

## ONDERZOEK

# Toename van lokale verschijnselen bij 4-jarigen na revaccinatie met DKTP

Silke David, Patricia Vermeer-de Bondt en Nicoline van der Maas

- DOEL** Een overzicht geven van gemelde ernstige lokale verschijnselen na de revaccinatie van 4-jarigen met DaKTP (difterievaccin, acellulair kinkhoestvaccin, tetanusvaccin en poliomyelitisvaccin), die als zuigeling met het helecel-kinkhoestcombinatievaccin (DwKTP-Hib) en/of (sinds 2005) met het acellulaire kinkhoestcombinatievaccin (DaKTP-Hib) waren gevaccineerd.
- OPZET** Descriptief en inventariserend.
- METHODE** Via een spontaan meldsysteem kunnen professionals en particulieren melding doen van een mogelijke bijwerking na een vaccinatie uit het Rijksvaccinatieprogramma. Het aantal meldingen van lokale bijwerkingen werd afgezet tegen het totaal aantal gevaccineerde kinderen geregistreerd in Praeventis, een landelijk vaccinatieregister waarbij informatie per individu beschikbaar is.
- RESULTATEN** In 2008 ontvingen wij in toenemende mate meldingen van heftige lokale verschijnselen na revaccinatie van 4-jarigen met acellulair DKTP (gemiddeld 3 per 1000 gevaccineerden) met een piek in oktober/november. Deze kinderen waren ook als zuigeling met het acellulaire kinkhoestvaccin gevaccineerd. De verschijnselen van zwelling en roodheid van soms de gehele bovenarm ontstonden meestal de dag na de vaccinatie en verdwenen binnen 4-5 dagen zonder restverschijnselen.
- CONCLUSIE** Het onderliggende mechanisme van de heftige lokale reacties is nog grotendeels onbegrepen, maar het betreft geen acute allergische reactie of infectie, en medicatie tegen dergelijke reacties is dus in het algemeen niet nodig.

Sinds 1962 bewaakt het RIVM de veiligheid van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) met een gestimuleerd spontaan meldsysteem, aangevuld met andere systematische onderzoeken.<sup>1</sup> De meeste meldingen van mogelijke bijwerkingen worden gedaan na de zuigelingenvaccinaties met het combinatievaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type B (DKTP-Hib).<sup>1</sup>

Begin 2004 ontstond twijfel aan de effectiviteit en de veiligheid van het combinatievaccin met als kinkhoestcomponent een preparaat gemaakt van hele kinkhoestbacteriële cellen (DwKTP-Hib); dit leidde per 1 januari 2005 tot de introductie van een combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent (DaKTP-Hib).<sup>2</sup> Dit vaccin heeft een bekend beter bijwerkingenprofiel.<sup>3-5</sup> Het aantal aan DaKTP-Hib-vaccin gerelateerde meldingen van bijwerkingen liet in Nederland vervolgens een sterke daling zien.<sup>6,7</sup> In begin 2008 viel een stijging op in het aantal meldingen van heftige lokale reacties bij 4-jarigen na de boostervaccinatie met DaKTP.

In dit artikel geven wij een overzicht van gemelde lokale verschijnselen na de revaccinatie bij 4-jarigen die als zuigeling met het helecel-kinkhoestcombinatievaccin (DwKTP-Hib) en/of met het acellulaire kinkhoestcombinatievaccin (DaKTP-Hib) gevaccineerd zijn.

Centrum Infectieziektebestrijding, Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven:

dr. S. David, medisch bioloog;

drs. P. Vermeer-de Bondt, arts Maatschappij & Gezondheid en epidemioloog;

drs. N. van der Maas, arts en epidemioloog.

## DATA EN METHODE

Via het spontane meldsysteem kunnen professionals en particulieren melding doen van een mogelijke bijwerking na een RVP-vaccinatie, namelijk via de telefoon, e-mail of een digitaal meldformulier. Standaard worden gegevens van een melding gecontroleerd en aangevuld met informatie uit andere bronnen. Aansluitend stellen RIVM-artsen met kennis van vaccins een diagnose en beoordelen zij of een oorzakelijk verband met de vaccinatie aannemelijk of onwaarschijnlijk is. De causaliteitsbeoordeling gebeurt aan de hand van internationaal vastgestelde criteria (zie uitlegkader).

**Lokale verschijnselen** De ernst van de lokale verschijnselen wordt ingedeeld op basis van de omvang van roodheid en/of zwelling in 'mild' (< 2,5 cm diameter), 'matig' (2,5-6 cm), 'heftig' (7-15 cm) en 'extreem' (> 15 cm). Binnen het RVP werden tot 1 januari 2005 zuigelingen op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden gevaccineerd met DwKTP-Hib (Nationaal Vaccin Instituut) en vanaf 1 januari 2005 met DaKTP-Hib (Infanrix-IPV-Hib, GlaxoSmithKline; in 2006 gevolgd door Pediacel, Sanofi). Op 4-jarige leeftijd werd gerevaccineerd met DaKTP (Infanrix-IPV, GlaxoSmithKline; Triaxis-polio, Sanofi). Het aantal gevaccineerde kinderen wordt geregistreerd in Praeventis, een landelijk vaccinatieregister waarbij informatie per individu beschikbaar is.

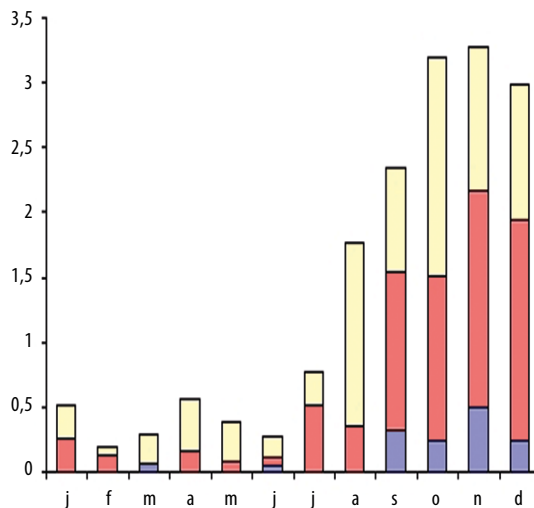
## RESULTATEN

In de eerste helft van 2008 ontvingen wij meer meldingen van heftige lokale verschijnselen na de vaccinatie van 4-jarigen dan de jaren ervoor: 0,4 meldingen per 1000 gevaccineerde kinderen in 2008 tegenover 0,18 en 0,12 per 1000 gevaccineerde kinderen in respectievelijk 2006 en 2007.

In de tweede helft van 2008 was er een verdere toename van meldingen van lokale verschijnselen met een piek na entingen met DaKTP (5e vaccinatie) in oktober/november: gemiddeld 3 per 1000 (figuur 1).

### UITLEG

**Causaliteitsbeoordeling bij gemelde bijwerkingen na vaccinatie** De mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband tussen gemelde verschijnselen en een voorafgaande vaccinatie wordt ingedeeld in 6 categorieën: 'hoogstwaarschijnlijk', 'waarschijnlijk', 'mogelijk', 'onwaarschijnlijk', 'geen causaal verband' en 'niet te beoordelen'. De indeling gebeurt op basis 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.



**FIGUUR 1** Aantal meldingen van lokale verschijnselen per 1000 4-jarige kinderen per maand in 2008, na de 5e vaccinatie met een combinatiepreparaat bestaande uit difterieëvaccin, acellulair kinkhoestvaccin, tetanusvaccin en poliomyelitisvaccin (DaKTP). De lokale verschijnselen zijn ingedeeld in 'extreem' (■), 'heftig' (■) en 'matig' (■).

Het overgrote deel van de meldingen betrof heftige en extreme lokale reacties, soms tot over het schoudergewricht of de elleboog heen. Meestal ontstonden de verschijnselen de dag na de vaccinatie en verdwenen ze binnen 4-5 dagen zonder restverschijnselen. Vaak ging de zwelling gepaard met roodheid en jeuk. De roodheid was meestal egaal, onregelmatig of vaag begrensd, soms vlekkelig met wat blauwkleuring (figuur 2). Soms trad koorts op in dezelfde periode als de lokale verschijnselen. Pijn werd bij een minderheid van de kinderen gerapporteerd, maar bewegingsbeperking werd frequent genoemd. Bij follow-up bleek dat de huisarts frequent (36%) geconsulteerd werd en enkele kinderen werden zelfs in het ziekenhuis gezien (6%).

## BESCHOUWING

In 2008 werd het RIVM in toenemende mate gebeld met vragen over en meldingen van lokale verschijnselen na de DaKTP-vaccinatie bij 4-jarigen. In vergelijking met de voorgaande jaren leek het aantal en de ernst van meldingen fors toegenomen.

De toename in begin 2008 betrof in eerste instantie kinderen die als baby, vooruitlopend op de invoering van de DaKTP-Hib-vaccinatie in het RVP in 2005, op initiatief van de ouders de acellulaire vaccins via de huisarts hadden gekregen. Daarna volgden meldingen van kinderen die als zuigeling een gemengd schema met hele-celkinkhoestvaccin en met acellulair kinkhoestvaccin had-

den ontvangen in 2004/05. Vanaf oktober 2008 werden 4-jarigen die als baby in 2005 een volledige primaire vaccinserie met DaKTP-Hib hadden gehad, gevaccineerd met DaKTP. Uiteindelijk stegen de meldingen tot een frequentie van ruim 3 per 1000 gevaccineerde kinderen. Dit beeld komt overeen met wat ook in het buitenland na de introductie van het acellulaire kinkhoestvaccin (en na herhaalde boostervaccinaties) werd gezien.<sup>8-10</sup> Hiervoor wordt in de internationale literatuur soms het begrip 'extensive limb swelling' gehanteerd. Een eenduidige definitie hiervan ontbreekt echter. Deze reacties zijn niet uniek voor DaKTP-vaccinaties, maar ze worden ook na DTP- en na hepatitis B-vaccinaties gezien.<sup>10</sup>

In het RVP-nieuws-bulletin van juni 2008 is aandacht besteed aan de toename van deze verschijnselen. Samen met de oproep aan consultatiebureauartsen om bijzondere beelden te blijven melden, kan dit hebben gezorgd voor een extra toename van meldingen, maar dit verklaart niet de toename van meldingen die we vóór die tijd al zagen.

De beschreven lokale verschijnselen berusten niet op een acute allergische reactie of op een bacteriële infectie met de insteekopening van de vaccinatie als porte d'entrée. Een acute allergische, dat wil zeggen een IgE-gemedieerde type-I -allergische reactie, is niet waarschijnlijk, gezien het begintijdstip van de klachten, namelijk meestal 24-48 h na de vaccinatie. Onderzoek toonde bovendien aan dat toediening van antihistaminica niet zinvol was.<sup>11</sup> Sommigen denken dat immuuncomplexvorming (type III-overgevoe-

- **Combinatievaccins met een acellulaire kinkhoestcomponent hebben een beter bijwerkingenprofiel dan vaccins die gebaseerd zijn op hele kinkhoestbacteriecellen.**
- **In Nederland is in 2005 gestart met deze acellulaire combinatievaccins binnen het Rijksvaccinatieprogramma.**
- **Bij revaccinatie met dergelijke vaccins neemt de kans op heftige lokale verschijnselen echter toe.**
- **Ook in Nederland zien we vanaf medio 2008 een toename van het aantal meldingen van heftige lokale verschijnselen. De verschijnselen verdwijnen binnen 4-5 dagen zonder restverschijnselen.**
- **De kinderen met deze reactie hebben als baby al het combinatievaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type B (DKTP-Hib) gehad, waarin de acellulaire kinkhoestcomponent zat.**
- **Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen dat de bijwerking een acute allergische reactie is of een bacteriële infectie.**
- **Er is dus in het algemeen geen behandeling met antihistaminica of antibiotica nodig.**

ligheidsreactie of 'delayed-type hypersensitivity reaction') een rol kan spelen in de pathogenese.<sup>12</sup> Hierbij zijn de verschijnselen niet gerelateerd aan de hoogte van het antistofniveau vóór of na de vaccinatie, maar aan een toevallig aanwezige specifieke verhouding tussen de hoeveelheid antigeen in het vaccin en circulerende antistoffen.<sup>13</sup> Het ontstaan van een bacteriële infectie is over het algemeen erg zeldzaam en daardoor eveneens minder waarschijnlijk als oorzaak. Abscesvorming werd in 2008 één keer gezien na vaccinatie van een 4-jarige.

## CONCLUSIE

Het lijkt bij de toename in aantallen en ernst van de lokale reacties bij de herhalingsvaccinatie bij 4-jarigen niet te gaan om acuut optredende allergische reacties. Evenmin zijn er aanwijzingen dat het gaat om infecties. De verschijnselen kunnen symptomatisch behandeld worden, met pijnstilling en gedoseerde koeling. Er is geen contra-indicatie voor verdere vaccinaties. Het RIVM onderzoekt momenteel de frequentie van en mogelijke predisponerende factoren voor het ontstaan van dergelijke heftige lokale reacties. Dit zal kunnen leiden tot een preciezere incidentieschatting van deze verschijnselen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 3 februari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A980

➤ [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)



**FIGUUR 2** Heftige lokale reactie aan de (a) rechter en (b) linker bovenarm van een 4-jarig kind na de 5e vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma, met een combinatiepreparaat bestaande uit difterievaccin, acellulair kinkhoestvaccin, tetanusvaccin en poliomyelitisvaccin (DaKTP).

## LITERATUUR

- 1 Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, Phaff TAJ, Wesselo C, Maas NAT van der. Adverse Events Following Immunisation under the National Vaccination Programme of The Netherlands. nr. XI. Bilthoven: RIVM; 2004.
- 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. 2004/04. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004.
- 3 Decker MD, Edwards KM, Stinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*. 1995;96:557-66.
- 4 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med*. 1996;334:345-8.
- 5 Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised trial of two-component, three-component and five component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet*. 1997;350:1569-77.
- 6 David S, Vermeer-de Bondt PE, Maas van der NAT. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2008;26:5883-7.
- 7 Maas NAT, David S, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE. Veiligheidsbewaking van Rijksvaccinatieprogramma; minder bijwerkingen van DKTP-Hib-combinatievaccin sinds overgang in 2005 naar vaccin met acellulaire kinkhoestcomponent. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;49:2732-7.
- 8 Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, Blackwelder WC, Jansen DL, Meade BD. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics*. 2000;105:11-9.
- 9 Annunziato PW, Rothstein EP, Bernstein HH, Blatter MM, Reisinger KS, Pichichero ME. Comparison of a three-component acellular pertussis vaccine with a whole-cell pertussis vaccine in 4- through 6-year old children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1994;148:503-7.
- 10 Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SN, Ball R. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis*. 2003;37:351-8.
- 11 Tam T, Scheifele DW. Local adverse reactions following a booster dose of acellular pertussis DT vaccine: lack of effect of loratidine prophylaxis (abstract). In: Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1996:G104.
- 12 Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs*. 2005;65:1367-89.
- 13 Halparin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, et al. Nature, evolution and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. *Vaccine*. 2003;21:2298-306.