

Verkleurde benen na zuigelingenvaccinaties

T. A. J. Phaff · H. C. Rümke

Published online: 24 March 2016
© Bohn Stafleu van Loghum 2016

Samenvatting Na zuigelingenvaccinaties worden af en toe huidverkleuringen gemeld, meestal van de benen, en in minder dan 10 % van de gevallen aan de armen. Ze treden vooral op na de eerste vaccinaties en duren in de regel kort. Ouders zijn vaak erg ongerust, kinderen kunnen er flink last van hebben, maar medisch gezien gaat het om onschuldige verschijnselen. Ze ontstaan door een toegenomen en/of verminderde doorbloeding van de huid op een leeftijd waarop het autonome zenuwstelsel mogelijk nog onevenwichtig reageert. De reacties kunnen zich opnieuw voordoen bij volgende vaccinaties, maar blijken dan niet ernstiger te verlopen. Deze bijwerkingen zijn vooral bepaald door de jonge leeftijd en kunnen na inenting met verschillende vaccins voorkomen.

Trefwoorden vaccinatie · verkleurde benen · bijwerking · veiligheidsbewaking · discoloured legs

Inleiding

Na zuigelingenvaccinaties worden af en toe verontrostende huidverkleuringen gemeld, meestal van de benen, en in minder dan 10 % van de gevallen aan de armen. Ze treden vooral op na de eerste vaccinaties en duren in de regel kort. Kinderen kunnen er flink last van hebben door zwelling van de huid. De reacties kunnen zich opnieuw voordoen bij volgende vaccinaties, maar blijken dan niet ernstiger te verlopen. Deze bijwerkingen worden vooral bepaald door de jonge leeftijd en kunnen na inenting met verschillende vaccins voorkomen. Ouders zijn vaak erg

ongerust nadat hun kind een bijwerking van de zuigelingenvaccinaties heeft gehad. Medisch gezien zijn het echter onschuldige verschijnselen waarvoor geen behandeling nodig is.

Het is belangrijk dat zorgverleners de bijwerkingen kennen wanneer ouders om hulp vragen als hun kind na vaccinaties ziek is geworden of vreemde verschijnselen heeft gehad. Daarom willen we een van de minder bekende bijwerkingen, de zogenoemde verkleurde benen, onder de aandacht brengen. In de internationale literatuur komt men dit beeld vrijwel niet tegen. In Nederland is een enkele publicatie hierover verschenen [1, 2]. In dit artikel geven we een overzicht van de meldingen van verkleurde benen die het Bijwerkingencentrum Lareb van 2011 tot en met 2014 kreeg.

De vraagstelling was als volgt: Wat verstaan wij onder verkleurde benen? Bij wie treedt dit verschijnsel op, en hoe vaak? Is het een ernstig verschijnsel? Kan het zich herhalen?

Methoden

Bijwerkingencentrum Lareb is in Nederland het landelijk meldpunt van vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins. In België heeft het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) deze functie. Lareb ontvangt zowel meldingen van zorgverleners als van 'consumers' (patiënten zelf of hun naasten). Deze meldingen worden na codering en beoordeling opgeslagen in een databank voor verdere analyse en trendbewaking. Lareb stuurt alle meldingen anoniem door naar de nationale geneesmiddelenautoriteit (in Nederland: College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG)), de European Medicines Agency (EMA) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO Uppsala Monitoring Centre).

T. A. J. Phaff · H. C. Rümke (✉)
Bijwerkingencentrum Lareb
's-Hertogenbosch, Nederland
e-mail: h.rumke@lareb.nl

Casus 1

Een gezonde jongen van 9 weken oud kreeg de eerste DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties (Infanrix hexa en Synflorix). Hij huilde heftig gedurende 10 minuten. Beide benen waren abnormaal rood verkleurd en de enkels waren grijsblauw met witte gebieden ertussen. Er verschenen ook rood verkleurde plekken op zijn lijf tot boven de navel. De wijkverpleegkundige dacht dat er sprake was van een allergische reactie en sloeg alarm. Er was overleg tussen de medewerkers van het consultatiebureau over de te volgen handelwijze. Ondertussen maakte de moeder foto's van de benen van haar zoon. Op de ene foto is een verkleuring van de huid te zien, waar men de term 'flare' voor zou kunnen gebruiken (fig. 1). In het blauwe gedeelte is duidelijk een vaatpatroon te zien. Hier is de verkleuring onscherp begrensd, maar een scherpe begrenzing wordt ook nogal eens gemeld. De andere foto toont een glanzende verkleuring (fig. 2). De uitkomst van het overleg was: naar het ziekenhuis. De moeder reed in haar eigen auto en arriveerde na ongeveer 10 minuten. Haar zoon werd onderzocht door de kinderarts. De benen van de jongen waren toen al bijna weer normaal van kleur. Ook het huilen was minder geworden. Zijn temperatuur was 37,3 °C. Er werd niets afwijkends gevonden behalve vijf rode vlekjes in zijn gezicht. Deze verdwenen binnen een paar uur.

Meldingen

Lareb ontving van 2011 tot en met 2014 137 meldingen van verkleurde benen (tab. 1). Hieruit presenteren we drie typische casus.

Bij de meldingen is de leeftijdsverdeling opvallend: verkleurde benen worden vooral gemeld na de eerste vaccinaties rond de leeftijd van 2 maanden, maar deze bijwerking komt in steeds mindere mate voor na de volgende vaccinaties (tab. 1). Dit was al eerder door het RIVM geconstateerd [1, 2] en ook door Lareb beschreven in afzonderlijke jaarrapporten [3]. De diversiteit van de verschillende combinaties van huidverschijnselen is groot (zie verschijnselen en beloop). Daarnaast zijn er vaak nog een of meer andere symptomen/klachten: zoals koorts, hevig huilen, lokale reacties en andere vasovegetatieve verschijnselen, zoals collaps. Petechiën treden vooral op bij de rood-, paars- of purperverkleurde benen (21 van de 137 meldingen) en niet bij de bleekblauw gemarmerde verschijningsvorm. Daarnaast werden petechiën ook wel als enig verschijnsel gemeld (2011: 20x; 2012: 12x; 2013: 14x; 2014: 8x). Bij het geïsoleerd optreden van petechiën waren de meisjes oververtegenwoordigd, bij 22 van de 34 meldingen van 2012 tot en met 2014 betrof het een meisje. Wat ook opviel was het grotere



Figuur 1 Flare.

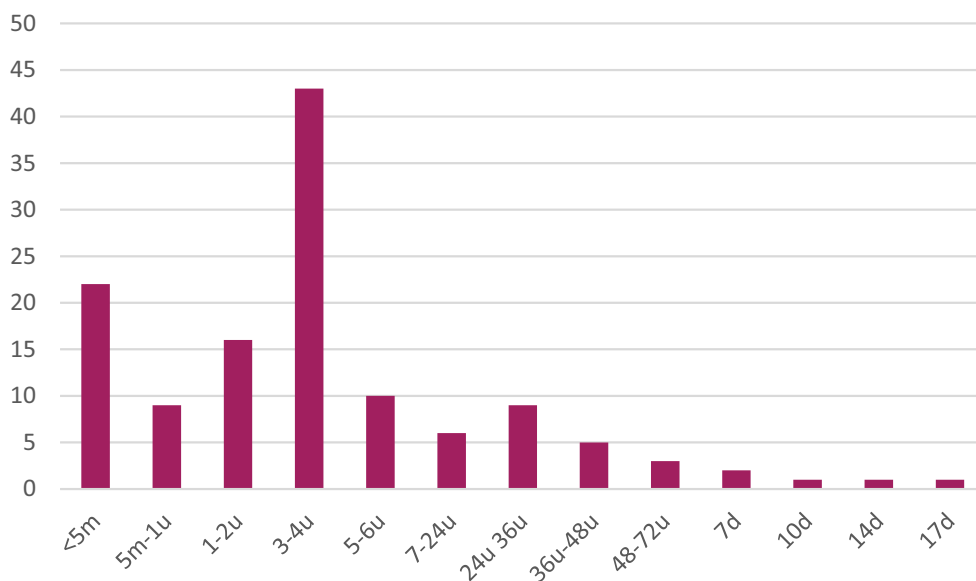


Figuur 2 Glanzende verkleuring van de huid.

aantal meldingen in de zomermaanden en vooral in de warme maand juli 2013 (8x).

Fig. 3 toont hoelang na vaccinatie verkleurde benen zich kunnen voordoen. Bij 128 van de 137 meldingen was deze duur bekend. Bij 100 van deze 128 (78%) meldingen begonnen de verschijnselen binnen zes uur na de prikken; bij 22 (17%) binnen vijf minuten. Maar ook lang na de prikken werden nog ver-

Figuur 3 Tijd tussen vaccinatie en begin van de verschijnselen (aantallen meldingen per periode na vaccinatie; totaal 128 van de 137 meldingen).



Tabel 1 Aantallen meldingen van verkleurde benen en hun leeftijdsverdeling/prikmoment.

	totaal	2 m	3 m	4 m	11 m	14 m	ouder
2011	56	25	18	9	3	1	0
2012	40	10	13	11	2	1	3
2013	17	9	5	3	0	0	0
2014	24	10	3	8	1	1	1
totaal	137	54	39	31	6	3	4
m maanden							

kleurde benen gemeld, zelfs tot twee à drie weken na dien.

Bespreking

Verschijselen en beloop

Verkleurde benen zijn er in twee hoofdvarianten: rood en warm, of blauwpaars en dan meestal koud. Soms zie je ook mengvormen zoals bij casus 1. Kenmerkend is de vluchtigheid: de verkleuring kan snel opkomen, maar ook weer snel verdwijnen. De rode benen zijn vaak egaal verkleurd, meestal warm en gezwollen, soms glanzend en erg pijnlijk. De blauwe benen zijn vaak gevlekt, voelen vaker koud aan en zijn meestal pijnlijk. Ook kunnen de benen nog diffuus gezwollen zijn zonder verkleuring; deze vorm wordt echter ook onder verkleurde benen ingedeeld. Bij ongeveer 90% van de meldingen treedt de huidverkleuring op aan de benen, bij minder dan 10% aan de armen, zoals bij casus 3. De reactie kan optreden aan één been of aan beide benen, en deze kan dan zowel aan onder- als bovenbenen voorkomen, als aan het hele been. In meer dan de helft van de gevallen is de verkleuring tweezijdig. Aan de benen komt verkleuring voor op de plaats van een sok, kous of legging. De begrenzing is vaak opvallend scherp, maar kan ook vaag zijn.

Casus 2

Een gezonde jongen van 4 maanden kreeg de derde DKTP-Hib-HepB- en de tweede pneumokokkenvaccinaties. Vier uur na de entingen zag de moeder dat beide bovenbenen van haar zoon rood verkleurd waren. Deze roodheid was scherp begrensd. Het jongetje begon ook te huilen, ontroostbaar. In de draagdoek krijste hij door, zo heftig dat de ademhaling stokte. Het bewustzijn was normaal. De verkleuring van de bovenbenen hield acht uur aan. Voor het slapengaan was alles weer normaal.

Casus 3

Een gezond meisje van 14 weken kreeg de tweede DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties in de benen. De volgende morgen, bij het uit bed halen, zag de moeder dat de rechterarm van haar dochter blauw verkleurd was. Even later werd deze arm rood. Er was geen zwelling. Het meisje hilde niet en haar temperatuur was niet verhoogd. De moeder ging met haar dochter naar de huisarts. Inmiddels zaten er witte plekken op de rode arm en was de verkleuring duidelijk aan het afnemen. Een uur later werd ook de linkerarm eerst blauw en vervolgens rood. Ook bij deze arm was de verkleuring binnen een uur weer verdwenen.

De verscheidenheid in plaats, vorm en kleur is groot. Zelfs groen en paars met oranje vlekken is gemeld. Soms doet ook een gedeelte van de buik en schaamstreek mee, en/of één of twee armen en/of het gelaat. Soms lijkt een kind op een harlekijn. Niet zelden verschijnen er na de verkleuring niet-wegdrukbaar rode of paarse stipjes, petechiën, op de benen. Deze kunnen tot 5 mm groot zijn en bleken meestal in de loop

van een week op. Soms verschijnen er petechiën één tot twee weken na de entingen, ook zonder dat verkleuring is waargenomen. Deze petechiën kunnen wel in het beeld van de verkleurde benen passen, maar ook een andere oorzaak hebben.

De verkleuringsverschijnselen duren vaak niet lang, variërend van tien minuten tot een aantal uren/dagen. Soms zien ouders de verkleuring opkomen en binnen enkele minuten uitbreiden tot rondom het hele (boven)been. Bij sommige kinderen met een verkleurd(e) been (benen) wordt ook bleekheid van de verdere huid of cyanose gemeld. Het lukt zelden om een goede foto te maken vanwege de vluchtigheid van de verkleuring, maar ook omdat ouders er meestal zeer ongerust over zijn.

Verkleurde benen komen ook spontaan voor, zonder dat er is gevaccineerd. In zulke gevallen wordt daarbij dan soms verteld dat die zuigeling dat al eens eerder gehad heeft, bijvoorbeeld na het dragen in een draagzak.

Bij verkleurde benen met petechiën is de differentiaaldiagnose: ernstige bacteriële infectie (bijvoorbeeld met meningokokken), acute *hemorrhagic edema of infancy* of een vasculitis-achtige ziekte, zoals de ziekte van Henoch-Schönlein. Bij deze ziekten zijn de klachten minder vluchtig dan bij verkleurde benen; de kinderen zijn zieker en de petechiën zijn dan vaak uitgebreider (er zijn er meer en ze zijn groter). Bij niet-wegdrukbaar puntjes op andere plekken dan de benen moet het kind zo snel mogelijk door een arts onderzocht worden.

Als er naast petechiën en verkleurde benen, zwelling optreedt van mond, lippen of oogleden (en eventueel ook benauwdheid), kan er sprake zijn van angio-oedeem, waarbij mogelijk moet worden behandeld. Bij een combinatie van verkleurde benen, petechiën, sufheid en hoge koorts, moet er zo snel mogelijk onderzoek plaatsvinden. Men moet dan altijd bedacht zijn op een ernstige aandoening en zo spoedig mogelijk doorverwijzen.

Behandeling

Bij alleen zwelling en verkleuring, zeker als deze alleen de benen betreffen, kan er worden afgewacht. Eventueel kan men een paracetamolzetpil geven tegen de pijn. Het beste is om het kind neer te leggen en niet aan te raken op de rode of blauwe plekken. Koelen met natte doeken of ijs is niet nodig en waarschijnlijk extra prikkelend. Als de verschijnselen kortdurend zijn, is het niet nodig om naar een achterliggende oorzaak op zoek te gaan.

Volgende vaccinaties

Artsen en verpleegkundigen die de uitgebreide verkleuring zien, denken vaak aan een allergische reactie, waardoor er mogelijk ongerustheid en twijfel ontstaat voor een volgende vaccinatie. Het verschijnsel kan

zich wel herhalen na een volgende inenting. Ook dan blijft het krijgen van verkleurde benen een gebeurtenis die verontrustend is om mee te maken door het huilen van de zuigeling en de onrust bij de ouders, maar het is medisch gezien een onschuldig verschijnsel.

Oorzaken

De precieze oorzaak is nog onduidelijk. Hoogstwaarschijnlijk berusten deze verschijnselen op een onevenwichtige doorbloeding van de huid. Bij de rood-warme variant is er vasodilatatie en bij de blauw/witkoude variant vasoconstrictie. De huiddoorbloeding wordt aangestuurd door het autonome zenuwstelsel, wat bij jonge kinderen nog in ontwikkeling is. Dit zou dan ook kunnen verklaren waarom het verschijnsel zich vooral voordoet na de eerste en tweede inenting voor zuigelingen. Het is echter niet bekend welke prikkel maakt dat een kind deze disbalans laat zien.

Soms denken ouders en zorgverleners dat de verschijnselen van verkleurde benen duiden op een allergische reactie. Dit is niet waarschijnlijk. Ten eerste treedt de reactie vaak op na de eerste inenting. Er kan dan nog geen allergische sensibilisatie door vaccincomponenten zijn opgetreden, en hoogstwaarschijnlijk ook niet tegen andere allergenen. Bij een allergie zou men de reactie vanaf de tweede inenting verwachten met een toename van de verschijnselen na volgende inenting. Dit laatste, een toename van de verkleuringen, komen we bij de meldingen niet tegen, terwijl de meeste kinderen na deze reactie wel verder worden geënt. Ten tweede pleit de korte duur en de diversiteit van de verschijnselen tegen een allergische reactie. Het is voorgekomen dat de inenting in het ene been werd gegeven en de verkleuring in het andere been optrad. Bij een allergische reactie verwacht je dat de meeste klachten zich voordoen op de plaats van blootstelling aan het allergeen, dus rond de injectieplaats. Verkleurde benen komen vaak voor bij kinderen zonder (zichtbare) injectieplaatsreactie. Allergische huidreacties gaan vaak gepaard met jeuk. Krabben wordt nooit gemeld. Ook gaan verkleurde benen niet samen met andere verschijnselen die wel op allergie kunnen duiden, zoals angio-oedeem (bijvoorbeeld zwelling aan ogen, lippen, tong, larynx) of anafylaxie en shock. Ten derde is er altijd sprake van een spontaan en vaak snel inzettend herstel, zonder dat er een anti-allergiebehandeling is gegeven.

Waarschijnlijk kunnen verkleurde benen zich voordoen na ieder vaccin dat op de zuigelingenleeftijd gegeven wordt. De bijwerking is niet specifiek voor één (soort) vaccin. De meldingen tot halverwege 2011–2012 volgen op vaccinaties met DKTP-Hib (Pediacel) en Pneu7 (Prevenar), daarna werd ingeënt met DKTP-Hib-HepB (Infanrix hexa) en Pneu10 (Synflorix). Vóór 2010 werden verkleurde benen al gemeld na voorgangers van deze vaccins [1, 2]. Opvallend is dat hierover alleen in Nederland meldingen en publicaties gevonden zijn. Het is aannemelijk dat het

beeld van verkleurde benen ook in andere landen voorkomt. Lareb codeert alle vormen van verkleurde benen met de term *skin discoloration*. Mogelijk wordt het beeld in andere landen anders benoemd en onder andere termen geregistreerd. Wij hebben hierover geen informatie.

Conclusie

Verkleurde benen of andere ledematen na vaccinatie berusten zeer waarschijnlijk op een disbalans in de doorbloeding van de huid, passend bij het nog niet rijpe autonome zenuwstelsel van jonge zuigelingen. Dergelijke reacties zien er bedreigend uit, maar zijn medisch gezien onschuldig.

Bij het zien van verkleurde benen na vaccinaties kunnen ouders behoorlijk schrikken. Door de vaatverwijding en/of vaatvernauwing kan de huid er bedreigd uitzien, en de kinderen hebben er ook zeker last van. Medisch gezien zijn dergelijke reacties echter onschuldig en gaan vanzelf over. Er is een kleine kans op herhaling bij volgende entingen, maar naarmate kinderen ouder worden, komen dergelijke reac-

ties minder voor. Precieze getallen hierover zijn niet systematisch verzameld.

Om meer inzicht te krijgen in het optreden van deze bijzondere bijwerking blijft het melden (liefst met foto's en eventuele begeleidende verschijnselen) belangrijk!

Literatuur

1. Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Maas NAT van der. Discoloured leg syndrome after vaccination – descriptive epidemiology. *Eur J Pediatr*. 2009;168:43–50.
2. Vermeer-de Bondt PE, Moorers-Lanser N, Phaff TAJ, Oostvogels B, Wesselo C, Maas NAT van der. Adverse events in the Netherlands Vaccination Programme. Reports in 2010 and Review 1994–2010. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2011, Report 205051004/2011.
3. Bijwerkingencentrum Lareb. Jaarrapporten meldingen bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma. www.lareb.nl/Vaccins/Lareb-rapportages-en-publicaties.

T.A.J. Phaff, arts, beoordelaar vaccinbijwerkingen

H.C. Rümke, arts, beoordelaar vaccinbijwerkingen