

Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit

H. C. Rümke

Published online: 25 May 2016
© Bohn Stafleu van Loghum 2016

Samenvatting Op een vaccinatieprikplaats kunnen vroege en latere reacties optreden. Vroege reacties (< 1 uur na vaccinatie) hangen samen met het injecteren (meestal ongeacht de vaccinstof). Er kan pijn optreden en hierdoor getriggerde reflectoire verschijnselen. Ook kunnen er bloedinkjes voorkomen. De latere reacties worden veroorzaakt door ontsteking (reactogeniciteit). Bij ontsteking op de prikplaats kunnen ook algemene lichamelijke klachten optreden, zoals koorts en andere algemene verschijnselen. Over deze gewone bijwerkingen geeft dit overzichtsartikel de ‘state-of-the-art’ over processen in de weefsels, welke stoffen daar worden gevormd en welke effecten die kunnen geven. Bij ontsteking op een injectieplaats is er vrijwel nooit sprake van infectie of allergie. Meestal is een symptomatische behandeling voldoende.

Trefwoorden vaccinatie · reactogeniciteit · ontsteking · prikplaats reactie · vaso-vegetatieve reactie

Afkortingen

Ag	antigeen
Alum	algemene afkorting voor aluminiumzouten die als adjuvans gebruikt worden
AS03	adjuvant systeem 03 (GlaxoSmithKline) bestaand uit squaleen en tocoferol
AS04	adjuvant systeem 04 (GlaxoSmithKline) bestaand uit MPL en alum
GM-CSF	granulocyt-macrofaag colony-stimulating factor
IL1	interleukine 1
LPS	lipopolysaccharide
MPL	monofosforyl-lipid-A
TNF	tumor necrose factor

H. C. Rümke (✉)
Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch, Nederland
E-mail: h.rumke@lareb.nl

Inleiding

Veel bijwerkingen van vaccinaties zijn zo gewoon dat er niet veel meer over gepubliceerd wordt. Dit overzichtsartikel bespreekt de huidige wetenschappelijke inzichten die ten grondslag liggen aan reacties op de injectieplaats en de meest gemelde bijwerkingen van vaccinaties [1, 2]. In het spraakgebruik noemt men deze lokale reacties, maar strikt genomen kunnen deze overal in het lichaam optreden. Daarom spreken we hier over prikplaatsreacties (PPR). Een PPR is een morfologische en/of fysiologische verandering op of bij de injectieplaats [3]. Maar dit zijn niet altijd ontstekingsreacties. De meest voorkomende verschijnselen worden besproken: wat gebeurt er in het weefsel en wat betekent dit?

Prikplaatsreacties

De meest gemelde verschijnselen zijn roodheid (rubor), zwelling (tumor), warmte (calor), pijn (dolor) en functieverlies (functio laesa). Bij rek van de huid treedt ook jeuk op. Hoewel dit (behalve jeuk) de klassieke ontstekingsverschijnselen zijn, berusten vroeg optredende verschijnselen juist niet op ontsteking. Het beginmoment is daarom belangrijk voor de interpretatie (tab. 1). Vroege reacties treden binnen een uur na de injectie op. De grens van een uur is niet absoluut. Ontstekingsreacties worden pas daarna zichtbaar of voelbaar. Vroege reacties hangen meestal samen met de toediening, de latere met de entstoffen zelf.

Vroege prikplaatsreactie

Bij elke injectie treedt enige weefselschade op. De effecten zijn vergelijkbaar met die van een splinter of snijwond, en zijn afhankelijk van de diepte en

welke structuren zijn beschadigd. Vroege reacties zijn toediening-gerelateerd en bestaan uit pijn, reflectoire verschijnselen en bloeding. Bij grotere injectieschade kunnen de klachten langer duren en overgaan in de late PPR.

1. Pijn wordt waargenomen wanneer pijnreceptoren worden geprikkeld. Deze reageren op mechanische, chemische en thermische prikkels. De receptoren zitten overal in het lichaam, maar vooral in de oppervlakkige huid, periost, arteriewanden, gewrichtsoppervlakken en kapsels. Injecties (met vaccins of andere vloeistof) kunnen op meerdere manieren pijn veroorzaken [4, 5]:
 - Aanprikken van de huid (mechanische prikkel). Bij een juiste techniek prikt men snel door de huid. Er zijn veel manieren om de perceptie van pijn rond het inspuiten te beïnvloeden [4].
 - Plaats en diepte van inspuiten. Intramusculaire injecties geeft men waar de omvang van de spier het grootst is. Vooral bij injecties in de *musculus deltoideus* (deltaspier) is dit soms lastig en kan men dicht bij het gewrichtskapsel komen.
 - Inspuiten geeft een mechanische en chemische pijnprikkel. Wanneer de vloeistof snel wordt ingespoten, is in theorie de kans op pijnklachten groter, omdat de vloeistof onder hogere druk in het weefsel komt, zeker bij gebruik van een dunne naald. Hierdoor kan weefselschade optreden. Bij een dikkere naald wordt bij dezelfde spuitkracht een lagere druk opgebouwd en is er een lagere uittreedsnelheid met minder weefselreactie. Een dunne naald is dus niet altijd minder pijnlijk; alleen als je ook rustig inspuit. De verschillen zijn echter klein [6]. Ook de samenstelling van een vaccin kan pijn veroorzaken, zoals het BMR-vaccin dat een stekende, brandende sensatie geeft bij het inspuiten.
 - Door uitzetting van weefsel door het toegenomen volume. Spierbundels zijn omgeven door een fascia van bindweefsel die gevoelig is bij rek. In kleinere bundels is de uitzetting door het ingespoten volume relatief groter en daarom pijnlijker. Ook ervaren prikkers kunnen daarom pijnlijke injecties geven. Je kunt immers niet zien of je in een kleine of in een grote spierbundel spuit.
 - Temperatuur van de ingespoten vloeistof. Door gekoelde vaccins op te warmen in de hand kan de thermische pijnprikkel iets worden vermindert.
2. Reflectoire verschijnselen als gevolg van pijn, zoals vaso-vegetatieve reacties. Het meest bekende voorbeeld hiervan is systemisch: flauwvallen. Maar ook rond de injectieplaats kunnen vaatreacties optreden. Al tijdens of kort na de injectie kan er roodheid en oppervlakkige zwelling ontstaan (vergelijkbaar met blozen). Zulke *flares* berusten op vasodilatatie, door reflectoire veranderingen in de doorbloeding

van de huid. Ook ziet men wel dat de huid rond de prikplaats wit wordt; dan is er oppervlakkige vasoconstrictie. Soms is het beeld gemengd en ontstaat er een grillige huidverkleuring (fig. 1a). Het zijn onschuldige verschijnselen die meestal korter dan een uur duren.

3. Bloeding. Soms wordt een bloedvat geraakt. In het begin is dit niet extra pijnlijk, maar later kan er wel meer zwelling, bloeduitstorting met weefselreactie merkbaar worden (fig. 1b). Bij nabloeden wordt de injectieplaats afgedrukt tot het bloeden is gestopt, zeker bij patiënten met stollingsstoornissen.

Late prikplaatsreactie

Behalve de injectie zelf kan ook de ingespoten vloeistof leiden tot weefselbeschadiging. De natuurlijke reactie van het lichaam op beschadiging is de ontstekingsreactie. Het doel van de ontsteking is het verwijderen van schadelijke stoffen en het herstel van schade. De bedoeling van een vaccinatie is dat de afweer wordt geactiveerd. Daarom is er na injectie van een vaccin altijd een ontstekingsreactie [7, 8]. Deze is echter niet altijd merkbaar. Reactogeniciteit is de eigenschap van een vaccin om ontstekingsreacties en koorts te veroorzaken. Vaccins met een adjuvans zijn meer reactoegen. In de tekstbox worden de processen uitvoeriger beschreven.

Wat gebeurt er bij een ontstekingsreactie?

De ontstekingsreactie heeft drie fasen die geleidelijk in elkaar overgaan (zie tab. 1 en de tekstbox):

1. *Acute fase* met de klassieke inflammatie verschijnselen (fig. 1c, d). Deze begint vanaf het moment van de schade (maar is dan nog ongemerkt) en kan tot 3 dagen duren. In het ontstoken weefsel komt meer bloed (hyperemie), en meer actieve cellen door exsudatie. Dit verklaart de zwelling, roodheid en warmte.
2. *Fase met granulatie en proliferatie* (met angiogenese en toename van fibroblasten). De bloedtoevoer naar het ontstoken weefsel vermindert en de verschijnselen worden minder intens. Dit begint ongeveer 6 tot 8 uur na begin van de schade en duurt ongeveer 10 dagen tot de schade is opgeruimd.
3. *Herstelfase* met organisatie en consolidatie. Deze kan weken tot maanden duren. Het weefsel van een lokale ontstekingsreactie organiseert zich en wordt opnieuw in model gebracht. Door collageenvorming kunnen vastere zwellingen ontstaan die langer voelbaar blijven. Een nodulus is een inwendig litteken: het fibrotische restant van een ontstekingshaard dat voelt als een beweeglijk, niet meer pijnlijk schijfje onder de injectieplaats. Men beschrijft dit soms als een muntje. Het kan maanden duren tot een nodulus verdwijnt.

Pathofysiologie in de weefsels

Hoe begint de ontstekingsreactie?

In de acute fase (0–3 dagen) wordt de opruimen herstelreactie ter plaatse uitgevoerd door witte bloedcellen (granulocyten, macrofagen en dendritische cellen, lymfocyten, mestcellen). Daarnaast zijn vaatendotheel, weefselfibroblasten en zenuwcellen hierbij betrokken. Ook in het bloed al aanwezige complement en stollingsfactoren doen mee. Bij deze reactie worden cytokinen gevormd, zowel pro-inflammatoire cytokinen (arachidonzuur, prostaglandinen, leukotriënen), als inflammatoire cytokinen (IL1, TNF, GM-CSF, histamine en bradykinine). Lokaal geproduceerd arachidonzuur wordt omgezet in prostaglandinen, en daarnaast worden lipoxinen en leukotriënen gevormd. Deze vasoactieve stoffen geven lokaal verwijding van arteriolen, en verhoogde doorlaatbaarheid van de capillairen. Hierdoor kunnen granulocyten en monocyten ook in het interstitium hun werk doen. Naast vaatverwijdende stoffen zijn er ook stoffen die granulocyten aantrekken. Ook worden macrofagen geactiveerd, wat vervolgens leidt tot activatie van T-lymfocyten, die TNF gaan maken (hoge concentratie TNF geeft weefseldestructie), en tot secretie van de groeifactor GM-CSF dat niet alleen de acute fase respons, maar ook in het beenmerg de aanmaak van neutrofielen en monocyten stimuleert. Er komen veel leukocyten in het bloed, op weg naar de beschadigde plek om te helpen opruimen. Kapotte en dode cellen worden gefagocyteerd en afgevoerd. In het ontstoken weefsel is dus een vergrote doorbloeding en een hoger metabolisme wat de verschijnselen van zwelling, roodheid en warmte verklaart. De pijn ontstaat vooral door uitrekking van weefsel.

In de tweede fase vanaf 6 tot 8 uur worden er stoffen gevormd die de acute fase uiteindelijk weer tegengaan. Bij het beëindigen van de opruimreactie gaan de arteriolen geleidelijk dicht waardoor stollingseiwitten en bloedplaatjes de gaten weer kunnen dichtten. Uiteindelijk is er een soms langdurige herstelfase.

- Robbins Basic Pathology, Ed by Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 9th edition, 2013. Saunders Elsevier, Philadelphia, ISBN 978-0-8089-2432-6.
- Haworth O, Buckley CD. Resolving the problem of persistence in the switch from acute to chronic inflammation. PNAS 2007;104:20647–48.

Hoe begint de immuunrespons?

De specifieke immuunrespons begint in het aangeboren (*innate*) immuunsysteem. Antigenen worden herkend door in het lichaam patrouillerende dendritische cellen, monocyten en granulocyten. Wanneer Ag als lichaamsvreemd worden herkend (*stranger* signaal), worden met name de dendritische cellen geactiveerd en via lymfebanen naar de drainerende lymfeklieren gestuurd. Geactiveerde dendritische cellen presenteren daar Ag aan de B- en T-lymfocyten, waarna de specifieke immuunreactie ontstaat. Het ontstekingsstelsel en het immuunsysteem werken naadloos met elkaar samen. Zonder *innate* ontstekingsreactie komt de specifieke immuunrespons niet op gang. Adjuvantia zijn hierbij belangrijke hulpstoffen. De ontstekingsreactie hoeft voor de immuunactivatie niet uitgebreid en merkbaar te zijn.

- Siegrist CA. Vaccine Immunology. Chapter 2 in Plotkin SA, Orenstein W en Offit PA (editors). Vaccines 6th ed. 2013, Elsevier Saunders, Philadelphia. pp. 14–32.
- Rümke HC. Immunitet en vaccinatie. Hoofdstuk 2 in Burgmeijer R en Hoppenbrouwers K. Handboek Vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Deel A. 2^e herziene druk, Van Gorcum, Assen, 2011. ISBN 978 90 232 4748 7, pp. 51–62.

Hoe werkt aluminium-adjuvans?

Behalve dat door alum-Ag complex het Ag langer lokaal blijft (depotwerking), geven alum-kristallen weefselirritatie, waardoor lokaal urinezuur vrijkomt dat als endogeen *danger*-signaal fungeert. Dit leidt tot recrutering van dendritische cellen vanuit monocyten-voorlopers. Daarnaast is er door alum ook directe activatie van dendritische cellen. Geactiveerde monocyten migreren naar lymfeklieren waar zij uitrijpen tot dendritische cellen en verschillende subgroepen van T-cellen activeren. Zo worden T- en B-cellen dus dubbel gestimuleerd: zowel door Ag als via de adjuvantia. Andere adjuvantia (MPL, AS04, squalen, AS03) geven vergelijkbare weefselirritatie leidend tot activatie van T- en B-cellen.

- Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, Hoogsteden HC, Hammad H, Lambrecht BN. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. J Exp Med 2008;205:869–82.
- Dowling DJ, Levy O. Pediatric vaccine adjuvants. Components of the modern vaccinologist's toolbox. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1395–8.

Hoe ontstaat koorts?

Pyrogene stoffen worden op de injectieplaats als gevolg van de ontstekingsreactie geproduceerd door monocyten en macrofagen. De belangrijkste endogene pyrogene stoffen zijn IL1 en TNF. Exogeen pyrogeen (LPS/endotoxine) zat vooral in de klassieke hele-bacterie vaccins zoals whole-cell kinkhoest, buiktyfus, cholera. Deze vaccins waren zeer reactoog. Koorts ontstaat doordat pyrogeen via het bloed de hypothalamus bereikt. Endotheel van de hypothalamus produceert prostaglandine E2 dat het setpoint van het temperatuurcentrum beïnvloedt. Vanuit hier wordt de lichaamstemperatuur gereguleerd (warmte productie: meer metabolisme in spieren, rillen; minder warmteafgifte: huid vasoconstrictie, koude gevoel; meer afgifte: huid vasodilatatie, zweten, hijgen).

- Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413–8.
- Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res.* 2004;10:201–22.

Soms is er centrale necrose in ontstekingsweefsel, en vullen holtes zich met pus: absces. Een absces kan steriel zijn, maar ook bacteriën bevatten (ook secundaire infectie is mogelijk).

Welke prikkels veroorzaken ontsteking na vaccinaties?

- *Injectiegebonden schade.* Iedere injectie geeft enige weefsel schade, maar de kans op de late PPR is het hoogst bij intracutane of subcutane injecties en kleiner bij intramusculaire injecties. De naald lengte is belangrijk om te zorgen dat het vaccin inderdaad in de spier terecht komt. Vaccins ingespoten met een naald van 16 mm leiden iets vaker tot PPR dan met een naald van 25 mm [6]. Een injectie en resulterende PPR dicht bij gewrichtskapsel, periost, of zenuw, kan resulteren in langdurige klachten [9–12].
- *Antigene bestanddelen.* Op de injectieplaats wordt antigeen als vreemd herkend door dendritische cellen die vervolgens via lymfbanen naar de regionale lymfklier gaan (zie tekstbox). Over het algemeen geven antigenen zelf weinig prikkel voor een ontstekingsreactie (behalve klassieke vaccins bestaand uit gedode, hele bacteriën die veel lipopolysaccharide bevatten).
- *Adjuvans.* De meeste niet-levende vaccins hebben een aluminiumzout (aluminiumhydroxide of -fosfaat) als adjuvans. Aluminiumzouten veroorzaken een ontstekingsreactie (zie tekstbox). Vaccins met een adjuvans geven daarom meer PPR dan vaccins zonder adjuvans. Ze worden daarom altijd in de

spier geïnjecteerd, omdat bij onderhuidse injecties de kans op ontstekingsreacties groter is.

- *Andere bestanddelen van vaccins.* Andere stoffen in vaccins (zoals inactiveringsmiddelen, conserveermiddelen, stabilisatoren, zouten en buffers, residuen) geven geen PPR, maar kunnen leiden tot allergische reacties (uiterst zelden).
- *Infectie.* Het is in theorie mogelijk dat met de injectie bacteriën meegaan in het lichaam, door een besmetting van het product, of meer waarschijnlijk bij een al bestaande huidbesmetting. Iedereen heeft kolonisatie van bacteriën op de huid. Bij jeukende PPR kunnen krabwonden ontstaan waardoor bacteriën een secundaire huidinfectie zoals een cellulitis kunnen veroorzaken. Injectie-gerelateerde huidinfecties worden zeer zelden gemeld.
- *Immunologische mechanismen.* In theorie kan er een ontstekingsreactie optreden wanneer het antigeen lokale immuuncomplexen vormt met circulerende antistoffen. Zo'n mechanisme is mogelijk een verklaring voor de overigens zeldzame, heftige PPR na hervaccinatie met tetanus toxoïd, difterie toxoïd of pneumokokken vaccin.
- Een bijzondere reactie is de zogeheten *extensive limb swelling*: een uitgebreide, late PPR die in Nederland soms gezien wordt bij kleuters na hun 5^e dosis DaKTP vaccin, maar ook na andere vaccinaties [13, 14]. Deze kinderen hebben wel een sterkere immuunreactie, maar het is niet bekend of deze ook de klachten veroorzaakt, en waarom deze reacties zo uitgebreid zijn.
- *Allergie en overgevoeligheid.* Bij de ontstekingsreactie wordt histamine gevormd door mestcellen en basofiele granulocyten; sporadisch wordt urticaria rond een prikplaats gemeld.

Beloop van late prikplaatsreactie

Entstof-gerelateerde PPR treden meestal binnen 1–2 dagen na vaccinatie op. De klachten kunnen een uur na vaccinatie al beginnen, en duren soms enkele dagen (tab. 1). Bij volwassenen komen ook ontstekingsreacties voor die pas na 3 tot 7 dagen beginnen zoals na DTP of pneumokokken [15] vaccins. Mogelijk spelen de door de vaccinatie opgewekte antilichamen bij het ontstaan van deze reacties een rol, maar zeker is dit niet. Abscessen ontstaan nog later, weken na vaccinatie. Abscessen kunnen diep in het weefsel liggen (fig. 1e) of zeer oppervlakkig zoals een persisterende huidulcus (fig. 1f, g) op de injectieplaats.

Bij uitzondering zijn er minder goed te duiden klachten die vanaf een week na injectie nog kunnen optreden. Zo wordt sporadisch gemeld dat injectieplaatsen van vorige vaccinaties weer zwellen en rood worden na een vaccinatie op een andere plaats. Mogelijk is er in zo'n geval nog weefsel dat ook gaat reageren bij een nieuwe vaccinatie. Hierover is weinig bekend.



Figuur 1 a huidvaatreflexen rond prikplaats. Ongeveer 5 minuten na injectie ontstond een verkleuring rond de prikplaats. Er was een verheven rood en warm deel, dat grillig was afgegrensd met een in niveau liggende blekere huid. NB dit is anders dan bij urticaria waarbij de witte centrale huidlaesie juist verheven is en omgeven door een rode rand (meisje, 4 maanden oud, 3^e vaccinaties). **b** Injectieplaats hematoom. Bloeduitstorting na influenzavaccinatie. **c,d** Injectieplaats ontsteking. Diffuse (**c**) of meer omschreven (**d**) roodheid en zwelling (verschillende kinderen). **e** Injectieplaatsabsces. Een duidelijk omschreven roodheid met centraal een blekere en vast aanvoelende, fluctuerende zwelling met doorsnee 1–2 cm. **f,g** Injectieplaats ulcus. Oppervlakkige zwelling op een injectieplaats met korstje (**f**). Onder het korstje zit een holte met pus. Het korstje gaat er soms af waardoor het ulcus zichtbaar wordt (**g**). Bij dit kind duurde dit ruim 6 maanden.

Systemische reacties

De PPR geeft lokale verschijnselen door de daar gevormde cytokinen en andere mediators, maar kan ook elders in het lichaam merkbaar zijn [7, 8] en zich uiten met vaso-vegetatieve effecten als gevolg van pijn of andere prikkels, koorts met andere gevolgen voor algeheel welbevinden, en natuurlijk ook de gewenste activatie van de immunrespons op de vaccinatie.

Systemische reactogeniciteit ontstaat door op de prikplaats gevormde pyrogene stoffen (zie tekstbox). Of je hiervan ziek wordt, hangt af van de hoeveelheid pyrogenen, en/of de gevoeligheid van receptoren hiervoor. Bij ontsteking en koorts treden vaak nevenverschijnselen op, zoals algehele malaise, slaphed, geen energie, minder eten/drinken, prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor licht en geluid, met diverse organen van 'projectie' (zoals buikpijn, hoofdpijn, migraine, spierpijn). Deze bijverschijnselen moeten niet worden beschouwd als farmacologisch te verklaren bijwerkingen vanuit het vaccin, maar meer als persoonsgebonden reactiepatronen veroorzaakt door de eigen productie van cytokinen of pyrogenen.

Koorts is meestal functioneel (belemmert bijvoorbeeld virusreplicatie) en hoeft niet behandeld te worden, tenzij de patiënt er last van heeft. Men moet

zich natuurlijk altijd realiseren dat koorts een andere oorzaak kan hebben dan de reactogeniciteit, zoals een acute bacteriële infectie.

Belangrijk is de leeftijd: het blijkt dat mensen van 60 jaar en ouder veel minder klachten van reactogeniciteit hebben na griepvaccinaties dan mensen tot 60 jaar, en dat jonge zuigelingen minder vaak koortsreacties hebben dan peuters en kleuters. Ook is het denkbaar dat externe factoren de mate van cytokineproductie of de gevoeligheid hiervoor beïnvloeden, zoals geneesmiddelen, stress, dag-nachtritme, omgevingstemperatuur of licht. Hierover is weinig bekend. Het valt op dat sommige patiënten altijd een flinke PPR hebben, maar nauwelijks systemische klachten, of juist andersom. Zulke typische reactiepatronen zijn te verklaren als er veel celtypen en cytokinen zijn die elkaar positief of negatief kunnen beïnvloeden. Per celtype wordt veel of weinig cytokine geproduceerd, terwijl de receptoren voor deze cytokines ook weinig of juist zeer gevoelig kunnen zijn. Mogelijk is er een erfelijke basis voor deze diversiteit. Er is nog weinig over bekend.

Tabel 1 Prikplaatsreacties afhankelijk van de tijd

wanneer zichtbaar begin t.o.v. injectie	voor injectie	tijdens injectie	< 1 uur na injectie	1 uur na injectie			
				<i>acute fase vanaf 0–1 uur na begin ontsteking tot 7 dagen na injectie</i>	<i>proliferatie fase vanaf 6–8 uur tot 10 dagen</i>	<i>herstel fase vanaf 3 dagen tot maanden</i>	
<i>verschijnselen</i>	roodheid	pijn roodheid zwellling bloeding sensaties bij inspuiten	roodheid zwellling jeuk	roodheid zwellling warm pijn functieverlies jeuk bloeduitstorting stijfheid, spierpijn (soms)	roodheid zwellling warm pijn functieverlies jeuk stijfheid, spierpijn (soms)	zwellling induratie nodulus pijn jeuk hinderlijk gevoel (afhankelijk van plaats) indien oppervlakkig: persisterende ulcus	
<i>oorzaken</i>	poetsen geanticipeerde pijn	pijn door mechanische, chemische en thermi- sche prikkels bloeduitstorting verkeerde plaats allergie zelden	vaatreacties (dilata- tie/constrictie) bloeduitstorting allergie zelden	beginnende ontste- king bloeduitstorting allergie zelden	late ontsteking allergie of infectie zelden	organisatie en bind- weefsel vorming absces zelden	

Behandeling

PPR kunnen symptomatisch behandeld worden met natte, koude compressen, en eventueel paracetamol. Preventief gebruik van paracetamol kort voor injectie wordt afgeraden, omdat dit de antistofvorming op vaccinaties vermindert [16, 17], maar in latere studies bleek dit toch mee te vallen [18]. Tenzij er bewijs is voor infectie of allergie, is behandeling met antibiotica of anti-allergie middelen niet nodig. Bij een absces kan incisie en drainage nodig zijn, en eventueel antibiotica.

Conclusie en leerpunten

Op een vaccinatieprikplaats kunnen vroege en latere reacties optreden. Vroege reacties (< 1 uur na vaccinatie) hangen samen met het injecteren (ongeacht de vaccinstof) en hebben reflectoire oorzaken. Latere PPR worden veroorzaakt door ontsteking opgewekt door de vaccinstof. Hierbij kunnen ook algemene lichamelijke klachten optreden. Vrijwel nooit is er sprake van infectie of allergie.

De begrippen ontsteking en infectie worden vaak verward. Ontsteking is een steriele reactie, terwijl bij een infectie de ontsteking veroorzaakt of verergerd wordt door de aanwezigheid van micro-organismen. Bij een infectie op een injectieplaats zijn de lokale en algemene klachten heftiger, en is de patiënt zieker, vaak met hoge koorts.

Ook is er vaak verwarring met allergie. Niet elke rode, gezwollen plek duidt op allergie, hoewel dit in theorie zou kunnen. In vrijwel alle gevallen gaat het bij een PPR niet om allergie. Ontsteking kan bij elke vaccinatie opnieuw optreden, maar de klachten leiden dan niet tot verergering met anafylaxie en/of acute zwellling van lichte wegen. Formeel is een ernstige allergie voor een vaccincomponent een contra-indicatie

voor een volgende vaccinatie. Wanneer een vaatreactie of een gewone ontsteking als allergie wordt beschouwd en als contra-indicatie wordt gehanteerd, is dit niet in het belang van een goede bescherming tegen ernstige infectieziekten. Kennis over hoe gewone bijwerkingen ontstaan en geïdentificeerd moeten worden, is daarom belangrijk voor goed gebruik van vaccins.

Literatuur

- Rümke HC, Kant AC. RVP-vaccinaties: meldingen van bijwerkingen. Tijdschr Jeugdgezondheidszorg. 2014;46:75–80.
- Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Ongewenste verschijnselen na vaccinatie. Hoofdstuk 7. In: Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K (redactie). Handboek Vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Deel A, 2nd. ed. Assen: Van Gorcum; 2011. p. 155–79.
- Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, et al. Brighton Collaboration local reactions working group for a local reaction at or near injection site. A local reaction at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2008;26:6800–13.
- Burgmeijer RJE. Pijn bij kinderen door vaccinatie: Kunnen en moeten we er wat aan doen? Een overzicht van de literatuur en aanbevelingen voor de praktijk. Tijdschr Jeugdgezondheidszorg. 2005;37:62–7.
- Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Vaccinatietechniek. Hoofdstuk 15. In: Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K (redactie). Handboek Vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Deel A, 2nd. ed. Assen: Van Gorcum; 2011. pag. 287–307, herziene druk.
- Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, Shiely F, Fitzgerald T, MacLeod F. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD010720. doi:10.1002/14651858.CD010720.pub2.
- Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, Institute of Medicine, Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine of the National Academies. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington DC:

- The National Academies Press; 2012, http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164.
8. Mastelic B, Lewis DJM, Golding H, Gust I, Sheets R, Lambert P-H. Potential use of inflammation and early immunological event biomarkers in assessing vaccine safety. *Biologicals*. 2013;41:115–24.
 9. Bodor M, Montalvo E. Vaccine-related shoulder dysfunction. *Vaccine*. 2007;25:585–7.
 10. Tenenbaum T, Niessen J, Schroten H. Severe upper dysfunction after 4CMenB vaccination in a young child. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:94–6.
 11. Salmon JH, Geoffroy M, Eschard JP, Ohl X. Bone erosion and subacromial bursitis caused by diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccine. *Vaccine*. 2015;33:6152–5.
 12. Shaikh MF, Baqai TJ, Tahir H. Acute brachial neuritis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep*. 2012. doi:10.1136/bcr-2012-007673.
 13. David S, Vermeer-de Bondt P, Maas N van der. Toename van lokale verschijnselen bij 4-jarigen na revaccinatie met DKTP. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A980.
 14. Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SNM, Ball R, The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Working Group. Extensive Limb Swelling after Immunization: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis*. 2003;37:351–8.
 15. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview of reports of injection site inflammation after Prevenar13® administered to a selected population of elderly. www.lareb.nl/Signalen/KWB_2015_1_Prevenar13.aspx. Geconsulteerd: April 2015.
 16. Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339–50.
 17. Doedee AMCM, Boland GJ, Pennings JLA, et al. Effects of prophylactic and therapeutic paracetamol treatment during vaccination on hepatitis B antibody levels in adults: two open-label, randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e98175.
 18. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:e106629. doi: 10.1371/journal.pone.0106629.

H.C. Rümke, senior beoordelaar vaccinbijwerkingen

