binnenkomende meldingen per kalenderjaar, is in 1993 voor het eerst een summier jaaroverzicht samengesteld door het RIVM. Tot dien werden alleen die meldingen genummerd die na analyse schriftelijk werden teruggerapporteerd aan de melder. De telefonisch teruggerapporteerde meldingen bleven buiten deze doorgenummerde archivering en daardoor ook buiten het (over)zicht. Omdat de archivering en nummering van de schriftelijke analyses bovendien gebeurde aan de hand van het entjaar van de betrokken vaccinatie en de archivering van de telefonisch afgehandelde meldingen per kalenderjaar (van melding) was het niet mogelijk een goed totaalbeeld te krijgen.

Dergelijke jaaroverzichten zijn echter noodzakelijk om verschuivingen en trends te onderkennen, vergelijking mogelijk te maken tussen verschillende schema's en vaccins en inzicht te krijgen in de mate van onderrapportage. De uit deze overzichten verkregen gegevens kunnen aanleiding zijn tot het bijstellen van (contra)indicaties, voorzorgen, schemata en mogelijk ook leiden tot vaccinverbetering.

Dit rapport geeft een overzicht van alle meldingen van vermoede bijwerkingen van RVP vaccins in 1994, gerangschikt naar de ernst van de verschijnselen en de causale relatie met de vaccinatie. Daarnaast wordt het proces van verwerking van de meldingen beschreven met de beoordeling op diagnose en oorzakelijk verband.

2. POST REGISTRATIE ONDERZOEK

Post Marketing Surveillance (PMS) omvat alle activiteiten die ertoe leiden dat meer kennis wordt verkregen over de neveneffecten van geneesmiddelen dan mogelijk is met preregistratieonderzoek. Met name de aard en de frequentie van zeldzame bijwerkingen kan slechts worden vastgesteld indien het preparaat bij vele tienduizenden personen is toegediend. Bij de meeste vaccins gaat dit ook op voor de effectiviteit. Ook late (ongewenste) gevolgen worden pas door goede PMS zichtbaar.¹ PMS wordt ook wel farmaco-epidemiologie, farmacovigilance genoemd. Omdat PMS per definitie gebeurt na de eerste drie preregistratie fasen van klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt PMS ook wel met fase IV onderzoek aangeduid.

De betrokkenheid van het RIVM in de PMS van RVP vaccins is tweeledig; het instituut is naast producent en registratiehouder van (een deel van de) RVP vaccins ook onderzoeksinstituut voor de overheid. De bewaking van de veiligheid van het RVP wordt binnen Sector 1 van het RIVM uitgevoerd door de afdeling Klinisch Onderzoek van het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins (LVO). Naast deze surveillance wordt de effectiviteit van het Rijksvaccinatieprogramma bewaakt binnen Sector 2 door het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE).²

Eisen voor PMS zijn vastgelegd in Nederlandse en Europese wet- en regelgeving.^{3 4} Ook de Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) houdt centrale registratie bij van mogelijke bijwerkingen van vaccinaties tegen kinderziekten als onderdeel van het Global Drug Monitoring Program.⁵ De WHO geeft tevens belangrijke richtlijnen voor de integratie van de bijwerkingensurveillance in de landelijke entprogramma's.⁶

Goede bewaking van de veiligheid van de RVP vaccins met onderkenning van eventuele oorzaken en het voorkomen van bijwerkingen is essentieel voor het vertrouwen in het RVP. Niet alleen bijwerkingen maar ook ziekteverschijnselen zonder oorzakelijke relatie met de vaccinatie maar optredend na een vaccinatie kunnen de acceptatie van het vaccinatieprogramma aantasten. Dat is gebleken in Zweden, in het Verenigd Koninkrijk en in Japan in de zeventiger en tachtiger jaren.^{7 8 9} Onrust over vermeende neurologische bijwerkingen van de vaccinaties leidde tot sterke daling van de vaccinatiegraad, met binnen enkele jaren grote epidemieën van kinkhoest met tientallen doden en vele kinderen met complicaties en restverschijnselen. Toen dergelijke negatieve publiciteit ook in Nederland de acceptatie van het vaccinatieprogramma bedreigde heeft het RIVM gezocht naar een breder kader van de bewaking van de veiligheid van de vaccinaties. Dit heeft in 1984 geleid tot het instellen van een Gezondheidsraadcommissie die de Minister jaarlijks over de bijwerkingen van het RVP rapporteert, aan de hand van de door het RIVM aangeleverde gegevens.¹⁰

3. RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA

Sinds 1952 zijn kosteloze massavaccinaties voor kinderen door de overheid mogelijk gemaakt; in tegenstelling tot de al lang bestaande koepokinentingen was er van het begin af aan geen verplichting. Aanvankelijk werd geënt met difterie, tetanus en kinkhoest monovaccins, later met het gecombineerde DKT vaccin. Na de polio-epidemie van 1956 werd algemene vaccinatie tegen kinderverlamming ingevoerd, aanvankelijk met geïmporteerd vaccin. Er was daarbij tevens een intensieve inhaalcampagne met inenting van alle geboortecohorten van na de tweede wereldoorlog. In 1961 kon vrijwel aan de binnenlandse vraag worden voldaan met door het RIV geproduceerd geïnactiveerd polio-vaccin. Vanaf 1962 is het gecombineerde DKTP vaccin in gebruik met de in 1978 sterk verbeterde poliocomponent voor de inenting van jonge kinderen en het DTP vaccin voor revaccinatie bij oudere kinderen. In 1974 werd de vaccinatie van 11 jarige meisjes tegen rode hond landelijk ingevoerd en vanaf 1976 is de mazelen vaccinatie in het RVP opgenomen. In de voorliggende jaren werd steeds minder tegen pokken gevaccineerd maar de vaccinatie werd, nadat de inentingswet in 1975 niet meer van kracht was, in 1978 definitief verlaten.¹¹ In maart 1987 werd overgegaan tot vaccinatie tegen bof, mazelen en rode hond door toediening van het gecombineerde BMR vaccin in een twee doses schema aan alle kinderen. Medio 1993 is vaccinatie tegen (invasieve) infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) bacteriën aan het RVP toegevoegd voor kinderen geboren vanaf 1 april 1993. In tegenstelling tot de andere vaccins is hierbij geen inhaalactie gevoerd; er werd eveneens afgezien van een landelijke informatiecampagne om ouders te wijzen op het nut en de mogelijkheid de oudere kinderen tegen betaling te laten vaccineren. Het in 1994 geldende Rijksvaccinatieprogramma is opgenomen in schema I (bijlage A).

Schema I. Rijksvaccinatie programma 1994

3 maanden	DKTP1 + Hib1
4 maanden	DKTP2 + Hib2
5 maanden	DKTP3 + Hib3
11 maanden	DKTP4 + Hib4
14 maanden	BMR1
4 jaar	DTP5
9 jaar	DTP6 + BMR2

Het DKTP, DTP en BMR vaccin worden door het RIVM geproduceerd; het Hib(PRP-T) vaccin wordt uit Frankrijk geïmporteerd (zie bijlage B).

BCG vaccinatie valt in Nederland niet binnen het RVP. Het vaccin wordt alleen kosteloos verricht bij kinderen met een verhoogd expositierisico voor TBC bij verblijf in het buitenland, meestal in de tweede helft van het eerste levensjaar.¹²

Hepatitis B vaccinatie wordt alleen verricht bij kinderen die geboren zijn uit dragers van het hepatitis B virus.¹³ Deze vaccinaties worden, na toediening van HBIG meteen na de geboorte, op het consultatiebureau (CB) verricht op de leeftijden van 3, 4, 5 en 11 maanden; in Amsterdam is voor een ander schema en andere uitvoering gekozen.

4. MATERIAAL

4.1 Postvaccinale gebeurtenissen

Niet alles wat zich na een vaccinatie voordoet is ook het gevolg van die vaccinatie; het kan ook gaan om een toevallige samenloop van omstandigheden. Om die reden wordt gesproken over mogelijke of vermoede bijwerkingen of de neutrale term postvaccinale gebeurtenissen gebruikt. Deze ‘overkoepelende’ termen laten in het midden of er een causaal verband is tussen het verschijnsel en de voorafgaande vaccinatie. In dit rapport wordt daarvoor ook het begrip ‘melding’ gebruikt. Over het algemeen worden verschijnselen alleen als mogelijke postvaccinale gebeurtenis geregistreerd als ze zich voordoen binnen 28 dagen. Voor enkele ziektebeelden en vaccins worden langere intervallen geaccepteerd. Onderstaand worden enige begrippen gedefinieerd.

- Vaccin of entstof: immunobiologisch product bedoeld voor actieve immunisatie tegen een of meerdere ziekten.
- Vaccinatie of inenting: het totaal aan handelingen nodig voor het toedienen van vaccin.
- Postvaccinale gebeurtenis of AEFI (adverse event following immunisation): neutrale omschrijving van een ongewenst verschijnsel dat binnen zekere tijd na vaccinatie optreedt, zonder dat hiermee een causaal verband met de verrichte vaccinatie wordt verondersteld.
- Bijwerking of reactie: AEFI met verondersteld causaal verband (adverse reaction).

Postvaccinale gebeurtenissen zijn dus te onderscheiden in coïncidentiële verschijnselen en echte bijwerkingen. De bijwerkingen zijn nader onder te verdelen in vaccin(atie) intrinsieke reacties, vaccin(atie) gepotentiëerde gebeurtenissen en reacties als gevolg van toedieningsfouten (schema II).¹⁴

Schema II. Oorzaken postvaccinale verschijnselen

- a- vaccin/vaccinatie intrinsieke effecten
- b- vaccin/vaccinatie gepotentiëerde verschijnselen
- c- uitvoeringsfouten of programmatische fouten
- d- coïncidentele gebeurtenissen

- Vaccin-intrinsieke effecten (a) ontstaan door vaccinbestanddelen of de toediening ervan. Koorts, plaatselijke verschijnselen en huilgedrag zijn hiervan voorbeelden. Collapsreacties en persistent screaming eveneens. Nader onderzoek van deze laatste twee reacties geeft misschien aan bij welke kinderen of omstandigheden de kans hierop, mogelijk door onderliggende gevoeligheid, verhoogd is.
- Onder vaccin-gepotentiëerde gebeurtenissen (b) worden die beelden gevat die zonder speciale gevoeligheid of predispositie daarvoor niet optreden. Koortsstuipen zijn hiervan een voorbeeld.

- Uitvoeringsfouten (c) kunnen aanleiding zijn tot bijwerkingen, bijvoorbeeld in het geval van subcutane toediening van een geadjuveerd vaccin als DKTP of DTP en bij niet steriele procedures. Hieronder valt ook te diepe toediening van BCG; voorts is onwerkzaamheid van het vaccin door coldchain falen of door gebruik van verkeerd oplosmiddel op te vatten als programmatische fout.
- Coïncidentele gebeurtenissen (d) hebben alleen een tijdsrelatie met de vaccinatie maar geen oorzakelijk verband. Er is sprake van een toevallige samenloop van omstandigheden. Alles wat in het leven voorkomt kan zich ook voordoen na vaccinatie.

4.2 Meldingen

De bewaking van de veiligheid van het RVP gebeurt aan de hand van een passief surveillance systeem dat uitgaat van spontane meldingen van vermoede bijwerkingen. De Hoofdinspecteur voor de Preventieve en Curatieve Gezondheidszorg doet op het jaarlijks rondgestuurde vaccinatieprogramma een dringende oproep mogelijke bijwerkingen aan het RIVM te melden (bijlage A). Ook op de vaccinbijsluiters wordt hierom verzocht (bijlage B). De meeste kruis- of thuiszorg-organisaties en GGD-en, waar het overgrote merendeel van het RVP wordt uitgevoerd, hebben in hun vaccinatie klappers ook richtlijnen hiervoor opgenomen. In het door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) onderschreven boekje over de uitvoering en achtergronden van het Rijksvaccinatieprogramma, “Vaccinaties bij kinderen” dat intensief gebruikt wordt in het veld van de Jeugdgezondheidszorg wordt hieraan ook uitgebreid aandacht geschonken.¹¹

Het melden wordt door de afdeling Klinisch Onderzoek-LVO ook actief bevorderd middels voorlichting aan en bijscholing van de artsen en verpleegkundigen die de vaccinaties verrichten. Door publicaties en lezingen wordt ook de groep artsen bereikt die bij de medische opvang van een kind met een mogelijke bijwerking betrokken kunnen zijn. Voor het melden zelf wordt het telefoonnummer gebruikt waarop ook productondersteunende informatie (deelproject nr 928801) wordt gegeven. Deze telefoondienst is buiten kantooruren via de semafoon bereikbaar. Deze voortdurende toegankelijkheid, met de mogelijkheid tot direct overleg, maakt het meldkanaal laagdrempelig, kort en snel. Schriftelijk melden is vanzelfsprekend ook mogelijk.

Meldenswaardig is elke ernstige postvaccinale gebeurtenis, ongeacht het vermeende causale verband. In dit kader is elk als ernstig imponerend ziekteverschijnsel meldenswaard, evenals ziekenhuisopname door postvaccinale verschijnselen of verlenging van de opname door postvaccinale verschijnselen. Daarnaast verzoekt het RIVM elk verschijnsel te melden dat zeldzaam is of voor het vaccin ongewoon. Voorts is elke postvaccinale gebeurtenis meldbaar die onrust of negatieve publiciteit veroorzaakt of anderszins problematisch is of vragen oproept (schema III).

Door LVO wordt elke binnenkomende melding als vermoede bijwerking geregistreerd, ongeacht het ingeschatte causale verband of het interval van de verschijnselen met de vaccinatie. Bij iedere vraag of verzoek om overleg die LVO bereikt wordt dit, als daaraan een postvaccinale gebeurtenis ten grondslag ligt, tevens als een melding van vermoede bijwerking geregistreerd.

Schema III. Meldcriteria vermoede bijwerkingen

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-ernstige postvaccinale gebeurtenissen-bijzondere postvaccinale verschijnselen-verschijnselen die vragen oproepen over vervolgvaccinaties-onrust veroorzakende postvaccinale verschijnselen |
|--|

De meeste meldingen betreffen een enkele vaccinatiedatum, waarop een of meerdere vaccinaties zijn verricht; deze meldingen worden enkelvoudige meldingen genoemd. Bij de analyse van een melding kunnen ook verschijnselen na eerdere of latere vaccinatie bekend worden of bij de follow-up naar voren komen. In dat geval worden alleen die verschijnselen als afzonderlijke melding geregistreerd die aan de eerder beschreven “meldcriteria” voldoen. In dat geval gaat het om een meervoudige melding. Dat geldt ook als de melding zelf al meerdere vaccinatiemomenten betreft met ernstige verschijnselen. Maar als de verschijnselen bij de eerdere vaccinaties als mild en niet ongewoon worden getaxeerd, wordt de melding enkelvoudig gekoppeld aan het laatste vaccinatiemoment of aan de vaccinatie met meest ernstige of verontrustende postvaccinale klachten. Worden postvaccinale verschijnselen na verschillende vaccinaties bij hetzelfde kind los van elkaar op verschillende momenten gemeld, dan worden ze als afzonderlijke melding geregistreerd en gelden binnen een verslagjaar als meervoudige melding, ongeacht de ernst van de klachten. Zijn er in de postvaccinale gebeurtenis meerdere ernstige verschijnselen opgetreden dan wordt die over het algemeen slechts eenmaal in het overzicht opgenomen, bij het overheersende beeld; alleen daar waar de verschijnselen op zich en niet met elkaar in verband staand heftig waren zijn zij als samengestelde meldingen in meerdere ziektecategorieën opgenomen.

5. METHODEN

5.1 Analyse

De verwerking en afhandeling van binnengekomen meldingen is vastgelegd in een standaard werkvoorschrift (SOP nr 12N-GCP-08). Bij binnenkomst van de melding wordt de postvaccinale gebeurtenis beoordeeld door een van de artsen van LVO. Daarbij worden de gegevens geverifieerd en de noodzaak van aanvullende informatie vastgesteld. Aan de hand van de opgetreden verschijnselen wordt een (werk)diagnose opgesteld met een beoordeling van ernst en duur ervan en het interval met de vaccinatie. Afhankelijk van type vaccin, interval en verondersteld pathofysiologisch mechanisme achter de verschijnselen en aan- of afwezigheid van andere mogelijke oorzaken wordt de postvaccinale gebeurtenis gerubriceerd op causaal verband.

Van de bevindingen bij deze analyse krijgt de melder bericht, met een advies hoe het vaccinatieprogramma te vervolgen. Van ernstige postvaccinale gebeurtenissen wordt de analyse over het algemeen schriftelijk vastgelegd en teruggerapporteerd aan de melder en de anderszins medisch bij de enteling betrokkenen. Meestal worden ook bijzondere of 'onrustbarende' verschijnselen schriftelijk verslagen. Alle geanonimiseerde schriftelijke verslagen worden periodiek naar de genoemde Gezondheidsraadcommissie gezonden die deze meldingen opnieuw beoordeelt en daarover rapporteert aan de Minister.⁹ Ook de medische adviseurs (MAE) van de Provinciale Entadministraties (PEA) krijgen een bundel van de geanonimiseerde verslagen uit hun werkgebied.

5.2 Aanvullende gegevens

Aanvullende gegevens over vaccin, opgetreden symptomen en omstandigheden, medische voorgeschiedenis kunnen vaak in het gesprek met de melder worden verkregen. Bij onvolledige gegevens of bij ernstige, complexe of moeilijk te duiden postvaccinale problemen zal veelal ook contact met andere medisch bij de enteling betrokkenen nodig zijn. In die gevallen wordt ook een gesprek met de ouders gevoerd, waarin een gedetailleerde anamnese kan worden verkregen. Bij zeer grote onrust of heftige verschijnselen kan dit gesprek bij de ouders thuis of op het Consultatiebureau (CB) worden gevoerd; in de meeste gevallen gebeurt dit tegenwoordig telefonisch.

5.3 Werkdiagnoses

Nadat de gemelde gegevens zijn beoordeeld op waarde en betrouwbaarheid en aangevuld, wordt op basis van de verschijnselen een diagnose gesteld. Als het beeld niet precies past binnen een diagnose, wordt een werkdiagnose gesteld op het meest belangrijke symptoom(complex). De ernst van het ziektebeeld en de duur van de verschijnselen worden eveneens vastgesteld. Evenals het interval met de vaccinatie.

5.4 Causaliteitsbeoordeling

Als duidelijk is geworden wat zich precies heeft voorgedaan en wanneer, volgt een beoordeling van het oorzakelijke verband met de vaccinatie met “meeneming” van onderliggende en predisponerende factoren. Hiervoor is gedegen epidemiologische, etiologische en differentiaal-diagnostische kennis van belang. De aard van het vaccin (dood of levend) en de samenstelling ervan bepalen welke bijwerkingen kunnen optreden en binnen welke termijn dat zal kunnen zijn. Aan de hand van een puntenlijst wordt de causale samenhang van de gebeurtenis met de vaccinatie bepaald (schema IV). Daarbij wordt de kans ingeschat dat het vaccin/de vaccinatie er inderdaad de oorzaak van is.

Schema IV. Weegpunten causaliteitsbeoordeling

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -diagnose met ernst en duur -interval -biologische plausibiliteit -specificiteit -aanwijzingen voor andere oorzaken -bewijzen voor vaccinatie als oorzaak -onderliggende ziekte/problematiek |
|--|

De causaliteit kan daarbij in 5 categorieën worden ingedeeld (schema V). Het oorzakelijk verband zal als ‘zeker’ worden beoordeeld als er bewijs is voor de betrokkenheid van het vaccin in het ontstaan van de verschijnselen of als andere oorzaken uitgesloten zijn en de verschijnselen zeer specifiek zijn, met optreden binnen een passend interval. Als hier niet aan wordt voldaan zal het causale verband als ‘waarschijnlijk’ worden geclassificeerd als aanwijzingen voor andere oorzaken ontbreken, er een goed voorstelbaar pathofysiologisch mechanisme is en het interval passend is. Zijn er aanwijzingen voor andere oorzaken van de verschijnselen of is het interval aan de ruime of krappe kant of zijn de verschijnselen minder specifiek dan volgt classificatie als ‘mogelijk’. In deze drie gevallen wordt uitgegaan van een bijwerking. Daarnaast kan het causale verband als ‘onwaarschijnlijk’ worden beoordeeld. Het betreft dan geen bijwerking maar een coïncidente gebeurtenis. Omwille van de vergelijkbaarheid met de GR beoordelingen zijn in deze categorie ook gebeurtenissen met geen causale samenhang opgenomen.

Schema V. Criteria voor causaliteitsgraden

1- zeker	betrokkenheid vaccin(atie) staat vast door laboratoriumbewijs of monospecificiteit van het verschijnsel
2- waarschijnlijk	betrokkenheid vaccin(atie) is aan te nemen, bij passend interval, biologische plausibiliteit en positieve aanwijzingen voor verband, naast afwezigheid andere oorzaken
3- mogelijk	betrokkenheid vaccin(atie) kan bestaan, gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit, maar er zijn tevens aanwijzingen voor andere oorzaken
4- onwaarschijnlijk	andere oorzaken zijn aangetoond of aannemelijk gezien interval, beloop en biologische plausibiliteit
5- niet te beoordelen	de beschikbare gegevens laten beoordeling niet toe

In geval aard en betrouwbaarheid van de gegevens het stellen van een (werk)diagnose met causaliteitsbeoordeling niet goed genoeg mogelijk maken volgt opname in categorie 5 ‘niet te beoordelen’.

Bij gelijktijdige toediening van meerdere vaccins of componenten is definitieve toewijzing van de verschijnselen aan een bepaalde component meestal niet mogelijk. Alleen bij gelijktijdige toediening van een dood en een levend vaccin is toewijzing vaker wel mogelijk op basis van het interval.

5.5 Rubricering

Alle postvaccinale gebeurtenissen worden na beoordeling gerubriceerd op (werk)diagnose, causaal verband en ernst. Daarbij wordt zo goed mogelijk aansluiting gezocht bij internationaal gebruikte rubriceringen.^{15 16} De gebruikte ziekerubrieken, eventueel onderscheiden naar ernst in ‘minor’ en ‘major’, zijn als volgt:

- Lokale verschijnselen onderscheiden naar ernst: de mildere plaatselijkontstekingsverschijnselen rond de prikplek, met een beperkte omvang en duur worden onder lokaal-minor gerubriceerd. Voorts worden ook bijzondere huidmanifestaties rond de prikplek tot de (atypische) lokale verschijnselen gerekend. Bijzonder uitgebreide en heftige klachten en langdurige grote infiltraten of abscessen worden gerekend tot de lokaal-major verschijnselen.
- Algemene ziekteverschijnselen, onderscheiden naar ernst: ziekteverschijnselen die niet onder een van de onderstaand gedefinieerde specifieke rubrieken vallen. Hieronder verschijnselen als koorts, luchtweg- of maagdarmklachten, huilen, geprikkeld gedrag, veranderd slaap- en voedingsgedrag en dergelijke. Mildere klachten vallen onder ziek-minor. Koorts $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ wordt opgevat als een major verschijnsel. Ook verschijnselen of ziektebeelden zonder eigen (sub)rubriek met een ernstig beloop worden opgenomen in ziek-major; ziekenhuisopname leidt niet perse tot onderbrenging in de rubriek ziek-major.
- Algemene huidverschijnselen: huidmanifestaties die niet onderdeel zijn van een algemeen ziektebeeld met een duidelijke diagnose en die niet als een uitbreiding zijn op te vatten van lokale verschijnselen. Hieronder vallen exanthenen, erythemen, eczeem, urticaria en angio-oedeem bijvoorbeeld. Ook circumscripte verschijnselen maar niet rond de prikplaats, als bijvoorbeeld erysipelas, vallen in deze rubriek. Voorts petechien en ook een beeld als het harlekijn syndroom of de “blauwe broek”. Ook binnen deze rubriek is een onderverdeling op ernst mogelijk van minor en major.
- Collaps: aanvallen die gekenmerkt zijn door plotselinge bleekheid, verlies aan spierspanning en verminderd reageren. Ook beelden waarbij niet alle symptomen van deze trias volledig aanwezig zijn of met een atypische presentatie of beloop, worden hieronder gerubriceerd, met de aantekening onvolledig of atypisch. Voorts valt de bleke breath-holding-spell hieronder en eveneens de blue breath-holding-spell als die zich voortzet in een duidelijke collapsreactie; deze laatste krijgt de aantekening “bhs”. Klassieke blauwe breath-holding-spells met nauwelijks een witte fase en heel kortdurende wegraking worden als zodanig als aparte groep gerubriceerd, binnen de rubriek collaps. Collaps reacties

kunnen gepaard gaan met enkele spiertrekkingen en urineverlies. Is slechts één symptoom van de trias slap-bleek-weg aanwezig dan valt het beeld onder de ziek-minor rubriek. Typische flauwvalreacties in korte aansluiting op de vaccinatie hebben ook een eigen (sub)rubriek en zullen binnen de collapsreacties worden opgeborgen.

- Convulsies: Aanvallen van spierspanning of spiertrekkingen met bewustzijnsdaling. Ook andere epileptische manifestaties als infantiele spasmen, worden onder deze rubriek geregistreerd. Er wordt een onderscheid gemaakt aan de hand van de lichaamstemperatuur ten tijde van de aanval en naar duur en symmetrie van de verschijnselen. Bij een temperatuur van 38,5°C of hoger wordt gesproken van febrile convulsies; als de aanval langer duurt dan 15 minuten, asymmetrisch is of zich binnen 24 uur herhaald is de convulsie complex. Bij vergeten temperatuur of niet gemeten, maar de impressie van koorts, is de notering convulsie “koorts”. Een aparte rubriek die vooralsnog binnen de categorie convulsies is opgenomen zijn de atypische aanvallen en incidenten; hierbij zijn er paroxysmale verschijnselen die niet voldoen aan de criteria voor (onvolledige of atypische collaps) maar ook niet zonder meer te duiden zijn als een convulsie. De mogelijkheid van een convulsie is ook niet altijd geheel uit te sluiten. Slaapmyoclonieën worden hier niet onder begrepen; evenmin geprikkeld gedrag met “jitteryness”, maar afhankelijk van de onder ziek-minor of ziek-major.
- Encefalitis/ encefalopathie: Bij kinderen jonger dan 24 maanden is er encefalopathie bij een duidelijk verlaagd bewustzijn (in het bijzonder stupor of coma) gedurende minimaal 24 uur, dat geen verband houdt met geneesmiddelen of -in geval van combinatie met een convulsie- niet verklaarbaar is als post-ictale toestand. Bij kinderen ouder dan 24 maanden tenminste twee van de volgende drie verschijnselen:
 - een duidelijke verandering in geestelijke toestand (‘mental status’), in het bijzonder verwardheid, delirium of psychose, niet verband houdend met geneesmiddelen;
 - een duidelijk verlaagd bewustzijn, niet in verband met een convulsie of het gebruik van geneesmiddelen;
 - ook een convulsie met bewustzijnsverlies geldt bij deze kinderen als acute encefalopathie.Bij beide leeftijdsgroepen kunnen verschijnselen voorkomen van verhoogde intracranieële druk.
- Bij encefalitis zijn er de verschijnselen van encefalopathie met daarenboven symptomen van ontstekingsreactie, zoals koorts en cellen in de liquor cerebrospinalis.
- Aanhoudend krijzen: ontroostbare kriesbuien gedurende drie uur of meer (persistent screaming). Hard en voortdurend huilen op minder hoge toon wordt hier ook onder gerubriceerd, mits de termijn van drie uur wordt overschreden. Onderbroken huilgedrag, ook als dat lang aanhoudt valt hier niet onder.
- Anafylactische shock: levensbedreigende circulatiestoornis met bloeddrukdaling, berustend op een immunologisch mechanisme, in nauwe aansluiting op inname of toediening van een allergeen stof. Er kan tevens benauwdheid zijn door acuut glottisoedeem of bronchospasme.

- Sterfgevallen: na een vaccinatie overleden kinderen worden in een aparte rubriek opgenomen en niet gerubriceerd onder het verschijnselen of ziektebeeld dat aan het overlijden voorafging of later als oorzaak is vastgesteld.

5.6 Verslaglegging

De ziekteverschijnselen, de gestelde (werk)diagnose en rubricering en causaliteitsbeoordeling worden in het meldingsdossier genoteerd. Ernstige en anderszins belangwekkende postvaccinale gebeurtenissen of moeilijk te duiden verschijnselen worden voor definitieve rubricering in het periodieke klinisch overleg tussen de artsen van LVO besproken, opdat consensus wordt bereikt, met een meer kritische beoordeling en benadering vanuit meerdere invalshoeken.

Milde verschijnselen en bekende bijwerkingen worden over het algemeen telefonisch afgehandeld. Ook heftiger verschijnselen of ziektebeelden die bekende bijwerkingen betreffen en geen onrust oproepen worden eveneens telefonisch teruggerapporteerd; voorts die ziektebeelden waarvan het evident is dat het niet gaat om een bijwerking, tenzij de betrokkenen vasthouden aan de overtuiging van een causale relatie met de vaccinatie of er anderszins een negatief effect op het vaccinatieprogramma van kan uitgaan. Ernstige postvaccinale gebeurtenissen, in het bijzonder zeldzame ziektebeelden, en bijwerkingen die ongewoon zijn of anderszins problematisch zijn worden schriftelijk teruggerapporteerd. Na terugrapportage van de analyses aan de betrokken artsen, telefonisch of schriftelijk, volgt archivering van het dossier.

Ten behoeve van dit jaaroverzicht zijn een beperkt aantal geselecteerde gegevens van de meldingen ingevoerd in een eenvoudig Dbase bestand. Van meldingen uit eerdere jaren bestaat alleen een papieren archief, waarbij meldingen met schriftelijk teruggerapporteerde analyses zijn gerubriceerd op jaar van vaccinatie en telefonisch afgehandelde postvaccinale gebeurtenissen zijn opgeborgen op meldjaar. Dat maakt kwantitatieve vergelijking van de gegevens over 1994 met eerdere jaren vooralsnog slechts zeer beperkt mogelijk. Ook kwalitatieve vergelijking met meldingen van eerdere jaren is vanwege het ontbreken van geautomatiseerde gegevensopslag voorlopig niet mogelijk.

5.7 Gezondheidsraadbeoordelingen

De in een schriftelijk verslag vastgelegde postvaccinale gebeurtenissen worden in een Gezondheidsraadcommissie herbeoordeeld. Zonodig staan daarbij ook de brongegevens anoniem ter beschikking. Twee artsen van LVO zijn adviserend lid van deze commissie. De GR commissie brengt jaarlijks een rapport uit van de bevindingen. Omdat de GR commissie rapporteert over de in een bepaalde periode door haar afgewerkte meldingen met een aanzienlijke en variabele vertraging en daarnaast rubriceert op jaar van vaccinatie, is vergelijking van resultaten van beoordeling op (jaar)rapport niveau niet eenvoudig. In individuele casus wordt na afgeronde beoordeling door de GR wel door het LVO bekeken of naar aanleiding daarvan verdere actie, follow-up of bijstelling nodig is.

6. RESULTATEN

6.1 Aantal meldingen

In 1994 zijn 712 postvaccinale gebeurtenissen bij LVO gemeld op een totaal van circa 2 miljoen verrichte vaccinaties. Daarbij ging het in 12 gevallen om een meervoudige melding met een gebeurtenis (van enige importantie) na twee verschillende vaccinaties. Bij 44 kinderen betrof de melding milde klachten na twee of meer vaccinaties; deze zijn als enkelvoudige melding geregistreerd en slechts een keer meegeteld. Er waren geen samengestelde meldingen. De kinderen die koorts hadden van ≥ 40.5 °C en een stuip zijn in de ziekterubriek convulsies opgenomen. In de bespreking worden eventuele andere heftige verschijnselen, naast die van de ziekte rubriek gemeld. Het gaat in het totaal dus om 700 kinderen. Vanwege de pas in 1993 aangevangen archivering op meldjaar is vergelijking met eerdere jaren slechts beperkt mogelijk en niet geheel nauwkeurig. Toch is duidelijk dat het aantal meldingen in 1994 ten opzichte van eerdere jaren is gestegen (tabel 1). Ook in 1995 lijkt die stijging zich nog wat voort te zetten.

Tabel 1. Meldingen vermoede bijwerkingen vaccinaties RVP; schriftelijke verslagen 1984-1994 en totaal aantal meldingen

	verslag*	totaal [#]
1984	91	310
1985	139	325
1986	197	350
1987	149	325
1988	143	390
1989	141	440
1990	128	375
1991	136	340
1992	147	440
1993	227	496
1994	276	712

* tot 1994 zijn schriftelijk afgehandelde meldingen gearhiveerd op entjaar; vanaf 1994 op meldjaar

[#] tot 1993 zijn de aantallen telefonisch afgehandelde meldingen per jaar gebaseerd op schattingen (1984-1987) of grove tellingen (1988-1992); daarna op registraties bij binnenkomst

De meldingen komen over het jaar heen niet gelijkmatig binnen; per maand was er in 1994 een spreiding van 34 tot 80. De piek valt in de zomermaanden.

6.2 Melders

Het merendeel van de meldingen wordt telefonisch gedaan; een groot deel daarvan bereikt LVO als verzoek om advies of overleg. In het verslagjaar zijn slechts 35 schriftelijke

meldingen van een vermoede bijwerking binnen gekomen. Meestal in de vorm van eenontslag)brief, een enkele keer middels een speciaal regionaal meldformulier (tabel 2).

Tabel 2. Melders vermoede bijwerkingen vaccinaties RVP 1994; onderverdeling naar methode van melding

	1993	1994		
	totaal	totaal	telefoon	brief
cb-arts	341	474	460	14
cb-verpleegkundige	40	78	78	-
kinderarts	54	60	41	19
huisarts	27	25	24	1
ggd	23	15	15	-
mae/stafarts	-	9	8	1
ouder	11	25	25	-
rest	-	5	5	-
onbekend	-	21	21	-
totaal	496	712	677	35

De meldingen komen in ruim drie kwart van de gevallen(552) van “het” consultatiebureau (CB). 57 keer was de melder kinderarts of andere klinisch specialist(3) en 25 keer huisarts. 15 meldingen kwamen van een GGD; het ging hierbij om geënte schoolkinderen. Stafartsen van een kruisvereniging of Medisch Adviseurs van de Entadministratie (MAE) meldden 9 keer. De melding kwam 24 maal rechtstreeks van een ouder. Meldingen uit een opvang- of asielzoekerscentrum of via een apotheek zijn in een restgroep opgenomen. Op 21(3%) LVO registratieformulieren is de functie van de melder niet genoteerd.

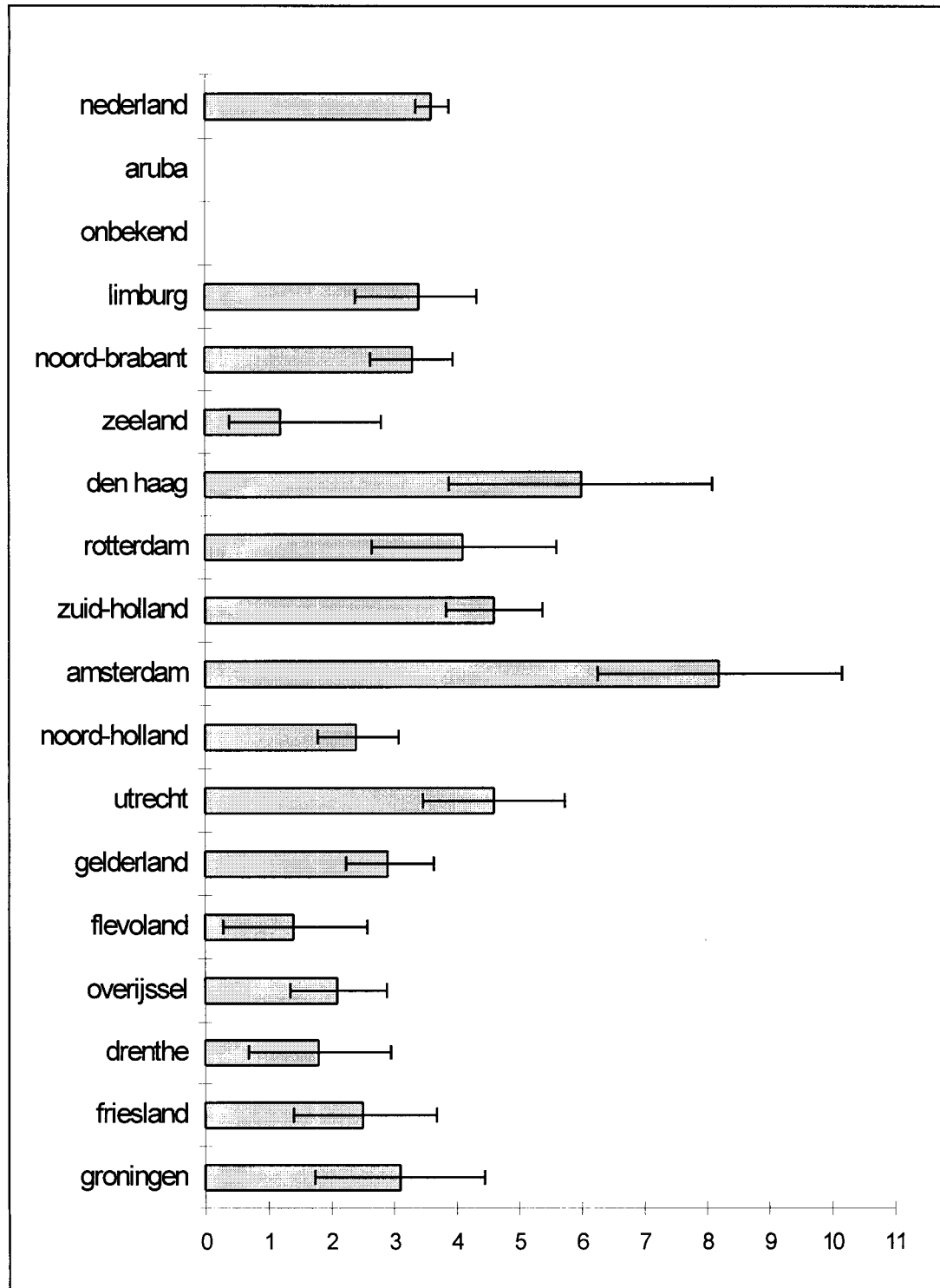
In de vergelijking met 1993 valt op dat de toename is veroorzaakt door meer meldingen van CB medewerkers terwijl de meldingen uit andere meldgroepen vrijwel gelijk zijn gebleven.

6.3 Landelijke spreiding

Meldingen van vermoede bijwerkingen komen uit het gehele land, maar er is geen gelijkmatige spreiding over de verschillende regio's. Na standaardisatie van de absolute aantallen naar aantal geboorten en vaccinatiegraad (cohort 1990) blijkt dat vanuit Amsterdam en Den Haag het meest gemeld wordt, met ruim 8 en 6 meldingen per 1000 geënte zuigelingen. Het landelijk gemiddelde is 3,6 per 1000. Weinig meldingen komen uit Zeeland en Flevoland. Het patroon van de verdeling over de verschillende regio's blijft ook aanwezig als uitgegaan wordt van “gewogen” meldingen op basis van ernst of schriftelijk verslag of op basis van achteraf beoordeelde “meldbaarheid”(ernst, zeldzaamheid, onrust). Ook dan staat Amsterdam bovenaan en volgt Den Haag (grafiek 1). In het vorige jaar was er een soortgelijke verdeling.

Ook de stijging van het aantal meldingen ten opzichte van 1993 is niet gelijkmatig verdeeld over het land (tabel 3). Opvallend daarin is de daling van het aantal meldingen uit Den Haag. Het aantal meldingen uit Rotterdam is vrijwel gelijk gebleven. Dat geldt ook voor de provincies Groningen en Overijssel. Hoewel er ook in de minst meldende regio's enige

stijging is opgetreden blijven Drenthe, Overijssel, Flevoland en Zeeland nog steeds beduidend onder het landelijk gemiddelde.



Grafiek 1. Aantal meldingen per 1000 geïntegreerde zuigelingen naar regio

Tabel 3. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP naar regio per 1000 geënte zuigelingen in 1993 en 1994

	1994		1993
Groningen	3,1	(4,5 -1,7)*	3,2
Friesland	2,5	(3,7 -1,4)	1,2
Drenthe	1,8	(3,0 -0,7)	1,1
Overijssel	2,1	(2,9 -1,4)	1,9
Flevoland	1,4	(2,6 -0,3)	0,5
Gelderland	2,9	(3,6 -2,2)	1,6
Utrecht	4,6	(5,7 -3,5)	3,5
Noord-Holland [#]	2,4	(3,1 -1,8)	1,7
Amsterdam	8,2	(10,2 -6,3)	4,7
Zuid-Holland [#]	4,6	(5,4 -3,8)	3,3
Rotterdam	4,1	(5,6 -2,7)	3,6
Den Haag	6,0	(8,1 -3,9)	7,0
Zeeland	1,2	(2,8 -0,4)	0,5
Noord-Brabant	3,3	(4,0 -2,6)	2,4
Limburg	3,4	(4,3 -2,4)	1,5
Nederland	3,6	(3,9 -3,4)	2,6

* 95% betrouwbaarheidsintervallen

[#] exclusief de drie grote steden

6.4 Vaccinaties

In 1994 was het merendeel van de meldingen afkomstig van vaccinaties verricht in 1994 (659) en in 1993 (49). Slechts vier meldingen betroffen vaccinaties uit eerdere jaren (1992, 1991 en 1990).

De meldingen van postvaccinale gebeurtenissen zijn niet gelijkmatig over de verschillende vaccinatiemomenten van het RVP verdeeld (tabel 4).

Tabel 4. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; verdeling naar vaccinatiemoment en toegediende vaccins

	DKTP	DKTP + Hib	DKTP + Hib + BMR	DKTP + BMR	Hib + BMR	BMR	DTP + BMR	DTP	Hib	BCG of niet bekend	totaal
DKTP 1	7	293	-	-	-	-	-	-	-	-	300
DKTP 2	3	123	-	-	-	-	-	-	-	-	126
DKTP 3	9	82	-	-	-	-	-	-	-	-	91
DKTP 4	24	39	1	6	-	-	-	-	-	-	70
BMR 1	-	-	-	-	1	73	-	-	-	-	74
DTP 5	-	-	-	-	-	-	1	10	-	-	11
DTP 6	-	-	-	-	-	-	19	2	-	-	21
DTP alt*	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
Hib alt*	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	8
overige	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	9
totaal	43	537	1	6	1	73	20	14	8	9	712

* vaccinaties buiten het reguliere programma of volgens een alternatief schema

Het meest frequent zijn meldingen van vermoede bijwerkingen na de eerste vaccinaties. De aantallen nemen af met toenemend serienummer, van 300 na de eerste vaccinaties en 126 na de tweede, 91 na de derde prikken tot 70 na de vierde vaccinaties. Dat patroon is ook bekend uit eerdere jaren en uit de GR rapportages. In het verslagjaar werd vrijwel altijd tegelijkertijd met de DKTP een Hib vaccinatie verricht. Deze simultane DKTP/Hib vaccinatie is in juli 1993 ingevoerd voor de kinderen geboren na 1 april 1993. Van de meldingen na DKTP1, 2, 3, 4 zijn er respectievelijk 7, 3, 9 en 24 entingen zonder gelijktijdige Hib vaccinatie geweest. Er is sinds de invoering van de Hib vaccinatie nauwelijks sprake geweest van enige merkbare inhaalactiviteit bij de oudere kinderen. In 1994 werden maar 8 meldingen ontvangen van postvaccinale gebeurtenissen na "losse" Hib vaccinaties: hiervan waren er drie binnen het RVP, maar niet gelijktijdig met de DKTP, verricht en vijf buiten het RVP. Bij de meldingen over de vierde DKTP vaccinaties waren 5 kinderen die tegelijkertijd een "inhaal" Hib hadden gekregen.

In het totaal 74 meldingen betroffen de eerste BMR vaccinatie, waarvan een maal samen met een Hib vaccinatie. BMR werd daarnaast ook zeven keer tegelijkertijd met DKTP4 (en Hib) toegediend.

DTP vaccinaties waren 34 keer reden van melding. Hier ging het 10 keer om de kleutervaccinatie en 20 keer om die bij schoolkinderen. DTP wordt zelden aan zuigelingen gegeven. Twee meldingen waren uit een opvang- of asielzoekerscentrum afkomstig en twee meldingen betroffen een zuigeling of peuter met een "alternatief" vaccinatieschema. In 20 gevallen werd tegelijkertijd met de DTP een BMR vaccinatie verricht. Drie meldingen betroffen BCG vaccinatie en van zes meldingen was het betrokken vaccin niet genoteerd of te herleiden. Er zijn geen meldingen ontvangen van al of niet gecombineerd gegeven hepatitis B vaccin.

Tabel 5. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; verdeling naar diagnose en vaccinatie(moment)[#]

	DKTP1	DKTP2	DKTP3	DKTP4	BMR1	Hib	DTP5 *	DTP6	overige	totaal
lokaal	7	3	6	4	-	1	1	5	4	31
ziek minor	104	53	37	13	20	2	3	5	5	242
ziek major	13	12	7	15	11	-	-	2	1	61
algemene huid	38	29	16	10	18	1	2	6	1	121
collaps	108	16	7	3	-	-	-	-	-	134
convulsie	4	7	13	24	22	3	-	1	-	74
krijzen	26	6	4	1	-	-	-	-	-	37
flauwvallen	-	-	-	-	-	-	5	2	-	7
anafylactische shock	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
encefalopathie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
overleden	-	-	1	-	3	1	-	-	-	5
totaal	300	126	91	70	74	8	11	21	11	712

* Twee kinderen die een inhaal DTP kregen zijn op grond van hun leeftijd ondergebracht bij DTP5

[#] Naast DKTP werd in >90% ook Hib toegediend en naast DTP6 19 keer tevens BMR (zie tabel 4) en bij DTP5 eenmaal.

Voor niet alle ziekterubrieken geldt dezelfde verdeling over de vaccinatiemomenten. Bijvoorbeeld collapsreacties komen wel vooral voor na de eerste vaccinaties maar convulsies, met name die met koorts zijn het meest frequent na de vierde prikken en eerste BMR vaccinatie. De niet nader gespecificeerde ziek-major beelden zijn min of meer gelijkmatig over de vaccinatiemomenten verdeeld (tabel 5). (zie hoofdstuk 6.8)

6.5 Vorm van afhandeling

Over meldingen van vermoede bijwerkingen wordt na analyse en beoordeling hetzij telefonisch hetzij schriftelijk teruggerapporteerd naar de melder. Een aanzienlijk deel van de meldingen werd meteen in het eerste telefonische contact afgehandeld; het gaat dan meestal om niet zo ernstige ziekteverschijnselen die goed genoeg te duiden zijn en waarvoor meer aanvullende gegevens niet nodig zijn. Het betreft grofweg een derde van de meldingen. De rest van de meldingen, circa twee derde, is niet meteen te beoordelen, zodat nadere informatie moet worden ingewonnen. Afhankelijk van de uiteindelijke beoordeling volgt in tweede instantie afhandeling telefonisch of middels een schriftelijk verslag. 276 meldingen uit 1994 zijn na analyse schriftelijk afgehandeld. Enkele meldingen wachten nog op follow up en bij enkele is na aanvankelijk geplande schriftelijke afhandeling bij nader inzien aan de hand van de bij analyse beschikbare gegevens toch gekozen voor telefonische afhandeling. Ook het omgekeerde, dat een aanvankelijk geplande telefonische afhandeling bij nader inzien toch schriftelijk werd gedaan, is voorgekomen. De keuze voor schriftelijke afhandeling gebeurt naar aanleiding van de ernst van de verschijnselen, met dien verstande dat er een zekere prioritering optreedt op basis van de ongebruikelijkheid of veroorzaakte onrust. Zo zullen niet alle gevallen van koorts van $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$, aanhoudend krijzen, collaps of heftig lokale klachten schriftelijke afhandeling behoeven.

Alle schriftelijk afgehandelde meldingen worden geanonimiseerd ter beoordeling aan de Gezondheidsraadcommissie aangeboden en na bespreking binnen de commissie ook in de GR rapportages opgenomen.

Zoals te verwachten is niet voor elke ziekterubriek het aandeel van schriftelijke afhandeling even groot, omdat een belangrijke factor in die keuze de ernst van de symptomen is (tabel 6).

Tabel 6. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; vorm van afhandeling naar ziekterubriek

	telefonisch	schriftelijk	totaal
lokaal	26	5	31
ziek minor	177	65	242
ziek major	29	32	61
algemene huid	86	35	121
collaps	54	80	134
convulsie	24	50	74
krijzen	33	4	37
flauwvallen	7	-	7
overleden	-	5	5
totaal	436	276	712

6.6 Causale relatie

Als bij de analyse het oorzakelijk verband met de vaccinatie voor mogelijk, waarschijnlijk of zeker wordt gehouden dan gaat het om een postvaccinale reactie of bijwerking. In geval het verband met de vaccinatie onwaarschijnlijk of afwezig wordt geacht is er een coïncidentele gebeurtenis. In 1994 blijkt grofweg 16% van de meldingen te berusten op een dergelijke toevallige samenloop van omstandigheden (tabel 7). Binnen de categorieën zeker, waarschijnlijk en mogelijk causaal verband is er geen wezenlijk verschil in telefonisch of schriftelijke afhandeling. Wel is er in de telefonisch afgehandelde groep een groter aantal niet voldoende te beoordelen gebeurtenissen.

Tabel 7. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; verdeling naar vorm van afhandeling en causaal verband

	telefonisch	schriftelijk	totaal
zeker	15 3%	4 1%	19 3%
waarschijnlijk	248 57%	162 59%	410 58%
mogelijk	94 22%	67 24%	161 23%
onwaarschijnlijk	66 15%	40 14%	106 15%
niet te beoordelen	13 3%	3 1%	16 2%
totaal	436	276	712

Tabel 8. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; verdeling naar oorzakelijk verband en ziekterubriek

	zeker	waar- schijnlijk	mogelijk	onwaar- schijnlijk	niet te be- oordelen	totaal
ziek minor	-	146	51	39	6	242
collaps	-	114	18	2	-	134
algemene huid	-	62	33	23	3	121
convulsie	-	23	34	12	5	74
ziek major	-	19	18	23	1	61
krijzen	-	34	3	-	-	37
lokaal	19	6	3	2	1	31
flauwvallen	-	6	1	-	-	7
overleden	-	-	-	5	-	5
totaal	19	410	161	106	16	712

In de verschillende ziekterubrieken is de verdeling mogelijke bijwerking versus coïncidentele gebeurtenis wel verschillend. Met uitersten in de groep sterfgevallen waar in geen enkel geval enig causaal verband met de vaccinatie aannemelijk werd gevonden en de collapsreacties die in meer dan 98% als bijwerking worden beoordeeld (tabel 8).

6.7 Geslachtsverdeling

Er is een oververtegenwoordiging van jongens ten opzichte van meisjes in de meldingen (tabel 9). Dat geldt nog wat meer voor de ernstiger (schriftelijk afgehandelde) meldingen dan voor de minder ernstige (telefonisch afgehandelde) meldingen. Maar niet voor elke ziekerubriek gaat die oververtegenwoordiging van jongens (even sterk) op. Met als uitschieters de sterfgevallen met vier van de vijf jongens aan de ene kant en de flauwvalreacties, met twee derde meisjes. Gemiddeld over alle ziekerubrieken betreft het in 60% van de gevallen jongens.

Tabel 9. Meldingen vermoede bijwerkingen RVP 1994; verdeling naar ziekerubriek en geslacht

	jongens	meisjes	onbekend	totaal
ziek minor	131	83	28	242
collaps	83	49	2	134
algemene huid	62	51	8	122
convulsie	40	32	2	74
ziek major	34	22	5	61
krijzen	23	13	1	37
lokaal	15	10	6	30
flauwvallen	2	4	1	7
overleden	4	1	-	5
totaal	395	265	52	712

6.8 Rubricering van postvaccinale gebeurtenissen

Nadat bij de analyse van een postvaccinale gebeurtenis een (werk)diagnose is gesteld en een causaliteitsbeoordeling heeft plaatsgevonden volgt classificatie in een ziekerubriek (zie 5.5). In 1994 zijn niet voor elke rubriek meldingen ontvangen.

6.8.1 Lokale verschijnselen

In 1994 zijn 31 meldingen binnengekomen van (vooral) lokale klachten (tabel 10). Het ging om 15 jongens, 10 meisjes en van 6 kinderen werd het geslacht niet genoteerd. Tweederde van de meldingen betroffen DKTP/Hib vaccinaties. In 14 gevallen ging het om milde, voor de verrichtte vaccinaties niet ongebruikelijke klachten. Acht kinderen hadden klachten die heftiger waren, uitgebreider en/of van langere duur. Driemaal trad een abces op, in alle gevallen aan de DKTP kant, dat respectievelijk 4, 24 of 35 dagen na de verrichte vaccinaties werd gedraineerd. Eenmaal werd een haemolytische streptokok groep A gekweekt. Atypische verschijnselen rond de prikplekken werden vijf keer gemeld; in twee gevallen een atypisch exantheem, eenmaal een dikke knie en eenmaal een mogelijk hematoom. Bij een van de meldingen na DTP6 vaccinatie was er een atypische zwelling die hoogstwaarschijnlijk het gevolg was van eerdere BCG vaccinatie, en daarvoor niet vreemd, en niet van de DTP/BMR. Een ulcus werd gemeld als lokaal opgetreden verschijnsel na Hib vaccinatie maar bij analyse

werd waarschijnlijker gevonden dat het een gevolg was van BCG vaccinatie, waarvan bij de melder niet eerder bekend was dat die was verricht. De ouders hadden het zo snel na de Hib vaccinatie opgetreden ulcus daaraan toegeschreven en over de elders verrichte BCG vaccinatie niet gerept.

*Tabel 10. Lokale klachten na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar aard klachten en vaccinatie(moment) **

	DKTP1	DKTP2	DKTP3	DKTP4	DTP5	DTP6 [#]	Hib	BCG	onbekend	totaal
mild	6	3	-	1	1	1	-	1	1	14
heftig	1	-	2	-	-	3	-	2	-	8
abces	-	-	2	1	-	-	-	-	-	3
atypisch	-	-	2	2	-	1	-	-	-	5
ulcus	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
totaal	7	3	6	4	1	5	1	3	1	31

* Gelijktijdig met DKTP werd in vier na alle gevallen ook Hib toegediend

[#] Met DTP werd vier keer ook BMR toegediend

Lang niet altijd was bij simultane entingen te herleiden of de lokale klachten aan de kant van het ene vaccin of van het andere vaccin waren opgetreden. Tenminste in drie van de meldingen waren er alleen lokale verschijnselen aan de Hib kant. Ook nogal eens werden verschijnselen beiderzijds gemeld.

De causaliteitsbeoordeling laat zien dat van een groot aantal meldingen het oorzakelijk verband van de verschijnselen met de verrichte vaccinatie zeker werd geacht (tabel 8). Dat is gebeurd op basis van de specifieke aard en plaats van de symptomen alsmede het interval. Het aantal schriftelijk afgehandelde meldingen bedroeg 5. Deze betreffen de drie gemelde abcessen en twee op basis van uitgebreidheid of duur als zogenaamde lokaal-major geduide verschijnselen.

6.8.2 Algemene ziekteverschijnselen

Deze ziekterubriek is onderverdeeld in twee subrubrieken op basis van de ernst van de klachten (zie 5.5).

Ziek minor

In meer dan een derde van de gevallen werden de algemene ziekteverschijnselen als mild beoordeeld. Het ging hier om 131 jongens en 83 meisjes; van 28 kinderen was het geslacht onbekend. Ook hier weer overwegend (ruim 86%) meldingen na DKTP/Hib vaccinaties en dan vooral weer na de eerste entingen (tabel 5).

Lang niet altijd kon een specifieke diagnose worden gesteld. Binnen de ziek minor groep zijn de klachten gerubriceerd op hoofdsymptoom. Zoals blijkt uit tabel 11, betrof de meest geuite hoofdklacht koorts, met of zonder andere verschijnselen. Daarnaast kwam koorts nog veelvuldig voor als begeleidend verschijnsel bij de andere klachten. Huilen en bleekheid bleken ook frequent redenen van melding te zijn. In 15 gevallen waren braken of opgetreden luchtwegklachten de hoofdverschijnselen. Bij de 13 kinderen met de combinatie koorts en

vlekjes lijkt het over het algemeen te gaan om een of andere exanthemateuze ziekte en niet om een bijwerking.

Tabel 11. Ziek minor verschijnselen na RVP vaccinaties 1994; gerangschikt naar ziektebeeld of belangrijkste verschijnsel

hoofdverschijnsel	aantal
koorts	95
huilen	40
huilen+bleek	18
bleek	20
braken	15
luchtweginfectie	15
koorts+vlekjes	13
suf/slaperig	7
benauwd	6
"klachten"	5
hypertonie	3
hydrocele	1
dikke wang	1
kinkhoest	1
oogwegdraaien	1
wangschijf	1
totaal	242

Tabel 12. Ziek minor beelden na vaccinaties RVP 1994; veel genoemde bijkomende klachten

bijkomende klacht	aantal
koorts	30
schokken	16
rillen	20
gespannen	4
geprikeld	15
bolle fontanel	1
roodbeen	1
klieren	1
suf/slaperig	7
oogwegdraaien	7
petechien	1

Naast de genoemde combinaties van verschijnselen worden een aantal verschijnselen in wisselende combinaties als bijkomende klacht opgegeven (tabel 12). Frequent zijn dat rillingen, schokkende bewegingen en geprikeld gedrag en ook nogal eens sufheid, slaperigheid en het wegdraaien van de ogen. Een maal was er naast koorts een bolle fontanel. Gemiddeld over deze ziekerubriek wordt in circa 16% van de meldingen de relatie met de vaccinatie als een toevallige samenloop van omstandigheden beoordeeld. Ruim 81% van de meldingen in de ziek-minor groep wordt als bijwerking geduid omdat de causale relatie tenminste voor mogelijk wordt gehouden. Ruim twee procent van de meldingen was niet te beoordelen.

Van de ziek-minor meldingen is de analyse in 177 gevallen telefonisch afgehandeld en 65 keer middels een schriftelijk verslag. De keuze hiervoor is niet zozeer bepaald door de ingeschatte ernst van de verschijnselen als wel vanwege het onverwachte ervan en vooral vanwege de erdoor ontstane onrust.

Ziek major

Van de meldingen in 1994 zijn er 61 als ernstig algemeen ziek of ziek-major gekwalificeerd, zonder dat de verschijnselen opname in een van de andere ziekterubrieken mogelijk maakte. Ook hier wat meer jongens dan meisjes, 34 tegenover 22; van 5 kinderen was het geslacht niet bekend. In tegenstelling tot de ziek minor groep is er hier geen oververtegenwoordiging van de meldingen na de eerste vaccinaties, maar is de verdeling over de vier DKTP/Hib vaccinaties en de eerste BMR vaccinatie min of meer gelijk (tabel 13).

Tabel 13. Ziek major verschijnselen na RVP vaccinaties 1994; verdeling naar (werk)diagnose en vaccinatie(moment)

	DKTP1 + Hib	DKTP2 + Hib	DKTP3 + Hib*	DKTP4 + Hib [#]	DKTP4 + BMR [@]	BMR	DTP6 + BMR	onbekend	totaal
ITP	-	-	-	-	-	1	1	-	2
coxitis fugax	-	-	-	-	-	-	1	-	1
bolle fontanel	-	1	1	-	-	-	-	-	2
plexus neuritis	-	-	-	2	-	-	-	-	2
anafylaxie	-	-	1	-	-	-	-	-	1
coma	-	1	-	-	-	2	-	-	3
invaginatie	-	-	-	-	-	1	-	-	1
meningitis	2	-	-	-	-	-	-	-	2
meningisme	2	2	-	-	-	1	-	-	5
astma	-	-	-	-	-	-	-	1	1
luchtweginfectie	1	3	-	-	-	2	-	-	6
maagdarmstoornis	-	-	-	1	-	-	-	-	1
lymfklierabces	-	-	-	-	-	1	-	-	1
urineweginfectie	-	1	-	-	-	-	-	-	1
vlekjesziekte	-	1	-	1	-	-	-	-	2
koorts $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$	8	2	4	6	3	3	-	-	26
koorts ≥ 3 dagen	-	1	1	1	1	-	-	-	4
totaal	13	12	7	11	4	11	2	1	61

* Twee keer alleen DKTP toegediend

Zes keer alleen DKTP toegediend

@ Eenmaal tevens Hib vaccinatie

Een aanzienlijk deel (bijna 39%) van de ziek major beelden blijkt coïncidenteel te zijn. 37 van de 61 meldingen (ruim 60%) berust mogelijk op een bijwerking van de vaccinaties; van 19 wordt de relatie met de vaccinatie waarschijnlijk geacht en bij de 18 overige gevallen wordt een andere oorzaak dan de vaccinatie eveneens als mogelijk beoordeeld (tabel 14). Van 32 meldingen werd de analyse middels een schriftelijk verslag afgehandeld.

Tabel 14. Ziek major verschijnselen na RVP vaccinaties in 1994; verdeling naar werkdiagnose en causaal verband

	zeker	waar- schijnlijk	mogelijk	onwaar- schijnlijk	niet te be- oordelen	schrifte- lijk	totaal
ITP	-	-	2	-	-	2	2
coxitis fugax	-	-	1	-	-	-	1
bolle fontanel	-	-	1	1	-	2	2
plexus neuritis	-	1	1	-	-	2	2
anafylaxie	-	-	-	1	-	1	1
coma	-	-	-	3	-	3	3
invaginatie	-	-	-	1	-	-	1
meningitis	-	-	-	2	-	1	2
meningisme	-	1	2	2	-	4	5
astma	-	-	-	-	1	-	1
luchtweginfectie	-	-	-	6	-	5	6
maagdarmstoornis	-	-	-	1	-	1	1
lymfklierabces	-	-	-	1	-	-	1
urineweginfectie	-	-	-	1	-	-	1
vlekjesziekte	-	-	-	2	-	-	2
koorts $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$	-	16	9	1	-	10	26
koorts ≥ 3 dagen	-	1	2	1	-	1	4
totaal	-	19	18	23	1	32	61

6.8.3 Algemene huidverschijnselen

Als het meest belangrijke verschijnsel een huidverschijnsel is, uitgezonderd de lokale verschijnselen rond de prikplek, dan volgt rubricering onder algemene huidverschijnsel. Daar waar verschijnselen van de huid zijn op te vatten als begeleidend verschijnsel van een ziektebeeld of bij andere verschijnselen in het niet vallen, zijn ze niet in deze rubriek opgenomen. In 1994 werden 121 kinderen gemeld met algemene huidverschijnselen die in tabel 15 zijn opgenomen; 62 jongens, 51 meisjes en 8 kinderen waarvan het geslacht niet bekend is. De verdeling over de vier DKTP/Hib vaccinaties en de eerste BMR vaccinatie is min of meer gelijkmatig, behalve voor de beelden die zijn aangeduid met de termen "roodbeen" en "blauwbeen". Deze doen zich vooral voor bij de eerste vaccinaties en uitsluitend bij DKTP/Hib vaccinaties. Bij de kinderen met rode, al of niet gevlekte, gezwollen benen waren de verschijnselen in 8 van de 21 gevallen enkelzijdig, waarvan tweemaal aan de Hib kant; de blauw-cyanotische benen waren met één uitzondering dubbelzijdig met in acht van de 18 gevallen blauwverkleuring vanaf de navel ("blauwe broek"). Nogal eens werd er door de kinderen met blauwe of rode benen ook enige tijd heftig gehuild, een enkele maal enige uren onafgebroken. Na verdwijnen van de roodbeen-verschijnselen werden bij 5 kinderen ook petechien, met name op de onderbenen gezien. Daarnaast waren er 11 kinderen die na DKTP/Hib vaccinatie als voornaamste verschijnsel petechien hadden, hoofdzakelijk aan de (onder)benen. Ook van de onder de overige verschijnselen gerubriceerde beelden waren de benen frequent aangedaan al of niet met verschijnselen elders; 22 keer beiderzijds en 6 keer enkelzijdig.

Tabel 15. Algemene huidverschijnselen na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar symptomen en vaccinatie(moment)

	DKTP1 + Hib	DKTP2 + Hib*	DKTP3 + Hib*	DKTP4 + Hib [#]	DKTP4 + BMR	BMR	DTP5	DTP6 + BMR	Hib	onbekend	totaal
angio-oedeem	3	4	1	3	-	2	-	1	-	-	14
blaasjes/blaren	-	2	-	1	-	-	-	1	-	-	4
eczeem	3	1	-	-	-	2	-	1	1	-	8
exantheem	3	3	3	3	1	8	1	1	-	-	23
petechien	3	4	3	-	-	-	-	-	-	1	11
impetigo	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
urticaria	3	3	5	2	-	5	1	2	-	-	21
blauwbeen	10	7	1	-	-	-	-	-	-	-	18
roodbeen	13	5	3	-	-	-	-	-	-	-	21
totaal	38	29	16	9	1	18	2	6	1	1	121

* Eenmaal alleen DKTP toegediend

Zeven keer alleen DKTP toegediend

In ruim 20% van de meldingen werden de verschijnselen als coïncidenteel geduid (tabel 16). Van 94 van de 121 meldingen werd een oorzakelijke relatie met de verrichte vaccinaties min of meer aanwezig geacht. Geen van de verschijnselen was ernstig of bedreigend. Van 35 gevallen werd de analyse schriftelijk teruggerapporteerd naar de melder en eventuele andere betrokkenen.

Tabel 16. Algemene huidverschijnselen na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar causaal verband en vorm van afhandeling

	zeker	waars- schijnlijk	mogelijk	onwaar- schijnlijk	niet te be- oordelen	schrifte- lijk	totaal
angio-oedeem	-	7	5	2	-	7	14
blaasjes/blaren	-	-	1	3	-	2	4
eczeem	-	-	6	2	-	-	8
exantheem	-	3	13	6	1	5	23
petechien	-	10	-	1	-	3	11
impetigo	-	-	-	1	-	-	1
urticaria	-	4	8	7	2	9	21
blauwbeen	-	17	-	1	-	7	18
roodbeen	-	21	-	-	-	2	21
totaal	-	62	33	23	3	35	121

6.8.4 Collaps

In deze ziekterubriek collaps zijn 134 collapsbeelden opgenomen; naast de 62 beelden die volledig aan de definitie van collaps voldoen ook 46 onvolledige en 9 atypische verlopende collapsreacties en 17 gevallen die vooral de kenmerken hadden van een blue breath-holding-spell, met aansluitend een kortdurende collapsreactie. De oververtegenwoordiging van

jongens is opvallend (zie tabel 9). De verdeling over de vaccinatiemomenten laat zien dat ook hier een sterke "voorkeur" bestaat voor de eerste vaccinaties (tabel 17).

Tabel 17. Collaps na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar lichaamstemperatuur en vaccinatie(moment)

	DKTP1 + Hib*	DKTP2 + Hib	DKTP3 + Hib	DKTP4 + Hib	totaal
geen	64	7	3	1	75
37,5- 38,5°C	22	2	-	1	25
38,5-40,5°C	21	4	4	1	30
≥ 40,5°C	-	-	-	-	-
koorts ≥ 3 dagen	-	3	-	-	3
"koorts"	1	-	-	-	1
totaal	108	16	7	3	134

* Drie keer werd alleen DKTP toegediend

De meeste kinderen die een collapsreactie vertoonden hadden normale temperatuur of verhoging. Ook de kinderen die wel koorts kregen, hadden overwegend lichte koorts, die nogal eens pas langere tijd na de collapsreactie optrad. Van 132 kinderen werd de collaps als meer of minder door de vaccinaties veroorzaakt of gepotentieerd geacht en daarmee als bijwerking geduid (tabel 8). Van 80 van de 134 meldingen werden de bevindingen schriftelijk teruggerapporteerd (tabel 6).

In 1994 werden 7 kleuters en schoolkinderen gemeld die min of meer aansluitend aan de vaccinatie zijn flauwgevallen; het ging om 2 jongens, 4 meisjes en van een kind was het geslacht onbekend. Een kind had zijn eigen vaccinatie glansrijk doorstaan maar ging bij het zien van die van een ander kind onderuit; hier werd als causaliteit met zijn eigen vaccinatie mogelijk aangehouden. Deze meldingen zijn alle telefonisch afgehandeld.

6.8.5. Aanhoudend krijsen

In 1994 werden 37 kinderen gemeld die drie of meer uur aan een stuk door ontroostbaar hadden gehuild, 23 van hen waren jongens. In ongeveer de helft van de gevallen werd ook enige temperatuursverhoging gemeld. Heftige lokale verschijnselen waren bij deze kinderen een uitzondering. Nogal eens was er op de prikplaats niets te zien maar werd wel aangegeven dat er heel veel pijn leek te zijn, spontaan of bij het aanraken van de plek of het hanteren van het been. Van 33 kinderen werd het oorzakelijk verband met de vaccinatie waarschijnlijk gevonden, in de resterende drie gevallen mogelijk. 26 van de 37 kinderen hadden de reactie na de eerste vaccinaties. Vier meldingen werden schriftelijk afgehandeld, de overige telefonisch.

6.8.6. Convulsies

In de ziekerubriek convulsies zijn naast febrile en afebrile convulsies al of niet berustend op epilepsie ook de werkdiagnoses atypische aanval en incident opgenomen. In deze gevallen zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een convulsie, maar is die mogelijk ook niet geheel

uit te sluiten. In tabel 18 is de verdeling van de meldingen in deze rubriek naar aard van de aanval/werkdiagnose en vaccinatie(moment) weergegeven.

Tabel 18. Convulsies na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar aard van de aanval en vaccinatie(moment)

	DKTP1 + Hib	DKTP2 + Hib	DKTP3 + Hib*	DKTP4 + Hib [#]	DKTP4 + BMR	BMR	Hib	DTP6 + BMR	totaal
febriële convulsie simplex	-	1	2	10	1	13	-	-	27
febriële convulsie complex	-	3	3	8	-	6	-	-	20
febriële convulsie	-	1	-	1	-	1	-	-	3
afebriële convulsie	1	1	3	-	-	-	-	-	5
epilepsie	1	-	1	-	-	-	-	1	3
atypische aanval	1	1	2	3	1	1	1	-	10
incident	1	-	2	-	-	1	2	-	6
totaal	4	7	13	22	2	22	3	1	74

* Twee keer alleen DKTP toegediend

Acht keer alleen DKTP toegediend

Als de werkdiagnoses worden samengevoegd tot febriële convulsies, afebriële convulsies en andersoortige aanvallen dan is duidelijk te zien dat de febriële convulsies zich vooral voordoen na DKTP4 en BMR terwijl de afebriële convulsies, veel minder in aantal, vooral na de eerste drie entingen voorkomen. De atypische aanvallen tezamen met de incidenten zijn min of meer gelijkmatig over de verschillende vaccinatiemomenten verdeeld. Wel gaan ook die bij de latere vaccinaties vaker gepaard met koorts (tabel 19).

Tabel 19. Convulsies en atypische aanvallen na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar lichaamstemperatuur en vaccinatiemoment*

	convulsies		atypische aanval	
	< 38.5°C	≥ 38.5°C	< 38.5°C	≥ 38.5°C
DKTP1	2	-	2	-
DKTP2	1	5	1	-
DKTP3	4	5	3	1
DKTP4	-	20	-	4
BMR	-	20	-	2
Hib	-	-	2	1
DTP6	1	-	-	-
totaal	8	50	8	8

* Naast DKTP werd in 38 gevallen ook een Hib vaccinatie verricht
Tegelijk met DTP6 werd ook BMR toegediend

De kinderen met epilepsie als diagnose hadden allen een afebriële aanval na de vaccinatie, waarbij meteen bij de analyse duidelijk was dat er een onderliggende of preëxistente epilepsie bestond. In deze gevallen werd van de opgetreden convulsies geen causale relatie met de

vaccinaties aanwezig geacht, voornamelijk op basis van het interval. Van een aantal andere kinderen met postvaccinale convulsies was ten tijde van de analyse geen epilepsie bekend, hoewel bij enkele kinderen wel verdenking rees dat er mogelijk een zich ontwikkelende epilepsie bestond. De meeste convulsies na DKTP4 of BMR hadden het karakter van gewone koortsstuipen.

Tabel 20. Convulsies na vaccinaties RVP 1994; verdeling naar aard van de aanval en causaal verband en vorm van afhandeling

	zeker	waar-schijnlijk	mogelijk	onwaar-schijnlijk	niet te be-oordelen	schriftelijk	totaal
febriële convulsie simplex	-	8	14	5	-	16	27
febriële convulsie complex	-	11	8	1	-	19	20
febriële convulsie	-	-	1	1	1	-	3
afebriële convulsie	-	-	5	-	-	5	5
epilepsie	-	-	-	3	-	3	3
atypische aanval	-	3	5	-	2	6	10
incident	-	1	1	2	2	1	6
totaal	-	23	34	12	5	50	74

De verdeling over jongens en meisjes is voor de convulsies met koorts gelijk; Bij de afebriële convulsies en de atypische aanvallen zijn de jongens in de meerderheid. Een mogelijke causale relatie met de vaccinatie werd in 57 van de 74 meldingen aanwezig geacht (tabel 20). Van 5 meldingen in deze rubriek lieten de gegevens geen beoordeling van de causale relatie van de verschijnselen met de vaccinatie toe. 50 analyses werden schriftelijk teruggerapporteerd.

6.8.7 Encefalitis/encefalopathie

In 1994 zijn geen gevallen van encefalitis of encefalopathie gemeld.

6.8.8 Anafylactische shock

In 1994 zijn geen gevallen van anafylactische shock gemeld. Eenmaal is het verschijnselencomplex als anafylaxie beoordeeld. Het trad op 24 uur na DKTP3/Hib vaccinatie en binnen 15 minuten na een fruithap. Het kind werd plotseling grauwbloauw van kleur met neiging tot collaberen. Het is per ambulance naar het ziekenhuis vervoerd, en na opname van enkele dagen op de intensieve zorgafdeling en evaluatie van de allergie met een EpiPen naar huis gegaan. Ondanks herhaald aandringen zijn geen gegevens van het ziekenhuis verkregen; over de bloeddruk is niets bekend. Deze melding is ondergebracht in de ziek major groep.

6.8.9 Sterfgevallen

Vijf sterfgevallen zijn gemeld in 1994. In tabel 21 is een overzicht gegeven van deze kinderen. In geen van de gevallen werd enig verband met de voorafgaande vaccinatie waarschijnlijk geacht.

Tabel 21. Meldingen vermoede bijwerkingen na vaccinaties RVP 1994; overzicht van de gemelde sterfgevallen

kind	sexe*	leeftijd [#]	vaccin	interval ⁺	klachten	causaal verband
A	j	15m	BMR1	1,5d	hoge koorts	onwaarschijnlijk
B	j	7m	Hib3	1-2d	invaginatie/volvulus bij situs inversus	onwaarschijnlijk
C	j	8m	BMR1	20d	uitdroging tijdens vakantie bij preëxistente neurologische pathologie	onwaarschijnlijk
D	j	5m	DKTP3 +Hib	3-4d	klinische wiegedood met tuigje in bed	onwaarschijnlijk
E	m	15m	BMR1	14d	waterhouse-friderichsen, meningococce sepsis	onwaarschijnlijk

* j = jongen m = meisje

leeftijd in maanden

+ interval in dagen

In twee gevallen werd een duidelijke verklaring gevonden voor het overlijden, meningococcensepsis (E) en volvulus met darmnecrose (B) met isolatie van enterovirus uit de milt. Een ander kind overleed waarschijnlijk ten gevolge van braken, diarree en uitdroging tijdens een buitenlandse vakantie waarvoor de BMR vervroegd werd gegeven; bij hem was er bovendien sprake van ernstige aangeboren neurologische problematiek (C).

Bij twee kinderen was er geen goede verklaring voor het overlijden; er werd geen obductie verricht. De klinische verschijnselen en de intervallen met de vaccinaties maken relatie met de vaccinaties onwaarschijnlijk (A en D).

7. BESCHOUWING

De postmarketing surveillance van de Rijksvaccinatieprogramma vaccins gebeurt door middel van een passief bewakingssysteem, aan de hand van spontane meldingen van vermoede bijwerkingen. De centrale aansturing van het RVP en de via de entadministraties verzorgde distributie van vaccin en administratieve vastlegging van vaccinaties op individueel niveau maken dat er goed zicht mogelijk is op het aantal verrichte vaccinaties.¹⁷ De stevige inbedding van het RVP in het Nederlandse systeem van Jeugdgezondheidszorg (JGZ) zorgt voor een uniforme uitvoering van het programma door een relatief klein aantal beroepsbeoefenaren. Deze aspecten zijn ook van voordeel voor de bewaking van de veiligheid. Een passief bewakingssysteem staat en valt echter met de mate van rapportage. De representativiteit van de bevindingen is daarvan afhankelijk. Bij de gepresenteerde gegevens over 1994 doet zich dan ook de vraag voor in hoeverre de gemelde vermoede bijwerkingen een goed beeld geven van wat zich in werkelijkheid heeft voorgedaan. Daarin is het vooral ook van belang te kijken naar selectieve onderrapportage.

7.1 Toename aantal meldingen

De toename van het aantal meldingen ten opzichte van eerdere jaren moet met enige reserve worden geïnterpreteerd, omdat pas vanaf 1994 de meldingen bij binnenkomst zijn geregistreerd op meldjaar. De middels schriftelijk verslag afgehandelde meldingen hebben tot dien betrekking op jaar van enting terwijl de telefonisch afgehandelde meldingen tot 1994 niet centraal zijn geregistreerd en gearchiveerd. De genoemde aantallen over eerdere jaren berusten op schattingen en grove tellingen. Gedetailleerde vergelijking is pas mogelijk na herarchivering van de meldingen uit eerdere jaren; een goed geautomatiseerd datasysteem is daarvoor onontbeerlijk.

Toch lijkt er een reële stijging te zijn, zonder dat de criteria binnen het RIVM wat te rekenen tot een melding zijn veranderd. Voor de opgetreden toename zijn waarschijnlijk meerdere factoren verantwoordelijk.

In de eerste plaats werd in 1993 een extra en nieuwe vaccinatie ingevoerd. Elke vaccinatie heeft zijn eigen bijwerkingen en hoewel die van het Hib vaccin relatief weinig frequent worden geacht en relatief mild zijn, geldt dat ook voor de Hib. Ook bij gelijktijdige toediening daarvan met DKTP is daarom enige toename van het aantal bijwerkingen te verwachten. Het nieuwe van het vaccin geeft daarbij door onbekendheid ook meer onzekerheid over wat te verwachten na de inenting. Verschijnselen die anders als evident niet vaccinatiegebonden maar als coïncidenteel zouden zijn geïnterpreteerd zijn mogelijk aanleiding tot vragen en worden zo toch als vermoede bijwerking gemeld.

Door de introductieactiviteiten rond de Hib vaccinatie werd ook de bekendheid van het RIVM groter en de meldprocedure van vermoede bijwerkingen weer extra onder de aandacht gebracht. Naast de eerdere factoren heeft dit mogelijk het aantal meldingen doen toenemen, met hierdoor afname van de onderrapportage.

Niet ondenkbaar is tevens dat door overbelasting van de telefonische bereikbaarheidsdienst tijdens de polio-epidemie een aantal meldingen is verschoven naar het volgende kalenderjaar of mogelijk is “verdamppt”. Nadat ook bestaande vacatures medio 1993 waren vervuld, kon de stijging in het aantal schriftelijke verslagen min of meer gelijke tred kon houden met de toeneming van het totaal aantal meldingen.

Er zijn geen aanwijzingen dat de toename van het aantal meldingen wordt veroorzaakt door een (onverklaarbare) vaccin gerelateerde stijging in werkelijke bijwerkingen of dat er een wezenlijk ander patroon is van de mogelijke bijwerkingen. Evenmin zijn er aanwijzingen dat er ernstiger bijwerkingen optreden door invoering van de simultane Hib vaccinatie.

De toename van het aantal meldingen in 1994 komt voor rekening van de CB medewerkers. Ook het aantal direct meldende ouders, hoewel slechts ruim 3% van het totale aantal meldingen, is meer dan verdubbeld.

Het totale aantal meldingen van 712 dient in verhouding gezien te worden tot de ruim 2 miljoen vaccinaties die zijn verricht.

7.2 Telefonische versus schriftelijke meldingen

Opvallend is, net als in eerdere jaren, het grote aandeel van de telefonische meldingen in het totaal. Het betreft daarbij vooral de meldingen die door CB medewerkers worden gedaan. De inbedding van het melden van vermoede bijwerkingen in de telefonische informatiedienst van het RIVM blijkt van groot belang omdat die de mogelijkheid biedt tot laagdrempelig instant overleg, waarbij gelijktijdig wordt “gemeld”. Uit ervaring blijkt dat het merendeel van de meldingen binnenkomt als vraag of verzoek om overleg en slechts een heel klein deel alleen als pure melding. Ook elders wordt het belang van goede bereikbaarheid met mogelijkheid tot overleg benadrukt voor het “binnenhalen” van vermoede bijwerkingen. Het gevaar dat bij gescheiden “adres” van adviesvraag en melding het laatste erbij in zal schieten is reëel.

De telefonische melding biedt direct de mogelijkheid tot het gericht krijgen van aanvullende informatie, verduidelijking en verificatie van de gegevens.

Schriftelijke melding bereikt het RIVM op drie manieren. Als ontslagbrieven uit ziekenhuizen, als speciaal als melding geschreven brieven en als regionaal ontworpen meldformulieren. Bij geen van deze vormen blijken de gegevens zo volledig te zijn dat zonder meer interpretatie mogelijk is. Er is een grote heterogeniteit van de geleverde gegevens met vaak een voorgeïnterpreteerde diagnose in plaats een opsomming van verschijnselen, die voor de beoordeling noodzakelijk is. Nadere informatie moet dan worden ingewonnen bij zowel de meldende instantie als bij anderen. Dit blijkt zeer tijds- en arbeidsintensief.

Er wordt door LVO gewerkt aan de ontwikkeling van een (hanteerbaar), landelijk te gebruiken meldformulier dat naar keuze van de melder wel of niet gebruikt kan worden. Dit formulier zal tevens gebruikt worden voor een op te zetten peilstationonderzoek, waarbij in een bepaalde regio van alle geënte kinderen informatie zal worden verzameld.

Probleem is dat de aard van de voor analyse noodzakelijke (aanvullende) gegevens anders is voor de verschillende vaccins en tevens afhankelijk is van de leeftijd van de enteling en de aard van de postvaccinale gebeurtenis. Een universeel meldformulier dat voor alle denkbare

gevallen alle nodige informatie bevat, zal zo uitgebreid zijn dat invullen ervan veel tijd vergt en daarmee zeker remmend zal werken op de bereidheid te melden.

In de praktijk blijkt dat aanvankelijke telefonische melding en eventuele schriftelijke aanvulling veel minder tijd kost dan schriftelijke melding, al of niet via een speciaal meldformulier met telefonische follow up. Hoewel de telefonische bereikbaarheidsdienst de noodzaak geeft van gegarandeerde bereikbaarheid en mogelijk als nadeel heeft het niet goed regelbaar zijn van de werkdruk is er ook voor LVO/RIVM een groot voordeel van deze meldroute.

7.3 Onderrapportage

Een passief systeem van bewaking van de veiligheid van een geneesmiddel i.c. vaccin is gebaat bij het voorkómen van onderrapportage. Bovengenoemde laagdrempeligheid en grote bereikbaarheid van de telefoondienst zijn daarin belangrijk. Ook gerichte follow-up van de meldingen met terugrapportage van de bevindingen naar de melder is nodig voor een passief systeem. Hoewel de toename van meldingen vooral lijkt te berusten op een afname van de onderrapportage zijn er in de gegevens over 1994 nog een aantal aanwijzingen voor onderrapportage. Deze zullen hieronder nader worden belicht. Belangrijker misschien dan de mate van onderrapportage is de vraag of er een vertekenende selectie is opgetreden. Dit is vooral van belang voor de ernstiger beelden. Zowel verschijnselen die evident aan de vaccinatie (kunnen) worden toegeschreven en daarmee ook geen vragen oproepen, als beelden die (door de potentiële melder) als zeker coïncidenteel worden beschouwd hebben een grotere kans om niet gemeld te worden.

7.3.1 Melders

Onder melder wordt in dit verband verstaan de eerste persoon die een postvaccinale gebeurtenis bij LVO aankaart. Omdat in Nederland vrijwel alle RVP vaccinaties op het CB worden verricht is het grote aandeel van de CB medewerkers niet verwonderlijk. De relatief grotere stijging van de meldingen door de verpleegkundige dan die van de CB arts is mogelijk het gevolg van de veranderde taakverdeling binnen de CB consulten, met een toename van het aantal door de verpleegkundige verrichte vaccinaties in zelfstandige consulten. Helaas blijkt dat de aanvullende gegevens over de gebeurtenis na een eerdere vaccinatie, die nodig zijn voor beoordeling en advies niet altijd beschikbaar zijn, omdat geen gerichte anamnese is afgenomen en de CB arts het kind niet in consult heeft gezien. Dat is ook in een toenemend aantal van de meldingen door de CB arts het geval, omdat de postvaccinale gebeurtenis pas bij de nabespreking van de consulten, als de ouders met kind al weg zijn, aan de orde komt.

Het geringe aandeel van huisarts en kinderarts geeft toch te denken. Juist de ernstiger postvaccinale gebeurtenissen komen eerder onder ogen van huisarts en/of kinderarts dan van CB arts. Als door hen gemeld zou worden komen ernstiger vermoede bijwerkingen niet alleen eerder binnen, maar er worden waarschijnlijk ook meer ernstige vermoede bijwerkingen gemeld. Nu is het vaak zo dat de postvaccinale gebeurtenis pas bij het volgende CB bezoek aan de orde komt op een moment dat de volgende vaccinatie op het programma staat; pas dan

kan de postvaccinale gebeurtenis worden geanalyseerd en het beleid t.a.v. de vervolgvaccinaties worden bepaald. Dit verhoogt voor zowel het CB als het RIVM de tijdsdruk en leidt tot meldingen met onvolledige gegevens. Het is ook denkbaar dat een aantal gebeurtenissen niet wordt gemeld, omdat de CB arts er ten onrechte vanuit gaat dat huisarts of specialist de mogelijke bijwerking al wel gemeld zouden hebben. Werving onder deze beroepsgroepen behoeft daarmee duidelijk extra aandacht waarbij aangegeven zal moeten worden dat hierin vooral de ernst of het ongewone van de postvaccinale gebeurtenis richting gevend is en niet zozeer het veronderstelde causale verband met de vaccinatie. Daarbij zijn ook alle vermoede bijwerkingen die aanleiding geven contra-indicaties te stellen tegen bepaalde vaccins of vaccinbestanddelen als ernstig aan te merken. Overigens wordt lang niet voor alle ernstige postvaccinale gebeurtenissen de huisarts of specialist geconsulteerd en zijn ook bijzondere of mildere postvaccinale gebeurtenissen nogal eens aanleiding tot vragen of onrust.

7.3.2 Landelijke spreiding

Er is geen gelijkmatige spreiding van de meldingen over het land. Omdat vragen of onrust van ouders en medici aanleiding tot melden kunnen zijn, kunnen lokale verschillen optreden. Maar ook als daarvoor "gecorrigeerd" wordt, waarbij de gewone postvaccinale klachten en milde beelden buiten beschouwing blijven, blijkt het scheve patroon consistent. De grote steden, Zuid Holland en Utrecht zijn koplopers. En de regio's waar een aanzienlijk deel van de CB werkzaamheden door (eigen) huisartsen wordt verricht lijken sterker achter te blijven dan die waar gespecialiseerde CB artsen werkzaam zijn. Het lage meldpercentage van Zeeland en Flevoland heeft vanwege het relatieve kleine aantal zuigelingen maar een beperkte invloed op het landelijk gemiddelde. Als er uit het hele land zoveel gemeld zou worden als uit Amsterdam dan zou het totaal aantal meldingen twee tot drie keer zo hoog zijn. Toch is het ongetwijfeld zo dat zelfs in Amsterdam onderrapportage optreedt.

7.3.3 Ziektebeelden

Of de onderrapportage gelijkmatig over de verschillende ziekterubrieken is verdeeld, is moeilijk vast te stellen. Een probleem daarbij is dat van vrijwel alle ziektebeelden achtergrondgegevens over het algemeen voorkomen in de betrokken leeftijdsgroep ontbreken. Daarnaast zijn gecontroleerde onderzoeken naar postvaccinale gebeurtenissen vaak te kleinschalig om de zeldzamere ernstiger beelden te vangen. Bij gebrek aan opgenomen controlegroepen is bovendien veelal geen toe te schrijven risico te bepalen en geven de getallen alleen het aantal vermoede bijwerkingen na en niet dóór aan.

Onlangs is een onderzoek gepubliceerd naar het voorkomen van koortsstuipen bij jonge kinderen in Nederland.¹⁸ Daarbij kwam er een voor na BMR vaccinatie (en geen na DKTP), hetgeen neerkomt op 1: ca 10.000 kinderen. Dat komt goed overeen met de 22 meldingen in 1994 (op circa 185.000 kinderen).

Voor collaps na DKTP vaccinatie wordt uitgegaan van een voorkomen van 1:1750/2750 kinderen.^{19 20} De 134 meldingen van al of niet typische of volledige collapsreacties in 1994 op circa 190.000 kinderen betekenen 1: 1500, en komen daarbij aardig in de buurt. Ook voor

Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP) zijn vragen gerezen over de volledigheid van de meldingen.^{21 22} Dat er hier onderrapportage is blijkt uit het feit dat bijvoorbeeld ITP na BMR soms pas wordt gemeld als er vragen rijzen voor de volgende BMR vaccinatie, zeven jaar later, hoewel ook indertijd wel een relatie met de vaccinatie werd overwogen. Het koppelen van gegevens van het Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG) voor bepaalde ziektebeelden waarbij vrijwel altijd ziekenhuisopname plaatsheeft met bijvoorbeeld die van de entadministratie stuiten op het bezwaar dat de PEA alleen de maand van enting en niet de datum registreert. Hierdoor is vaststelling van het interval van de verschijnselen met de vaccinatie niet mogelijk en evenmin causaliteitsbeoordeling. Een probleem dat zich ook voordoet bij de follow up van Hib meningitis. Bovendien blijken de gegevens van het SIG ook lang niet altijd volledig of betrouwbaar; zo werden er ten tijde van de epidemie in 1992/1993 geen gevallen van poliomyelitis geregistreerd en bleek om voornamelijk onduidelijke redenen een zeer overmatig aantal tetanus gevallen te zijn geregistreerd. Voor enkele ziektebeelden zoals Diabetes Mellitus (DM) en ITP is denkbaar dat opname ervan binnen de peilingen van het Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) bruikbare (achtergrond) gegevens kan opleveren; voor goede beoordeling zal er dan wel een koppeling moeten kunnen zijn naar betrouwbare entgegevens.

7.4 Leeftijdsverdeling en geslachtsverdeling

De opvallende oververtegenwoordiging van meldingen na de eerste vaccinaties heeft waarschijnlijk zowel te maken met de jonge leeftijd van het kind en de daarin gelegen ongerustheid van de ouders als met het optreden van leeftijdsspecifieke ziekteverschijnselen. Daarbij gaat het zowel om leeftijdsspecifieke bijwerkingen als om leeftijdsspecifieke coincidentele ziektebeelden. Denkbaar is ook dat er een zekere mate van gewenning bij ouders optreedt aan optredende postvaccinale verschijnselen. Voor een aantal ziektebeelden lijkt er ook een duidelijke oververtegenwoordiging van jongens. Bij gebrek aan achtergrond gegevens is niet vast te stellen of er mogelijk ook daarin sprake is van selectieve melding.

7.5 Diagnose

Bij de beoordeling van gemelde vermoede bijwerkingen wordt uitgegaan van de opgetreden verschijnselen en niet van de door de melder gestelde diagnose. Hiermee wordt bereikt dat er een zekere homogeniteit ontstaat per (werk)diagnose, aan de hand van gestandaardiseerde criteria. Het blijkt dat er frequent een aanzienlijke discrepantie is tussen de diagnose van de melder bij binnenkomst van de melding en de latere bij rubricering door het RIVM. Dit berust voor een deel op andere case definities, maar voor een groot deel ook op het actief verzamelen van meer en gedetailleerdere gegevens, en niet in het minst op grotere specifieke ervaring binnen LVO. Het belang van een gerichte anamnese, op een rustig moment afgenomen, is hierin groot. Dit geldt eens te meer omdat de verschijnselen zich nogal eens aan een professionele blik hebben onttrokken, omdat ouders geen arts hebben geraadpleegd of omdat “het” ten tijde van het onderzoek “al weer over was”. Maar ook dan zijn de bevindingen van de geraadpleegde arts van belang.

7.6 Aanvullende gegevens

Het blijkt vaak erg veel tijd en moeite te kosten om gegevens uit de ziekenhuizen te krijgen. Niet alleen zijn lang niet alle voor de beoordeling noodzakelijke gegevens in de ontslagbrieven terug te vinden, die worden immers met een ander doel geschreven, maar nogal eens wordt ondanks herhaald verzoek in het geheel geen informatie verstrekt. Ook de consultatiebureaus blijven nogal eens verstoken van berichtgeving uit ziekenhuis of van huisarts, hetgeen nogal eens ook voor hen beoordeling en beleid bij vervolgvaccinaties problematisch maakt. De ervaring leert dat ouders het vanzelfsprekend vinden en graag meewerken aan onderzoek van de vermoede bijwerking van vaccinatie, niet alleen in het belang van hun eigen kind maar ook in het belang van de bewaking van het RVP; zij geven desgevraagd ook toestemming voor het opvragen van gegevens. Het zou goed zijn als, zoals dat gebruikelijk is op het CB, ook in het ziekenhuis de melding met de ouders wordt besproken en hun toestemming wordt gevraagd. Voor informatie naar de CB arts kan die toestemming impliciet worden geacht omdat met name voor het vaccineren en zeker in geval van ongewenste postvaccinale verschijnselen er ook sprake is van een gezamenlijke behandelingssituatie.²³

Voor de productbewaking zijn de partijnummers van belang. Het blijkt dat deze nogal eens niet of alleen met zeer veel moeite zijn te achterhalen. Notatie in het CB dossier is waarschijnlijk efficiënter dan op de entkaart van de ouders. De bij sommige entadministraties ingevoerde centrale individuele registratie van de partijnummers lijkt ook een goede methode, zij het dat het gebruikte “manko” systeem inherente risico's heeft.

Voor het duiden van postvaccinale gebeurtenissen is uitgebreide en betrouwbare informatie nodig. Ook follow-up kan meer gegevens leveren over het veronderstelde pathofysiologische mechanisme van de opgetreden verschijnselen, met een eventuele herbeoordeling van de oorspronkelijke melding. Dit kan niet alleen van belang zijn voor het individuele kind, maar kan ook leiden tot herziening van algemeen geformuleerde contra-indicaties of tot bijstelling van aanbevelingen voor te nemen voorzorgen of wijzigingen van het vaccinatie schema.

7.7 Causaliteitsbeoordeling

Het beoordelen van het oorzakelijk verband van postvaccinale gebeurtenis en vaccinatie gebeurt aan de hand van de binnen LVO opgestelde criteria. De mate van causaal verband wordt uitgedrukt in vijf rubrieken die zijn gekozen vanwege de (internationale) vergelijkbaarheid. Om die reden is afgezien van een rubriek geen of afwezig causaal verband; dit is ondergebracht in de rubriek onwaarschijnlijk. De twee procent meldingen die als niet te beoordelen zijn uitgeboekt betreffen in 10 gevallen milde algemene of lokale verschijnselen. Van de zes overige bleken vollediger gegevens niet meer te achterhalen te zijn, waarbij het onbekend zijn van het betrokken vaccin en/of het interval ook provisorische beoordeling niet mogelijk maakte.

De vergelijking met internationale studies is overigens moeilijk omdat de mate van verificatie van de postvaccinale gebeurtenis heel verschillend kan zijn en gevaldefinities en ziekterubrieken divers zijn. Ook vergelijking van de analyse gegevens met die van de GR

commissie zijn alleen op casusniveau mogelijk, omdat de GR haar jaarrapport baseert op de in een bepaalde periode afgeronde eigen beoordelingen met archivering op entjaar. Deze beoordelingen betreffen alleen de middels een schriftelijk verslag afgehandelde RIVM analyses na afronding en de “inhoud” van een GR jaarrapport verschilt daarmee essentieel van die van de RIVM rapportages die een kalenderjaar en alle meldingen betreffen. Verschillen tussen de RIVM beoordelingen en de GR beoordelingen op individueel niveau zullen een enkele keer berusten op het verschillend moment van beoordeling met beschikbaarheid van meer of andere gegevens bij de latere beoordeling; ook blijkt een enkele maal gekozen te zijn voor een andere hoofd- of werkdiagnose. Het grootste verschil in beoordelingen berust echter op het hanteren van andere grenzen tussen de causaliteitsrubrieken zeker, waarschijnlijk en mogelijk. Worden deze rubrieken samengenomen dan blijkt er een grote overeenstemming te zijn over welke postvaccinale gebeurtenissen tot mogelijke bijwerkingen (moeten) worden gerekend, en welke als coïncidenteel worden gezien. Ter ondersteuning hiervan kan gelden dat over 1994 door het RIVM circa 17% van vermoede bijwerkingen als coïncidenteel is gerubriceerd en 15% van de schriftelijk afgehandelde. In de GR rapporten van 1993 en 1994 zijn respectievelijk 16% en 21% van de meldingen als coïncidenteel beoordeeld. Ook individuele dossiervergelijking laat geen grote discrepanties zien.

7.8 Specifieke ziektebeelden

Meer dan de helft van de meldingen betreffen milde algemene ziekteverschijnselen, milde huidverschijnselen of lokale klachten die soms directe reden tot melding waren, maar vaker reden tot overleg; ook was er nogal eens een specifieke vraag over de herkomst van de verschijnselen in de specifieke situatie van het betrokken kind. Met name de huidverschijnselen gaven onrust en werden over het algemeen gemeld als allergische reacties op het vaccin. Ook van de algemene verschijnselen werd een groot aantal door de melder en de betrokken ouder gezien als allergische manifestatie. Niet alleen omdat een dergelijke diagnose mogelijk gevolgen heeft voor het vervolg van de vaccinaties, maar vooral ook omdat voor het duiden van een causale relatie met de vaccinatie een volledig beeld van de gebeurtenissen nodig is, werd in een groot aantal gevallen toch een uitgebreidere analyse verricht. Gesteld kan worden dat in geen geval tot een acute fase allergische reactie op vaccinbestanddelen werd besloten, hetgeen nog werd bevestigd door follow up van de vervolgvaccinaties. Een bij dit type reactie zo gevreesd ernstig en bedreigend beloop bleef in alle gevallen uit, meestal trad helemaal geen herhaling op. Ook beschouwing van de meldingen uit eerdere jaren geeft aan dat, hoewel in theorie mogelijk, heftig verlopende en bedreigende allergische reacties op vaccins in de praktijk niet blijken voor te komen.^{24 25} Om die reden is inmiddels besloten bijstelling van de bijsluitertekst van het BMR vaccin aan te vragen. Daarbij zal het advies om kinderen met anafylactoïde reacties op kippeï-eiwit onder strikte medische begeleiding te vaccineren komen te vervallen; ook deze kinderen kunnen in de gebruikelijke setting op het CB worden gevaccineerd.

De helft van de meldingen in 1994 betrof zogenaamde major-reacties. Deze term wil niet perse zeggen dat uit medisch oogpunt de verschijnselen zo ernstig zijn, het betreft vooral een

historische afbakening. Wel zijn de verschijnselen vaak een bron van grote zorg voor de omstanders en kunnen uit dien hoofde ook als ernstig op gevat worden, omdat ze de acceptatie van het RVP bedreigen en in individuele gevallen nogal eens leiden tot onnodige of ongewenste aanpassing van het vaccinatieschema. Als ernstig of major worden hier opgevat collaps, convulsies, aanhoudend krijzen, koorts van $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ en koorts langer dan drie volle dagen. Voorts alle huid- of algemene ziekteverschijnselen die na de analyse als ernstig zijn gekenschetst. Niet elke ziekenhuis opname geldt perse als ernstig. Hier ligt een belangrijk verschil met de meldcriteria. Daarin is naast bovengenoemde specifieke categorieën als ernstig op te vatten alle postvaccinale verschijnselen die leiden tot (verlenging) van ziekenhuisopname of die leiden tot het stellen van contra-indicaties voor bepaalde vaccins of andersoortige onrust. Bij de uiteindelijke beoordeling op ernst blijven, deze verschijnselen, hoe belastend en imponerend ook voor de betrokkenen, buiten de categorie major. Onderstaand zullen enkele specifieke beelden worden belicht.

7.8.1 Collapsreacties

Met name collapsreacties na vaccinatie jagen omstanders grote schrik aan. Voor de ouders lijkt het of de kinderen dood gaan; ze zijn plotseling wit, slap en weg. Op een leeftijd waarin ook wiegedood voorkomt en in de gedachten van de ouders leeft, is dat bijzonder bedreigend. Collaps blijkt een relatief frequente postvaccinale gebeurtenis te zijn, die vanwege het vrij specifieke interval en patroon veelal ook als potentiële bijwerking wordt beoordeeld. In een groot aantal gevallen kunnen ook andere collaps luxerende factoren worden geïdentificeerd. Aanvankelijk werd deze gebeurtenis als (absolute) contra-indicatie tot verder vaccineren met het DKTP vaccin gezien.²⁶ Mede gezien de ervaringen bij follow up heeft deze contra-indicatie ook in Nederland aan kracht ingeboet.^{27 28} Over de gerichte actieve follow up van de in 1994 gemelde collaps reacties wordt separaat gerapporteerd. Veel collapsreacties blijken (koorts)stuip als melddiagnose te hebben; ook wel worden ze als anafylactische shock gemeld, ondanks het daarvoor veel te lange interval.

7.8.2 Blauwbeen en roodbeen

Een opvallende bevinding was het aantal kinderen dat blauwe of rode benen had, van boven tot onder en niet beperkt tot rond de prikplekken. Deze verschijnselen waren in een aanzienlijk aantal gevallen dubbelzijdig. Provisorische vergelijking met eerdere jaren liet zien dat melding toen duidelijk veel minder frequent was, ook het kleinere totaal aantal meldingen in aanmerking genomen. Zowel de melders als LVO vinden de verschijnselen zo imponerend dat uitgesloten wordt geacht dat het beeld in vroegere jaren aan de aandacht zou zijn ontsnapt. Een groot deel van de blauwbeen en roodbeen meldingen hebben allergische reactie als inboekvraagstelling of -diagnose, maar er wordt aangenomen dat een type I allergisch-immunologisch mechanisme geen rol speelt mede gezien de ervaringen met vervolg vaccinaties. Ook worden met name blauwe benen met het daarbij frequent optredende heftige huilen nogal eens ten onrechte geduid als (koorts)stuip. Bij vervolgvaccinaties treden veelal geen problemen op; herhaling van de verschijnselen blijft meestal uit. Het beeld is niet zonder meer toe te schrijven aan het dubbelzijdig toedienen van vaccins, ook bij enkelzijdige

vaccinatie kan het voorkomen. Mogelijk is er een (axon)reflexmatige genese van de verschijnselen. Er zijn geen aanwijzingen dat gebruikte ontsmettingsmiddelen een rol spelen. Wel wordt gedacht aan een mogelijk effect van overmatige koeling van de prikplaatsen ter voorkoming van lokale bijwerkingen; ook als die niet vanuit het CB wordt geadviseerd of zelfs wordt ontraden, blijken ouders in eigen kring daar nogal eens toe te worden aangezet. Gericht onderzoek van deze fenomenen is gepland.

7.8.3 Meningitis, meningisme en bolle fontanel

Verdenking op hersenvliesontsteking was in 1994 vrij vaak reden tot melding. In de meeste gevallen werd daarbij een rol toegedacht aan de recentelijk ingevoerde Hib vaccinaties. Van de uiteindelijk als ziek-minor gerubriceerde beelden waren er 15 kinderen met meestal naast koorts, geprikkeld en pijnlijk gedrag en een kind met een bolle fontanel. Een deel van deze kinderen werd aanvankelijk verdacht van een stuip en de rest van (lichte) meningitis. Ook in de groep ziek-major waren er vijf met meningiale prikkeling en twee met vastgestelde (bacteriële) meningitis. Op basis van de intervallen en de aangetoonde verwekkers werden vier van deze meldingen als coïncidenteel beschouwd. Het Hib vaccin is een dood vaccin en bestaat slechts uit een stukje van het polysacharide kapsel gekoppeld aan eiwit, opdat het tot een gecombineerde T- en B-celrespons leidt. Het kan bij “wat te sterke werking” niet leiden tot een lichte vorm van de te bestrijden ziekte. Van de ongeconjugeerde Hib vaccins is “early onset Hib disease” door het wegvangen van reeds aanwezige antistoffen door het antigeen van het vaccin beschreven. En hoewel er voor het in Nederland gebruikte geconjugeerde Hib vaccin daarvoor geen aanwijzingen bestaan, is een vinger aan de pols op zijn plaats. Om die reden dienen invasieve Hib infecties in het eerste levenshalfjaar nauwlettend te worden gevolgd en te worden opgevat als potentiële bijwerking, waarbij voor beoordeling koppeling met betrouwbare vaccinatiedata vereist is. De basis hiervoor kunnen de gegevens van het Referentie Laboratorium bacteriële Meningitis (RBM) zijn, waarbij na doormelding aan LVO de bijbehorende vaccinatiegegevens worden opgespoord. Koppeling van de RBM gegevens aan de bestanden van de PEA zijn niet doeltreffend omdat daar alleen maand van enting wordt geregistreerd. Ook voor het zicht krijgen op vaccinfailure zijn dergelijke gegevens dienstig. Sinds de invoering van de collectieve Hib vaccinatie is het aantal invasieve Hib infecties drastisch afgenomen, waarbij er vooralsnog geen aanwijzingen zijn voor systematische vaccinfailure. Ook het aantal Hib infecties na eerste en tweede Hib vaccinatie is zo klein dat eventuele door het vaccin veroorzaakte early onset disease geen groot probleem is.

Het in begin jaren negentig in Groot Brittanië onderkende probleem van meningitis na BMR vaccinatie blijkt in Nederland niet te spelen; de Urabe-stam van het bofvirus, waaraan dit probleem toe te schrijven bleek te zijn, wordt niet in het Nederlandse vaccin gebruikt. Net als in eerdere jaren zijn geen gevallen gemeld van meningitis in de suspecte periode, in dit geval tot 6 weken na BMR vaccinatie. Het enige geval van meningiale prikkeling na BMR vaccinatie in dit verslagjaar werd op grond van het interval als coïncidenteel beschouwd. Vrijwel elk jaar komt een bolle fontanel voor bij de meldingen. Meestal als begeleidend verschijnsel bij koorts, een enkele keer ook zonder koorts. Onder huisartsen en CB artsen is

dit een bekend verschijnsel ook zonder tijdsrelatie en dus zonder causale relatie met de vaccinaties. Het pathofysiologisch mechanisme achter deze bevinding is onbekend. Bij de meldingen in 1994 is eenmaal causale relatie met de vaccinatie, gezien het interval, voor mogelijk gehouden; de andere twee keer als onwaarschijnlijk.

7.8.4 Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP)

Vrijwel elk jaar komen er meldingen binnen van ITP na vaccinatie. De etiologie van dit ziektebeeld is onbekend, hoewel er in de directe voorgeschiedenis vaak aanwijzingen zijn voor virale infecties. Ook de pathofysiologie is onopgehelderd. Het is zeker denkbaar dat in een beperkt aantal gevallen een voorafgaande BMR vaccinatie, immers een levend virusvaccin, een rol kan spelen. Het gebrek aan achtergrond gegevens over het voorkomen van ITP in de verschillende leeftijdsgroepen maakt duiding van de eventuele causale relatie van dit beeld met vaccinatie moeilijk. Er wordt bovendien vermoed dat er een duidelijke onderrapportage is van ITP na vaccinatie (zie 7.3.3). Exploratie van de mogelijkheden van opname van dit ziektebeeld in de peilingen van het NSCK is gepland. Ook hierbij zal aandacht moeten zijn voor betrouwbare vaccinatie gegevens; omdat het waarschijnlijk maar om kleine aantallen kinderen gaat zal, als de verschijnselen op een bepaalde leeftijd of binnen een overeen te komen interval na vaccinatie zijn opgetreden, via de gangbare kanalen (via melding aan LVO) vaststelling van de entgegevens het meest doelmatig zijn.

7.8.5 Diabetes Mellitus (DM)

Net als voor ITP geldt voor DM dat de etiologie en precieze pathofysiologie onbekend is, zij het dat er hierbij wordt uitgegaan van een erfelijke predispositie. Naast omgevingfactoren in voeding e.d. wordt ook een eventuele rol toegedacht aan virusinfecties. In die zin zou het kunnen zijn dat ook BMR in uitzonderlijke gevallen DM bij daarvoor gepredisponeerde kinderen kan luxeren. Of dat zo is en binnen welk interval het ziektebeeld dan manifest moet worden is onzeker. De bij TNO&PG ondergebrachte NSCK peiling van het aantal nieuwe DM gevallen, heeft vooralsnog helaas niet voldoende gedetailleerde vaccinatie gegevens opgeleverd.²⁹ Ook voor deze ziektebeelden zou doormelding aan LVO met daaropvolgende vaststelling van entgegevens en analyse van het causale verband met de vaccinatie doelmatig zijn. In 1994 is niet een geval van DM na vaccinatie gemeld.

7.8.6 Absces

In 1994 zijn drie meldingen van abscesvorming binnen gekomen. Hoewel in geen van de gevallen er bij analyse iets onreglementairs in de gehanteerde entpraktijk is vastgesteld, zorgt deze bijwerking steeds voor veel verwijt en onrust. Opvallend was dat in alle drie gevallen de huisarts en specialist ervan uitgegaan werd “dat verkeerd gespoten” was of met “vieze spuiten” zou zijn gewerkt, zonder dat daar grond voor was.

7.8.7 Sterfgevallen

De in 1994 gemelde sterfgevallen na vaccinatie zijn alle als toevallig samenhangend met de entingen beoordeeld. Dat is gebeurt op basis van de specifieke symptomen, het betrokken

vaccin, het interval met de vaccinatie en aanwijzingen voor andere oorzaken. Ook internationale beoordeling van publicaties heeft geen aanwijzingen geleverd dat er na vaccinatie tegen kinderziekten meer kans is op plotselinge onverwachte sterfte; er zijn aanwijzingen dat de kans op wiegedood na vaccinatie zelfs iets kleiner is dan zonder vaccinatie.^{30 31} Bij sommige onderliggende ziektes is denkbaar dat vaccinatie een potentiërende rol kan spelen met verergering van de ziekte als gevolg; in de gemelde gevallen is daarvoor geen enkele aanwijzing gevonden. Om een zo volledig mogelijk beeld te krijgen van onverklaarde sterfgevallen na vaccinatie is samenwerking gezocht met de Wiegedood-werkgroep (ECAS wiegedood-onderzoek Nederland - European Concerted Action on SIDS).³²

7.9 Preventie van bijwerkingen

Om bijwerkingen te voorkomen worden contra-indicaties gesteld. Daarbij gaat het om een afweging van de (toegenomen) kans op bijwerkingen en het risico van die bijwerkingen en de kans op en het risico van (complicaties van) de te bestrijden ziekte. Nieuwe inzichten en veranderde omgevingsfactoren hebben de laatste jaren tot bijstelling van eerder geformuleerde contra-indicaties geleid, met als gevolg dat die vrijwel allemaal zijn vervallen. Door het nemen van voorzorgen kan geprobeerd worden de kans op bijwerkingen te verkleinen. Een zorgvuldige priktechniek, met niet te dikke naald, ontsmetten van de vaccinstopjes en door goede organisatie de kans op verwisselingen van ampullen of oplosvloeistof zo klein mogelijk houden, zijn hier voorbeelden van. Evenals het zorgvuldig bewaken van de coldchain vereisten. Het kiezen van een goed moment van vaccinatie en eventueel uitstel bij ziekte dragen daaraan bij, niet zozeer dat echte bijwerkingen worden voorkomen want de kans daarop neemt niet toe als tijdens (een incubatie periode van) een ziekte wordt gevaccineerd, maar het vermindert de kans dat verschijnselen die zijn veroorzaakt door de ziekte ten onrechte aan de vaccinatie worden toegeschreven. Er zijn aanwijzingen dat de goedbedoelde maar doorschietende koeling van de prikplekken averechts effect heeft; dat geldt niet voor massage van de prikplekken meteen na de vaccinatie. Van de in verschillende regio's in zwang zijnde andere lokale maatregelen, als kwark op de prikplek, een plakje komkommer of Vicks of zogenaamde homeopathische creme's zijn geen systematische gegevens voorhanden, terwijl van al deze middelen ook neveneffecten denkbaar zijn.

In Nederland wordt door de Inspectie bij vaccinaties van het RVP tegen adrenaline op de lokaties van de Jeugdgezondheidszorg geadviseerd. Het blijkt onnodig, daar acute bedreigende reacties in de praktijk niet voor komen. Het beschikbaar hebben van adrenaline zou leiden tot overgebruik en verkeerd gebruik, waarbij een rustige vaststelling van de aard van de eventuele problematiek in gedrang komt.

Eveneens wordt in Nederland tegen een standaard paracetamolprofylaxe geadviseerd, omdat effectiviteit daarvan onduidelijk is en die in de meeste gevallen ook niet nodig is, met bovendien de risico's ervan. In bijzondere gevallen kan gerichte paracetamolprofylaxe geïndiceerd zijn. Paracetamoltoediening op geleide van de optredende postvaccinale klachten lijkt gangbaar te zijn; daar is ook weinig op tegen bij heftige pijnklachten of heftig huilen. Bij

koorts lijkt dat minder nodig; daar zou de voorlichting meer gericht kunnen zijn op uitleg dat ook hoge koorts zo erg niet is en op andere methoden om de temperatuur te verlagen, zoals koel (uit)kleden en afsponzen. Het blijft van belang de ouders te wijzen op de mogelijkheid van coïncidentele ziekte na de vaccinatie en te adviseren het kind bij ernstig ziekzijn door de huisarts te laten onderzoeken. Daarbij moet er voor gewaakt worden de verschijnselen niet op voorhand aan de vaccinatie toe te schrijven, opdat andere oorzaken niet over het hoofd worden gezien. Het gebeurt elk jaar een aantal malen dat onderkenning van ernstige infecties om deze reden (soms fatale) vertraging oploopt. Het omgekeerde komt ook voor, dat uitgebreide diagnostiek en intensieve behandeling wordt ingesteld omdat niet gevraagd werd naar vaccinaties of omdat het beeld niet bekend was als een mogelijk bijwerking, terwijl het interval en de aard van de klachten dat wel waarschijnlijk maken. Dit is met name het geval bij collapsreacties, waarbij het hele ALTE protocol wordt afgewerkt of bij petechien in de benen met uitgebreid stollingsonderzoek. Ook hebben bijvoorbeeld roodbeenverschijnselen bij sommige kinderen geleid tot zeer intensief allergologisch onderzoek met allerlei voedingsaanpassingen en blauwbeen verschijnselen tot neurologische evaluatie van convulsief lijden. Zowel het missen van een diagnose door alleen aan het vaccin te denken als het verrichten van overmatig onderzoek door niet aan het vaccin te denken zijn misschien ook op te vatten als neveneffecten van het vaccinatieprogramma. De doorlopend bereikbare telefoondienst kan mogelijk bijdragen aan de reductie van deze gevallen. Bijscholing van de verschillende bij postvaccinale verschijnselen betrokken professionals en publicaties kunnen leiden tot preventie ervan.

Als een mogelijke bijwerking is opgetreden, kan aan de hand van de opgetreden verschijnselen en door inschatten van de herhalingskans bepaald worden of specifieke voorzorgen nodig en mogelijk zijn bij vervolgvaccinaties. Een enkele maal kan dan paracetamolprofylaxe worden geadviseerd; ook is te denken aan timing van de vaccinatie in de ochtenduren met meer mogelijkheid van observatie door de ouders met eventuele problemen tijdens kantooruren. Uitleg over de aard van de verschijnselen aan de ouders is in alle gevallen belangrijk, opdat ouders niet door gebrek aan steun en voorlichting en op basis van niet weggenomen angst gaan afzien van verdere vaccinaties, met als gevolg daarvan onnodig risico op ziekte. In heel bijzondere gevallen kan gekozen worden voor poliklinische vaccinatie mer observatie tijdens dagopname; op zuiver medische gronden zal dit vrijwel nooit nodig zijn. Bij de interpretatie van mogelijke bijwerkingen is het van belang niet uit het oog te verliezen dat ernstige bijwerkingen heel zeldzaam zijn. Ook al is er een toename gesignaleerd in het aantal meldingen, de in dit jaarverslag gepresenteerde gevallen hebben betrekking op meer dan twee miljoen entingen.

7.10 Toekomst

Het RVP is in het verleden diverse malen aangepast en uitgebreid. De verwachting is dat ook in de nabije toekomst nieuwe vaccins of componenten worden geïntroduceerd. Te denken valt aan hepatitis B vaccinatie en nieuwe bacteriële meningitis vaccins. Ook aanpassing of vervanging van de huidige difterie- en kinkhoestcomponenten ligt in het verschiet. Pas nadat in veldonderzoek de noodzakelijke gegevens zijn verkregen over immunogeniteit en

veiligheid kan opname in het RVP volgen. Over de effectiviteit en met name over de zeldzamere bijwerkingen kan pas informatie worden verkregen na invoering. Goede surveillance is daarvoor onontbeerlijk. Jaaroverzichten, zoals deze, maken vergelijking mogelijk van verschillende vaccins en schemata en herkenning van patronen in aantallen en soort vermoede bijwerkingen.

8. CONCLUSIES

In het verslagjaar 1994 zijn meer meldingen van vermoede bijwerkingen binnengekomen dan in eerdere jaren. Naast enige toename van de meldingen door de opname van een nieuwe vaccinatie in het RVP, is de stijging waarschijnlijk voornamelijk veroorzaakt door afname van onderrapportage. Er zijn geen aanwijzingen dat er sinds de invoering van de Hib vaccinatie toename is van werkelijke bijwerkingen is of dat ze wezenlijk anders zijn. Er lijkt met name onderrapportage te zijn uit die gebieden waar de CB zorg het minst specifiek geprofessionaliseerd is. Ook het geringe aantal meldingen van huisartsen en kinderartsen behoeft aandacht. Om zicht te krijgen in de mate van onderrapportage en achtergrondincidenties van enkele specifieke (postvaccinale) ziektebeelden is nader onderzoek nodig. Hierbij biedt aansluiting bij en koppeling van verschillende bestaande registratiecentra en peilstations mogelijkheden; wel zal er dan ook aandacht dienen te zijn voor de koppeling met betrouwbare en gedetailleerde vaccinatiegegevens.

Het maken van jaaroverzichten van meldingen van vermoede bijwerkingen biedt de mogelijkheid vergelijkingen te maken tussen verschillende vaccins, schema's en verschuivingen en trends in (meldingen van) bijwerkingen te onderkennen. Des te meer is dit nodig na opname van nieuwe vaccins of componenten in het RVP. Opvallende verschijnselen kunnen groepsgewijze worden geëvalueerd en in gerichte follow up genomen. Jaaroverzichten kunnen ook dienen om periodieke terugrapportage te doen naar melders en alle andere beroepsbeoefenaren in de JGZ. De basisgegevens voor het jaarverslag kunnen dienen voor rapportage aan GR, DCBG of WHO. Een goed geautomatiseerd bestand is hiervoor een vereiste. Gedetailleerde vergelijking is ook pas mogelijk als de meldingen kunnen worden opgenomen in een geautomatiseerd bestand, waarmee analyses kunnen worden uitgevoerd. Bijscholing aan bij de enteling betrokken medici en publicaties op basis van de gegevens uit dit bestand kunnen de kennis over mogelijke bijwerkingen vergroten en ook bijdragen aan de afname van de onderrapportage; ook is het hiermee mogelijk vermijdbare bijwerkingen terug te dringen.

De toegenomen aandacht voor de bewaking van de privacy kan een bedreiging zijn voor de kwaliteit van de surveillance van bijwerkingen. Bij anonieme melding is het niet mogelijk de aanvullende gegevens te verkrijgen die voor beoordeling nodig zijn. Ook follow up is dan niet mogelijk. Vanzelfsprekend worden ook bij het RIVM privegevoelige gegevens zorgvuldig gehanteerd en beschermd. Het blijkt gelukkig dat ouders desgevraagd graag toestemming geven voor het melden en inwinnen van nadere informatie.

Voor de volgende periode is aandacht gepland voor:

- de ontwikkeling van een geautomatiseerd meldingen systeem met mogelijkheid tot het genereren van overzichten en het leveren van uitdraaien ten behoeve van (terug)rapportage aan melder, GR enz.
- een ontwerp voor een bijwerkingen meldformulier tbv een CB peilstationonderzoek
- terugbrengen van de onderrapportage door "werving" onder huisartsen en kinderartsen
- specifieke follow up van de roodbeen en blauwbeen meldingen

- afronding van in gang zijnde follow up van collapsreacties
- peiling van de mogelijkheid om gegevens van bestaande registratie centra te koppelen aan betrouwbare vaccinatiegegevens, opdat zicht ontstaat op achtergrondgegevens en onderrapportage van enkele bijzondere (postvaccinale) ziektebeelden

LITERATUUR

- ¹ Spilker R. Standards of Postmarketing Surveillance: Past, Present, and Future. In: Guide to Clinical Trials. New York: Raven Press, 1991:916-25.
- ² Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD. Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Bilthoven: RIVM, maart 1994.
- ³ Broekmans AW, Lekkerkerker JFF, de Koning GHP, Vree PW. Nieuwe regels voor het melden van bijwerkingen in Nederland na 1995. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1166-7.
- ⁴ Gezondheidsraad. Commissie Postmarketing Surveillance. Postmarketing surveillance in Nederland. Publicatienr 1991/12. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.
- ⁵ WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14th Annual Meeting of Participating National Centres. Barcelona 1991.
- ⁶ World Health Organization. Surveillance Of Adverse Events Following Immunization: Field Guide for Managers of Immunization Programmes. Geneva: WHO/EPI/TRAM/93.2, 1993.
- ⁷ Miller DL, Alderslade R, Ross EM. Whooping cough and the whooping cough vaccine: the risks and benefits debate. Epidemiol Rev 1982;4:1-24.
- ⁸ Cherry JD, Baraff LJ, Hewlett E. The past, present, and future of pertussis-the role of adults in epidemiology and future control. West J Med. 1989;150:319-28.
- ⁹ Kimura M, Kuno-Sakai H. Experiences with acellular pertussis vaccine in Japan and epidemiology of pertussis. Tokai J Exp Clin Med 1987;12:263-73.
- ¹⁰ Gezondheidsraad: Commissie bijwerkingen vaccinaties. Jaarrapporten Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma. Den Haag, 1984-1994.
- ¹¹ Burgmeijer RJF, Bolscher DJA, Kimpen JLL, Rümke HC. Vaccinaties bij kinderen; uitvoering en achtergronden van het Rijksvaccinatieprogramma en andere vaccinaties bij kinderen. Assen: van Gorkum, 1995.
- ¹² Bleiker MA, Douma J, van Geuns HA, van Joost CRNF, Manten A, Meijer J, van Rijssel ThG. Leerboek der Tuberculosebestrijding. Den Haag: KNCV, 1984; VIII27-32.
- ¹³ Geneeskundige Hoofdinspectie. Preventie hepatitis B bij pasgeborenen. GHI bulletin. Rijswijk: GHI, 1989.
- ¹⁴ Wassilak SGF, Sokhey J. Monitoring of Adverse Events following Immunization in the Expanded Programme on Immunization. Geneva: WHO, 1991.
- ¹⁵ Workshop on the Standardization of Definitions for Post-Marketing Surveillance of Adverse Vaccine Reactions. Ottawa, 1991. Canada Communicable Disease Report, 1992;18S2.
- ¹⁶ Venulet J, Berneker GC, Cuicci AG, eds. Assessing Causes of Adverse Drug reactions. Londen: Academic Press, 1982.
- ¹⁷ Geneeskundige Hoofdinspectie. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 1993. Rijswijk: WVC 1994.
- ¹⁸ Spielman-Verburg ME, Bruijnzeels MA, van Suijlekom-Smit LWA, van der Velden J, Hoes AW, van der Wouden JC. De incidentie van koortsconvulsies bij kinderen van 3-72 maanden oud. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:664-7.
- ¹⁹ Hannik CA, Cohen H. Pertussis Vaccine Experience in the Netherlands. Proceedings Third International Symposium on Pertussis, Bethesda, 1978. Washington: DHEW Publications, 1979; 79-1830:279-82.

- ²⁰ Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650-60.
- ²¹ Zweemer RP, Birnie D, Peters M. Thrombocytopenic purpura after vaccination against measles, mumps and rubella. *Pediatric Clinics Amsterdam* 1995;6:2-3.
- ²² Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Thrombocytopenic purpura after vaccination against measles, mumps and rubella [Letter to the editor]. *Pediatric Clinics Amsterdam* 1995;6:10-11.
- ²³ Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst Richtlijnen inzake het omgaan met medische gegevens (Groene Boekje). Utrecht: KNMG, 1996.
- ²⁴ Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *Br Med J* 1994;309:223-5.
- ²⁵ Vermeer-de Bondt PE. Voedselallergie en vaccinatie. *Nutricia Zuigelingenvoeding* 1995;5:1-3.
- ²⁶ Rümke HC. Contra-indicaties tegen vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:1975-7.
- ²⁷ Vaccinaties bij kinderen in perspectief. Verslag voorjaarssymposium 1996 .Amersfoort
- ²⁸ Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on Immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (Acip). *MMWR* 1994;43(no. RR-1):1-28
- ²⁹ Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde. Jaarverslag 1992-1993. Leiden: NIPG-TNO juli 1994.
- ³⁰ Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1988;319:618-23.
- ³¹ Mitchell EA, Stewart AW, Clements M, Ford RPK. Immunisation and sudden infant death syndrome, *Arch Dis Child* 1995;73:498-501.
- ³² Geneeskundige Hoofdinspectie. Wiegedood. GHI Bulletin. Rijswijk: GHI 1992.

BIJLAGE A: RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA 1994



S T A A T S T O E Z I C H T
O P D E V O L K S G E Z O N D H E I D

**Geneeskundige Hoofdinspecteur
van de Volksgezondheid**

VACCINATIEPROGRAMMA 1994

leggen:
Difterie, Kinkhoest, Tetanus, Poliomyelitis,
Bof, Mazelen, Rodehond en
Haemophilus influenzae type b
voor de kinderen geboren in:

1994	1993	1990	1985
DKTP + Hib	DKTP + BMR	DTP	DTP + BMR

1. ZUIGELINGEN en KLEUTERS

VACCINATIESCHEMA

- DKTP (Difterie - Kinkhoest - Tetanus - Poliomyelitis)

Op de leeftijd van respectievelijk 3, 4 en 5 maanden wordt één DKTP- injectie gegeven. De vierde DKTP- injectie wordt tenminste zes maanden na de derde DKTP- injectie gegeven.
Dosering: 1 ml INTRAMUSCULAIR.

LET OP

Hatvering van de dosis is niet toegestaan. Het effect hiervan op de werkzaamheid is n.i. onbekend, terwijl het niet leidt tot minder bijwerkingen.

Indien de kinkhoestvaccinatie gecontraïndiceerd is (zie Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1969; 133, nr. 40, biz. 1975-1977) en in plaats van DKTP, DTP wordt gegeven, dient degene die de enling verricht dit **duidelijk** te vermelden op de oproepkaart, die naar de entadministratie wordt gezonden.

- Hib (Haemophilus influenzae type b)

Op de leeftijd van respectievelijk 3, 4 en 5 maanden wordt één Hib- injectie gegeven. De vierde Hib- injectie wordt tenminste zes maanden na de derde Hib- injectie gegeven.
Alleen kinderen geboren vanaf 1 april 1993 komen voor deze vaccinatie in aanmerking.
Dosering: 0,5 ml INTRAMUSCULAIR.

4.7 Alle nadere regelingen welke met betrekking tot het vaccinatieprogramma 1994 worden getroffen, vereisen de goedkeuring van de Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid en de Regionale Geneeskundige Inspecteurs van de Volksgezondheid.

4.8 Exemplaren van deze folder kunnen worden aangevraagd bij de Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid, Sir Winston Churchilllaan 362, postbus 5406, 2280 HK Rijswijk, telefoon 070-3405486.

4.9 Voor vaccinaties, gegeven overeenkomstig bovengenoemd vaccinatieprogramma, doch zonder tussenkomst van de Provinciale Entadministraties, wordt GEEN gratis vaccin ter beschikking gesteld, noch enige vergoeding gegeven.

5. BIJWERKINGEN

Na vaccinaties kunnen in zeldzame gevallen ernstige bijwerkingen optreden.

Elke bijwerking kan de vaccinatiegraad negatief beïnvloeden. Melding van (mogelijke) bijwerkingen aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) te Bilthoven, onder vermelding van het partijnummer van het betreffende vaccin is dan ook dringend gewenst (tel. 030-742424).

6. VACCINATIESCHEMA PER KIND

LEEFTIJD	VACCINATIES
3 maanden	DKTP-1 + Hib-1
4 maanden	DKTP-2 + Hib-2
5 maanden	DKTP-3 + Hib-3
11 maanden	DKTP-4 + Hib-4
14 maanden	BMR-1
4 jaar	DTP-5
9 jaar	DTP-6 + BMR-2

Rijswijk, december 1993

De Geneeskundige Hoofdinspecteur
van de Volksgezondheid,

G.H.A. Siemons, arts.

PROVINCIE	ADRES	TELEFOON	FAX
GRONINGEN	Gorechikade 8, 9713 CA Groningen	050-686200	050-138404
FRIESLAND	Sikmastraat 2, 8932 PA Leeuwarden	058-890555	058-891144
DRENTHE	Lauwers 9, 9405 BL Assen	05920-95260	05920-54224
OVERIJSEL	Strangeweg 25, 7731 GV Ommen	05291-55717	05291-55805
FLEVOLAND	Strangeweg 25, 7731 GV Ommen	05291-55717	05291-55805
GELDERLAND	Korte Coehoornstraat 2, 6811 LB Arnhem	085-429242	085-434999
UTRECHT	Adriaen van Ostadeleaan 140, 3583 AM Utrecht	030-511824	030-542010
NRD-HOLLAND	Zeilmakerstraat 140, 1991 JC Velsierbroek	023-382454	023-386822
AMSTERDAM	Nieuwe Achtergracht 100, 1018 WT Amsterdam	020-5555460	020-5555360
ZD-HOLLAND	Europaweg 143, 2711 DP Zoetermeer	079-418238	079-428148
ROTTERDAM	Schiedamsedijk 95, 3011 EN Rotterdam	010-4339517	010-4339237
ZEELAND	Magnolia 55, 4461 EV Goes	01100-49248	01100-32647
NRD-BRABANT	Boscheweg 57, 5056 KA Berkel-Enschot	013-384849	013-334233
LIMBURG	Kleine Steeg 7, 6131 KJ Sittard	046-596262	046-529733

4. ALGEMEEN

4.1 ORGANISATIE.

De uitvoering van het vaccinatieprogramma wordt verzorgd door de plaatselijke entgemeenschappen (bestaande uit vertegenwoordigers van huisartsen, kruisorganisatie en gemeente) in samenwerking met de GGD'en, onder verantwoordelijkheid van de artsen van de entadministraties en onder supervisie van de Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid en de Regionale Geneeskundige Inspecteurs van de Volksgezondheid.

4.2 VACCINDISTRIBUTIE.

De vaccins worden door de SVM (Stichting tot bevordering van de Volksgezondheid en Milieuhygiëne) afgeleverd aan de erkende depôts. De distributie vanuit deze depôts en het gebruik van de vaccins geschieden onder administratief toezicht van de Provinciale Entadministraties. De versprekking van de vaccins vindt uitsluitend plaats na aanvraag van de gebruiker(s) bij de Provinciale Entadministraties en onder voorwaarde dat de vaccins worden aangewend voor de uitvoering van het vaccinatieprogramma of in bijzondere omstandigheden volgens richtlijnen te geven door of namens de Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur.

4.3 REGISTRATIE EN VERANTWOORDING.

De vaccinaties worden bij de Provinciale Entadministraties geregistreerd en verantwoord aan de hand van de terugontvangen oproepkaarten.

4.4 FINANCIERING.

De kosten van de uitvoering van het vaccinatieprogramma komen ten laste van de in de A.W.B.Z. geregelde verzekering. Per verrichte enting wordt een bedrag uitbetaald aan de Provinciale Entadministraties. De Provinciale Entadministraties zullen volgens landelijke richtlijnen zorgdragen voor doorbetaling van de ter beschikking gestelde gelden aan de meewerkenden aan het vaccinatieprogramma.

4.5

Kinderen tot 13 jaar die niet of niet volledig zijn ingeënt volgens het voor die jaarklasse geldende entschema, kunnen de nog **nodzakelijke** entingen kosteloos ontvangen in het kader van het vaccinatieprogramma. Dit geldt uitsluitend voor de DKTP-, DTP- en BMR-entingen. Voor de Hib-entingen geldt dat alleen kinderen geboren vanaf 1 april 1993 voor vaccinatie in aanmerking komen.

4.6

De Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdiensten van Amsterdam en Rotterdam zijn wat betreft de administratieve verzorging van het vaccinatieprogramma gelijkgesteld met de Provinciale Entadministraties.

De Hib-injectie wordt simultaan met de DKTP-injectie gegeven, waarbij het Hib-vaccin in een arm of been en het DKTP-vaccin in de andere arm of het been wordt toegediend.

Indien de beide vaccinaties om één of andere reden niet simultaan worden gegeven, dient men tussen de vaccinaties, ongeacht de volgorde waarin ze worden gegeven, een interval van tenminste 2 weken aan te houden.

BMR (Bof - Mazelen - Rodehond)

Op de leeftijd van veertien maanden wordt één BMR-injectie gegeven.
Doserings: 0,5 ml SUBCUTAAN.

De BMR-injectie kan op de leeftijd van veertien maanden simultaan met de vierde DKTP- of Hib-injectie worden gegeven, waarbij het BMR-vaccin in de arm en het DKTP- of Hib-vaccin in de andere arm of het been wordt toegediend.

*Indien geen gebruik wordt gemaakt van de mogelijkheid om de eerder genoemde vaccinaties simultaan toe te dienen, dient men na de DKTP-enting 2 weken te wachten alvorens met BMR- of Hib-vaccin te enten en na de BMR-enting dient men 4 weken te wachten met toediening van DKTP- of Hib-vaccin.
Het BMR-vaccin dient niet eerder dan op de leeftijd van veertien maanden te worden toegediend.*

DTP (Difterie - Tetanus - Poliomyelitis)

De in 1990 geboren kinderen worden in 1994 gerevaccineerd met DTP-vaccin. Afhankelijk van de reeds vroeger gegeven entingen worden 1, 2 of 3 injecties gegeven (zie Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1987; 131 nr. 15, biz. 641).
Doserings: 1 ml INTRAMUSCULAIR.

2. SCHOOLKINDEREN

VACCINATIESCHEMA

De in 1985 geboren kinderen worden in 1994 gerevaccineerd met DTP-vaccin. Afhankelijk van de reeds vroeger gegeven entingen worden 1, 2 of 3 injecties gegeven; zie ook onder 1.
Doserings: 1 ml INTRAMUSCULAIR.

De in 1985 geboren kinderen krijgen in 1994 een BMR-injectie.

Doserings: 0,5 ml SUBCUTAAN.

De BMR-enting kan simultaan met de DTP-enting worden gegeven; zie ook onder 1.

3. ENTADMINISTRATIES

De entadministratie wordt in het gehele land op geautomatiseerde wijze gevoerd. Voor inlichtingen met betrekking tot het vaccinatieprogramma en over de wijze van uitvoering kan men zich wenden tot de betreffende Provinciale Entadministraties.

BIJLAGE B: BIJSLUITERTEKST VACCINS

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID
EN MILIEUHYGIENE - BILTHOVEN

**Beschrijving en samenstelling**

DKTP vaccin is een gecombineerd, geadsorbeerd vaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis. Difterie- en tetanustoxoïde zijn bereid uit toxines geproduceerd door respectievelijk *Corynebacterium diphtheriae*, stam Parke Williams nr.8 en *Clostridium tetani*, stam Harvard 49205. De toxines zijn ontgift door toevoegen van formaline; de gezuiverde toxoïden zijn in het gecombineerde vaccin geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. De kinkhoest component is een suspensie van hitte geïnactiveerde *Bordetella pertussis* bacteriën, stammen 134 en 509, in fysiologisch zout met benzethoniumchloride als conservans.

De poliomyelitis component bestaat uit door formaline geïnactiveerd en gezuiverd virus van de 3 typen: type 1 stam Mahoney, type 2 stam MEF 1 en type 3 stam Saukett. Het virus wordt gekweekt in apeniercelculturen.

Aan het gecombineerde vaccin zijn als conservantia 2-fenoxyethanol en formaldehyde toegevoegd. Het nog aanwezige benzethoniumchloride heeft door de zeer geringe concentratie geen conserverende werking meer. De kleur van het vaccin wordt veroorzaakt door fenolrood en mag variëren van oranjegeel tot oranje-rood. Indien de kleur duidelijk geel of violet is, mag het produkt niet worden gebruikt. Na opschudden is het vaccin troebel.

1 dosis (1 ml) bevat:		
difterietoxoïde	≥ 30	IE
kinkhoestvaccin	≥ 4	IE
tetanustoxoïde	≥ 60	IE
geïnactiveerd poliovirus:		
type 1	≥ 20	DE
type 2	≥ 2	DE
type 3	≥ 3,5	DE
aluminiumfosfaat	1,5	mg
2-fenoxyethanol	5	mg
formaldehyde	0,025	mg

Het vaccin voldoet aan de eisen die de Europese Farmacopee stelt aan vaccins bestemd voor primaire vaccinatie van kinderen.

Indicaties

DKTP vaccin wordt toegepast in het Rijksvaccinatieprogramma voor kinderen tot en met de leeftijd van 4 jaar.

Contra-indicaties

De algemene contra-indicaties die voor ieder vaccin gelden:

- bekende overgevoeligheid voor een vaccin component
- ernstige reactie na eerdere toediening van hetzelfde vaccin. Bij DKTP vaccin vormen de volgende reacties na eerdere toediening een contra-indicatie: convulsie, collaps en encephalopathie. Ten aanzien van de kinkhoest component geldt dat kinderen die een convulsie hebben doorgemaakt niet met DKTP vaccin worden geënt. In dat geval kan DTP vaccin worden gegeven, volgens het DKTP-entschema.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Geen andere dan die vermeld onder contra-indicaties.

Dosering en toediening

Een volledige immunisatie volgens het Rijksvaccinatieprogramma bestaat uit een primaire serie van drie DKTP entingen en een eerste revaccinatie. De primaire serie wordt gegeven op de leeftijd van 3, 4 en 5 maanden, met een interval van minstens één maand. De eerste revaccinatie ("DKTP-4") wordt tenminste 6 maanden na de laatste enting van de primaire serie gegeven, dus niet eerder dan op een leeftijd van 11 maanden. De vierde dosis mag ook in dezelfde zitting als de BMR vaccinatie gegeven worden, echter op een andere plaats. BMR vaccin wordt pas vanaf de leeftijd van 14 maanden toegediend. Eén dosis DKTP vaccin is 1 ml, die intramusculair moet worden gegeven. Het geven van halve doses om de kans op bijwerkingen te verminderen is onjuist.

Vóór gebruik goed schudden.**Bijwerkingen**

Na toediening van DKTP vaccin kunnen lokale reacties optreden, die soms gepaard gaan met verschijnselen van algemene malaise en koorts. In zeldzame gevallen kan de kinkhoest component in het vaccin aanleiding geven tot een ernstige reactie zoals collaps of convulsie. Ook treedt sporadisch een toestand van encephalopathie na DKTP vaccinatie op. Dergelijke complicaties worden waargenomen in een periode van 1 uur tot 3 dagen na enting. De meeste ernstige reacties worden binnen 12 uur gezien. Artsen wordt verzocht mogelijke bijwerkingen van DKTP vaccin te melden aan het Medisch Centrum Immunisaties van het RIVM, tel.: 030-742424.

Bewaring en houdbaarheid

Bewaren bij 2 - 8 °C; na bevroering is het vaccin onbruikbaar.

De achter exp. vermelde datum is de uiterste gebruiksdatum: het produkt mag na deze datum niet meer worden gebruikt. Multidoses flesjes zijn bedoeld voor groepstoepassing en moeten bij voorkeur in dezelfde zitting worden opgebruikt.

Verpakking

Ampul/flesje à 1 ml	bestelnr.360.1
Flesje à 10 ml	bestelnr.360.10

Fabrikant

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Tel.: 030-749111

Distributeur

SVM, Postbus 457, 3720 AL Bilthoven
Tel. afd.Verkoop: 030-748010

januari 90

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID
EN MILIEUHYGIENE - BILTHOVEN



DIFTERIE-, TETANUS-,

Beschrijving en samenstelling

DTP vaccin is een gecombineerd, geadsorbeerd vaccin tegen difterie, tetanus en poliomyelitis. Difterie- en tetanustoxoïde zijn bereid uit toxines geproduceerd door respectievelijk *Corynebacterium diphtheriae*, stam Parke Williams nr.8 en *Clostridium tetani*, stam Harvard 49205. De toxines zijn ontgift door toevoegen van formaline: de gezuiverde toxoïden zijn in het gecombineerde vaccin geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. De polio-component bestaat uit door formaline geïnactiveerd en gezuiverd virus van de 3 typen: type 1 stam Mahoney, type 2 stam MEF 1 en type 3 stam Saukett. Het virus wordt gekweekt in apeniercelculturen. Aan het gecombineerde vaccin zijn als conservantia 2-fenoxyethanol en formaldehyde toegevoegd. De kleur van het vaccin wordt veroorzaakt door fenolrood en mag variëren van oranjegeel tot oranjerood. Indien de kleur duidelijk geel of violet is, mag het produkt niet worden gebruikt. Na opschudden is het vaccin troebel.

1 dosis (1 ml) bevat:		
difterietoxoïde	≥ 5	IE
tetanustoxoïde	≥ 20	IE
geïnactiveerd poliovirus:		
type 1	≥ 20	DE
type 2	≥ 2	DE
type 3	≥ 3,5	DE
aluminiumfosfaat	1,5	mg
2-fenoxyethanol	5	mg
formaldehyde	0,025	mg

Indicaties

Actieve immunisatie tegen difterie, tetanus en poliomyelitis. DTP vaccin kan zowel voor primaire immunisatie (van volwassenen) als voor revaccinatie worden gebruikt.

Contra-indicaties

De algemene contra-indicaties die voor ieder vaccin gelden:
- bekende overgevoeligheid voor een vaccincomponent
- ernstige reactie na eerdere toediening van hetzelfde vaccin.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Geen.

Dosering en toediening

Een basisimmunisatie wordt gegeven door een primaire serie van twee doses, met tenminste 1 maand tussentijd, gevolgd door een derde dosis, tenminste 6 maanden na de tweede dosis. Volgens het Rijksvaccinatie programma worden kinderen die een volledige basisimmunisatie met DKTP vaccin (4 doses) hebben ontvangen, met DTP vaccin ge-revaccineerd op de leeftijd van ca. 4 en ca. 9 jaar.

Dosering: 1 ml intramusculair toe te dienen.

Vóór gebruik goed schudden.

Bijwerkingen

Lokale reacties kunnen voorkomen. Algemene reacties als malaise en koorts zijn weinig frequent.

Artsen wordt verzocht mogelijke bijwerkingen te melden bij het Medisch Centrum Immunisaties van het RIVM, tel.: 030-742424.

Bewaring en houdbaarheid

Bewaren bij 2 - 8 °C; na bevroering is het vaccin onbruikbaar. De achter exp. aangegeven datum is de uiterste gebruiksdatum. Het produkt mag na deze datum niet meer worden gebruikt.

Multidoses flesjes zijn bedoeld voor groepstoepassing en moeten bij voorkeur in dezelfde zitting worden opgebruikt.

Verpakking

Flesje à 1 ml	bestelnr.340.1
Flesje à 10 ml	bestelnr.340.10

Fabrikant

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Tel.: 030-749111

Distributeur

SVM, Postbus 457, 3720 AL Bilthoven
Tel. afd. Verkoop: 030-748010

januari 90

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID
EN MILIEUHYGIENE - BILTHOVEN



BOF-, MAZELEN-, RUBELLAVACCIN
levend, gevriesdroogd

4002/1

Licentie van Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., U.S.A.

Beschrijving en samenstelling

Bof-, mazelen-, rubellavaccin (BMR) is een gevriesdroogd preparaat van levend verzwakt bofvirus, stam Jeryl Lynn, gekweekt op kippe-embryo-fibroblasten; levend verzwakt mazelenvirus, gekweekt op kippe-embryo-fibroblasten, stam Moraten, verkregen door de reeds verzwakte Edmonston stam door herhaalde passage in celculturen verder te verzwakken, en levend verzwakt rubellavirus, stam Wistar RA27/3, gekweekt op menselijke diploïde celculturen (WI-38). De drie virussuspensies worden gemengd, voordat ze worden gevriesdroogd.

1 dosis (0,5ml) bevat na resuspensie met de bijgepaste reconstitutievlloeistof:

bofvirus	≥5000 p.f.u.
mazelenvirus	≥1000 p.f.u.
rubellavirus	≥1000 p.f.u.

Sorbitol en gehydrolyseerde gelatine zijn als stabilisatoren aan het vaccin toegevoegd. Het vaccin bevat geen antibiotica en geen conserveermiddel.

p.f.u. = plaque forming unit

Indicaties

Immunisatie tegen bof, mazelen en rubella van kinderen niet jonger dan 14 maanden. Het Rijksvaccinatie programma voorziet in vaccinatie op een leeftijd van 14 maanden en een tweede vaccinatie op circa 9-jarige leeftijd. De vaccinaties kunnen in dezelfde zitting met respectievelijk DKTP en DTP gegeven worden, uiteraard op een andere injectieplaats. Als hiervan geen gebruik wordt gemaakt, dient een tussentijd te worden aangehouden van tenminste 2 weken indien de D(K)TP voor de BMR vaccinatie is gegeven, en van 4 weken indien de D(K)TP na de BMR vaccinatie wordt gegeven. Ook volwassenen kunnen met BMR vaccin worden geïmmuniseerd.

Contra-indicaties

- BMR vaccin bevat levende verzwakte virusstammen en toepassing is dan ook gecontra-indiceerd bij patienten die met corticosteroiden of cytostatica worden behandeld en bij patienten met stoornissen in het afweermecanisme.
- BMR vaccin is eveneens gecontraïndiceerd bij zwangerschap.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Bof- en mazelenvirus worden gekweekt in cellen afkomstig van kippe-embryo's. Overgevoeligheid voor kippe-eiwit is geen contraïndicatie; bij patienten met anafylactische reacties op kippe-eiwit dient BMR vaccinatie echter onder strikte medische begeleiding te worden uitgevoerd.
- Voor gelijktijdig toedienen van vaccins zie onder indicaties.
- Contraceptieve maatregelen moeten worden genomen tot 3 maanden na vaccinatie van volwassen vrouwen.
- Aanbevolen wordt vaccinatie tegen BMR minstens 3 maanden uit te stellen na transfusie met totaal bloed of plasma en na toediening van immunoglobuline afkomstig van de mens.

Dosering en toediening

Gebruik voor resuspensie uitsluitend de bijgeleverde reconstitutievlloeistof, omdat deze vrij is van conservantia of andere virusinactiverende middelen. Resuspensie geschiedt door 6 ml (multidoses) of 0,6 ml (monodoses) van de reconstitutievlloeistof met een steriele spuit bij het gedroogde vaccin te voegen. Omdat het flesje met vaccin onder vacuum gesloten is, zal na het aanprikken de reconstitutievlloeistof met kracht in het flesje gezogen worden. Hierdoor ontstaat schuimvorming die echter na ca. 10 seconden verdwijnt. Het volledig geresuspendeerde vaccin is helder en oranje-geel van kleur. Een dosis is 0,5 ml en dient subcutaan te worden gegeven. Het vaccin moet langzaam worden toegediend, bij voorkeur in de bovenarm. Niet intraveneus spuiten.

Bijwerkingen

De bijwerkingen, die na vaccinatie gezien worden, zijn gelijk aan die na toediening van de afzonderlijke vaccins. Vaccinatie kan gedurende korte tijd een branderig, stekend gevoel geven op de plaats van enting.

Koorts en/of erytheem kan optreden 5 tot 12 dagen na vaccinatie. Kinderen die met hoge temperatuur op vaccinatie reageren, kunnen, indien hiertoe gepredisponeerd, een febrile convulsie krijgen.

In zeer zeldzame gevallen zijn na vaccinatie encefalitis en andere reacties van het centraal zenuwstelsel waargenomen. Een oorzakelijk verband met vaccinatie kon daarbij niet worden uitgesloten; echter een verhoging van het aantal gevallen in vergelijking met niet-gevaccineerden is niet waargenomen. De rubella-component van het vaccin geeft bij kinderen weinig reacties. Soms wordt een zwelling van de cervicale of occipitale lymfeklieren waargenomen. Echter, vooral bij volwassen vrouwen, zijn 2 à 4 weken na vaccinatie passagère arthralgieën en arthritiden gezien. Sporadisch treden allergische reacties op. Artsen wordt verzocht mogelijke bijwerkingen te melden aan het Medisch Centrum Immunisaties van het RIVM, tel.: 030-742424.

Bewaring en houdbaarheid

Het produkt dient bij 2-8 °C te worden bewaard; beschermen tegen licht. Geresuspendeerd vaccin bij voorkeur direct gebruiken, resterend vaccin vernietigen b.v. door koken in water gedurende 10 minuten. (Eventueel kan het vaccin na reconstitutie, mits teruggeplaatst in het donker bij 2-8 °C, tot maximaal 4 uur worden bewaard). De achter exp. aangegeven datum is de uiterste gebruiksdatum. Het produkt mag na deze datum niet meer worden gebruikt.

Verpakking

Flesje à 1 dosis, flesje reconstitutievlloeistof	bestelnr.442
Flesje à 10 doses, flesje reconstitutievlloeistof	bestelnr.443

Fabrikant

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Tel.: 030-749111

Distributeur

SVM, Postbus 457, 3720 AL Bilthoven
Tel. afd. Verkoop: 030-748010

november 90

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID
EN MILIEUHYGIENE - BILTHOVEN



HAEMOPHILUS b CONJUGAAT (PRP-T) VACCIN
Haemophilus influenzae type b conjugaat vaccin
gevriesdroogd

4026/1

Geproduceerd door Pasteur Mérieux sv - Lyon - France

Beschrijving en samenstelling

Haemophilus b conjugaat (PRP-T) vaccin is een gevriesdroogd Haemophilus influenzae type b polysaccharide-proteïne conjugaat vaccin bestaande uit gezuiverd capsulaire polynbosylribitolfosfaat (PRP) met adipinezuur dihydrazide covalent gebonden aan tetanus toxoid als dragereiwit. Het vaccin wordt geresuspendeerd met de bijgepakte reconstitutievlloeistof (0,4 % natriumchloride oplossing).

Het gevriesdroogde vaccin bevat:

- polysaccharideconjugaat met tetanustoxoid (PRP-T)	10 µg polysaccharide
- tris (hydroxymethyl aminomethaan)	0,6 mg
- sucrose	42,5 mg

Het vaccin bevat geen adjuvantia of conserveermiddelen.

Indicaties

Actieve immunisatie van zuigelingen - van 2 maanden en ouder - en jonge kleuters tegen door invasieve infecties met (gekapselde) Haemophilus influenzae type b veroorzaakte ziekten zoals bacteriële meningitis, sepsis, epiglottitis, cellulitis en artritis.

Immunisatie van gezonde kinderen ouder dan 5 jaar en van volwassenen wordt niet aanbevolen.

Immunisatie met dit vaccin geeft geen bescherming tegen virale meningitis noch tegen infecties veroorzaakt door meningococci of pneumococci.

Contra-indicaties

De algemene contra-indicaties die voor ieder vaccin gelden:

- bekende overgevoeligheid voor een vaccincomponent
- ernstige reactie na eerdere vaccinatie met hetzelfde vaccin
- koorts en acute infecties.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Geen andere dan genoemd onder contra-indicaties.

Dosering en toediening

Gebruik voor resuspensie uitsluitend de bijgeleverde reconstitutievlloeistof. Resuspensie geschiedt door 0,6 ml van de reconstitutievlloeistof met een steriele spuit bij het gedroogde vaccin te voegen. Door het produkt voorzichtig om te zwenken ontstaat een heldere, kleurloze oplossing.

Eén dosis bestaat uit 0,5 ml vaccin, ongeacht de leeftijd. Het vaccin dient intramusculair te worden toegediend. Niet intraveneus spuiten.

Vaccinatieschema:

Het toe te passen vaccinatieschema is afhankelijk van de leeftijd bij het begin van de immunisatie. Daar zeer jonge kinderen de meest bedreigde groep vormen, dient zo vroeg mogelijk (doch niet voor de leeftijd van 2 maanden, bij voorkeur vanaf 3 maanden) met de immunisatie aangevangen te worden.

- wanneer de eerste vaccinatie wordt gegeven vóór de leeftijd van 6 maanden: 3 primaire injecties, toegediend met intervallen van 1 maand, gevolgd door een booster op de leeftijd van 11 -12 maanden.
- wanneer de eerste vaccinatie wordt gegeven op een leeftijd van tussen 6 en 12 maanden: 2 primaire injecties, toegediend met een interval van 1 tot 2 maanden, gevolgd door een booster op de leeftijd van 14 -18 maanden.
- wanneer de eerste vaccinatie wordt gegeven na de leeftijd van 12 maanden: 1 enkele injectie, géén booster.

Het is nog niet bekend of het schema van 3 injecties en één herinenting verenigbaar is met het DKTP-entschema volgens het Rijksvaccinatie programma. Daarom dient voorlopig een periode van tenminste 14 dagen in acht te worden genomen tussen de vaccinatie met DKTP vaccin en het Haemophilus b conjugaat vaccin.

Bijwerkingen

Milde locale reacties zoals pijn, erytheem en induratie kunnen voorkomen evenals koorts. Tijdens klinisch onderzoek zijn geen ernstige systemische bijwerkingen geconstateerd.

Artsen wordt verzocht mogelijke bijwerkingen te melden aan het Medisch Centrum Immunisaties van het RIVM, tel.nr.: 030-742424.

Bewaring en houdbaarheid

Het produkt dient bewaard te worden bij 2 - 8 °C, voorkom bevroering.

De achter exp. aangegeven datum is de uiterste gebruiksdatum. Het vaccin mag na deze datum niet meer worden gebruikt.

Het vaccin dient kort voor gebruik geresuspendeerd te worden. Geresuspendeerd vaccin mag maximaal 1 uur bewaard worden.

Verpakking

Flesje à 1 dosis, flesje reconstitutievlloeistof bestelnr. 380

Fabrikant

Pasteur Mérieux sérums et vaccins, 58, Avenue Leclerc, 69007 Lyon, Frankrijk.

Distributeur:

SVM, Postbus 457, 3720 AL Bilthoven
Tel. afd. verkoop: 030-748010

Juli 93