
Bijwerkingen vaccinaties
Rijksvaccinatieprogramma 1996

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

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk : 87791 DG Vgz/GMI
Ons kenmerk : 2956/82/NdN/db/469-D1
Bijlagen : 1
Datum : 18 mei 1998

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.

De daartoe ingestelde commissie heeft zich van haar taak gekweten. Het advies Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1996 bied ik u - gehoord de Beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie & Immunititeit - hierbij aan.

prof. dr JJ Sixma

Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1996

Gezondheidsraad: Commissie Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 1999/05, Den Haag, 18 mei 1999

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma.
Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma 1996. Rijswijk: Gezondheidsraad,
1999; publicatie nr 1999/05.

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 1996. Rijswijk: Health Council of the Netherlands,
1999; publication no. 1999/05.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-258-2

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 11

1 Inleiding 13

2 Taak en werkwijze 15

2.1 Inleiding 15

2.2 Taak 16

2.3 Werkwijze 16

3 Beoordeelde meldingen 19

3.1 Inleiding 19

3.2 Coïncidente gebeurtenissen 19

3.3 Entreacties 20

3.4 Sterfgevallen 22

3.5 Commentaar 24

4 Het RIVM-rapport 1994 27

4.1 Beoordeling 27

4.2 Commentaar 28

5 Evaluatie 29

Literatuur 33

Bijlagen 35

A De adviesaanvraag 37

B De commissie 41

C Rubricering van gemelde verschijnselen 43

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Op verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport analyseert een commissie van de Gezondheidsraad vermoede bijwerkingen van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en brengt daarover jaarlijks rapport uit. Met ingang van 1996 heeft de commissie haar werkwijze aangepast aan een nieuwe taakopdracht. Zij beoordeelt voortaan uitsluitend meldingen van ernstige of bijzondere verschijnselen en van verschijnselen met blijvende gevolgen. De selectie geschiedt door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), conform de door de commissie geformuleerde criteria. Daarnaast brengt het RIVM jaarlijks verslag uit over *alle* gemelde vermoede bijwerkingen. De commissie beoordeelt deze RIVM-rapportage.

Voor het verslagjaar 1996 beoordeelde de commissie 42 meldingen, waarbij inbegrepen 14 meldingen uit voorgaande jaren die nog niet in eerdere rapporten van de commissie verwerkt konden worden. Hiervan heeft zij er zeven aangemerkt als ernstige reacties die met een zekere mate van waarschijnlijkheid verband houden met een vaccinatie in het kader van het RVP: twee lokale verschijnselen, twee algemene huidverschijnselen, waarvan één met koorts, één koortsconvulsie, één *breath holding spell* en één trombocytopenie. Geen van deze bijwerkingen heeft, voor zover de commissie kan overzien, geleid tot blijvende verschijnselen, afgezien van een litteken na een abces. De commissie kreeg de gegevens van zes sterfgevallen voorgelegd. Bij vijf hiervan is volgens haar een oorzakelijk verband met de voorafgaande vaccinatie onwaarschijnlijk. Het zesde sterfgeval is door het ontbreken van uitkomsten van post-mortaal onderzoek niet te beoordelen, maar zou als niet causaal relateerd aan de

voorafgaande vaccinatie zijn beoordeeld indien het klinische vermoeden van wiegendood juist zou zijn gebleken.

De commissie stelt vast dat zij in het verslagjaar geen voorheen onbekende bijwerkingen heeft gesignaleerd.

Op het moment van voltooiing van het voorliggende rapport had de commissie de beschikking over het eerste in de reeks jaarlijkse RIVM-rapporten over alle gemelde post-vaccinale gebeurtenissen na RVP-vaccinaties, te weten het verslag over 1994. Het rapport biedt naar het oordeel van de commissie een deugdelijke basis voor de evaluatie van de bijwerkingen van vaccinaties in het RVP.

Op een totaal van ruim twee miljoen vaccinaties rapporteerde het RIVM 590 meldingen van mogelijke of waarschijnlijke bijwerkingen. Al deze bijwerkingen zijn naar hun aard, voor zover de huidige kennis en ervaring strekken, voorbijgaand en op langere termijn onschadelijk. In aanmerking nemend dat het RVP een groot aantal ernstige ziektegevallen voorkómt, beoordeelt de commissie deze bijwerkingenlast als alleszins aanvaardbaar. Zij ziet in de door het RIVM en haarzelf gerapporteerde bijwerkingen geen aanleiding tot wijzigingen in het RVP.

De commissie beveelt aan:

- de richtlijnen met betrekking tot het Rijksvaccinatieprogramma zorgvuldig in acht te nemen
- in geval van plotseling en onverwacht overlijden multidisciplinair onderzoek te verrichten volgens het geldende protocol (Gen92)
- alle ernstige of ongebruikelijke gebeurtenissen na vaccinaties, ook wanneer ze niet (meer) als contra-indicatie worden beschouwd of 'bekend' worden verondersteld, en ongeacht de vraag of van een causaal verband sprake is, te melden aan het RIVM*, met een zo volledig mogelijke beschrijving van verschijnselen en voorgeschiedenis.

* RIVM, Afdeling Klinisch Onderzoek van het Laboratorium voor Veldonderzoek Vaccins, Bilthoven, tel 030-2742424, fax 030-2744430

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 1996. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/05

At the request of the Minister of Health, Welfare and Sport, a Committee of the Health Council of the Netherlands analyses cases involving suspected adverse reactions to vaccinations carried out under the Dutch national immunization programme and reports on the matter annually. From 1996 onwards, the Committee has adapted its working method to a new assignment. The Committee now only assesses reports of severe or unusual phenomena or phenomena with lasting consequences. This selection is carried out by the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) in accordance with criteria formulated by the Committee. In addition, the RIVM publishes a report dealing with *all* suspected adverse reactions. This report is evaluated by the Committee.

In the year under review, a total of 42 suspected adverse reactions were presented for the Committee's consideration, including 14 cases from previous years which could not be incorporated in the Committee's previous reports. The Committee classified seven of these as severe reactions which could, to some extent, be related to a vaccination carried out within the framework of the national immunization programme: two involved local reactions, two general skin reactions (one of which with fever), one febrile convulsion, one breath-holding spell and one instance of thrombocytopenia. To the best of the Committee's knowledge, none of these reactions had a lasting effect other than a scar as the result of an abscess. Six deaths were presented to the Committee for consideration. In five of these cases, the Committee concluded that a causal relationship with the preceding vaccination was unlikely. The Committee was unable to make a judgement regarding the sixth death, as no postmortem examination

results were available. However, had the Committee been able to confirm the clinical suspicion of cot death, this case would also have been classified as having no causal link with the preceding vaccination.

The Committee states that it has not encountered any previously unknown adverse reactions in the year under review.

At the time of the completion of this report, the first in the series of annual RIVM reports on all cases of adverse events following national immunization programme vaccinations, the report for 1994, had been made available to the Committee for evaluation. In the Committee's view, the report offers a sound basis for evaluating adverse reactions to vaccinations carried out under the national programme.

Out of a total of approximately two million vaccinations, the RIVM reported 590 cases of possible or probable adverse reactions. As far as can be determined on the basis of present knowledge and experience, all of these reactions were temporary in nature and not harmful in the long term. In view of the role played by the immunization programme in preventing a large number of cases of serious illness, the Committee regards the scale of the adverse reactions as fully acceptable. The Committee considers the adverse reactions reported by the RIVM and by the Committee itself as no reason for making changes to the national immunization programme.

The Committee recommends that:

- the guidelines with regard to the national immunization programme should be carefully observed
- in cases of sudden and unexpected death, a multidisciplinary examination should be carried out in accordance with the current protocol (Gen92)
- all serious and unusual adverse events following vaccinations, regardless of whether a causal link is thought to be present, should be reported to the National Institute of Public Health and the Environment*, together with as complete a description of both symptoms and medical history as possible. This also applies to adverse events which are not or are no longer regarded as contraindications or are considered to be 'known'.

* National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Laboratory for Clinical Vaccine Research, Bilthoven, the Netherlands tel +31 (0)30 2742424, fax +31 (0)30 2744430

Inleiding

Op 7 september 1982 verzocht de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne aan de Gezondheidsraad jaarlijks rapport uit te brengen over belangrijke ongewenste bijwerkingen van de vaccinaties die in het Rijksvaccinatieprogramma zijn opgenomen. De aanleiding tot dit verzoek (bijlage A) was ongerustheid over mogelijke complicaties van met name de kinkhoestcomponent in het vaccin. In Engeland werd op grote schaal vaccinatie tegen kinkhoest nagelaten, met als gevolg een aanzienlijke toename van het aantal ziektegevallen. In 1983 heeft de Voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie ingesteld met als opdracht de door de minister gevraagde rapporten op te stellen. De huidige samenstelling van de commissie is weergegeven in bijlage B.

Tot dusver beoordeelde de commissie elk jaar alle circa 250 meldingen van vermoede bijwerkingen die door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) met een schriftelijke rapportage aan de melder werden afgehandeld, en deed daarvan verslag in haar jaarlijkse rapport. Met ingang van het verslagjaar 1996 heeft de commissie echter, met instemming van de Voorzitter van de Gezondheidsraad, haar taakopvatting en werkwijze aangepast aan een inmiddels veranderde situatie. De nieuwe werkwijze is beschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 beschrijft en beoordeelt de commissie de aan haar voorgelegde meldingen. Het RIVM zal te zijner tijd verslag uitbrengen over *alle* vermoede bijwerkingen die in 1996 gemeld zijn. Een eerste proeve van dit type verslaglegging van het RIVM, over de meldingen van het jaar 1994 (Ver97), wordt door de commissie van commentaar voorzien in hoofdstuk 4. In hoofdstuk 5, tenslotte, evalueert de commissie de door het RIVM en haarzelf gerapporteerde entreacties in het licht van de doelstellingen van het

Het Rijksvaccinatieprogramma

Het sinds juli 1993 geldende entschema van het Rijksvaccinatieprogramma is weergegeven in tabel 1. In 1996 zijn in het kader van dat programma ruim twee miljoen inenting (DKTP, DTP, BMR, Hib) uitgevoerd. De landelijke entpercentages zijn per 1 januari 1996 voor de volledige primaire serie DKTP 96,9% en voor de eerste revaccinatie op de zuigelingenleeftijd 93,1% (cohort 1993). De vaccinatiegraad voor de vier- en negenjarigen met het DTP-vaccin is respectievelijk 92,7% en 94,2% voor de jaargroepen 1990 en 1985. Voor het BMR-vaccin geldt op de leeftijd van 14 maanden een entingsgraad van 93,9% (cohort 1993) en voor de negenjarigen 94,2% (cohort 1985). De entpercentages zijn nagenoeg gelijk aan die per 1 januari 1995, met uitzondering van het BMR-entpercentage bij negenjarigen, dat steeg met ruim 5%, van 88,9% per 1 januari 1995 naar 94,2% per 1 januari 1996 (Ins96, Ins97). Van een daling van de entpercentages, zoals de commissie die vorig jaar constateerde en die zij, in navolging van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, toeschreef aan de invoering van een nieuw entadministratiesysteem, is dus geen sprake meer.

Tabel 1 Het vaccinatieschema van het Rijksvaccinatieprogramma.

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

Taak en werkwijze

2.1 Inleiding

Vermoede bijwerkingen van vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) worden vrijwillig gemeld aan het RIVM, in verreweg de meeste gevallen door consultatiebureaus. Het aantal bij het RIVM binnenkomende meldingen is in de loop der jaren aanzienlijk toegenomen: van ongeveer 35 in 1982, het jaar waarin de minister een adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad richtte, tot ongeveer 800 in 1996. Artsen van het RIVM beoordelen en rubriceren de binnengekomen meldingen, meestal nadat zij aanvullende informatie hebben ingewonnen. Hun conclusies worden in de meeste gevallen telefonisch aan de melder voorgelegd. Een minderheid van de meldingen — meldingen van ernstige verschijnselen of van verschijnselen die tot grote onrust bij de betrokkenen hebben geleid — mondt uit in een schriftelijk bericht van het RIVM aan de melder. Voorheen werden al deze schriftelijk afgehandelde meldingen voor een herbeoordeling aan de Commissie Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad voorgelegd. In het verslagjaar 1995 beoordeelde de commissie zo 215 meldingen.

Twee ontwikkelingen brachten de commissie in 1996 tot de conclusie dat (her)beoordeling van een zo groot aantal meldingen niet langer noodzakelijk is. Ten eerste stelde zij vast dat de rubricering van het overgrote deel van de meldingen steeds meer een routinezaak is geworden. De criteria voor beoordeling zijn uitgekristalliseerd, de voor de toepassing van deze criteria benodigde deskundigheid blijkt bij het RIVM aanwezig en de deskundigen van het RIVM zijn goed in staat gebleken om te bepalen

wanneer het noodzakelijk is een beroep te doen op externe specialistische expertise.

Ten tweede bleek bij het RIVM het voornemen te bestaan om zelf jaarlijks verslag uit te brengen over alle meldingen van mogelijke bijwerkingen van het RVP. Dit kwam tegemoet aan de al langer bij de commissie bestaande wens om inzicht te krijgen in het totaal van alle meldingen, in plaats van alleen in de schriftelijk afgehandelde.

Gelet op deze twee ontwikkelingen meende de commissie dat het moment gekomen was om haar taak op een andere wijze te gaan vervullen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad stemde hiermee in en stelde de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de gewijzigde taakopdracht van de commissie op de hoogte (zie bijlage A).

2.2 Taak

Volgens de nieuwe opdracht heeft de commissie tot taak

- trends in de frequenties van 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
- (mogelijke) nieuwe bijwerkingen van het RVP te signaleren, op basis van een 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 de beschrijving van de door het RIVM gevolgde werkwijze en wijze van kwaliteitsborging
- de meldingen van sterfgevallen en van andere 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
- haar bevindingen indien noodzakelijk op zo kort mogelijke termijn, maar ten minste jaarlijks, te rapporteren en daaraan zo nodig aanbevelingen te verbinden, onder meer ten aanzien van de noodzaak tot wijzigingen in het RVP.

2.3 Werkwijze

2.3.1 *Signalering en evaluatie van (trends in) bijwerkingen*

De commissie signaleert eventuele trends in de frequenties van de bekende bijwerkingen van het RVP door de rapportages van het RIVM over een reeks van jaren te vergelijken. Op dit moment is alleen het RIVM-rapport over 1994 beschikbaar en

kunnen over trends in de tijd nog geen uitspraken worden gedaan.

Mogelijke nieuwe bijwerkingen worden gesignaleerd op basis van de eigen beoordeling van de door het RIVM geselecteerde bijzondere meldingen (zie 2.3.3). Omdat verschijnselen die nog niet eerder als bijwerkingen zijn geïdentificeerd door de betrokkenen wellicht niet met vaccinatie in verband worden gebracht en dientengevolge niet bij het RIVM gemeld zullen worden, volgt de commissie ook de internationale wetenschappelijk literatuur over nieuwe (mogelijke) bijwerkingen van vaccins. Zij vormt zich een oordeel over de waarschijnlijkheid dat inderdaad van een bijwerking sprake is en beziet of zij hieraan aanbevelingen moet verbinden ten aanzien van de wenselijkheid van nader onderzoek of van eventuele wijzigingen in het RVP.

De commissie evalueert de frequenties van de gemelde mogelijke bijwerkingen in het licht van, enerzijds, de incidenties van de ziekten (en hun complicaties) waartegen het RVP bescherming biedt, vóór de invoering van de vaccinaties en, anderzijds, het belang van een minimale bijwerkingenfrequentie als doel in zichzelf én als middel ter bevordering van een hoge vaccinatiegraad.

2.3.2 *Beoordeling rapportage RIVM*

De commissie beoordeelt het jaarlijkse RIVM-rapport over postvaccinale gebeurtenissen op grond van informatiegehalte, overzichtelijkheid, kwaliteit van de beschreven procedures (zowel voor de afhandeling van meldingen als voor de bewaking van de kwaliteit daarvan) en tijdigheid. Zij betreft daarin mede de mate van haar overeenstemming met het RIVM over de beoordeling van de aan haar voorgelegde meldingen. Voorts neemt de commissie in beschouwing haar bevindingen tijdens een jaarlijks werkbezoek aan het RIVM. Via dat bezoek stelt zij zich ter plaatse op de hoogte van de gevolgde procedures bij het registreren en beoordelen van de binnenkomende meldingen.

2.3.3 *Beoordeling geselecteerde meldingen*

Ter bespreking in de commissie selecteert het RIVM alle meldingen van ernstige of bijzondere verschijnselen en van verschijnselen met blijvende gevolgen. Hieronder vallen onder meer alle (mogelijke) gevallen van acute encefalopathie, encefalitis, meningitis, sepsis, trombocytopenie of diabetes mellitus. Ook alle gemelde sterfgevallen worden aan de commissie voorgelegd. Meldingen van alleen hoge koorts, langdurige koorts, convulsie bij koorts, afebriële convulsie, aanhoudend krijzen, collaps of abces worden niet geselecteerd, tenzij bijzondere kenmerken van de casus daartoe aanleiding geven.

De selectie van aan de commissie voor te leggen meldingen geschiedt door de

deskundigen van het RIVM, conform de door de commissie geformuleerde criteria. De meldingen worden voorgelegd in de vorm van een geanonimiseerd verslag van de gebeurtenissen en verschijnselen die geleid hebben tot de melding, inclusief een beschrijving van de medische voorgeschiedenis en uittreksels van ontslagbrieven en onderzoeksuitslagen, voor zover relevant voor de beoordeling.

De beoordeling heeft steeds betrekking op drie elementen:

- 1 De aard van de gemelde verschijnselen. De commissie sluit bij het benoemen van de gemelde verschijnselen zoveel mogelijk aan bij internationaal gebruikte rubriceringen van postvaccinale verschijnselen. Bijlage C geeft definities van een aantal door de commissie gebruikte rubrieken. Dezelfde rubrieksdefinities worden gehanteerd in het in hoofdstuk 4 besproken RIVM-rapport.
 - 2 De mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband tussen de gemelde verschijnselen en de voorafgaande vaccinatie. De commissie hanteert zes categorieën: hoogstwaarschijnlijk, waarschijnlijk, mogelijk, onwaarschijnlijk, geen causaal verband en niet te beoordelen. De indeling in deze rubrieken geschiedt op grond van het tijdsinterval tussen de vaccinatie en de verschijnselen, de biologische plausibiliteit van een verband, de specificiteit van de verschijnselen, de aanwezigheid van andere mogelijke oorzaken en de eventueel bij het kind al vóór de vaccinatie bestaande stoornissen of ziekten. Bij de beoordeling van het tijdsverloop tussen enting en collaps of convulsie neemt de commissie, net als in voorgaande jaren, de volgende intervallen in acht:
 - bij collaps na DKTP-vaccinatie: van 0 tot 12 uur na enting
 - bij convulsies na DKTP-vaccinatie: van 0 tot 72 uur na enting
 - bij convulsie na BMR-vaccinatie: van 6 tot 12 dagen na enting.Treedt een collaps of convulsie op buiten deze intervallen, dan beschouwt de commissie een causaal verband met de voorafgaande vaccinatie als onwaarschijnlijk.
 - 3 Het al of niet ontstaan van blijvende verschijnselen. Meestal bestrijkt de beschikbare informatie over het beloop van de verschijnselen slechts een korte periode. Op basis hiervan vormt de commissie zich zo goed mogelijk een oordeel over het al of niet ontstaan van blijvende defecten. Zo nodig doet zij navraag naar het verdere verloop.
-

Beoordeelde meldingen

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie alle 28 in 1996 bij het RIVM binnengekomen meldingen die haar vanwege ernst of bijzonderheid van de gemelde verschijnselen ter beoordeling werden voorgelegd. Daarnaast worden veertien meldingen uit eerdere jaren besproken die eveneens voldoen aan de nieuwe selectiecriteria (zie 2.3.3) en die nog niet in eerdere rapporten van de commissie verwerkt konden worden.

Achttien van de 28 meldingen uit 1996 betroffen verschijnselen waarbij naar het oordeel van de commissie een oorzakelijk verband met de voorafgaande vaccinatie ontbreekt of onwaarschijnlijk is. Deze 'coïncidentele gebeurtenissen' worden kort besproken in de volgende paragraaf. Ook elf van de veertien meldingen uit eerdere jaren behoren tot deze categorie. De gemelde verschijnselen die volgens de commissie mogelijk, waarschijnlijk of hoogstwaarschijnlijk (zie 2.3.3) wel samenhangen met een vaccinatie, komen aan de orde in de daarop volgende paragraaf. Het gaat om zeven meldingen, waarvan zes uit 1996 en één uit 1995. De commissie kreeg in het verslagjaar zes meldingen van sterfgevallen voorgelegd, vier uit 1996 en twee uit 1995. Deze bespreekt zij in de vierde paragraaf.

3.2 Coïncidentele gebeurtenissen

De in 1996 gemelde vermoede bijwerkingen waarvoor volgens de commissie een verband met de voorafgaande enting ontbreekt of onwaarschijnlijk is, betroffen

gevallen van pneumokokkenmeningitis, encefalitis, diabetes mellitus, acute buikaandoening, leukemie, dehydratie-shock, acute cerebellaire ataxie, afebrile convulsie, syndroom van West, algemene huidverschijnselen en een bolle fontanel, twee gevallen van meningokokkensepsis en van coxitis en drie gevallen van epilepsie (zie tabel 2). Bij al deze meldingen was hetzij het interval tussen de vaccinatie en de gemelde verschijnselen te lang, hetzij sprake van preëxistente ziekte of er was een andere oorzaak aangetoond of meer waarschijnlijk.

Bij de nog niet eerder door de commissie beoordeelde meldingen van coïncidentele gebeurtenissen uit eerdere jaren ging het om gevallen van infantiele encefalopathie (uit 1985), syndroom van West (uit 1991), voorbijgaande erythroblastopenie op de kinderleeftijd (TEC, *transient erythroblastopenia of childhood*; uit 1994), nefrotisch syndroom, metabole acidose, encefalitis, myasthenia gravis en meningokokkensepsis en drie gevallen van epilepsie (alle uit 1995; zie tabel 2). In al deze gevallen was een oorzakelijke relatie met de voorafgaande vaccinatie naar het oordeel van de commissie onwaarschijnlijk of afwezig.

3.3 Entreacties

Van de 28 op ernst en bijzonderheid geselecteerde meldingen uit 1996 hadden er zes betrekking op verschijnselen die volgens de commissie mogelijk, waarschijnlijk of hoogstwaarschijnlijk met de voorafgaande vaccinatie samenhangen (zie tabel 3).

Twee kinderen, een meisje van drie en een jongetje van zes maanden, kregen een abces in het met DKTP geënte bovenbeen. In het eerste geval was niet uit te maken of het ging om een steriel of een bacterieel abces, in het tweede geval was de kweek positief voor groep A haemolytische streptokokken. In beide gevallen volgde na drainage voorspoedige genezing.

Een jongetje van dertien maanden kreeg een koortsstuip op de avond na zijn vierde DKTP/Hib-vaccinatie en werd door zijn ouders naar het ziekenhuis gebracht. Daar duurde het bijna drie uur voor de stuip doorbroken was. De daartoe ingezette intensieve medicamenteuze behandeling leidde tot een aantal cardiale en pulmonale complicaties. De jongen herstelde zeer geleidelijk en werd zestien dagen na de vaccinatie uit het ziekenhuis ontslagen. Bij controle, ruim twee weken later, bleek hij geheel hersteld te zijn. De commissie is van oordeel dat de koortsstuip hoogstwaarschijnlijk door de vaccinatie veroorzaakt is. De tijdens de behandeling opgetreden complicaties zijn niet toe te schrijven aan de vaccinatie.

Een jongetje van 14 maanden lag een uur na de BMR-vaccinatie in een bovenarm plotseling ontoestbaar te huilen en met zijn beentjes te trappelen. De beide benen

Tabel 2 Coïncidentele gebeurtenissen.

gemeld in 1996		gemeld vóór 1996		
diagnose commissie	aantal	diagnose commissie	meldjaar	aantal
pneumokokkenmeningitis	1	infantiele encefalopathie	1985	1
encefalitis e.c.i.	1	syndroom van West	1991	1
meningokokkensepsis	2	TEC ^a	1994	1
dehydratie-shock	1	meningokokkensepsis	1995	1
coxitis	2	encefalitis	1995	1
diabetes mellitus	1	nefrotisch syndroom	1995	1
acute buikaandoening	1	metabole acidose	1995	1
leukemie	1	myastenia gravis	1995	1
acute cerebellaire ataxie	1	epilepsie	1995	3
algemene huidverschijnselen	1			
bolle fontanel	1			
afebriële convulsie	1			
syndroom van West	1			
epilepsie	3			

^a *transient erythroblastopenia of childhood*

waren rood en gezwollen en leken pijnlijk. Ze werden in natte doeken gewikkeld. De temperatuur was 38 °C. Na drie uur krijsen viel de jongen in slaap. Later begon hij opnieuw te huilen en bleek hij opgezette voeten te hebben. Ook op de voeten werden natte doeken aangebracht. Vervolgens namen de klachten geleidelijk af. Andere ziekteverschijnselen deden zich niet voor. De commissie acht het mogelijk dat de gemelde verschijnselen door de voorafgaande vaccinatie veroorzaakt zijn, hoewel een dergelijke reactie op een BMR-vaccin onbekend is en moeilijk te verklaren.

Bij een jongetje van 12 maanden ontstonden enkele uren na de vierde DKTP/Hib-vaccinatie kleine verheven vlekjes op armen en benen en later ook koorts, oplopend tot tegen de 41 °C. De volgende dag bleef de koorts bestaan. Het kind braakte

Tabel 3 Entreacties.

gemeld in 1996		gemeld vóór 1996		
diagnose commissie	aantal	diagnose commissie	meldjaar	aantal
lokaal major	2	thrombocytopenie	1995	1
febriële convulsie, complex	1			
algemene huidverschijnselen	1			
algemene huidverschijnselen en koorts	1			
<i>breath holding spell</i>	1			

het door de huisarts voorgeschreven antibioticum uit. Toen de huiduitslag zich uitbreidde en er verspreid ook hematomen ontstonden, werd de jongen opgenomen in het ziekenhuis. Ondanks de hervatte antibiotische behandeling verhevigden de ziekteverschijnselen op de dag na opname. Er werd begonnen met anti-sepsistherapie en later met een ontstekingsremmer. In de loop van de daarop volgende dagen knapte de jongen geleidelijk op. Twaalf dagen na opname kon hij in goede conditie, maar nog steeds zonder bevredigende diagnose, worden ontslagen. De commissie acht dit ziekteverloop in reactie op een vaccinatie uitermate ongebruikelijk, maar houdt niettemin een causale relatie niet voor onmogelijk.

Een jongetje dat op een leeftijd van 13 maanden zijn tweede DKTP- en eerste Hib-vaccinatie kreeg toegediend, begon bij de tweede prik hard te huilen. Hij kleurde rood, daarna wit en stopte met ademen. Na circa 15 seconden begon hij weer te ademen, zij het reutelend. De consultatiebureau-arts beademde hem met een ballon, maar het jongetje bleef er grauw uitzien en werd opgenomen in het ziekenhuis. Daar vertoonde hij verder geen verontrustende verschijnselen meer. De commissie meent dat hier sprake is geweest van een *breath holding spell* die hoogstwaarschijnlijk door de injectie in gang is gezet.

Van de veertien beoordeelde meldingen uit de jaren vóór 1996 betrof er één een mogelijke entreactie. Het ging om een geval van trombocytopenie bij een meisje van bijna vier jaar. Ruim vijf weken na de BMR-vaccinatie werden de eerste blauwe plekken geconstateerd. Twaalf dagen later werd de huisarts geconsulteerd vanwege steeds meer blauwe plekken en moeheid en werd een trombocytenaantal gevonden van 9 maal $10^9/l$. De commissie is niet op de hoogte van het verdere verloop van dit ziektegeval. Hoewel het interval tussen de BMR-vaccinatie en het begin van de symptomen tamelijk lang was en er aanwijzingen waren voor virale infecties die het lage trombocytenaantal zouden kunnen verklaren, acht de commissie een oorzakelijke relatie tussen de vaccinatie en de trombocytopenie mogelijk.

3.4 Sterfgevallen

In 1996 zijn vier sterfgevallen gemeld (zie tabel 4). Bij alle vier was naar het oordeel van de commissie een oorzakelijke samenhang met de voorafgaande vaccinatie onwaarschijnlijk:

- Een meisje van drie maanden overleed tijdens de slaap, circa tien uur na de eerste DKTP/Hib-vaccinatie. Bij het uitgebreide postmortale onderzoek kon geen doodsoorzaak worden vastgesteld. De commissie concludeert dat sprake is geweest van wiegendood en acht een verband met de vaccinatie onwaarschijnlijk.
-

Tabel 4 Gemelde sterfgevallen.

diagnose commissie	leeftijd (mnd)	vaccinatie	overlijden na (dagen)	postmortale bevindingen	oorzakelijk verband
<i>gemeld in 1996</i>					
1 wiegendood	3	DKTP/Hib1	0	geen doodsoorzaak bij obductie, negatieve bacterie- en viruskweek	onwaarschijnlijk
2 irreversibele infectieuze shock	3,5	DKTP/Hib1	25	geen obductie; lever- en spierbiopsie leidden niet tot diagnose	onwaarschijnlijk
3 preëxistente cardiomyopathie	21	BMR1	188	cardiomyopathie	geen verband
4 pneumokokken-meningitis	4	DKTP/Hib2	25	geen obductie	onwaarschijnlijk
<i>gemeld in 1995</i>					
5 toxisch-infectieuze shock	5	DKTP/Hib2	15	hypoxische beschadiging hersenen en hersenoedeem	onwaarschijnlijk
6 acute dood in bed, geen diagnose	3	DKTP/Hib1	1	geen obductie	niet te beoordelen

- Een jongetje van drieënhalve maand kreeg na de eerste DKTP/Hib-vaccinatie diarree en koorts, mogelijk ten gevolge van een campylobacter-infectie. Ruim drie weken na de vaccinatie overleed hij aan een irreversibele infectieuze shock. Een verband met de vaccinatie is onwaarschijnlijk.
- Een anderhalfjarig meisje moest vier maanden na de BMR-vaccinatie langdurig worden gereanimeerd na een acute hart- en ademstilstand. Ruim twee maanden later overleed het kind. Bij obductie werd een preëxistente zeldzame vorm van cardiomyopathie vastgesteld. De commissie acht een verband met de vaccinatie uitgesloten.
- Een jongetje van vier maanden was iets verkouden toen hij op een donderdagochtend zijn tweede DKTP/Hib-vaccinatie kreeg. Toen hij op vrijdagavond ziek werd met koorts dacht de telefonisch geconsulteerde huisarts aan een reactie op de vaccinatie en adviseerde af te wachten en eventueel een zetpil te geven. Na een aanvankelijke goede reactie werd het kind in de loop van het weekeinde weer zieker. De geraadpleegde waarnemend huisarts bleef denken aan de mogelijkheid van een entreactie. Op zondagavond werd de jongen opgenomen wegens steeds langduriger convulsies. Hij overleed drie weken later aan de gevolgen van een pneumokokken-meningitis. De commissie is van oordeel dat een oorzakelijke relatie tussen de vaccinatie en het ontstaan van deze ziekte onwaarschijnlijk is. De vaccinatie heeft mogelijk wel, doordat de ziekteverschijnselen aan de vaccinatie werden toegeschreven, geleid tot vertraging

in het stellen van de diagnose.

In 1995 zijn twee sterfgevallen gemeld die nog niet in het rapport over 1995 konden worden opgenomen (zie tabel 4):

- Een meisje van vijf maanden kreeg een week na de tweede DKTP/Hib-vaccinatie huiduitslag en vervolgens koorts en diarree. Er werd een rotavirus gastro-enteritis aangetoond. Na een plotselinge en onverwachte verslechtering overleed ze twee weken na de vaccinatie aan de gevolgen van een toestand die het meest deed denken aan een toxisch-infectieuze shock. Een oorzakelijke samenhang met de vaccinatie acht de commissie onwaarschijnlijk.
- Een jongetje van drie maanden werd op de dag na de eerste DKTP/Hib-vaccinatie 's avonds dood in bed aangetroffen. Hoewel de afwezigheid van klachten en van enige andere aanwijzing voor een specifieke doodsoorzaak doet vermoeden dat van wiegendoed sprake kan zijn geweest, moet de commissie, omdat geen postmortaal onderzoek is verricht, de diagnose als onbekend beschouwen. Zij tekent hierbij aan dat zij op basis van de wetenschappelijke literatuur een oorzakelijke relatie tussen vaccinatie en wiegendoed onwaarschijnlijk acht.

3.5 Commentaar

Net als in voorgaande jaren is het aantal in het verslagjaar 1996 gemelde bijzondere of ernstige entreacties uitermate beperkt geweest. Dit jaar waren het er zeven. In het licht van de vele duizenden ernstige ziektegevallen en complicaties die door het RVP voorkómen worden, is dit naar het oordeel van de commissie een zeer klein aantal. Daarbij komt dat geen van deze zeven bijwerkingen, voor zover de commissie op basis van de beschikbare gegevens kan overzien, geleid heeft tot blijvende verschijnselen, afgezien van een litteken na een abces.

De commissie tekent hierbij aan dat een evaluatie van alle in 1996 gemelde bijwerkingen van het RVP pas mogelijk is als het RIVM-rapport over dat jaar is uitgebracht. De meest vóórkomende entreacties (collaps, convulsie, aanhoudend krijsen en hoge koorts) worden in de nieuwe werkwijze immers slechts bij uitzondering aan de commissie voorgelegd, terwijl deze reacties, hoe ongevaarlijk ook, wel degelijk belastend zijn voor kinderen en ouders en mogelijk van invloed op de acceptatie van het RVP.

Het aantal beoordeelde sterfgevallen was ongeveer even groot als in voorgaande jaren. Bij de vijf gevallen waarover voldoende informatie voorhanden was, wees niets op een causaal verband met de voorafgaande vaccinatie. De commissie wil naar aanleiding van het zesde sterfgeval, een mogelijk geval van wiegendoed dat door gebrek aan informatie niet te beoordelen was, evenals in voorgaande jaren het belang

benadrukken van postmortaal onderzoek. Naar aanleiding van het fatale geval van pneumokokken-meningitis wijst de commissie opnieuw op het gevaar dat ziekteverschijnselen abusievelijk worden toegeschreven aan een vaccinatie, waardoor een ziekte die spoedeisende behandeling behoeft te laat herkend wordt.

De commissie stelt vast dat zij in het verslagjaar geen voorheen onbekende bijwerkingen heeft gesignaleerd.

Het RIVM-rapport 1994

In 1997 verscheen het eerste in een reeks jaarlijks te verschijnen RIVM-rapporten waarin verslag wordt gedaan van *alle* meldingen van vermoede bijwerkingen van het RVP die per jaar bij het RIVM binnenkomen (Ver97). In dit hoofdstuk kwijt de commissie zich van haar taak dit rapport te beoordelen en plaatst zij enkele kanttekeningen met het oog op de rol van het RIVM in de bewaking van de veiligheid van het RVP.

4.1 Beoordeling

De commissie heeft grote waardering voor dit informatieve rapport. Voor een effectieve en geloofwaardige bewaking van de veiligheid van het RVP vindt zij het van groot belang dat in het vervolg over elk kalenderjaar een dergelijk overzicht van gemelde mogelijke bijwerkingen wordt uitgebracht.

Het aantal van 712 gemelde postvaccinale gebeurtenissen is, zoals te verwachten, veel hoger dan de aantallen die in eerdere rapporten van de commissie gemeld werden. Dit verschil vloeit voort uit het feit dat alleen de meldingen die door het RIVM met een schriftelijke rapportage aan de melder werden afgehandeld, voor een herbeoordeling aan de commissie werden voorgelegd. Ook het *totale* aantal meldingen vertoont echter een duidelijke toename ten opzichte van voorgaande jaren. De commissie kan zich verenigen met de in het RIVM-rapport beargumenteerde opvatting dat deze toename waarschijnlijk geen werkelijke stijging van het aantal bijwerkingen weerspiegelt, maar een vermindering van de onderrapportage van postvaccinale verschijnselen door

artsen, verpleegkundigen en ouders aan het RIVM.

De commissie heeft waardering voor de duidelijke beschrijving van de procedures en rubriceringscriteria die door het RIVM bij registratie en beoordeling van de binnenkomende meldingen gehanteerd worden. De beschreven werkwijze is in de ogen van de commissie vanuit het oogpunt van de kwaliteit van de resulterende gegevens en rubriceringen adequaat. Zij wordt in dit oordeel gesterkt door haar bevindingen tijdens een werkbezoek aan het RIVM en door de hoge mate van overeenstemming met het RIVM over de meldingen die aan haar worden voorgelegd. De beschreven kwaliteitsbewaking van de beoordeling van ernstige of anderszins belangwekkende gevallen door middel van een periodiek overleg van de artsen van het RIVM is naar haar oordeel toereikend. De commissie merkt op dat voor de afhandeling van meldingen die in dit overleg niet aan de orde komen geen kwaliteitsborging is beschreven.

De commissie signaleert dat tussen de afsluiting van het verslagjaar op 31 december 1994 en de verschijning van het rapport in 1997 een aanzienlijke periode verstreken is. Zij merkt tevens op dat op dit moment — eind 1998 — het RIVM-rapport over 1995 nog niet is verschenen. Het behoeft haars inziens geen betoog dat in het belang van een effectieve en geloofwaardige bewaking van de veiligheid van het RVP een snellere verschijning van de RIVM-jaarrapportages geboden is.

4.2 Commentaar

De commissie meent dat een niet aflatende aandacht voor de bijwerkingen van het RVP geboden is. Het huidige meldkanaal bij het RIVM functioneert haars inziens goed. De permanente telefonische bereikbaarheid draagt daaraan bij, evenals de terugrapportage van de causaliteitsbeoordeling aan de melder en de koppeling aan de mogelijkheid voor de uitvoerders van het RVP om bij het RIVM informatie en advies in te winnen in geval van postvaccinale verschijnselen of een mogelijk verhoogde kans op bijwerkingen. De commissie is met het RIVM van mening dat een beter inzicht in aard en omvang van de resterende onderrapportage van bijwerkingen gewenst is. Zij ondersteunt de activiteiten van het RIVM die erop gericht zijn deze onderrapportage verder terug te dringen.

De commissie onderschrijft het in het RIVM-rapport geconstateerde belang van een geautomatiseerd systeem ter verwerking van de bij het RIVM binnenkomende meldingen, in de verwachting dat een dergelijk systeem analyses vanuit verschillende invalshoeken zal vergemakkelijken.

Evaluatie

Met het oog op haar taak de mogelijke bijwerkingen in het licht van de doelstellingen van het RVP te evalueren, overziet de commissie in dit laatste hoofdstuk de entreacties die door het RIVM en haarzelf gerapporteerd zijn.

Het RIVM rapporteerde over 1994 in totaal 590 meldingen van verschijnselen die met een zekere mate van waarschijnlijkheid met de voorafgaande vaccinatie samenhangen (zie tabel 5). De grote groep van minor verschijnselen betrof overwegend gevallen van koorts, huilen en bleekzien. Onder de algemene huidverschijnselen vallen verschijnselen als rode of blauwe gezwollen benen, angio-oedeem, exantheem, petechiën en urticaria. Geen van de gemelde algemene huidverschijnselen was ernstig of bedreigend. Bij de lokale verschijnselen ging het achtmaal om heftige klachten en driemaal om een abces.

Al deze bijwerkingen, hoe belastend ze ook kunnen zijn voor kinderen en ouders, zijn naar hun aard, voor zover de huidige kennis en ervaring strekken, voorbijgaand en niet schadelijk voor gezondheid en welbevinden van de kinderen op langere termijn. Bovendien is het aantal bijwerkingen, ook wanneer rekening wordt gehouden met een zekere mate van onderrapportage, gering bezien op het totaal van de ruim twee miljoen vaccinaties die jaarlijks in Nederland verricht worden. De commissie is dan ook van mening dat deze bijwerkingenlast een alleszins aanvaardbare prijs is voor de baten van het RVP: de voorkómen ernstige ziektegevallen en complicaties.

Enkele epidemiologische gegevens kunnen volstaan om een indruk te geven van de omvang van die baten. Difterie, een ernstige ziekte waarbij zich ademhalingsproblemen en ernstige toxische verschijnselen (verlammingen en

Tabel 5 Entreacties gemeld in 1994 (bron: Ver97).

diagnose	aantal	diagnose	aantal
ziek minor	197	flauwvallen	7
collaps	132	koorts \geq 3 dagen	3
algemene huidverschijnselen	95	thrombocytopenie	2
convulsie	57	coxitis fugax	1
aanhoudend krijsen	37	bolle fontanel	1
lokaal	28	plexus neuritis	2
koorts \geq 40,5 °C	25	meningisme	3
		totaal	590

myocarditis) voor kunnen doen, kwam vóór invoering van vaccinatie in 1952 voor met een frequentie van enige duizenden per jaar. Sindsdien is de incidentie snel gedaald. Tussen 1970 en 1994 zijn in totaal niet meer dan twaalf gevallen gemeld (Bur98). De incidentie van poliomyelitis (kinderverlamming) bedroeg tot aan de invoering van de vaccinatie in 1957 enkele honderden gevallen per jaar, met uitschieters tot boven de duizend. Poliomyelitis is een ziekte die gepaard kan gaan met milde, atypische symptomen, maar ook met levensbedreigende verlammingen. Bij ongeveer 50% van de patiënten ontstaat 20 à 30 jaar later een postpoliosyndroom, met spierzwakte en spieratrofie. Met uitzondering van incidentele epidemieën in min of meer gesloten gemeenschappen met een relatief lage vaccinatiegraad, komt poliomyelitis thans in Nederland vrijwel niet meer voor (Bur98).

De commissie ziet in het zevental door haarzelf over het verslagjaar 1996 gerapporteerde bijzondere of ernstige entreacties (zie 3.5) geen reden om aan deze positieve beoordeling van de lasten/baten-verhouding van het RVP iets toe of af te doen. Deze evaluatie laat de noodzaak van een zorgvuldige bewaking van de veiligheid van het RVP onverlet. Ook een goede voorlichting over de mogelijkheid van bijwerkingen én van coïncidentele verschijnselen blijft onverminderd belangrijk, ten behoeve van de individuele ouders en kinderen die ermee geconfronteerd worden en ter bevordering van een hoge vaccinatiegraad.

De commissie ziet in de door het RIVM en haarzelf gerapporteerde entreacties geen aanleiding tot wijzigingen in het RVP.

Den Haag, 18 mei 1999,
voor de commissie

dr JND de Neeling,
secretaris

prof. dr ACB Peters,
voorzitter

Literatuur

-
- Bur98 Burgmeijer RJF, Bolscher DJA. Vaccinaties bij kinderen. Assen: Van Gorcum, 1998.
- Gen92 Geneeskundige Hoofdinspectie. Bulletin wiegedood. Rijswijk: GHI, 1992.
- Ins96 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Vaccinatioestand Nederland per 1 januari 1994 en per 1 januari 1995. Rijswijk: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 1996.
- Ins97 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Vaccinatioestand Nederland per 1 januari 1996. Rijswijk: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 1997.
- Ver97 Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Postvaccinale gebeurtenissen na toediening van RIVM-vaccins in het RVP. Deel 1. Meldingen in 1994. Bilthoven: RIVM, 1997. Rapport nr 100012 001.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Rubricering van gemelde verschijnselen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 7 september 1982 verzocht de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne de Gezondheidsraad om rapportage over ongewenste bijwerkingen van vaccinaties die in het RVP zijn opgenomen. De aanvraag luidde als volgt:

In het Nederlandse vaccinatieprogramma wordt op zuigelingenleeftijd tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis gevaccineerd met het zogenoemde DKTP-vaccin. Op de kleuter- en lagere-schoolleeftijd krijgen de kinderen een herinneringsinjectie, waar de kinkhoestfactor uit is weggelaten, met het DTP-vaccin. Voorts vindt vaccinatie plaats op een leeftijd van 14 maanden tegen mazelen en voor wat de meisjes betreft op een leeftijd van 11 jaar tegen rodehond. De vaccinatie bij zuigelingen geschiedt met 4 DKTP-injecties, respectievelijk op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11-14 maanden. Per jaar wordt bij een totaal aantal geboorten van 175 000 derhalve gestreefd naar het toedienen van 700 000 vaccinaties aan zuigelingen. Het entpercentage is ruim 95 voor de eerste drie inentingen en ongeveer 90 voor de vierde (booster) vaccinatie. De reacties (bijwerkingen) die verbonden kunnen zijn aan de vaccinatie met DKTP-vaccin zijn uitsluitend aan de kinkhoestcomponent toe te schrijven, aangezien het tot nu toe nog niet is gelukt de bescherming-inducerende factor van de kinkhoestbacterie te isoleren van de mogelijk toxische factoren .

Het gaat hierbij zowel om lokale als om algemene bijverschijnselen (onder andere convulsies). Per jaar worden bij 30 tot 40 kinderen bijwerkingen geconstateerd die bij de Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) en het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (RIV) worden gemeld. Aangenomen moet worden dat de werkelijke incidentie hoger zal zijn. Ook na mazelenvaccinatie worden een enkele maal bijverschijnselen vastgesteld.

Op grond van het bovenstaande moet worden geconstateerd, dat bij vaccinaties in het kader van het landelijk entprogramma complicaties helaas niet kunnen worden uitgesloten. Het zijn met name de complicaties die aan de kinkhoestcomponent moeten worden toegeschreven die de afgelopen jaren in Engeland aanleiding hebben gegeven tot grote onrust, waardoor een aanzienlijke daling van het entpercentage optrad. Ongetwijfeld mede hierdoor heeft in het Verenigd Koninkrijk de incidentie van kinkhoest tijdelijk tot epidemische proporties kunnen toenemen.

In Nederland wordt voor bijwerkingen van het DKT-vaccin gewaarschuwd op de bijsluiter van het vaccin en in het Vademecum van het RIV, dat aan alle praktizerende artsen wordt toegezonden. De aan het Staatstoezicht en aan het RIV gemelde bijwerkingen worden door het RIV geanalyseerd en over het resultaat wordt onder meer aan de GHI een rapport uitgebracht. Een overzicht van deze bijwerkingen wordt in de jaarverslagen van het RIV opgenomen.

Gezien de van tijd tot tijd ontvangen meldingen van ongewenste bijwerkingen van vaccins die in het rvp zijn opgenomen en mede gezien de genoemde ervaringen in Engeland, acht ik het van belang dat geconstateerde, of vermoede, of mogelijk geachte ongewenste neveneffecten van deze vaccins, in den vervolge worden geanalyseerd onder auspiciën van de Gezondheidsraad en dat mij daaromtrent jaarlijks rapport wordt uitgebracht.

De minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,
w.g. mw MHMF Gardeniers-Berendsen

Op 30 juni 1998 schreef de Voorzitter van de Gezondheidsraad aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

In mei 1997 stelde ik u op de hoogte van een door de Commissie Bijwerkingen vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma (verder te noemen 'de Commissie') voorgestelde — en door mij ondersteunde — wijziging in de aanpak van haar taak (brief met kenmerk U 2021 JJS/mk 469). Omdat deze nieuwe taakopvatting een afwijking inhield van de letterlijke tekst van de adviesaanvraag van de toenmalige Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, die in 1982 leidde tot de instelling van de Commissie, achtte ik het aangewezen u te vragen of u met de voorgestelde koerswijziging akkoord kon gaan. Uit het overleg dat ik sindsdien bij verschillende gelegenheden met uw ambtenaren heb gevoerd, is mij gebleken dat de gedachtenvorming op het departement nog gaande is, maar dat u, hangende uw definitieve standpuntsbepaling, geen bezwaar heeft tegen de nieuwe werkwijze. Met deze brief wil ik u graag inlichten over de manier waarop deze werkwijze thans gestalte krijgt.

Uitgangspunt van de nieuwe taakinfilling is dat het RIVM, conform de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG), als registratiehouder van de vaccins van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) verantwoordelijk is voor de rapportage van de aan het RIVM gemelde vermoede bijwerkingen van deze vaccins. Ik meen, met de Commissie, dat het niet op de weg van de Gezondheidsraad ligt om te controleren of het RIVM deze verantwoordelijkheid adequaat behartigt. Ik

meen echter ook dat het feit dat de rapportage van bijwerkingen van de afzonderlijke *vaccins* door de registratiehouder aan het College ter beoordeling van geneesmiddelen thans een wettelijk vereiste is, weinig afdoet aan de redenen die in 1982 leidden tot de adviesaanvraag van uw voorganger met betrekking tot de bijwerkingen van het *Rijksvaccinatieprogramma*. Met de Commissie ben ik dan ook van oordeel dat het bestaande mechanisme ter bewaking van het RVP in stand gehouden dient te worden, zij het in een gemodificeerde vorm. Voor het RIVM is hierin een ruimere taak weggelegd dan door de WOG wordt voorgeschreven, een taak die het instituut thans reeds feitelijk vervult, of voornemens is te vervullen:

- Het RIVM rapporteert niet om de vijf jaar (zoals voorgeschreven door de WOG vanaf 5 jaar na de registratie van een geneesmiddel), maar jaarlijks alle gemelde vermoede bijwerkingen, vergezeld van een beoordeling van de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband tussen de gemelde verschijnselen en de voorafgaande vaccinaties. Het RIVM zelf kan zich met een dergelijke taakstelling goed verenigen, getuige het vorig jaar gepubliceerde rapport over de meldingen in 1994 (RIVM rapport nr 100012 001) en het daarin uitgesproken voornemen een dergelijk rapport jaarlijks te doen verschijnen.
- Het RIVM rapporteert niet alleen mogelijke bijwerkingen van de vaccins in strikte zin, maar ook alle verschijnselen die mogelijk toe te schrijven zijn aan fouten in de uitvoering van het RVP, inclusief afwijkingen van de voorgeschreven 'safe injection practices'.
- Het RIVM legt alle meldingen van ernstige of bijzondere verschijnselen en alle gemelde sterfgevallen ter beoordeling voor aan de Commissie. Dit maakt deel uit van de werkwijze die nu al door het RIVM en de Commissie gevolgd wordt.

De taak van de Gezondheidsraad, zoals ik die aan de Commissie heb opgedragen, sluit hierbij aan:

- De Commissie signaleert en interpreteert trends in de frequenties van bijwerkingen van het RVP, op basis van de jaarlijkse rapportages van het RIVM en tegen de achtergrond van de wetenschappelijke literatuur.
- De Commissie signaleert (mogelijke) nieuwe bijwerkingen van het RVP, op basis van de eigen beoordeling van de door het RIVM voorgelegde bijzondere meldingen en de wetenschappelijke literatuur, en vormt zich dienaangaande een beeld van de stand van wetenschap.
- De Commissie beoordeelt de jaarlijkse rapportage van het RIVM over mogelijke bijwerkingen, inclusief de beschrijving van de door het RIVM gevolgde werkwijze en wijze van kwaliteitsborging.
- De Commissie beoordeelt de meldingen van sterfgevallen en van ernstige of bijzondere verschijnselen die door het RIVM aan haar worden voorgelegd.
- De Commissie evalueert de gerapporteerde mogelijke bijwerkingen in het licht van de doelstellingen van het RVP.
- De Commissie rapporteert indien noodzakelijk op zo kort mogelijke termijn, maar ten minste jaarlijks, haar bevindingen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, waarbij het haar vrij staat hieraan aanbevelingen te verbinden, onder meer ten aanzien van de noodzaak tot wijzigingen in het RVP. Een eerste rapportage in de nieuwe opzet is thans in voorbereiding.

Aldus kan mijns inziens de bewaking van de veiligheid van het Rijksvaccinatieprogramma tegemoetkomen aan de eisen die voortvloeien uit het bijzondere karakter van dit programma, de kwetsbaarheid ervan en de verantwoordelijkheid van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van het RVP, zonder dat afbreuk wordt gedaan aan de verantwoordelijkheden inzake de veiligheid van de afzonderlijke vaccins die door de WOG zijn toebedeeld aan RIVM, College ter beoordeling van geneesmiddelen en Inspectie voor de Gezondheidszorg.

w.g. prof. dr JJ Sixma

De commissie

-
- dr ACB Peters, *voorzitter*
hoogleraar kinderneurologie; Universiteit Utrecht
 - dr SG van Duinen
neuropatholoog; Universiteit Leiden
 - dr RHB Meyboom
arts-onderzoeker; Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen,
's-Hertogenbosch
 - dr HJ Neijens, *vice-voorzitter*
hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr HC Rümke
kinderarts-epidemioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
Bilthoven
 - dr GBA Stoelinga
emeritus hoogleraar kindergeneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr HP Verbrugge
jeugdarts; Santpoort
 - drs PE Vermeer-de Bondt
jeugdarts; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr PME Wertheim-van Dillen
klinisch-viroloog; Universiteit van Amsterdam
 - dr JND de Neeling, *secretaris*
epidemioloog; Secretariaat Gezondheidsraad, Den Haag
-

Rubricering van gemelde verschijnselen

De commissie onderscheidt de gemelde verschijnselen in ‘major’ en ‘minor’ verschijnselen, al naar gelang ze ernstig of minder ernstig van aard zijn. Voor het benoemen van de major verschijnselen hanteert zij onder meer de volgende rubrieken:

- *Lokale major reactie*
Een uitgebreide reactie op de entingsplaats, die ten minste de helft van de betrokken extremiteit betreft, of een reactie van geringere uitgebreidheid die heftige of langdurige ziekteverschijnselen of abcesvorming tot gevolg heeft.
- *Collaps in strikte zin*
Acute bewustzijnsdaling/bewusteloosheid met bleekheid en algehele spierslape. Onder deze definitie vallen ook de bleke* respiratorische affectkramp (*pallid breath holding spell*) en de vaso-vagale syncope. Omdat soms stijfkramp en cloni optreden, kan de overeenkomst met een epileptische aanval groot zijn. Bij oudere kinderen wordt een collapsbeeld meestal als minor beoordeeld en met de term flauwvallen aangeduid.
- *Onvolledige collaps*
Als onvolledige collaps worden gevallen afgegrensd die op collaps lijken, maar niet volledig aan de definitie voldoen.
- *Convulsie*
Aanval van tonische of clonische krampen met bewustzijnsdaling en andere epileptische aanvallen op de kinderleeftijd, bijvoorbeeld infantiele spasmen

* De blauwe respiratorische affectkramp (*blue breath holding spell*, weghuilen) wordt als minor reactie opgevat.

(‘salaam-aanvallen’). Er vindt een indeling plaats op basis van lichaamstemperatuur: febril en afebril. Als criterium voor febril geldt een lichaamstemperatuur van 38,5 °C en hoger. Convulsies met koorts worden voorts onderscheiden in simplex en complex. Criteria voor complex zijn: duur van de convulsie langer dan 15 minuten, enkelzijdigheid van de epileptische verschijnselen, herhaling van de verschijnselen binnen 24 uur. Wanneer niets over lichaamstemperatuur wordt gemeld of wanneer geen exact gemeten temperatuur bekend is, wordt de convulsie gerubriceerd als ‘convulsie temperatuur onbekend’.

▪ *Acute encefalopathie*

Bij kinderen beneden 24 maanden: een duidelijke verlaging van het bewustzijn (in het bijzonder stupor of coma) gedurende minimaal 24 uur, die geen verband houdt met geneesmiddelen of — ingeval van combinatie met een convulsie — niet verklaarbaar is als post-ictale toestand.

Bij kinderen vanaf 24 maanden: gedurende minimaal 24 uur ten minste twee van de volgende verschijnselen:

- een duidelijke verandering in de geestelijke toestand (*mental status*), in het bijzonder verwardheid, delirium of een psychose, niet verband houdend met geneesmiddelen
- een duidelijk verlaagd bewustzijn, niet in verband met een convulsie of het gebruik van geneesmiddelen
- een convulsie met bewustzijnsverlies.

Bij beide leeftijdsgroepen kunnen verschijnselen voorkomen die behoren bij verhoogde intracranieële druk.

▪ *Encefalitis*

Verschijnselen als bij encefalopathie met daarenboven symptomen van een ontstekingsreactie, zoals koorts en een verhoogd celgetal in de liquor cerebrospinalis.

▪ *Aanhoudend kribben (persistent screaming)*

Ontroostbaar, hard huilen dat vrijwel ononderbroken langer dan drie uur duurt.

▪ *Overige algemene major reacties*

Aanduiding voor ernstig algemeen ziek zijn. Hiertoe rekent de commissie onder meer koortsreacties met hoge lichaamstemperatuur: 40,5 °C of hoger. Ook langdurige koorts beneden 40,5 °C geldt als major. Voorts niet nader aan te duiden algemene atypische reacties of ernstige reacties waarbij niet aan alle criteria voor een specifieke diagnose is voldaan: bijvoorbeeld huilen, uren tot dagen aanhoudend, maar niet ononderbroken.