
Bijwerkingen vaccinaties

Rijksvaccinatieprogramma 1997 - 2001

Gezondheidsraad



Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20.350
2500 EJ DEN HAAG



Onderwerp : aanbieding advies Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma
1997-2001
Uw kenmerk : 87791 DG Vgz/GMI
Ons kenmerk : -2956/'82/KG/ts/469-X2
Bijlagen : 28 november 2002

Meneer de minister,

Bij brief van 7 september 1982, nr. 87791 DG Vgz/GMI, verzocht de minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne om wetenschappelijke informatie over ongewenste bijwerkingen van vaccinaties in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).

Eén van de onderdelen van de taak van de daartoe ingestelde commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma is het toetsen van de registratie en beoordeling van de individuele meldingen over bijwerkingen door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Het voor u liggende advies Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1997-2001 vormt de neerslag van het werk van de commissie. Het document is getoetst door de Beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie & Immunititeit.

De belangrijkste conclusie van de commissie is dat er de afgelopen jaren geen grote verschuivingen zijn opgetreden in de aard en de ernst van de gemelde bijwerkingen van vaccinaties uitgevoerd in het kader van het RVP. Tegelijkertijd beoordeelt de commissie de manier waarop het RIVM de registratie van meldingen uitvoert als kwetsbaar. Ik deel dit oordeel, en heb geconstateerd dat bij het RIVM veranderingen zijn ingezet ter verbetering van de situatie.

Dit voorjaar heb ik met uw voorgangster gesproken over de toetsing van individuele meldingen van bijwerkingen van vaccinaties in het kader van het RVP als taak van de Gezondheidsraad. Graag bevestig ik hier mijn toen naar voren gebrachte opvatting dat, gelet op de taak van de Gezondheidsraad, andere daartoe geëigende organisaties deze taak in de toekomst zouden moeten overnemen, gebruik makend van de door de Gezondheidsraad gehanteerde beoordelingsmethode. De commissie Bijwerkingen kan zich dan de komende jaren primair richten op een kerntaak van de Raad, het in kaart brengen van de stand van de wetenschap, in dit geval inzake het (vermeende) verband tussen vaccinaties en ziektebeelden als autisme en epilepsie. De minister deelde deze opvatting en zegde toe dit punt nader uit te werken.

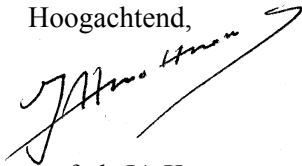
Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands

Onderwerp : aanbieding advies Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma
1997-2001
Ons kenmerk : -2956/82/KG/ts/469-X2
Pagina : 2
Datum : 28 november 2002

De Gezondheidsraad zal, teneinde de kwaliteit, continuïteit en onafhankelijkheid van de toetsing veilig te stellen, deze taak tot de zijne blijven rekenen totdat de nieuwe beoordelingsstructuur gereed is. Indien u het op prijs stelt zal de Gezondheidsraad u met de opgedane ervaring graag van dienst zijn bij het stellen van de kaders waarbinnen de toetsing plaats dient te vinden. Ook verwacht ik dat de Gezondheidsraadscommissie Herziening en Uitbreiding van het Rijksvaccinatieprogramma in haar adviezen aandacht zal geven aan de algemene eisen ten aanzien van registratie en beoordeling van bijwerkingen van vaccinaties.

Hoogachtend,



prof. dr JA Knottnerus

Bijwerkingen vaccinaties

Rijksvaccinatieprogramma 1997 - 2001

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2002/16, Den Haag, 28 november 2002

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Bijwerkingen vaccinaties; Rijksvaccinatieprogramma 1997 - 2001.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/16.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Committee on adverse reactions to vaccinations in the national immunization programme. Adverse reactions to vaccinations in the national immunization programme 1997-2001. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-456-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 8

Executive summary 11

1 Inleiding 14

2 Toetsing van de meldingen 16

2.1 Procedures 16

2.2 Beoordeelde meldingen 18

2.3 Ziekteverschijnselen 19

2.4 Sterfgevallen 33

3 Toetsing van het RIVM 37

3.1 Jaarrapporten 37

3.2 Werkbezoek 39

3.3 Conclusie 40

4 Conclusies 41

4.1 Het belang van het RVP 41

4.2 Het belang van postmortaal onderzoek 42

4.3 Vaccinatie van kinderen met ernstige onderliggende problemen 42

4.4 Het RIVM 43

Literatuur 44

Bijlagen 47

A De commissie 48

B Taakomschrijving 50

C Verklarende woordenlijst 51

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins van het RIVM registreert en beoordeelt meldingen van (vermoede) bijwerkingen van vaccinaties die zijn toegediend in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Sinds 1983 toetst de Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad (verder te noemen: de commissie) deze taak van het RIVM door een herbeoordeling van de meldingen. Het doel van deze herbeoordeling is een zo zuiver mogelijk oordeel te vormen over de meldingen over bijwerkingen van het RVP.

De commissie toetst sinds 1996 alleen nog een selectie van meldingen van ernstiger bijwerkingen. De selectie van deze meldingen wordt door het RIVM uitgevoerd volgens door de commissie opgestelde criteria. De commissie houdt zicht op het totale aantal aan het RIVM aangeboden meldingen door het jaarrapport van het RIVM te beoordelen en door minimaal één keer per jaar een werkbezoek aan het RIVM af te leggen.

Het voorliggende advies beslaat de periode van 1997 tot en met 2001. De commissie bespreekt de 142 geselecteerde en door haar herbeoordeelde meldingen. Zij geeft voor elke melding haar oordeel over de kans op het bestaan van een verband tussen ziekteverschijnselen of overlijden en de voorafgaande vaccinatie (de zogeheten causaliteitsbeoordeling). De commissie beoordeelt de kans op een verband als: hoogstwaarschijnlijk, waarschijnlijk, mogelijk, onwaarschijnlijk, of niet bestaand. Bij een tekort aan gegevens geeft de commissie aan niet tot een causaliteitsbeoordeling te kunnen komen.

Honderdvijftien meldingen betroffen ziekteverschijnselen. De commissie is van oordeel dat bij 64 van deze 115 meldingen van ziekteverschijnselen een verband met de voorafgaande vaccinatie onwaarschijnlijk is of niet bestaat. Bij veertig meldingen acht de commissie het bestaan van dit verband mogelijk, bij tien meldingen waarschijnlijk en bij één hoogstwaarschijnlijk.

Zevenentwintig meldingen betroffen sterfgevallen. Bij één patiënt (met een ernstige onderliggende aandoening) acht de commissie het mogelijk dat niet de vaccinatie zelf, maar wel de eventuele gevolgen daarvan, bijvoorbeeld koorts, hebben bijgedragen aan het overlijden. Bij zes sterfgevallen vindt de commissie het bestaan van een verband tussen vaccinatie en overlijden onwaarschijnlijk en bij tien sterfgevallen is zij van mening dat dit verband niet bestaat. De resterende tien sterfgevallen kan de commissie niet volledig beoordelen, meestal door een gebrek aan gegevens. Zij merkt hierbij op dat de gegevens die zij wel heeft kunnen bestuderen niet wijzen op een verband tussen het overlijden en voorafgaande vaccinatie of vaccinaties.

In totaal is het dus volgens de commissie in 52 van de 142 geselecteerde meldingen, verzameld over een periode van vijf jaar, voorstelbaar dat er een verband bestaat tussen vaccinaties uitgevoerd in het kader van het RVP en het ontstaan van (ernstige) ziekteverschijnselen. Eén kind is uiteindelijk aan de onderliggende ziekte overleden en bij vier kinderen leidden de ziekteverschijnselen tot ernstige neurologische restverschijnselen. De commissie heeft bij de resterende meldingen geen aanwijzingen gevonden voor ernstige restverschijnselen.

De commissie betreurt deze tragische en voor de betrokkenen soms zeer ingrijpende en belastende gebeurtenissen. Zij benadrukt echter ook dat het aantal gevallen waarin ten minste sprake is van een mogelijk verband tussen vaccinatie en ziekteverschijnselen relatief gering is en zeker niet opweegt tegen de baten van het RVP: het op grote schaal voorkómen van ernstige ziekte en complicaties. In de afgelopen periode van vijf jaar hebben meer dan tien miljoen vaccinaties naar schatting twee miljoen kinderen tegen ernstige kinderziekten beschermd.

Bij negen van de zevenentwintig door de commissie herbeoordeelde sterfgevallen ontbraken gegevens om te kunnen oordelen over het eventuele verband tussen vaccinatie en overlijden. De commissie benadrukt het belang van een uitgebreid postmortaal onderzoek, inclusief obductie, bij het onverwacht overlijden van kinderen. De commissie vindt het onbevredigend dat zij een zo groot aantal sterfgevallen niet heeft kunnen beoordelen, ook omdat dit naar haar idee het vertrouwen in het RVP kan schaden.

Eveneens negen sterfgevallen betreffen kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen of kinderen waarbij de commissie het bestaan van dergelijke afwijkingen vermoedt. Het enige sterfgeval waarbij de commissie een (indirect) verband met

vaccinatie mogelijk acht behoort tot deze groep. Ook onder de meldingen over ziekteverschijnselen bevinden zich kinderen met onderliggende gezondheidsproblemen, zoals de meldingen over apneu bij te vroeg geboren. De commissie bepleit hier wel degelijk vaccinatie van deze kinderen, maar niet zonder zeer zorgvuldige afweging van de risico's en onder adequate bewaking.

De commissie heeft de rapporten van het RIVM beoordeeld die handelen over de jaren 1995 tot en met 1999. De commissie waardeert de gedegen verslaglegging en de overzichtelijke weergave van de resultaten. Tijdens de werkbezoeken heeft de commissie geconstateerd dat de medewerkers van het RIVM de meldingen zeer nauwgezet registreren en afhandelen. De commissie heeft ook daar waardering voor, mede omdat de laatste jaren door een kleine bezetting en aanzienlijke personeelwisselingen veel van het werk op de schouders van slechts een beperkt aantal mensen terechtkomt. De commissie concludeert dat zij alle relevante meldingen volgens afspraak van het RIVM heeft ontvangen.

In het rapport over 1995 maakt het RIVM voor het eerst melding van 'verkleurde benen' als aparte categorie bijwerkingen. De commissie vindt het van groot belang dat het RIVM het in zijn rapporten aangekondigde onderzoek naar oorzaak en risicofactoren voor deze bijwerking uitvoert en de resultaten van dat onderzoek ter publicatie aanbiedt aan een internationaal wetenschappelijk tijdschrift.

De commissie concludeert op grond van de rapporten van het RIVM en op grond van haar eigen bevindingen dat er de afgelopen jaren geen grote verschuivingen zijn opgetreden in de aard en de ernst van de bijwerkingen van vaccinaties die zijn uitgevoerd in het kader van het RVP. Zij ziet dan ook geen aanleiding om wegens de bijwerkingen voor te stellen het Rijksvaccinatieprogramma te wijzigen.

De commissie vindt wel dat de verwerking van de meldingen langer duurt dan wenselijk. Ook de tijd tussen het verstrijken van het verslagjaar en het uitbrengen van het jaarrapport is naar haar oordeel te lang. Zonder het jaarrapport van het RIVM is de commissie niet in staat te controleren of zij alle tot de selectie behorende meldingen daadwerkelijk heeft ontvangen.

Hoewel de commissie dus haar vertrouwen uitspreekt in de geleverde gegevens, vindt zij de huidige situatie bij het RIVM, gezien de personele problemen en het ontbreken van een voldoende toegerust geautomatiseerd systeem van gegevensverwerking, toch ongewenst. De registratie van de meldingen van bijwerkingen is in de ogen van de commissie zeer kwetsbaar.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Committee on adverse reactions to vaccinations in the national immunization programme. Adverse reactions to vaccinations in the national immunization programme 1997-2001. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/16.

The RIVM* Laboratory for Clinical Vaccine Research registers and evaluates reports of (suspected) adverse events following immunisations administered under the National Vaccination Programme (RVP). Since 1983 the Health Council's Committee on adverse reactions following immunisations under the National Vaccination Programme (henceforth referred to as "the Committee") has been reviewing this particular RIVM task by reassessing the adverse events reports. The purpose of this reassessment is to form as accurate an opinion as possible about reports of adverse events under the RVP.

As of 1996, the Committee has been reviewing only a selection of reports on serious adverse events. The selection of these reports is undertaken by RIVM in accordance with criteria formulated by the Committee. The Committee keeps track of the total number of reports submitted to the Institute by evaluating the Institute's annual report and by paying a working visit to RIVM at least once a year.

The current advisory report covers the period from 1997 to 2001. The Committee discusses the 142 selected reports which it has reassessed. For each report, it gives its opinion on the likelihood of there being a causal relation between morbidity or mortality and the preceding vaccination (the so-called causality assessment). The Committee judges such a causal relation to be either highly probable, probable, possible, unlikely or absent. If there is insufficient data, the Committee declares that it is unable to make a causality assessment (non-classifiable).

* National Institute of Public Health and the Environment

Of the reports, 115 were related to morbidity. In 64 of these 115 reports, the Committee judges the inferred causal relation with the preceding vaccination to be unlikely or absent. The Committee regards such a relationship as possible in 40 reports, probable in ten reports and highly probable in one.

Twenty seven reports related to fatalities. In one case – a patient with a severe underlying disorder – the Committee considers it possible that it was not the vaccination itself but its possible sequelae (e.g. fever) that contributed to the patient's death. In six of the fatalities, the Committee finds a causal relation between vaccination and death unlikely and in ten cases it believes such a relation to be absent. The Committee is unable to fully evaluate the remaining ten fatalities, in most cases owing to a lack of data. It notes in this regard that the data which it was, in fact, able to examine do not suggest that death was causally related to preceding vaccination(s).

According to the Committee, it is therefore conceivable that a relationship exists between vaccinations performed under the RVP and the occurrence of (severe) morbidity in a total of 52 of the 142 reports selected, which were assembled over a period of five years. One child ultimately died of the underlying disease, and in four children serious residual neurological effects were noted. In the remaining reports, the Committee has found no evidence to suggest serious residual effects.

The Committee regrets these tragic events, which in some cases had extremely far-reaching and traumatic consequences for the individuals involved. However, it also emphasises that the number of cases in which there is at least a possible causal relation between vaccination and morbidity is relatively low and certainly does not outweigh the benefits of the RVP initiative – i.e. the large-scale prevention of serious disease and complications. Over the past five years, more than ten million vaccinations have protected an estimated two million children against serious childhood diseases.

In nine of the 27 fatalities reassessed by the Committee, the data required in order to establish the possibility of a causal relation between vaccination and death were unavailable. The Committee stresses the importance of a comprehensive post-mortem investigation, including autopsy, in the event of unexpected child deaths. The Committee finds it unsatisfactory that such a large number of fatalities have proved impossible to evaluate, not least because it believes that this may undermine confidence in the RVP.

Also nine fatalities concern children with serious congenital abnormalities or children whom the Committee suspects of having such abnormalities. The only fatality suspected by the Committee of having an (indirect) causal relation with vaccination belongs to this group. Also featured in the reports of morbidity are children with underlying health problems (e.g. the reports of apnoea in preterm infants). The Committee strongly advocates that these children should receive vaccination, though

this should not be performed without first weighing the risks very carefully and ensuring proper monitoring.

The Committee has evaluated the RIVM annual reports covering the period from 1995 to 1999 and applauds the thoroughness of the reporting and the clarity with which the results are presented. During its working visits, the Committee has observed the extremely meticulous manner in which the RIVM staff register and process the adverse events reports. This too is applauded by the Committee, not least because low staffing levels and a substantial turnover of personnel over the past few years have meant that much of the work has fallen on the shoulders of just a handful of individuals. The Committee reaches the conclusion that it has received all of the relevant reports, as agreed with RIVM.

The 1995 annual report marked the first time RIVM has reported 'discoloured legs' as a separate category of adverse reactions. The Committee finds it extremely important that RIVM carries out the investigation of cause and risk factors that is outlined in its reports for this particular adverse reaction and that it should submit the results of that investigation to an international scientific journal for publication.

Based on the RIVM annual reports and on its own findings, the Committee concludes that no major shifts have occurred in recent years in the nature and the severity of the adverse events to vaccinations carried out under the RVP. It therefore also sees no reason to propose any changes to the RVP in the light of the reported adverse events.

The Committee does find, however, that the processing of the AR reports is taking longer than it should. In addition, it feels that too long a time elapses between the end of a given reporting year and the publication of the annual report. Without the RIVM annual report the Committee is unable to verify whether it has, in fact, received all of the requisite adverse events reports.

Thus, although the Committee declares its confidence in the data submitted, it nevertheless finds the present situation at RIVM undesirable, in view of the personnel problems and the lack of a properly equipped, automated data-processing system. The Committee judges the registration of the adverse events reports as very vulnerable.

Inleiding

Het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins van het RIVM registreert en beoordeelt meldingen van (vermoede) bijwerkingen van vaccinaties uitgevoerd in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Sinds 1983 toetst de Commissie Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad (verder te noemen: de commissie) deze taak van het RIVM. De samenstelling van de commissie staat vermeld in Bijlage A.

Tot 1995 herbeoordeelde de commissie alle schriftelijk door het RIVM afgewerkte meldingen en deed daarvan verslag in een jaarlijks uitgebracht advies. Twee gebeurtenissen brachten hierin verandering. Zo besloot het RIVM met ingang van 1996 zelf jaarlijks verslag te doen van de beoordeelde meldingen. Daarnaast werd voor de commissie de herbeoordeling van het overgrote deel van de meldingen steeds meer een routinezaak die geen extra informatie opleverde. De commissie herbeoordeelt sinds 1996 dan ook alleen nog een selectie van meldingen van ernstiger bijwerkingen. De herziene taakomschrijving van de commissie staat vermeld in Bijlage B.

De selectie van de te beoordelen meldingen wordt door het RIVM uitgevoerd volgens door de commissie opgestelde criteria. De commissie houdt zicht op het totale aantal aan het RIVM aangeboden meldingen door het jaarrapport van het RIVM te beoordelen en door minimaal één keer per jaar een werkbezoek aan het RIVM af te leggen. Het eerste resultaat van de nieuwe werkwijze was het advies 'Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1996'. Daarin besprak de commissie de (toen 28) geselecteerde meldingen en het eerste RIVM-rapport (over het jaar 1994).

In het voorliggende advies toetst de commissie de geselecteerde meldingen uit de jaren 1997 tot en met 2001, de sinds haar vorige advies verschenen jaarrapporten van het RIVM, en de wijze waarop het RIVM de meldingen van bijwerkingen registreert en verwerkt. De commissie heeft voor deze bundeling van jaren gekozen teneinde de koppeling tussen de eigen beoordeling en de RIVM-rapporten, die verschenen vanaf de tweede helft van het jaar 2000, zoveel mogelijk in stand te houden. De in de toekomst uit te brengen adviezen zullen telkens weer een periode van één jaar beslaan.

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de resultaten van haar herbeoordeling van de geselecteerde meldingen, en in hoofdstuk 3 bespreekt zij de jaarrapporten en de werkwijze van het RIVM. Hoofdstuk 4 bevat de belangrijkste conclusies.

Toetsing van de meldingen

De commissie beschrijft in dit hoofdstuk eerst de procedure die het RIVM hanteert tussen het moment van registratie van de meldingen en zijn uiteindelijke oordeel. Vervolgens geeft de commissie een opsomming van de aantallen meldingen en bespreekt zij de uitkomst van haar herbeoordeling.

2.1 Procedures

2.1.1 Registratie van meldingen door het RIVM

Het RIVM registreert de vermoede bijwerkingen van vaccinaties die zijn toegediend in het kader van het RVP. Het RIVM hanteert een laagdrempelig systeem waarin elke melding wordt geaccepteerd, onafhankelijk van de waarschijnlijkheid van een verband tussen de symptomen en eerdere vaccinatie(s). Als melding worden eveneens opgenomen ongewone of onverwachte gebeurtenissen, en gebeurtenissen die voor ongerustheid zorgen bij ouders, werknemers in de gezondheidszorg of bij de Nederlandse bevolking. Het grootste deel van de meldingen wordt gedaan door artsen werkzaam op consultatiebureaus.

Een van de artsen van het RIVM kent aan iedere melding een diagnose toe, eventueel nadat aanvullende gegevens zijn verkregen. Vervolgens doet de arts bij elke melding een uitspraak over de zogeheten causaliteit: de kans op een verband tussen de ziekteverschijnselen en de voorafgaande vaccinatie(s). De arts betreft hierbij de diagnose, de waarschijnlijkheid van een biologische verklaring voor de verschijnselen, de tijdsduur

van de verschijnselen en de tijd die is verstreken sinds de laatste vaccinatie. Het RIVM maakt van de ernstiger meldingen een schriftelijk verslag met daarin de gegevens, de diagnose, de causaliteitsbeoordeling en een advies voor de volgende vaccinaties.

2.1.2 *Selectie van meldingen voor de commissie*

De commissie toetst een selectie van de meldingen die bij het RIVM binnenkomen. Het RIVM selecteert die meldingen op grond van criteria die door de commissie zijn vastgesteld.

De commissie ontvangt van het RIVM alle meldingen van ernstige of bijzondere verschijnselen en van verschijnselen met blijvende gevolgen. Zo ontvangt de commissie alle meldingen van sterfgevallen, maar ook, onder meer, meldingen van acute encefalopathie, suikerziekte, encefalitis, hersenvliesontsteking, sepsis en trombocytopenie (voor een verklarende woordenlijst zie Bijlage C). Meldingen van alleen hoge en/of langdurige koorts, convulsie bij koorts, convulsies zonder koorts, aanhoudend krijzen, collaps of abcesvorming worden niet geselecteerd, tenzij bijzondere kenmerken van de melding daartoe aanleiding geven. Het RIVM kan meldingen die buiten de selectiecriteria vallen, maar waarvan het toetsing door de commissie op prijs stelt, toch aan de commissie voorleggen. Als gevolg van deze selectie is het totale aantal door de commissie herbeoordeelde meldingen aanzienlijk kleiner dan het aantal dat oorspronkelijk door het RIVM is beoordeeld.

2.1.3 *Werkwijze van de commissie*

De commissie geeft bij iedere geselecteerde melding haar oordeel over de kans op het bestaan van een verband tussen ziekteverschijnselen of overlijden en de voorafgaande vaccinatie (de causaliteitsbeoordeling). De commissie heeft in haar vorige advies de hierbij gehanteerde criteria uiteengezet¹. Als eerste onderzoekt de commissie of de hoeveelheid gegevens toereikend is. Bij een tekort aan gegevens geeft de commissie aan niet tot een causaliteitsbeoordeling te kunnen komen.

De commissie kent aan elke melding één van de volgende zes mogelijke causaliteitscategorieën toe:

- 1 het bestaan van een verband is hoogstwaarschijnlijk
- 2 het bestaan van een verband is waarschijnlijk
- 3 het bestaan van een verband is mogelijk
- 4 het bestaan van een verband is onwaarschijnlijk
- 5 het bestaan van een verband is niet te beoordelen
- 6 er bestaat geen verband.

De commissie heeft bij het opstellen van deze causaliteitscategorieën de internationaal gehanteerde normen als uitgangspunt gebruikt^{2,3}. De commissie heeft een zesde categorie toegevoegd ('er bestaat geen verband'), teneinde meldingen waarbij zij ervan overtuigd is dat er geen verband bestaat tussen de ziekteverschijnselen en de vaccinatie te onderscheiden van meldingen waarbij zij dit verband onwaarschijnlijk acht. Om toch zoveel mogelijk bij de internationale – ook door het RIVM gebruikte – normen aan te sluiten heeft de commissie besloten de volgorde van de eerste vijf categorieën te handhaven. Wel zijn er verschillen in de verwoording van de verschillende categorieën. Zo noemt het RIVM het verband tussen vaccinatie en ziekteverschijnselen in de causaliteitscategorie met de grootste kans op een verband 'zeker', terwijl de commissie de voorkeur geeft aan de term 'hoogstwaarschijnlijk'.

2.1.4 *Knelpunten bij de toetsing*

Het geven van een oordeel over het bestaan van een verband tussen vaccinatie en latere ziekteverschijnselen of later overlijden is om verschillende redenen soms zeer moeilijk. Zo waren er voor de commissie (en voor het RIVM) bij een aantal meldingen weinig of zelfs onvoldoende klinische gegevens beschikbaar.

Ook bij voldoende gegevens is een beoordeling echter vaak lastig. Vaccinaties in het kader van het RVP worden immers gegeven op de leeftijd waarop voor het eerst verschijnselen van aandoeningen als epilepsie kunnen optreden. Het manifest worden van die aandoening ten tijde van de vaccinatie impliceert dan niet een oorzakelijk verband tussen de vaccinatie en die aandoening. Wel is het mogelijk dat de vaccinatie indirect, bijvoorbeeld via het ontstaan van koorts, bijdraagt aan het tot uiting komen van die – tot dan latent aanwezige – aandoening.

Bij een aantal categorieën meldingen betreft de commissie bij haar oordeelsvorming de resultaten van epidemiologisch onderzoek. Zo concludeert zij op grond van dergelijk onderzoek dat er geen verband bestaat tussen vaccinatie en wiegendood. Uit de resultaten van epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd bij groepen mensen (bijvoorbeeld zuigelingen), is de kans op een aandoening (bijvoorbeeld wiegendood) in deze groep te bepalen. De kans op wiegendood voor een individuele zuigeling is hier echter niet direct uit af te leiden. Een uitspraak hierover, gebaseerd op epidemiologisch onderzoek, is dan ook alleen in algemene termen mogelijk.

2.2 **Beoordeelde meldingen**

De commissie bespreekt in dit advies de 142 meldingen die door haar zijn herbeoordeeld in de periode tussen het vorige advies en de laatste vergadering in 2001 (tabel 1). Het grootste deel hiervan is bij het RIVM gemeld in de jaren 1997 tot en met

2000. De 142 meldingen maken deel uit van de in totaal 4551 meldingen die er in deze periode bij het RIVM zijn binnengekomen. Dertien oudere meldingen (tien uit 1996, twee uit 1995 en één uit 1987) zijn eveneens in dit advies opgenomen. Honderdvijftien meldingen betreffen ziekteverschijnselen en 27 meldingen gaan over sterfgevallen.

Tabel 1 Herbeoordeelde meldingen in periode 1997 - 2001.

meldingsjaar	totaal aantal	ziekteverschijnselen	sterfgevallen
1987	1	-	1
1995	2	-	2
1996	10	5	5
1997	36	33	3
1998	29	24	5
1999	32	25	7
2000	32	28	4
totaal	142	115	27

2.3 Ziekteverschijnselen

De commissie heeft 115 meldingen van ziekteverschijnselen beoordeeld. De causaliteit loopt bij deze meldingen uiteen van '1' (het bestaan van een verband is hoogstwaarschijnlijk) tot '6' (er bestaat geen verband) (tabel 2). De commissie is van oordeel dat bij 64 meldingen een verband met de voorafgaande vaccinatie onwaarschijnlijk is of niet bestaat. Bij 51 meldingen beoordeelde de commissie het bestaan van een dergelijk verband als mogelijk (40 meldingen), waarschijnlijk (tien meldingen), of hoogstwaarschijnlijk (één melding). Vier meldingen, waarbij dit verband als mogelijk is beoordeeld, betroffen kinderen die aan de ziekteverschijnselen ernstige neurologische restverschijnselen overhielden. De commissie heeft bij de overige meldingen geen aanwijzingen voor ernstige restverschijnselen gevonden.

Tabel 2 Meldingen over ziekteverschijnselen, gegroepeerd naar causaliteitscategorie.

meldingsjaar	totaal aantal	causaliteitscategorie					
		1	2	3	4	5	6
1996	5			2	2		1
1997	33		2	14	9		8
1998	24		4	8	7		5
1999	25		3	9	11		2
2000	28	1	1	7	5		14
totaal	115	1	10	40	34	-	30

Tabel 3 Meldingen over ziekteverschijnselen, gegroepeerd naar diagnose.

diagnose	aantal
apneu	5
collaps en atypische aanvallen	12
convulsie en epilepsie	27
cerebellaire ataxie	4
encefalitis en encefalopathie	5
Guillain Barré syndroom	2
overige neurologische problemen	6
artritis	4
huidverschijnselen	3
ernstige infecties	12
Shaken Baby Syndrome	3
(aangeboren) stofwisselingsziekten	4
suikerziekte	2
syndroom van Kawasaki	2
trombocytopenie	15
overige meldingen	9
totaal	115

De commissie heeft de meldingen naar diagnose gegroepeerd (tabel 3) en geeft per categorie haar commentaar. Als binnen een categorie de ziektegeschiedenissen voldoende overeenkomen geeft de commissie een algemene beschrijving. Bij de andere categorieën, bijvoorbeeld de ‘overige neurologische problemen’, bespreekt zij iedere melding individueel.

De commissie hanteert bij de beschrijving van de ziektegeschiedenissen (waar nodig) medische terminologie. De betekenis van deze termen wordt uiteengezet in de verklarende woordenlijst (Bijlage C).

2.3.1 Apneu

Beschrijving

De commissie heeft vijf meldingen beoordeeld van momenten van apneu (ademhalingsstilstand) na vaccinatie. Vier van deze vijf meldingen betreffen vaccinaties bij te vroeg geboren kinderen, gegeven op een moment waarop, bij een normale zwangerschap, de kinderen nog niet zouden zijn geboren. Bij drie van deze vier kinderen vond de vaccinatie wegens de prematuriteit plaats in het ziekenhuis. De vijfde

melding betreft een kind dat een week na de eerste BMR-vaccinatie ziek en bleek werd en apneu vertoonde. In de maanden daarna herhaalde zich dit nog enkele keren.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie meent dat bij twee van de te vroeg geboren kinderen de stress van de vaccinatie waarschijnlijk de oorzaak is van het optreden van de apneu. Bij het derde kind ging de apneu gepaard met een beeld dat de commissie doet denken aan een sepsis (bacteriële infectie in het bloed). De commissie is van mening dat hier de apneu, maar niet de (eventuele) sepsis, mogelijk is veroorzaakt door de vaccinatie. Bij het vierde kind lijkt haar dit onwaarschijnlijk, gezien het regelmatige optreden van apneu al vóór de vaccinatie. De commissie is van oordeel dat het optreden van de apneu bij het vijfde kind los staat van de daaraan voorafgaande vaccinatie.

Het optreden van apneu na vaccinatie van te vroeg geboren kinderen is ook in de wetenschappelijke literatuur beschreven^{4,5}.

2.3.2 *Collaps en atypische aanvallen*

Beschrijving

De commissie heeft twaalf meldingen van collaps (aanval met slap en bleek worden en bewustzijnsverlies) of atypische aanvallen beoordeeld. De commissie definieert een melding als een atypische aanval wanneer de beschrijving niet voldoet aan de criteria voor collaps maar daar wel aan doet denken. Op één geval na traden de verschijnselen op bij overigens gezonde kinderen en waren er geen restverschijnselen. Eén melding betreft een collaps bij een kind met het syndroom van Sotos, een genetische afwijking gekenmerkt door een zeer sterke lichamelijke ontwikkeling gedurende de eerste levensjaren, in combinatie met een achterblijvende motorische, cognitieve en sociale ontwikkeling.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie is van mening dat er bij zes meldingen mogelijk een verband bestaat met de vaccinatie. Bij twee meldingen vindt de commissie dat waarschijnlijk en bij één (het kind met het syndroom van Sotos) zelfs hoogstwaarschijnlijk. De commissie tekent hierbij aan dat de vaccinatie wel verantwoordelijk is voor de collaps, maar geen relatie heeft met het syndroom. Collaps en aanvallen zijn bekende, zelden optredende, bijwerkingen van vaccineren⁶. Vrijwel altijd – ook in de hier beschreven meldingen – is

de afloop gunstig. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat een collaps geen contra-indicatie vormt voor volgende vaccinaties⁷.

2.3.3 *Convulsie en epilepsie*

Beschrijving

De commissie heeft 27 meldingen van convulsies beoordeeld. Convulsies zijn aanvallen met spierschokken, al of niet van epileptische oorsprong. Zeventien meldingen betroffen kinderen met epilepsie, waaronder vijf kinderen met het syndroom van West, een syndroom waarbij epileptische aanvallen één van de uitingsvormen zijn. De diagnose epilepsie wordt gesteld na het optreden van twee of meer niet uitgelokte epileptische aanvallen; plotseling optredende en voorbijgaande verschijnselen veroorzaakt door abnormale en excessieve ontlading van een populatie zenuwcellen van de hersenschors. Twee meldingen betroffen kinderen met een éénmalige status epilepticus, een langdurige (meer dan 30 minuten), gecompliceerde epileptische aanval. Acht meldingen, zes over koortsconvulsies en twee over convulsies zonder koorts, vallen buiten de afgesproken selectiecriteria maar zijn door het RIVM toch aan de commissie voorgelegd.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie is van mening dat er geen verband bestaat tussen vaccinatie en het ontstaan van epilepsie. Zij acht het wel mogelijk dat een vaccinatie in een enkel geval een epilepsieproces dat vóór de vaccinatie reeds latent aanwezig is klinisch manifest laat worden.

Bij vijf van de zes meldingen over koortsconvulsies is de commissie van mening dat er mogelijk of waarschijnlijk een verband is met de voorafgaande vaccinatie. Koortsconvulsies treden op na koorts, ontstaan bij ziekte of vaccinatie, maar zijn niet specifiek voor die ziekte of vaccinatie. De commissie meent dat bij beide meldingen over éénmalige convulsies zonder koorts een verband met de vaccinatie mogelijk is. Deze convulsies kunnen een op zichzelf staande, eenmalige epileptische aanval zijn, maar ook de eerste uiting van een (reeds in aanleg aanwezige) epilepsie. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat een convulsie na vaccinatie niet vaker leidt tot epilepsie of neurologische ontwikkelingsstoornissen dan een convulsie die los staat van een voorafgaande vaccinatie⁸.

2.3.4 *Cerebellaire ataxie*

Beschrijving

De commissie heeft vier meldingen beoordeeld van cerebellaire ataxie, een coördinatiestoornis in bewegingen van de willekeurige spieren op basis van functiestoornissen in het cerebellum (de kleine hersenen). Bij twee meldingen traden de klachten op na de BMR-vaccinatie, bij de ene melding vier dagen en bij de andere drie weken na de vaccinatie. Bij één melding traden de klachten op na de vierde DKTP/Hib-vaccinatie en bij de laatste na de DTP-vaccinatie op de kleuterleeftijd. Acute postinfectieuze cerebellaire ataxie kan optreden na virale infecties, in het bijzonder na waterpokken en enterovirusinfecties. Cerebellaire ataxie na infecties met het mazelen-, rodehond- en bofvirus is veel zeldzamer. Er zijn enkele gevallen beschreven na vaccinatie met levend-verzwakt virus, zoals de BMR-vaccinatie^{9,10}.

Causaliteitsbeoordeling

Bij het kind dat drie weken na de BMR-vaccinatie cerebellaire ataxie ontwikkelde acht de commissie het bestaan van een verband met die vaccinatie waarschijnlijk. Bij het kind dat de aandoening vier dagen na de BMR-vaccinatie ontwikkelde acht zij dit wegens de relatief korte tijd slechts mogelijk. Bij de twee andere kinderen is de commissie van oordeel dat een verband tussen vaccinatie en cerebellaire ataxie onwaarschijnlijk is. Het betreft hier immers niet een vaccinatie met levend-verzwakt virus. Bovendien toonde het kind met cerebellaire ataxie na de DTP-vaccinatie de eerste verschijnselen al vóór de vaccinatie, en was bij het laatste kind de diagnose niet duidelijk te stellen.

Om meer inzicht te verkrijgen in de incidentie en het beloop van cerebellaire ataxie na (BMR-)vaccinaties heeft het RIVM aan het Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) het verzoek gedaan met ingang van 1 januari 2002 acute cerebellaire ataxie op te nemen in haar meldingssysteem. Het NSCK heeft hier positief op gereageerd¹¹.

2.3.5 *Encefalitis en encefalopathie*

Beschrijving

De commissie heeft vijf meldingen beoordeeld over encefalitis of encefalopathie. Encefalopathie is een acute of chronische verworven afwijking, beschadiging, of

functiestoornis van de hersenen. Een encefalitis is een ontsteking in de hersenen die kan resulteren in een encefalopathie. Drie van de vijf meldingen gingen gepaard met ernstige neurologische restverschijnselen:

- een kind van 14 maanden ontwikkelde zeven tot acht dagen na de vierde DKTP/Hib-vaccinatie in combinatie met de BMR-vaccinatie, een ziektebeeld met koorts, braken, diarree, en later een verlaagd bewustzijn en rechtszijdige convulsies. Het – zeer onvolledig gedocumenteerde – beeld paste klinisch bij een virale encefalitis.
- ongeveer 19 dagen na de eerste BMR-vaccinatie kreeg een 15 maanden oud meisje koorts en convulsies. Er ontwikkelde zich een encephalopathisch beeld. In het hersenvocht werden geen afwijkingen gevonden.
- een jongen van 14 maanden ontwikkelde acht dagen na de BMR-vaccinatie koorts, apathisch gedrag en een zeer pijnlijke arm. In deze arm, en in het been aan dezelfde zijde, bleek krachtsvermindering. Geleidelijk volgde volledig herstel.
- acht dagen na de BMR-vaccinatie werd een 16 maanden oud kind met stuipen in bed gevonden. Het kind vertoonde matige koorts (38.7 °C). Het klinisch beeld paste bij een acute encefalopathie.
- een drie jaar oude jongen ontwikkelde binnen een half uur na de vijfde DKTP-vaccinatie persisterende koorts. Binnen 24 uur volgde een status epilepticus en vervolgens een encefalopathisch beeld. Laboratoriumonderzoek toonde een infectie aan door mycoplasma (een aan bacteriën verwant micro-organisme). Het herstel was volledig.

Causaliteitsbeoordeling

Bij vier van de vijf ziektegevallen was geen verwekker aan te tonen. De commissie stelt vast dat de documentatie, verkregen op basis van de medische correspondentie, veelal een definitieve conclusie over de oorzaak van het ziektebeeld niet mogelijk maakt. Bij de eerste vier meldingen acht de commissie, gezien de periode na de BMR-vaccinatie waarop de verschijnselen zich openbaarden, het bestaan van een verband tussen de vaccinatie en de verschijnselen mogelijk. Bij de laatste melding vindt de commissie, gezien het snelle optreden van de verschijnselen en de isolatie van mycoplasma, het bestaan van dit verband onwaarschijnlijk.

2.3.6 *Guillain Barré syndroom*

Beschrijving

De commissie heeft twee meldingen beoordeeld van kinderen met het Guillain Barré syndroom, een ziektebeeld waarbij door een immunreactie de werking van het perifere

zenuwstelsel (tijdelijk) wordt aangedaan. De eerste melding betrof een kind van bijna vier jaar oud dat vier weken na de DTP-vaccinatie verschijnselen van een infectie vertoonde, waarschijnlijk veroorzaakt door een virus. Drie weken daarna werd het kind wegens spierzwakte in de benen in het ziekenhuis opgenomen. Na behandeling met gammaglobulinen verdwenen de klachten. De tweede melding betrof een kind van 14 maanden dat drie dagen na de BMR-vaccinatie ziek werd. In de loop van de daaropvolgende week trad progressieve zwakte van de benen op. Na behandeling met gammaglobulinen trad langzaam herstel op. Uit de ontlasting werd Echovirus type 25 gekweekt.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie is van mening dat het bij het eerste kind onwaarschijnlijk is dat het Guillain Barré syndroom is veroorzaakt door de vaccinatie. Naar haar oordeel is het waarschijnlijker dat de na de vaccinatie optredende (virus)infectie hiervoor verantwoordelijk is geweest. Bij het tweede kind traden de eerste klachten op binnen de periode na vaccinatie waarin het Guillain Barré syndroom zich kan openbaren. De commissie acht het derhalve mogelijk dat er een verband is tussen de ziekteverschijnselen en de vaccinatie. Zij tekent hierbij aan dat andere oorzaken, in het bijzonder de genoemde virusinfectie, niet zijn uit te sluiten.

2.3.7 Overige neurologische problemen

Beschrijving

De commissie heeft zes meldingen van neurologische problemen beoordeeld die niet in een van de voorgaande categorieën zijn te plaatsen. Het betreft:

- een kind van negen jaar waarbij in de loop van de week na de DTP-vaccinatie het rechteroog af en toe naar binnen trok; het kind leek daarbij wat afwezig
- een kind van vijf maanden dat gedurende de eerste weken na de derde DKTP/Hib-vaccinatie neuralgische amyotrofie (spierweefselverlies en krachtvermindering) ontwikkelde aan de rechterarm
- een kind van 14 maanden dat tien dagen na de BMR-vaccinatie chorea ontwikkelde, een verschijnsel dat wordt gekenmerkt door voortdurend en onregelmatig over het lichaam verspreid optredende snelle, niet doelgerichte bewegingen
- een kind van 15 maanden dat twee dagen na de BMR-vaccinatie zenuwuitval vertoonde, zich uitend in tijdelijke spierzwakte in de benen

- een kind van vijf jaar oud waarbij een herseninfarct werd vastgesteld; er waren reeds aanwijzingen voor een vertraagde ontwikkeling op de leeftijd van drie maanden, rond de eerste DKTP/Hib-vaccinatie
- een kind van 23 maanden oud waarbij, zeven maanden na de BMR-vaccinatie, de diagnose Kinsbourne syndroom werd gesteld. Het Kinsbourne syndroom is een zeldzame neurologische afwijking die wordt gekenmerkt door chaotische oogbewegingen en bewegingsstoornissen.

Causaliteitsbeoordeling

Bij de eerste drie meldingen is het volgens de commissie mogelijk dat er een verband bestaat tussen de vaccinatie en de ziekteverschijnselen. In de wetenschappelijke literatuur zijn enkele gevallen van neuralgische amyotrofie na vaccinatie beschreven¹². Bij de vierde melding is volgens de commissie een verband tussen vaccinatie en ziekteverschijnselen onwaarschijnlijk wegens de – voor de BMR-vaccinatie – relatief snel na de vaccinatie opgetreden zenuwuitval. Bij de twee laatste meldingen is de commissie van oordeel dat er geen verband bestaat met de voorafgaande vaccinatie.

2.3.8 Artritis

Beschrijving

De commissie heeft vier meldingen beoordeeld over artritis (gewrichtsontsteking). Laboratoriumonderzoek resulteerde niet in de isolatie van een mogelijke verwekker van de ontsteking. De ernst van de ziekteverschijnselen van deze meldingen vertoonde een aanzienlijke variatie:

- een kind van veertien maanden oud ontwikkelde zes dagen na de BMR-vaccinatie koorts. De linkerknie was pijnlijk, rood en gezwollen. De klachten verergerden in de loop van de daaropvolgende weken, maar verdwenen uiteindelijk wel.
 - een kind van elf maanden ontwikkelde twee dagen na de vierde DKTP/Hib-vaccinatie koorts en kreeg pijn aan de heup. In het ziekenhuis werd vocht uit het heupgewricht afgenomen. Behandeling met antibiotica volgde en na een week was het kind sterk opgeknapt.
 - een kind van veertien maanden kreeg twee dagen na de BMR-vaccinatie koorts en acht dagen na deze vaccinatie klachten aan de enkel. Het kind werd in het ziekenhuis opgenomen en behandeld met antibiotica. Na een paar dagen verdwenen de klachten.
 - een kind van 17 maanden kreeg vijf maanden na de BMR-vaccinatie klachten aan de gewrichten. Laboratoriumonderzoek leidde tot de diagnose juveniele chronische
-

artritis (kinderreuma), een chronische gewrichtsontsteking bij kinderen, veroorzaakt door een autoïmmuunreactie.

Causaliteitsbeoordeling

Bij de eerste twee kinderen zijn de klachten op een zodanig moment geconstateerd dat het mogelijk is dat deze door de vaccinatie zijn veroorzaakt. Bij het derde kind ligt het, gezien het snelle optreden van koorts na de vaccinatie, voor de hand dat niet de vaccinatie zelf, maar een eerder opgetreden virale infectie verantwoordelijk is voor de ontsteking. De commissie is van mening dat hier een verband met de vaccinatie onwaarschijnlijk is. Het laatste kind vertoonde de eerste verschijnselen van juveniele chronische artritis vijf maanden na de vaccinatie. Volgens de commissie is deze tijd dermate lang dat er geen verband is tussen de klachten en de vaccinatie.

2.3.9 *Huidverschijnselen*

Beschrijving

De commissie heeft drie meldingen van bijzondere huidverschijnselen beoordeeld. Twee meldingen betroffen kinderen met regelmatig terugkerende huidverschijnselen die de eerste keer al vóór de vaccinatie waren gezien. Bij het ene kind ging het om een vurige uitslag en bij het andere om zogeheten petechiën, kleine bloeduitstortingen. De derde melding betreft een kind dat zes dagen na de BMR-vaccinatie een huidontsteking kreeg, die gepaard ging met blaarvorming.

Causaliteitsbeoordeling

De twee eerste meldingen staan volgens de commissie los van de vaccinatie, gezien het feit dat ze al optraden vóór de vaccinatie. De commissie is bij de derde melding van oordeel dat er mogelijk een verband bestaat tussen de BMR-vaccinatie en de huidontsteking. Zij merkt hierbij op dat een huidontsteking zoals bij dit kind is opgetreden niet eerder als bijwerking van vaccinatie is beschreven.

2.3.10 *Ernstige infecties*

Beschrijving

De commissie heeft twaalf meldingen beoordeeld van gevallen waarbij een infectie aanleiding gaf tot opname in een ziekenhuis. De aard van de infecties is zeer divers en

komt overeen met het beeld dat normaal in een kinderartsenpraktijk wordt gezien. Er is geen vast patroon in te herkennen dat aan één of enkele vaccinaties zou kunnen worden toegeschreven. Laboratoriumonderzoek gaf vaak steun aan de diagnose. Zo was het in vijf gevallen mogelijk de verwekker van de infectie vast te stellen. Bij twee patiënten werd een hemolytische streptokok gekweekt en bij eveneens twee patiënten *Staphylococcus aureus*. Bij de vijfde patiënt gaf laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor infectie door het Respiratoir Syncytieel virus (RS-virus). In vijf andere gevallen gaf het verhoogd aantal cellen in het hersenvocht aanleiding tot de diagnose hersenvliesontsteking. De commissie betwijfelt of daar in elk van de vijf meldingen ook werkelijk sprake van is. Het verhoogde aantal cellen kan in dit geval ook een reactie zijn op een virale infectie elders in het lichaam. De laatste twee gevallen betreffen een kind met een myocarditis (een ontsteking van de hartspier) en een kind met een coxitis en een osteomyelitis (een ontsteking van respectievelijk het heupgewricht en het bot).

Causaliteitsbeoordeling

In vijf gevallen is de commissie wegens het tijdsverloop of de aard van de infectie van mening dat er geen verband is tussen de infectie en de voorafgaande vaccinatie. Het betreft:

- een kind dat 14 dagen na de tweede DKTP/Hib-vaccinatie werd opgenomen met een sepsis veroorzaakt door hemolytische streptokokken
- een kind dat 16 dagen na de derde DKTP/Hib-vaccinatie werd opgenomen wegens verdenking op een bacteriële hersenvliesontsteking; voor deze hersenvliesontsteking werd geen verwekker gevonden
- een kind met, drie dagen na de BMR-vaccinatie, een hersenvliesontsteking door – vermoedelijk – meningokokken
- een kind met, vier dagen na de BMR-vaccinatie, een acute virale myocarditis
- een twee maanden oude zuigeling met een longontsteking veroorzaakt door het RS-virus.

De commissie beoordeelt in zes gevallen het verband tussen de infectie en de vaccinatie als onwaarschijnlijk. Het betreft:

- twee kinderen met verschijnselen van een hersenvliesontsteking waarbij een verwekker niet was aan te tonen en het hersenvocht weinig cellen bevatte
- een kind met verschijnselen van een hersenvliesontsteking waarbij bacteriën wel in het hersenvocht waren te zien, maar daar niet uit waren te kweken
- een kind waarbij zich zes dagen na de vaccinatie een hersenabces openbaarde dat werd veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*

- een kind met, zes dagen na de BMR-vaccinatie, een sepsis veroorzaakt door hemolytische streptokokken en vervolgens een trombose van het been
- een kind dat drie dagen na de BMR-vaccinatie een coxitis en een osteomyelitis kreeg, waarbij geen verwekker kon worden aangetoond.

De commissie kan niet uitsluiten dat in die gevallen waarbij een bacterie uit het bloed werd geïsoleerd deze door de bij de vaccinatie horende injectie is geïntroduceerd. Zij merkt hierbij op dat dergelijke infecties echter ook kunnen optreden bij kinderen waarbij de huid op een andere manier, bijvoorbeeld door een wondje, is beschadigd.

De commissie acht het in één geval mogelijk dat er een verband bestaat tussen de vaccinatie en de daaropvolgende infectie. Het betreft een kind waarbij zich drie weken na de vaccinatie een lokale ontsteking met beginnende abcesvorming in het bovenbeen manifesteerde. Uit dit abces werd *Staphylococcus aureus* geïsoleerd.

2.3.11 *Shaken Baby Syndroom*

Beschrijving

De commissie heeft twee meldingen beoordeeld van het *Shaken Baby Syndroom*, een syndroom dat kan optreden wanneer kinderen heen en weer worden geschud terwijl ze aan de romp of schouders worden vastgehouden. Dit kan leiden tot verschillende types bloedingen in de hersenen en netvlies zonder uitwendige sporen van trauma. De beschreven ziekteverschijnselen bij een derde melding deden de behandelende artsen aan kindermishandeling denken.

Causaliteitsbeoordeling

Er bestaat geen verband tussen vaccinaties en het *Shaken Baby Syndroom*.

2.3.12 *(Aangeboren) stofwisselingsziekten*

Beschrijving

De commissie heeft vier meldingen beoordeeld van ernstige ziekteverschijnselen bij kinderen die bekend waren met een (aangeboren) stofwisselingsstoornis of waarbij een dergelijke aandoening met behulp van laboratoriumonderzoek ten tijde van de ziekteverschijnselen na de vaccinatie werd vastgesteld. Het betreft kinderen met respectievelijk:

- het syndroom van Jaeken (een zeldzame erfelijke aandoening op basis van een stoornis in de koolhydraatstofwisseling, gekenmerkt door een ontwikkelingsstoornis)
- een storing in de intracellulaire energievoorziening
- Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) deficiëntie (een zeldzame stoornis in de verbranding van vetzuren, aanleiding gevend tot ernstige verstoringen in de energiehuishouding en afwijkingen in spieren, hart, hersenen en lever)
- een ontwikkelingsstoornis die vermoedelijk moet worden toegeschreven aan een afwijking in de mitochondriën, onderdelen van lichaamscellen die zorgdragen voor energievoorziening

Causaliteitsbeoordeling

De commissie is bij elk van de vier meldingen van mening dat er geen verband bestaat tussen de vaccinatie en de ziekte. Wel acht zij het bij de laatste twee meldingen mogelijk dat de vaccinatie een verergering van de verschijnselen heeft veroorzaakt door bijvoorbeeld het ontstaan van koorts.

2.3.13 *Suikerziekte*

Beschrijving

De commissie heeft twee meldingen van kinderen met suikerziekte beoordeeld.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie was bij de beoordeling van de eerste (oudere) melding van mening dat het bestaan van een verband tussen de vaccinatie en het ontstaan van suikerziekte onwaarschijnlijk is. Bij de tweede melding, van recenter datum, oordeelt de commissie dat een dergelijk verband niet bestaat.

Gedurende de periode die dit advies beslaat is naar het inzicht van de commissie de waarschijnlijkheid van het bestaan van een verband tussen vaccinatie en suikerziekte van ‘onwaarschijnlijk’ veranderd in ‘niet bestaand’. De commissie baseert deze verandering van mening op recente publicaties over wetenschappelijk onderzoek, waaruit niet een verband blijkt tussen vaccinatie en suikerziekte^{13,14,15}. De commissie heeft in de afgelopen periode samen met medewerkers van TNO Preventie en Gezondheid de Nederlandse situatie in kaart gebracht. Ook uit deze gegevens komt niet een verband tussen vaccinatie en het optreden van suikerziekte naar voren.

2.3.14 *Syndroom van Kawasaki*

Beschrijving

De commissie heeft twee meldingen beoordeeld van het syndroom van Kawasaki, een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door een ontsteking van de bloedvaten en zwellingen van huid en lymfeklieren. Het syndroom kan leiden tot ernstige restafwijkingen in bloedvaten, vooral die van het hart. Vroegtijdige behandeling met gammaglobulinen gaat het ontstaan van deze restafwijkingen tegen.

Causaliteitsbeoordeling

Er zijn geen gegevens die duiden op een verband tussen vaccinaties en het ontstaan van de ziekte van Kawasaki.

2.3.15 *Trombocytopenie*

Beschrijving

De commissie heeft vijftien meldingen beoordeeld over trombocytopenie, een tekort aan bloedplaatjes. Dit verschijnsel trad op bij tien kinderen na de BMR-vaccinatie, bij vier kinderen na een DTP-vaccinatie en bij één kind na de derde en vierde DKTP/Hib-vaccinatie.

Causaliteitsbeoordeling

De commissie acht het mogelijk dat bij de tien kinderen die de BMR-vaccinatie ontvingen deze vaccinatie trombocytopenie heeft veroorzaakt. Zij acht dit eveneens mogelijk bij één van de DTP-vaccinaties en bij het kind dat na de derde en vierde DKTP/Hib-vaccinatie trombocytopenie vertoonde. Bij twee van de andere meldingen over trombocytopenie na DTP-vaccinaties lijkt de commissie een verband onwaarschijnlijk, en bij de laatste acht zij, gezien het optreden al vóór de vaccinatie, dit verband uitgesloten.

De (tijdelijke) trombocytopenie is een bekende, zelden optredende, bijwerking van vooral de BMR-vaccinatie⁶. Het verschijnsel treedt overigens vaker op na een natuurlijke infectie met het bof-, mazelen-, of rodehondvirus dan na vaccinatie voor deze virussen¹⁶. Meestal treedt spontaan herstel op¹⁷. Ook bij alle hier besproken meldingen was het aantal bloedplaatjes na verloop van tijd weer genormaliseerd.

Het RIVM heeft het NSCK verzocht ook trombocytopenie in haar meldingssysteem op te nemen.

2.3.16 Overige meldingen

De commissie heeft negen meldingen beoordeeld die door haar niet in een bepaalde categorie te plaatsen waren.

Bij één van deze meldingen is het volgens de commissie mogelijk dat er een verband bestaat tussen de vaccinatie en de ziekteverschijnselen. Het betreft een kind van elf maanden dat na de vierde DKTP/Hib-vaccinatie koorts kreeg. Enkele dagen later ontwikkelde het een ketotische hypoglycemie (een sterk verlaagde bloedsuikerspiegel, gepaard gaande met vorming van zogeheten ketonen, bijvoorbeeld aceton, in het bloed). Volgens de commissie is het mogelijk dat de koorts, volgend op de vaccinatie, heeft bijgedragen aan het ontstaan van de ketotische hypoglycemie.

Bij vier meldingen acht de commissie een verband tussen de vaccinatie en de ziekteverschijnselen onwaarschijnlijk. Het betreft:

- een kind van vier jaar oud waarbij een oogafwijking werd vastgesteld 2,5 jaar na de – tegelijkertijd gegeven – vierde DKTP-vaccinatie en eerste BMR-vaccinatie. Nader onderzoek bracht een immuunstoornis aan het licht. De lange tijd tussen de vaccinatie en het vaststellen van de oogafwijking bemoeilijkt de causaliteitsbeoordeling.
- een kind van 15 maanden waarbij zich de weken na de BMR-vaccinatie een acute niet-lymfatische leukemie of aplastische anemie (een tekort aan rode bloedcellen door onvoldoende productie in beenmerg) ontwikkelde.
- een kind van 13 maanden met een vestibulitis van het oor (een ontsteking van het binnenoer).
- een kind van drie maanden met, volgend op de tweede DKTP/Hib-vaccinatie, bloed in de urine.

Bij de vier laatste meldingen bestaat er volgens de commissie geen verband met de vaccinaties:

- een kind van drie maanden met aansluitend op de eerste DKTP/Hib-vaccinatie hoge koorts. Gedurende het eerste levensjaar volgden nog een tiental perioden met (zeer) hoge koorts. De oorzaak hiervan was niet vast te stellen. De commissie is van mening dat deze herhaaldelijk optredende koortsp periodes los staan van de vaccinatie.
 - een zes jaar oud kind met een ontwikkelingsachterstand en terugkerende koortsstuipen. Het kind kreeg de eerste koortsstuip een uur na de BMR-vaccinatie; de ontwikkelingsachterstand bleek al vóór die tijd. De commissie is van mening dat
-

- de eerste koortsstuij misschien is uitgelokt door de vaccinatie. De latere stuijpen en de ontwikkelingsachterstand staan daar echter los van.
- een vijf jaar oud kind met een vertraagde ontwikkeling waarbij de eerste verschijnselen al vóór de BMR-vaccinatie werden vastgesteld
 - een kind van 14 maanden oud met vergiftigingsverschijnselen door verwisseling van pijnstillers.

2.4 Sterfgevallen

De commissie heeft de afgelopen periode 27 meldingen van sterfgevallen herbeoordeeld (tabel 4). De commissie heeft de sterfgevallen gerangschikt naar diagnose (tabel 5) en geeft een beschrijving van de verschillende categorieën. In dit advies is geen beschrijving van de individuele sterfgevallen opgenomen. Naar het idee van de commissie zijn de ziektegeschiedenissen vaak zo specifiek dat een gedetailleerde beschrijving ervan tot herkenbaarheid zou leiden.

De commissie bespreekt hier ook patiënt Q, die in 2000 met ziekteverschijnselen is gemeld en is overleden in 2001, een tijdstip dat buiten de periode valt die dit advies beslaat. De commissie wijst er tevens op dat zij in haar vorige advies al de vroegere meldingen uit 1995 en 1996 heeft besproken¹.

Tabel 4 Meldingen over sterfgevallen, gegroepeerd naar causaliteitscategorie.

meldingsjaar	totaal aantal	causaliteitscategorie					
		1	2	3	4	5	6
1987	1				1		
1995	2						2
1996	5					3	2
1997	3						3
1998	5				3	1	1
1999	7				1	4	2
2000	4			1	1	2	
totaal	27	-	-	1	6	10	10

Vijf meldingen betreffen kinderen die zijn overleden aan (de gevolgen van) ziektebeelden die los staan van vaccinaties, zoals infecties door meningokokken (patiënten A, B, C) of leukemie (patiënten D en E). De commissie concludeert dat er bij deze meldingen geen verband is tussen vaccinatie en overlijden. Door de zeer weinige gegevens die bekend zijn over patiënt E, een kind dat een (onbekend) aantal maanden na de vaccinatie aan leukemie overleed, kan de commissie niet verder gaan dan het bestaan van een verband tussen vaccineren en overlijden ‘onwaarschijnlijk’ te noemen. Zij baseert zich hierbij op resultaten van wetenschappelijk onderzoek¹⁸. De commissie

Tabel 5 Meldingen over sterfgevallen, gegroepeerd naar diagnose.

patiënt	diagnose commissie	leeftijd (maanden)	vaccinatie	overlijden na (dagen)	postmortale bevindingen	causaliteits-categorie
A	meningokokkeninfectie	10	DKTP/Hib3	44	meningokokkensepsis	6
B	meningokokkeninfectie	14	BMR	13	meningokokkensepsis	6
C	meningokokkeninfectie	15	BMR	14	geen obductie; uit hersenvocht en bloed meningokokken gekweekt	6
D	overlijden door gevolgen van acute lymfatische leukemie	3	DKTP/Hib1	471	geen obductie	6
E	leukemie	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	4
F	wiegendood	3	DKTP/Hib1	0	bij obductie: geen doodsoorzaak	6
G	wiegendood	3	DKTP/Hib1	8	bij obductie geen doodsoorzaak; bacterie en viruskweek: alleen HSV-1 in de neus	6
H	wiegendood	4	DKTP/Hib2	3	bij obductie geen doodsoorzaak; beeld passend bij verkoudheid	6
I	wiegendood	12	DKTP/Hib4	9	bij obductie geen doodsoorzaak gevonden	6
J	geen diagnose	2	DKTP/Hib1	1	ruime hoeveelheid bloed tussen hersenen en schedel	5
K	overlijden van een kind met ernstig congenitaal syndroom en ernstige problemen aan het hart	2	DKTP/Hib1	0	geen obductie	3
L	infectie	3	DKTP/Hib2	6	bekende multipale afwijkingen, al langer bestaande longontsteking	6
M	overlijden, geen overige gegevens	4	DKTP/Hib1	1 mnd	onbekend	5
N	aangeboren hartafwijking, nierinsufficiëntie	7	DKTP/Hib2	2	naast eerder gevonden aangeboren hartafwijking nierinsufficiëntie en toxisch verhoogde digoxinespiegel	6
O	overlijden na vaccinatie bij ernstige hartafwijkingen	13	DKTP/Hib4	0	geen obductie	5
P	geen diagnose, mitochondriale aandoening?	4	DKTP/Hib3	2	bij obductie: geen doodsoorzaak	4
Q	geen diagnose, mitochondriale aandoening?	4	DKTP/Hib3	ongeveer 7	geen obductie	4
R	geen diagnose, stofwisselingsstoornis?	5	DKTP/Hib3	1	geen obductie	5
S	plotseling overlijden; geen diagnose	2	DKTP/Hib1	7	uit hersenvocht geen bacteriën of virussen te kweken; geen obductie hersenen	5
T	geen diagnose	2	DKTP/Hib2	8	geen obductie	5

U	plotseling overlijden; geen diagnose	3	DKTP/Hib1	1	geen obductie	5
V	plotseling overlijden; geen diagnose	4	DKTP/Hib1	14	beperkt onderzoek: geen afwijkingen	5
W	plotseling overlijden; geen diagnose	5	DKTP/Hib3	0	geen obductie	5
X	plotseling overlijden; geen diagnose	15	BMR	7	geen obductie	5
Y	geen diagnose	12	DKTP4	1	bij obductie onvoldoende aanwijzingen voor ontsteking	4
Z	overlijden op basis van hersenoedeem en inklemmingsverschijnselen; haemorrhagische shock encephalopatie	16	BMR	5	hersenoedeem en inklemmingsverschijnselen	4
AA	plotseling overlijden; geen diagnose	16	BMR	2	cataract van beide ogen, geen doodsoorzaak	4

merkt hierbij op dat patiënt E aan het RIVM werd gemeld in verband met het te voeren vaccinatiebeleid bij een jonger broertje of zusje.

Bij vier meldingen (patiënten F, G, H, I) concludeert de commissie op grond van bevindingen bij postmortaal onderzoek dat er sprake is van wiegendood. Ook bij deze meldingen komt de commissie tot de conclusie dat er geen verband is tussen vaccineren en overlijden. Zij baseert zich hierbij op publicaties over epidemiologisch onderzoek^{19,20,21}.

Zes overleden kinderen waren bekend met ernstige aangeboren afwijkingen (patiënten J, K, L, M, N, O). Bij nog eens drie kinderen (patiënten P, Q, R) zijn er volgens de commissie aanwijzingen voor stofwisselingsstoornissen. In twee van deze negen gevallen (patiënten L en N) resulteerde obductie in duidelijke aanwijzingen voor een andere oorzaak voor het overlijden dan de voorafgaande vaccinatie. Patiënt P betreft een sterfgeval waarbij uitgebreid postmortaal onderzoek niet tot een exacte diagnose leidde, maar wel in de richting wees van een stofwisselingsstoornis. Bij een later overleden broertje (patiënt Q) vermoedde men eveneens het bestaan van een dergelijke aandoening. Bij dit kind werd geen postmortaal onderzoek verricht. De commissie acht bij de patiënten P en Q het bestaan van een direct verband tussen vaccinatie en overlijden onwaarschijnlijk, maar kan niet uitsluiten dat de vaccinatie zorgde voor een extra belasting – bijvoorbeeld via het ontstaan van koorts – die aan de fatale afloop heeft bijgedragen. Bij patiënt J leidt de discrepantie tussen de bevindingen van de behandelend arts en de patholoog ertoe dat de commissie geen uitspraak doet over het (eventuele) verband tussen vaccinatie en overlijden. In de vier overige gevallen heeft postmortaal onderzoek niet plaatsgevonden (patiënten K, O, R) of is niet bekend of dit is

verricht (patiënt M). In drie gevallen (patiënten M, O, R) kan de commissie hierdoor geen uitspraak doen over het (eventuele) verband tussen vaccinatie en overlijden. Bij patiënt K tenslotte is het volgens de commissie mogelijk dat de vaccinatie voor dit kind een te zware belasting vormde. Het betreft een kind met een (al langer bekende) aangeboren afwijking die zich onder meer uitte in een zeer ernstige, complexe hartafwijking, waaraan het kind kort na de geboorte twee keer was geopereerd.

De commissie heeft zes meldingen ontvangen over plotseling opgetreden sterfgevallen waarbij geen obductie werd verricht en het overige postmortale onderzoek ook vaak beperkt was (patiënten S, T, U, V, W, X). Deze meldingen vormen voor de commissie een groot probleem. Door het ontbreken van gegevens kan zij geen (definitief) oordeel geven over een eventueel verband tussen het overlijden van deze kinderen en voorafgaande vaccinaties. De commissie pleit dan ook sterk voor het uitvoeren van een zo uitgebreid mogelijk postmortaal onderzoek, inclusief obductie. Alleen dan kan in de toekomst worden voorkomen dat de commissie over een relatief groot deel van de sterfgevallen – in dit advies de hier genoemde zes en de drie eerder besproken patiënten M, O en R – wegens gebrek aan gegevens geen causaliteitsbeoordeling kan geven.

De commissie is van oordeel dat bij de drie laatste meldingen (patiënten Y, Z, AA) een verband tussen vaccinatie en overlijden onwaarschijnlijk is. Het lijkt de commissie dat het bij patiënt Z gevonden hersenoedeem (zwellings van de hersenen door vochtophoping) en de inklemmingsverschijnselen (verplaatsing van hersendelen van het ene compartiment naar het andere) niet aan de vaccinatie zijn te wijten. Bij patiënten Y en AA leverde het – op zich voldoende uitgebreide – postmortaal onderzoek onvoldoende gegevens voor de oorzaak van het overlijden.

De commissie is derhalve van mening dat bij één patiënt (de eerder genoemde patiënt K) niet de vaccinatie zelf, maar wel de eventuele gevolgen daarvan (bijvoorbeeld koorts), mogelijk hebben bijgedragen aan het overlijden. De commissie komt later terug op vaccinatie van kinderen met ernstige gezondheidsproblemen (zie 4). Bij zes sterfgevallen acht de commissie het bestaan van een verband tussen vaccinatie en overlijden onwaarschijnlijk en bij tien sterfgevallen is zij van mening dat dit verband niet bestaat. De resterende tien sterfgevallen kan de commissie niet volledig beoordelen, meestal door een gebrek aan gegevens. Zij merkt hierbij op dat de gegevens die zij in deze gevallen wel heeft kunnen bestuderen niet wijzen op een verband tussen het overlijden en voorafgaande vaccinatie of vaccinaties.

Toetsing van het RIVM

De commissie toetst het RIVM door herbeoordeling van een selectie van meldingen. De commissie controleert of de selectie volgens de afspraken is uitgevoerd door de jaarrapporten van het RIVM, met daarin een verslag van alle meldingen, te beoordelen. Een tweede toetsing vindt plaats tijdens het werkbezoek van de commissie. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie de resultaten van deze toetsing.

De commissie heeft de werkbezoeken en de beoordeling van de jaarrapporten uitgevoerd ter toetsing van de afgesproken procedures. Zij is niet verantwoordelijk voor de manier van werken en de jaarrapporten van het RIVM.

3.1 Jaarrapporten

De commissie heeft de rapporten van het RIVM beoordeeld die handelen over de jaren 1995 tot en met 1999^{22,23,24,25}. Deze rapporten zijn uitgekomen tussen oktober 2000²² en september 2001²⁵ en zijn opgebouwd volgens een vast patroon.

3.1.1 *Volledigheid en rapportagetermijn*

De commissie heeft waardering voor de gedegen verslaglegging en de overzichtelijke weergave van de resultaten. Zij maakt uit de gegevens op dat zij alle relevante meldingen volgens afspraak van het RIVM heeft ontvangen.

De commissie vindt echter de termijn tussen het verstrijken van het verslagjaar en het uitbrengen van het jaarrapport te lang. Ook in haar vorige advies heeft de commissie

al de aandacht gevestigd op de naar haar mening te lange tijd tussen rapportagejaar en jaarrapport¹. Zonder het jaarrapport van het RIVM is de commissie niet in staat te controleren of zij alle tot de selectie behorende meldingen daadwerkelijk heeft ontvangen. De commissie benadrukt hier nogmaals de noodzaak van een tijdige publicatie van de jaarrapporten. Zij is dan ook verheugd te kunnen constateren dat er bij het RIVM ontwikkelingen gaande zijn om de termijn aanzienlijk te bekorten.

3.1.2 *Inhoud*

Hoeveelheid meldingen en onderrapportage

De hoeveelheid gemelde bijwerkingen neemt de laatste jaren toe. Dit heeft een verzwaring van de werkdruk van de medewerkers van het RIVM tot gevolg, waaraan enigszins tegemoet wordt gekomen door meer meldingen telefonisch af te handelen. Het RIVM noemt verschillende redenen voor deze toename, zoals de afnemende onderrapportage en – in 1999 – het cohort eerder gevaccineerde kinderen dat is ontstaan door de vervroeging van de eerste vaccinatie van drie naar twee maanden²⁵. Hoewel de onderrapportage afneemt, wordt nog steeds niet alles gemeld, terwijl dat wel het streven is van het RIVM. De commissie sluit zich bij dit streven aan. Zij onderschrijft bovendien de conclusie van het RIVM dat het cohort eerder gevaccineerde kinderen mogelijk wel voor een (tijdelijke) toename in het aantal meldingen heeft gezorgd, maar niet voor een verschuiving in de aard van de bijwerkingen.

Sterfgevallen

Tweeëntwintig van de 27 door de commissie herbeoordeelde sterfgevallen worden ook besproken in de rapporten van het RIVM. Vier van deze meldingen (uit 1995 en 1996) zijn door de commissie reeds in haar vorige advies besproken¹. In aanvulling op de 22 meldingen bespreekt de commissie in haar huidige advies vier meldingen uit het jaar 2000 en een melding uit de tijd dat het RIVM niet zelf rapporten uitbracht.

Bij 14 van de 22 meldingen waarover een vergelijking mogelijk is komen commissie en RIVM tot hetzelfde oordeel. In zes van de acht overige gevallen geeft de commissie aan dat er te weinig gegevens beschikbaar zijn, terwijl het RIVM wel tot een uitspraak komt over het verband tussen vaccinatie en overlijden (vijf keer acht het RIVM dit verband niet bestaand of onwaarschijnlijk en één keer acht zij dit mogelijk). In de twee overige gevallen kent het RIVM aan het bestaan van een verband tussen vaccinatie en overlijden een grotere waarschijnlijkheid toe dan de commissie. Bij de eerste melding acht de commissie het bestaan van een dergelijk verband onwaarschijnlijk en vindt het RIVM dit mogelijk, bij de tweede melding bestaat er

volgens de commissie geen verband, terwijl het RIVM het bestaan van een verband onwaarschijnlijk acht.

Meldingen over collaps en flauwvallen

De commissie vindt de manier waarop in de rapporten de meldingen over collaps en flauwvallen (*collapse or faints*) worden gecombineerd en vervolgens worden weergegeven onder de kop *Faints* niet gelukkig. Naar het oordeel van de commissie wordt hierdoor de zo specifieke collaps ten onrechte gerapporteerd onder het minder vaccinatiespecifieke flauwvallen.

3.1.3 Onderzoek naar ‘verkleurde benen’ als bijwerking

In het rapport over 1995 maakt het RIVM voor het eerst melding van ‘verkleurde benen’ (*discoloured legs*) als aparte categorie bijwerkingen, vooral optredend na de (eerste) DKTP/Hib-vaccinatie²². De verkleuring kan egaal of vlekkelig zijn, en rood, blauw of paars van kleur. Het RIVM beschrijft een toename in het aantal meldingen over deze bijwerking.

De commissie vindt het van groot belang dat het RIVM het in zijn rapporten aangekondigde onderzoek naar oorzaak en risicofactoren voor deze bijwerking uitvoert en de resultaten van dat onderzoek ter publicatie aanbiedt aan een internationaal wetenschappelijk tijdschrift.

3.2 Werkbezoek

De commissie brengt minimaal één keer per jaar een werkbezoek aan het RIVM. Tijdens dit bezoek bestudeert de commissie aan de hand van de overlegde gegevens de procedure van het ontvangen en afwerken van de meldingen.

Bevindingen

Het valt de commissie op dat een geautomatiseerd systeem ter verwerking van de binnenkomende meldingen ontbreekt. Reeds in zijn rapport over 1994 gaf het RIVM aan in de volgende periode aandacht te willen geven aan de ontwikkeling van een dergelijk systeem²⁶. De commissie onderschreef het belang van zo'n systeem in haar vorige advies¹. Zij vindt het dan ook teleurstellend en zeer ongewenst te moeten constateren dat de introductie van het definitieve automatiseringssysteem nog niet is afgerond.

Het gevolg van het ontbreken van een geautomatiseerd systeem is dat de administratieve verwerking van de meldingen handmatig moet worden verricht en dat

niet automatisch wordt gesignaleerd hoe ver de procedure is gevorderd. De meldingen – meestal telefonisch, soms schriftelijk – worden na binnenkomst genoteerd in een logboek. De verschillende daaropvolgende stappen, zoals het inwinnen van nadere informatie en het leggen van contact met bijvoorbeeld de ouders, worden in dit logboek genoteerd. In het logboek wordt ook vermeld of en zo ja, hoe de melding is afgewerkt. De commissie heeft geen redenen te twifelen aan de nauwkeurigheid van de registratie van de binnengekomen meldingen. Zij vindt het echter onbevredigend dat de controle op de voortgang in de verwerking van de meldingen alleen kan plaatsvinden door handmatige controle van het logboek.

Het telefonische afhandelen van het merendeel van de meldingen heeft tot gevolg dat de commissie niet kan controleren hoe dit in concreto verloopt. Zij heeft wel kunnen constateren dat, zoals de procedure voorschrijft, de afwerking van meldingen van ernstiger bijwerkingen – zeker die welke door de commissie worden beoordeeld – ook daadwerkelijk steeds schriftelijk plaatsvindt.

3.3 Conclusie

De commissie is ervan overtuigd dat zij alle relevante meldingen volgens afspraak heeft ontvangen. Het stelt haar gerust dat gedurende de jaren die in de rapporten van het RIVM worden besproken, het patroon en de aard van de bijwerkingen niet is veranderd.

De commissie vindt dat de medewerkers van het RIVM de meldingen zeer nauwgezet registreren en afhandelen. De commissie heeft daar waardering voor, mede omdat door een kleine bezetting en aanzienlijke personeelwisselingen veel van het werk op de schouders van slechts een beperkt aantal mensen terechtkomt. Een en ander heeft overigens wel tot gevolg dat de verwerking van de meldingen langer duurt dan de commissie wenselijk acht.

Hoewel de commissie dus haar vertrouwen uitspreekt in de geleverde gegevens, vindt zij de huidige situatie bij het RIVM, gezien het ontbreken van een voldoende toegerust geautomatiseerd systeem van gegevensverwerking, toch ongewenst. Het ontbreken van een dergelijk systeem maakt de registratie van de meldingen in de ogen van de commissie zeer kwetsbaar.

Conclusies

In de twee vorige hoofdstukken heeft de commissie haar bevindingen beschreven bij het herbeoordelen van de door het RIVM geselecteerde meldingen en bij het toetsen van de daarbij door het RIVM gevolgde werkwijze. In dit hoofdstuk benadrukt de commissie haar belangrijkste conclusies en plaatst zij deze in een breder kader.

4.1 Het belang van het RVP

De commissie heeft de afgelopen vijf jaar de beoordeling van een selectie van 142 meldingen van ernstige ziekteverschijnselen of sterfte getoetst. Bij elf meldingen (waarbij zich geen sterfgevallen bevinden) is zij van oordeel dat er waarschijnlijk of zeer waarschijnlijk een verband bestaat tussen ziekteverschijnselen en vaccinatie. Bij 41 meldingen, waaronder één sterfgeval, denkt zij dat een dergelijk (indirect) verband mogelijk is. Volgens de commissie is het dus in 52 van de door haar getoetste meldingen, verzameld over een periode van vijf jaar, voorstelbaar dat er een verband bestaat tussen vaccinaties uitgevoerd in het kader van het RVP en het ontstaan van (ernstige) ziekteverschijnselen. Eén kind van deze 52 is overleden en bij vier kinderen leidden de ziekteverschijnselen tot ernstige neurologische restverschijnselen. De commissie heeft bij de overige meldingen geen aanwijzingen gevonden voor ernstige restverschijnselen.

De commissie betreurt deze tragische en voor de betrokkenen soms zeer ingrijpende en belastende gebeurtenissen. Zij benadrukt echter ook dat het aantal gevallen waarin ten minste sprake is van een mogelijk verband tussen vaccinatie en ziekteverschijnselen

relatief gering is en zeker niet opweegt tegen de baten van het RVP: het op grote schaal voorkómen van ernstige ziekte en complicaties. In de afgelopen periode van vijf jaar hebben meer dan tien miljoen vaccinaties naar schatting twee miljoen kinderen tegen ernstige kinderziekten beschermd. De commissie noemde in haar vorige advies difterie en poliomyelitis (kinderverlamming) als voorbeelden van ziekten waarbij vaccinatie voor een zeer sterke daling in het optreden heeft gezorgd¹. Onlangs bleek nogmaals het belang van vaccinatie bij een epidemie van mazelen in Nederland. Vierennegentig procent van de patiënten met mazelen was niet gevaccineerd, en van de 158 gevaccineerde zieken hadden 157 de tweede dosis vaccin (nog) niet ontvangen²⁷. De epidemie vergde drie slachtoffers en 72 patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen. Het landelijk percentage voor mazelen gevaccineerde kinderen lag op 1 januari 2000 boven de 95 procent²⁸. Dit percentage vertoonde per gemeente overigens een aanzienlijke variatie.

De commissie concludeert op grond van de rapporten van het RIVM en op grond van haar eigen bevindingen dat er de afgelopen jaren geen verschuivingen van betekenis zijn opgetreden in de aard en de ernst van de bijwerkingen. Zij ziet dan ook geen aanleiding om wegens de bijwerkingen voor te stellen het Rijksvaccinatieprogramma te wijzigen.

4.2 Het belang van postmortaal onderzoek

De commissie heeft in de afgelopen periode 27 meldingen van sterfgevallen herbeoordeeld. Bij negen van deze meldingen ontbraken de gegevens om een oordeel te kunnen geven over het bestaan van een verband tussen vaccinatie en overlijden. De commissie vindt het onbevredigend dat zij een zo groot deel van de sterfgevallen niet heeft kunnen beoordelen, ook omdat dit naar haar idee het vertrouwen in het RVP kan schaden. Zij benadrukt dan ook sterk het belang van uitgebreid postmortaal onderzoek, inclusief obductie, bij het onverwacht overlijden van kinderen. Uit recent gepubliceerd onderzoek in het Verenigd Koninkrijk blijkt dat obductie in 50 van de 209 onderzochte sterfgevallen informatie opleverde die zonder obductie niet zou zijn verkregen²⁹.

4.3 Vaccinatie van kinderen met ernstige onderliggende problemen

Negen sterfgevallen betreffen kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen of kinderen waarbij de commissie het bestaan van dergelijke afwijkingen vermoedt. Het enige sterfgeval waarbij volgens de commissie een (indirect) verband met vaccinatie mogelijk is betreft een kind dat tot deze groep behoort. Ook onder de meldingen over ziekteverschijnselen bevinden zich kinderen met onderliggende problemen, zoals de te vroeg geborenen met apneu.

Artsen staan bij vaccinatie van kinderen met ernstige onderliggende problemen voor een soms zeer moeilijke keuze. De gevolgen van vaccinatie, zoals stress en koorts, kunnen een dermate zware belasting zijn dat er beter van zou kunnen worden afgezien. Tegelijkertijd is het doormaken van een ziekte waartegen de kinderen worden gevaccineerd voor hen nu juist extra gevaarlijk. De commissie bepleit hier wel degelijk vaccinatie van deze kinderen, maar niet zonder zeer zorgvuldige afweging van de risico's en onder adequate bewaking.

Ook bij te vroeg geboren en is de commissie tegen uitstel van de vaccinaties tot bijvoorbeeld het moment waarop de kinderen bij een volledige zwangerschap zouden zijn gevaccineerd. De commissie geeft wel in overweging de vaccinaties van sommige groepen te vroeg geboren en, zoals kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken, onder bewaking uit te voeren in het ziekenhuis. In het verleden heeft de Gezondheidsraad hiervoor al gepleit³⁰. Bij drie van de vier kinderen bij wie de apneu direct na de vaccinatie optrad was dat overigens al het geval.

4.4 Het RIVM

De jaarrapporten van het RIVM geven naar het idee van de commissie een helder overzicht van het totaal aan meldingen van vermoede bijwerkingen van vaccinaties, uitgevoerd in het kader van het RVP. De beoordeling van de meldingen door RIVM en commissie komt goed overeen.

De commissie benadrukt het belang van tijdige rapportage van de gegevens over deze meldingen, niet alleen van RIVM naar commissie, maar ook van ziekenhuis of consultatiebureau naar RIVM. Uitstel heeft niet alleen tot gevolg dat de commissie en RIVM hun taak niet naar behoren kunnen uitvoeren, maar kan bovendien bij de Nederlandse bevolking leiden tot verlies in het vertrouwen in het RVP.

De commissie maakt zich zorgen over het – nog steeds – ontbreken van een voldoende toegerust geautomatiseerd systeem van gegevensverwerking in het RIVM en over de vele personeelwisselingen aldaar. Dit heeft tot gevolg dat veel werk op de schouders van een klein aantal mensen terechtkomt en dat het systeem van registreren en verwerken van de meldingen zeer kwetsbaar is.

Referenties

- (1) Gezondheidsraad: Commissie Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma. Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1996. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997; 1997/05.
 - (2) Wassilak SGF, Sokhey J. Monitoring of adverse events following immunization in the expanded programme on immunization. Geneve: World Health Organization; 1991.
 - (3) Workshop on the standardization of definitions for post-marketing surveillance of adverse vaccine reactions. Ottawa: Canada communicable disease report; 1991.
 - (4) Sanchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997; 130: 746-51.
 - (5) Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 418-21.
 - (6) Vermeer-de Bondt PE, Rümke HC. Postvaccinale verschijnselen. In: Burgmeijer RJF, Bolscher DJA, editors. *Vaccinaties bij kinderen*. Assen: Van Gorcum, 1998: 110-20.
 - (7) Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow up study. *BMJ* 1998; 316: 902-3.
 - (8) Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656-61.
 - (9) Measles and mumps vaccines. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, editors. *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington: National Academy Press, 1994: 118-86.
 - (10) Plesner AM, Hansen FJ, Taudorf K, Nielsen LH, Larsen CB, Pedersen E. Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study. *Acta Paediatr* 2000; 89: 58-63.
-

- (11) Casus-definitives 2002. Leiden: Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde, 2002.
 - (12) Hamati-Haddad A, Fenichel GM. Brachial neuritis following routine childhood immunization for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP): report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1997; 99: 602-3.
 - (13) DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: 112.
 - (14) Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999; 318: 1169-72.
 - (15) Hiltunen M, Lonrot M, Hyoty H. Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? *Drug Saf* 1999; 20: 207-12.
 - (16) Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84: 227-9.
 - (17) Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
 - (18) Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999; 80: 1483-9.
 - (19) Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822-5.
 - (20) Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, van Belle G et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics* 1987; 79: 598-611.
 - (21) 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.
 - (22) Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Adverse events following immunisations under the national vaccination programme of the Netherlands. Number II - Reports in 1995. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000; RIVM report V/000001.002.
 - (23) Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisations under the national vaccination programme of the Netherlands. Number III - Reports in 1996 and 1997. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000; V/000001/003.
 - (24) Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisations under the national vaccination programme of the Netherlands. Number IV - Reports in 1998. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000; V/000001/004.
 - (25) Vermeer-de Bondt PE, Wesselo C, Dzaferagic A, Phaff TAJ. Adverse events following immunisations under the national vaccination programme of the Netherlands. Number VI - Reports in 1999. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2001; 000001 005.
 - (26) Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Postvaccinale gebeurtenissen na toediening van RIVM-vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma. Deel 1. meldingen in 1994. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 1997; 100012 001.
-

- (27) Van den Hof S, van den Kerkhof JH, ten Ham PB, van Binnendijk RS, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenbergen JE. Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2529-33.
- (28) Inspectie voor de Gezondheidszorg. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2000. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2002.
- (29) Brodlie M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002; 324: 761-3.
- (30) Rümke HC. Contra-indicaties tegen vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1975-7.

-
- A De commissie
-
- B Taakomschrijving
-
- C Verklarende woordenlijst

Bijlagen

De commissie

-
- dr ACB Peters, *voorzitter*
hoogleraar kinderneurologie; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - dr SG van Duinen
neuropatholoog; Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr EJP Lommen
kinderarts; Waalre
 - dr RHB Meyboom
arts; Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen, Den Bosch, the
Uppsala monitoring centre, Uppsala, Zweden
 - dr HJ Neijens, *vice-voorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
 - dr HC Rümke, *adviseur tot 1 september 2000, lid vanaf 1 april 2002*
directeur klinisch onderzoek Vaxinostics, Vaccin Centrum van de Erasmus
Universiteit Rotterdam
 - dr GBA Stoelinga
emeritus hoogleraar kindergeneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr HP Verbrugge
jeugdarts; Santpoort
 - drs PE Vermeer-de Bondt, *adviseur*
jeugdarts; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
-

- dr PME Wertheim-van Dillen
klinisch-viroloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr K Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Taakomschrijving

De commissie heeft tot taak:

- de meldingen van sterfgevallen en van ernstige of bijzondere verschijnselen die door het RIVM aan haar worden voorgelegd, te beoordelen;
- de gerapporteerde mogelijke bijwerkingen in het licht van de doelstellingen van het RVP te evalueren;
- (mogelijke) nieuwe bijwerkingen van het RVP te signaleren, op basis van de eigen beoordeling van de door het RIVM voorgelegde bijzondere meldingen en de wetenschappelijke literatuur, en zich dienaangaande een beeld te vormen van de stand van wetenschap;
- de jaarlijkse rapportage van het RIVM over mogelijke bijwerkingen van het RVP te beoordelen, inclusief het toetsen van de door het RIVM gevolgde werkwijze en wijze van kwaliteitsborging;
- trends in de frequenties van vermoede bijwerkingen van het RVP te signaleren en te interpreteren, op grond van de jaarlijkse rapportages van het RIVM en tegen de achtergrond van de wetenschappelijke literatuur;
- haar bevindingen tenminste jaarlijks te rapporteren en daaraan zo nodig aanbevelingen te verbinden, onder meer ten aanzien van de noodzaak tot wijzigingen in het RVP.

Verklarende woordenlijst

aanval

plotseling optredende verandering in gedrag, bewustzijn of motoriek, met al of niet (ritmische) contracties van spieren

aplastische anemie

tekort aan rode bloedcellen door onvoldoende productie in beenmerg

apneu

ademhalingsstilstand

arthritis

gewrichtsontsteking

cataract

troebeling van de ooglens

cerebellaire ataxie

coördinatiestoornis in bewegingen van de willekeurige spieren op basis van functiestoornis van het cerebellum

cerebellum

kleine hersenen

chorea

voortdurend en onregelmatig over het lichaam verspreid optredende snelle, niet doelgerichte bewegingen

collaps

aanval met slap en bleek worden en bewustzijnsverlies

- convulsie***
aanval met spierschokken, al of niet van epileptische oorsprong
- coxitis***
ontsteking van het heupgewricht
- encefalitis***
ontsteking in de hersenen die kan resulteren in een encefalopathie
- encefalopathie***
acute of chronische verworven afwijking, beschadiging, of functiestoornis van de hersenen
- epilepsie***
twee of meer niet uitgelokte epileptische aanvallen
- epileptische aanval***
plotseling optredende, abnormale en voorbijgaande verschijnselen veroorzaakt door abnormale en excessieve ontlading van een populatie zenuwcellen van de hersenschors
- gammaglobulinen***
niet-specifiek immunoglobulinepreparaat, gebruikt voor passieve immunisatie
- Guillain Barré syndroom***
ziektebeeld waarbij door een immuunreactie de werking van het perifere zenuwstelsel (tijdelijk) wordt aangedaan
- hersenoedeem***
zwellen van de hersenen door vochtophoping
- inklemmingsverschijnselen***
verplaatsing van hersendelen van het ene compartiment naar het andere
- juvenile chronische artritis***
chronische gewrichtsontsteking bij kinderen, veroorzaakt door autoïmmuunreactie (kinderreuma)
- ketotische hypoglycemie***
sterk verlaagde bloedsuikerspiegel met vorming in het bloed van zogeheten ketonen, bijvoorbeeld aceton
- Kinsbourne syndroom***
zeldzame neurologische afwijking, gekenmerkt door chaotische oogbewegingen en bewegingsstoornissen
- koortsconvulsie***
convulsie optredend bij koorts, ontstaan bij ziekte of na vaccinatie, maar niet specifiek voor die ziekte of vaccinatie
- mitochondrion***
onderdeel van lichaamscel dat zorgdraagt voor energievoorziening
-

mycoplasma
aan bacterie verwant micro-organisme

myocarditis
ontsteking van de hartspier

neuralgische amyotrofie
aandoening van zenuwen, mogelijk op immunologische basis, met pijn, spierweefselverlies en krachtvermindering; meestal spontaan herstellend (vroeger: plexus-brachialis neuritis)

osteomyelitis
ontsteking van het bot

petechiën
kleine bloeduitstortingen

poliomyelitis
kinderverlamming

sepsis
bacteriële infectie in het bloed

shaken baby syndrome
syndroom dat kan optreden wanneer kinderen heen en weer worden geschud terwijl ze aan de romp of schouders worden vastgehouden en waarbij bloedingen in of rond hersenen en netvlies ontstaan

status epilepticus
langdurige (meer dan 30 minuten) gecompliceerde epileptische aanval

syndroom van Jaeken
zeldzame erfelijke aandoening op basis van een stoornis in de koolhydraatstofwisseling, gekenmerkt door een ontwikkelingsstoornis

syndroom van Kawasaki
syndroom, gekenmerkt door een ontsteking van de bloedvaten en zwellingen van huid en lymfeklieren

syndroom van Sotos
syndroom, gekenmerkt door zeer sterke lichamelijke ontwikkeling gedurende de eerste levensjaren, in combinatie met achterblijvende motorische, cognitieve en sociale ontwikkeling

syndroom van West
syndroom, bestaande uit epileptische aanvallen, specifieke afwijkingen van het elektro-encefalogram en ontwikkelingsstilstand

trombocytopenie
tekort aan bloedplaatjes

vestibulitis van het oor
ontsteking van het binnenoer

very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiëntie

zeldzame stoornis in de verbranding van vetzuren, leidend tot ernstige verstoringen in de energiehuishouding en afwijkingen in spieren, hart, hersenen en lever