

Latentietijden van vermoede bijwerkingen na BMR-vaccinatie in de spontane meldingen van Bijwerkingencentrum Lareb

Djurre van der Kooi, Leontine van Balveren, Sanne Boetzkes, Florence van Hunsel

Samenvatting

Het aantal gerapporteerde infecties van mazelen is het afgelopen jaar fors toegenomen. In Nederland wordt tegen mazelen gevaccineerd met het BMR-vaccin MMRVaxPro®. Dit is één van de twee levend verzwakte vaccins binnen het Rijksvaccinatieprogramma. Dit vaccin werd toegediend bij 14 maanden en opnieuw bij 9 jaar. In 2025 is de tweede BMR-vaccinatie naar de leeftijd van 3 jaar verplaatst. De latentietijden van bijwerkingen na vaccinatie met levend verzwakte vaccins kan afwijken van die bij geïnactiveerde vaccins. Zo wordt de latentietijd van het BMR-vaccin in de literatuur beschreven als tussen de 5 tot 12 dagen. Bijwerkingencentrum Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten. De spontane meldingen op het BMR-vaccin zijn verzameld, opgedeeld in leeftijdscategorieën en de latentietijden van verschillende reacties zijn geanalyseerd. De latentietijden in de spontane meldingen zijn vergelijkbaar met de literatuur. Het eerste BMR-vaccin geeft een bimodaal patroon van de latentietijden van vermoede bijwerkingen met een duidelijke tweede piek tussen de 5-12 dagen. Bij een vaccinatiemoment met het BMR-vaccin in combinatie met een geïnactiveerd vaccin is een bimodaal patroon te verwachten bij latentietijden. Het tweede BMR-vaccin toont daarentegen alleen een piek in de eerste paar dagen na vaccinatie. Een duidelijke tweede piek is hier niet zichtbaar. Deze resultaten suggereren dat een tweede BMR-vaccinatie minder reactoogeen is door reeds opgebouwde immuniteit na de eerste BMR-vaccinatie.

Trefwoorden: mazelen, vaccinatie, Rijksvaccinatieprogramma, bijwerking monitoring

Auteursgegevens

Correspondentie adres:

Leontine van Balveren: l.vanbalveren@lareb.nl

Abstract (Engelse samenvatting)

The amount of measles infections has drastically increased in the past year. In the Netherlands the MMR vaccine MMRVaxPro® is used to vaccinate against measles. This is one of the two attenuated vaccines in the National Immunisation Programme. This vaccine was administered at 14 months and again at 9 years. In 2025 the second MMR vaccination moved to the age of 3 years. The latency period of adverse effects following vaccination of attenuated vaccines can differ from that of inactivated vaccines. The latency period of the MMR vaccine as described in the literature is between 5 to 12 days. The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb is the reporting and knowledge centre for adverse effects of drugs, vaccines and health products. The spontaneous reports on the MMR vaccine have been collected, categorised by age category and the latency period of various reactions have been analysed. The latency periods in the spontaneous reports coincide with those in the literature. The first MMR vaccine gives a bimodal pattern of latency periods of suspected adverse events with a clear second peak between 5-12 days. The second MMR vaccine, meanwhile, only shows a single peak in the first few days following vaccination. A second peak is completely absent. These results suggest that the second MMR vaccination is less reactogenic than the first MMR vaccine.

Inleiding

Het aantal infecties van mazelen is in Nederland in het afgelopen jaar fors toegenomen. Waar in 2023 slechts zevenmaal een mazeleninfectie werd gerapporteerd, is dat in 2024 opgelopen tot 204 rapportages. In 2025 zien we een verdere stijging met 375 gerapporteerde infecties tot begin mei [1]. Binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) worden kinderen op vroege leeftijd gevaccineerd tegen de mazelen. Dit gebeurt door middel van het bof-/mazelen-/rubellavaccin (BMR-vaccin) MMRVaxPro®. Het BMR-vaccin wordt meestal tegelijkertijd toegediend met het Meningokokken ACWY-vaccin (MenACWY-vaccin) rond de leeftijd van 14 maanden. Ongeveer 95% van de kinderen is na de eerste BMR-vaccinatie volledig geïmmuniseerd. Na de tweede BMR-vaccinatie die samen met het DTP-vaccin rond de leeftijd van 9 jaar wordt gegeven neemt dit percentage toe tot meer dan 99%. In 2025 is de tweede BMR-vaccinatie verplaatst worden naar de leeftijd van 3 jaar. Het BMR-vaccin is naast het rotavirusvaccin het enige vaccin binnen het RVP dat levend verzwakte componenten bevat [2, 3]. In levend verzwakte vaccins zijn de pathogenen dusdanig verzwakt, dat zij niet meer in staat zijn om een ernstige infectie te veroorzaken, maar wel een adequate immuunrespons kunnen opwekken. De levend verzwakte virusstammen van bof (parotitis epidemica), mazelen (morbilli) en rode hond (rubella) kunnen zorgen voor een milde infectie met bijbehorende symptomen. Na toediening van elk levend vaccin vindt er in het lichaam replicatie plaats van het virus. Soms gaat dit gepaard met milde klachten zoals koorts en/of huiduitslag, die dan meestal optreden tussen 5 en 12 dagen na de vaccinatie. Als in deze periode koorts en uitslag aanwezig zijn noemen wij het voor het gemak een vaccinitis. Dit is geen officiële medische term en strikt genomen gaat het ook niet om een 'itis' (= ontsteking) [2, 4]. De mate waarin een vaccin bijwerkingen kan veroorzaken, die voortkomen uit een normale immuunrespons en de daarbij horende ontstekingsreactie, wordt ook de reactogeniciteit van een vaccin genoemd. Hierbij kan het zowel om lokale (zoals pijn of zwelling) alsook om systemische klachten gaan (zoals koorts en vermoeidheid) [5].

De ziekteverschijnselen na een infectie treden op na een bepaalde incubatietijd: de tijd tussen de blootstelling aan het pathogeen (in dit geval vaccin) en het optreden van de eerste symptomen. De incubatietijd voor de *wildtype* pathogenen is 12-25 dagen voor bof, 7-18 dagen voor mazelen, en 12-23 dagen voor rode hond [6-8]. De incubatietijd voor de vaccinvirussen van het BMR-vaccin wordt

beschreven als 5-12 dagen. Mogelijke symptomen van vaccinitis na vaccinatie met het BMR-vaccin vallen te verwachten binnen deze periode [2, 4].

Bijwerkingencentrum Lareb verzamelt, analyseert en evalueert (vermoede) bijwerkingen van vaccins. Over de jaren heen zijn er meldingen van vermoede bijwerkingen gerapporteerd na vaccinaties met het BMR-vaccin. Bij veel van deze meldingen gaat het om klachten die passen bij een (subklinische) vaccinitis. In dit overzicht beschrijven we de meest gerapporteerde klachten en latentietijden (tijd tussen vaccinatie en optreden van deze klachten) na zowel de eerste als de tweede BMR-vaccinatie. Daarnaast wordt besproken in hoeverre deze resultaten overeenkomen met de beschreven incubatietijd van het BMR-vaccin in de literatuur.

Inzicht in deze klachten en bijbehorende latentietijden zijn een waardevolle aanvulling voor JGZ-professionals tijdens het informeren van ouders of verzorgers over het BMR-vaccin en de mogelijke bijwerkingen. Omdat er een toename gezien is in het aantal mazeleninfecties neemt ook de aandacht toe rondom BMR-vaccinatie. Tegelijkertijd gaat het tweede BMR-vaccinatiemoment veranderen. Eerder opgedane kennis over het tweede vaccinatiemoment kan ook ondersteunend zijn in de counseling van ouders of verzorgers over bijwerkingen na een tweede BMR-vaccinatie, welke sinds 2025 op een veel jongere leeftijd plaatsvindt.

Methode

1. Dataverzameling

Bijwerkingencentrum Lareb ontdekt nieuwe kennis over bijwerkingen door analyse van meldingen die gedaan worden in een 'spontaan meldsysteem'. Daarnaast worden gevaccineerden, of hun ouders/verzorgers, naar hun ervaring met vaccins gevraagd in longitudinale cohort onderzoeken.

De meldingen bestaan uit klachten die opgetreden zijn na vaccinatie waarvan de melder een vermoeden heeft dat het een bijwerking betreft. Daarmee vallen de vermoede bijwerkingen onder de internationale definitie van een Adverse Event Following Immunisation (AEFI). Alle gerapporteerde AEFIs zijn gecodeerd volgens de Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA) [9].

Het spontane meldsysteem stelt zowel (ouders of verzorgers van) gevaccineerden als zorgverleners in staat een melding te doen van een vermoede bijwerking. Via een digitaal meldformulier worden persoonsgegevens, vaccinatiegegevens, klachten, het beloop van de gerapporteerde klachten en mogelijke andere factoren die aan de klachten hebben bijgedragen uitgevraagd. Zo nodig wordt er extra informatie bij de melder opgevraagd. De mate van ernst van de gemelde bijwerkingen werd geduid volgens de criteria van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Een bijwerking is ernstig als die leidt tot een (verlenging van) ziekenhuisopname, een levensbedreigende situatie, overlijden, invaliditeit, een aangeboren aandoening of een andere ernstige medische aandoening of klacht [10]. De meldingen worden na codering en beoordeling opgeslagen in de databank. Lareb maakt hiervan jaarlijkse overzichten (zie www.lareb.nl/nl/pages/jaarrapporten-vaccins).

Voor dit overzicht zijn alleen spontane meldingen waarin het BMR-vaccin is toegediend samen met enkel het Meningokokken C- (MenC), MenACWY- of DTP-vaccin geïncubeerd. Meldingen waarin andere comedicatie is gerapporteerd zijn geëxcludeerd. Alle meldingen die zijn ontvangen vanaf 1996 tot 10 juli 2024 zijn meegenomen in de analyse. Daarnaast zijn alleen meldingen met kinderen in de

leeftijdscategorieën 0-1 jaar (BMR-1) en 8-9 jaar (BMR-2) meegenomen. Hiermee is een zo homogeen mogelijke retrospectieve dataset verkregen die zoveel mogelijk het RVP volgt.

2. Data analyse

Van de geïnccludeerde meldingen is per leeftijdscategorie berekend welke AEFIs procentueel het meest gerapporteerd zijn ten opzichte van het totaal van de meldingen van die leeftijdscategorie. De data analyse was descriptief van aard.

Koorts is een van de meest voorkomende bijwerkingen na vaccinatie en is eenvoudig en objectief thuis te meten. Daarom is ervoor gekozen om de latentietijd van deze klacht te gebruiken om de latentietijd van de klachten van het BMR-vaccin in de meldingen te illustreren. Voor koorts zijn AEFIs met de MedDRA PT termen Pyrexia, Hyperpyrexia en Hyperthermia geïnccludeerd. Het gaat hierbij om de termen: fever (zonder specificatie van temperatuur), pyrexia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ en $<40,5^{\circ}\text{C}$) of hyperpyrexia ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$), waarbij de temperatuur niet specifiek gerapporteerd hoeft te zijn. Meldingen met gerapporteerde verhoging ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en $<38,0^{\circ}\text{C}$) zijn niet weergegeven bij koorts.

Daarnaast is ervoor gekozen om koortsstuipen specifiek te bekijken, gezien de impact van deze reactie. Koortsstuipen komen voor bij kinderen tussen de 6 maanden en de 6 jaar [11]. Voor koortsstuipen zijn AEFIs met de PT termen Febrile convulsion en Febrile status epilepticus geïnccludeerd. Huiduitslag is gecodeerd als het een vorm van huiduitslag betrof op een locatie anders de injectieplaats. En injectieplaatsreacties zijn gecodeerd wanneer er sprake was van een reactie op of rond de injectieplaats van de gevaccineerde arm. Eén melding kan meerdere injectieplaatsreacties vermelden.

Verder wordt gekeken naar de latentietijden van de meest gemelde reacties. De latentietijd is de tijd tussen vaccinatie en het begin van een klacht. De (berekende) latentietijd is beschikbaar doordat deze gerapporteerd en opgeslagen is in de database in de daarvoor betreffende velden. Indien deze velden niet ingevuld zijn, dan is de latentietijd berekend op basis van de toedieningsdatum van de vaccinatie en de startdatum van de klacht. De latentietijden worden weergegeven in de tijdseenheid van dagen. Van de meest gemelde klachten wordt in een ridgeline plot (gemaakt in R versie 4.3.1, packages ggplot2 en ggridges) de aantallen meldingen per latentietijd weergegeven.

Resultaten

1. Overzicht meldingen op het BMR-vaccin

Bijwerkingencentrum Lareb heeft in totaal 4.308 spontane meldingen ontvangen over het BMR-vaccin in combinatie met MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie. Hiervan voldoen 3.507 meldingen aan de inclusiecriteria. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal ontvangen meldingen per leeftijdscategorie en vaccincombinatie. Van de meldingen is 79,8% gedaan door ouders of verzorgers, terwijl artsen verantwoordelijk zijn voor 17,1% van de meldingen. De rest is gemeld via overige zorgverleners, werkzaam in het JGZ.

In de 3.507 meldingen zijn 10.060 AEFIs vermeld. De latentietijd is echter alleen bekend bij 9.577 AEFIs. Er zijn 350 meldingen ontvangen met minimaal één AEFI die als ernstig is beschouwd volgens de CIOMS. Tabel 2 toont de meest gemelde AEFIs per leeftijdscategorie. Sommige AEFIs komen overeen tussen beide leeftijdscategorieën, zoals koorts, huiduitslag, injectieplaatsreacties, braken en malaise. Bij de jongere leeftijdscategorie is koortsstuipen in 9,2% van de ontvangen meldingen vermeld. Bij

oudere kinderen worden vooral bijwerkingen als hoofdpijn en misselijkheid genoemd, die op oudere leeftijd beter aangegeven kunnen worden door kinderen.

Tabel 1. Aantal ontvangen meldingen van vermoede bijwerkingen ontstaan na BMR-vaccinatie per leeftijdscategorie en vaccincombinatie.

Leeftijdscategorie	Aantal meldingen per vaccincombinatie (%)			
	BMR-vaccin met MenC-vaccin	BMR-vaccin met MenACWY-vaccin	BMR-vaccin met DTP-vaccin	Totaal
0 t/m 1 jaar (BMR-1)	1235 (35,2)	998 (28,5)	2 (0,1)	2235 (63,7)
8 t/m 9 jaar (BMR-2)	0 (0,0)	4 (0,1)	1268 (36,1)	1272 (36,3)
Totaal	1235 (35,2)	1002 (28,6)	1270 (36,2)	3507 (100,0)

Tabel 2. Top 10 meest gemelde AEFIs ontstaan na BMR-vaccinatie in combinatie met MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie per leeftijdscategorie.

Leeftijdscategorie 0 t/m 1 jaar (BMR-1) (n = 2.235)		Leeftijdscategorie 8 t/m 9 jaar (BMR-2) (n = 1.272)	
AEFI	n (% meldingen)	AEFI	n (% meldingen)
Koorts ¹	1341 (60,0)	Koorts ¹	572 (45,0)
Huiduitslag ²	776 (34,7)	Hoofdpijn	450 (35,4)
Huilen	349 (15,6)	Injectieplaatsreactie(s) ³	383 (30,1)
Braken	226 (10,1)	Misselijkheid	214 (16,8)
Koortsstuipen	206 (9,2)	Malaise	195 (15,3)
Malaise	183 (8,2)	Braken	195 (15,3)
Injectieplaatsreactie(s) ³	181 (8,1)	Vermoeidheid	142 (11,2)
Lusteloosheid	177 (7,9)	Huiduitslag ²	136 (10,7)
Verminderde eetlust	154 (6,9)	Syncope	136 (10,7)
Diarree	148 (6,6)	Spierpijn	128 (10,1)

¹. De AEFI is gedefinieerd als koorts wanneer het gecodeerd is als fever (zonder specificatie van temperatuur), pyrexia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ en $<40,5^{\circ}\text{C}$) of hyperpyrexia ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$), waarbij de temperatuur niet specifiek gerapporteerd hoeft te zijn. Meldingen met gerapporteerde verhoging ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en $<38,0^{\circ}\text{C}$) zijn hierbij niet meegeteld.

². De AEFI is gedefinieerd als huiduitslag wanneer het gecodeerd is als een vorm van huiduitslag op een locatie anders dan de injectieplaats.

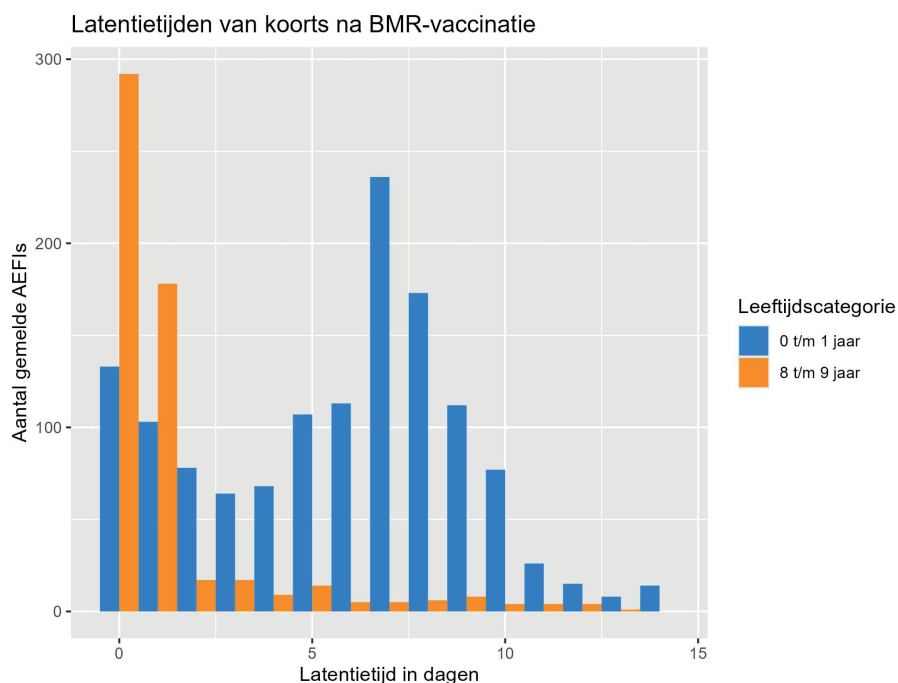
³. De AEFI is gedefinieerd als injectieplaatsreactie wanneer het gecodeerd is als een reactie op of rond de injectieplaats van de gevaccineerde arm. Eén melding kan meerdere injectieplaatsreacties vermelden.

2. Latentietijden van koorts en koortsstuipen na BMR-vaccinatie

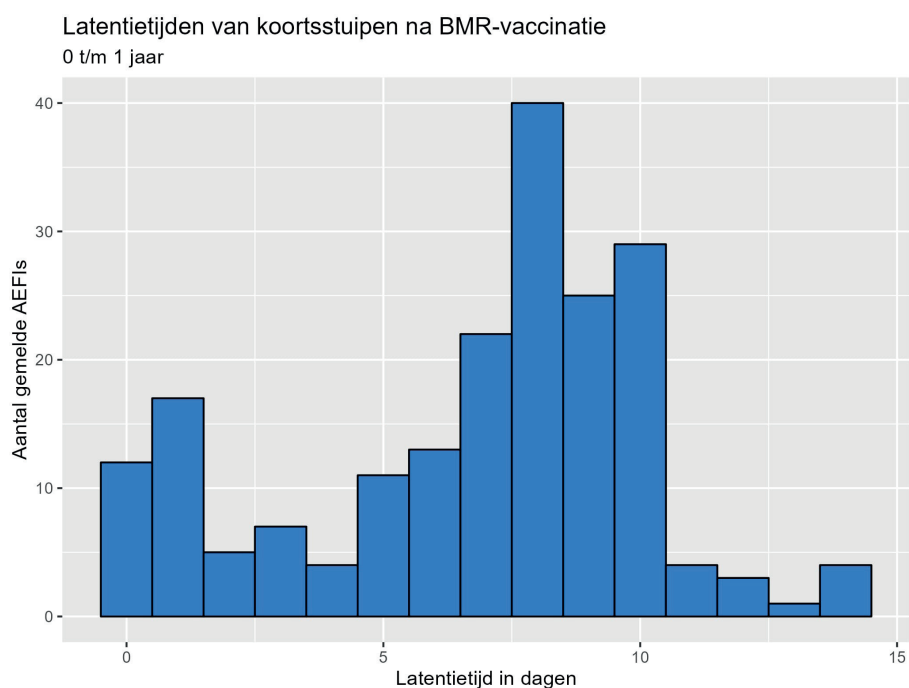
Bijwerkingencentrum Lareb heeft 1.913 meldingen ontvangen van koorts na een BMR-vaccinatie in combinatie met een MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie. Bij 21 van deze meldingen werd koorts twee keer gemeld. In totaal waren er van 1.901 koortsperiodes bekende latentietijden. In Figuur 1 zijn duidelijke verschillen zichtbaar in de latentietijden tussen de verschillende leeftijdscategorieën. De categorie '0 t/m 1 jaar' toont een bimodaal patroon met een eerste piek bij 0-3 dagen en een tweede, hogere piek tussen 5-10 dagen. Bij de leeftijdscategorie '8 t/m 9 jaar' is ditzelfde patroon niet terug te zien. Deze leeftijdsgroep laat alleen een piek in de latentietijden zien bij 0-2 dagen.

Voor koortsstuipen na de BMR-vaccinatie in combinatie met een MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie zijn 206 meldingen ontvangen. Bij vier kinderen werd tweemaal een koortsstuip gerapporteerd,

210 in totaal. Van 207 koortsstuipen is de latentietijd bekend, zie Figuur 2. Ook bij koortsstuipen is hetzelfde bimodale patroon terug te zien als bij koorts voor de categorie '0 t/m 1 jaar'. De tweede piek rond 5-10 dagen is meer dan twee keer zo hoog als de eerste piek bij 0-3 dagen.



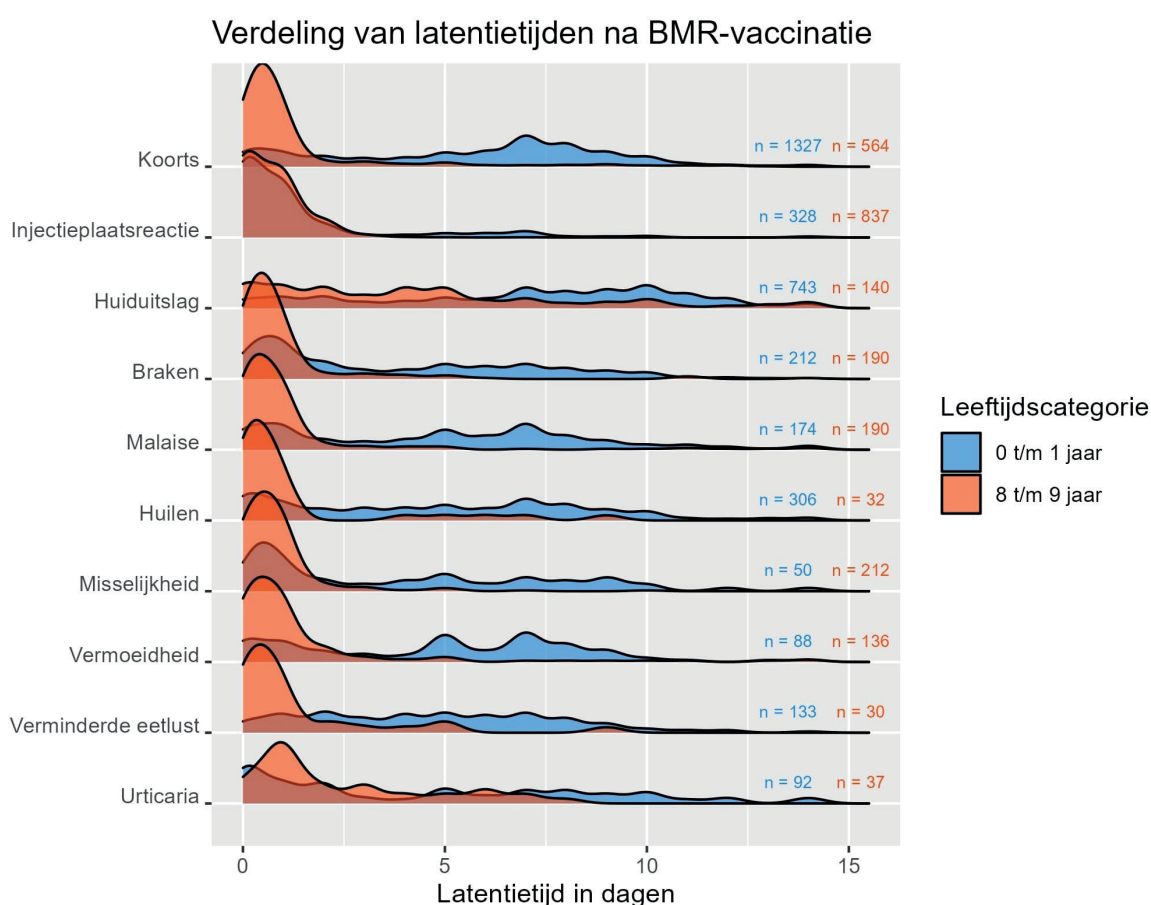
Figuur 1. Latentietijden van koorts ontstaan na BMR-vaccinatie in combinatie met MenC-, MenACWY of DTP-vaccinatie per leeftijdscategorie.



Figuur 2. Latentietijden van koortsstuipen ontstaan na BMR-vaccinatie in combinatie met MenC-, MenACWY of DTP-vaccinatie bij de leeftijdscategorie '0 t/m 1 jaar'.

3. Latentietijden van vaak gemelde AEFIs na BMR-vaccinatie

Figuur 3 toont de latentietijden van een selectie van tien vaak gemelde AEFIs na toediening van het BMR-vaccin in combinatie met een MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie. Een vergelijkbaar patroon als bij koorts is ook waar te nemen bij braken, malaise, huilen, misselijkheid, vermoeidheid en verminderde eetlust. Opnieuw is bij de jongere leeftijdscategorie een bimodaal patroon zichtbaar met een piek vlak na de vaccinatie en een tweede piek tussen de 5-12 dagen. De tweede piek is niet zichtbaar bij de oudere leeftijdscategorie. De injectieplaatsreacties ontstaan bij beide leeftijdscategorieën binnen enkele dagen. De latentietijden van huiduitslag en urticaria zijn meer verdeeld dan bij de andere geselecteerde AEFIs. Ook deze AEFIs treden echter later op bij '0 t/m 1 jaar' dan bij '8 t/m 9 jaar'.



Figuur 3. Ridgeline plot van de latentietijden van een selectie van vaak gemelde AEFIs na BMR-vaccinatie in combinatie met MenC-, MenACWY of DTP-vaccin per leeftijdscategorie.

Discussie

Naar verwachting ontstaan AEFIs na toediening van het BMR-vaccin in combinatie met een MenC-, MenACWY- of DTP-vaccinatie in de ontvangen meldingen rond de 5-12 dagen, zoals in de literatuur is beschreven [3, 4, 12-15]. Bij het merendeel van de systemische reacties na toediening van het BMR-vaccin in de leeftijdscategorie '0 t/m 1 jaar' is een eerste piek te zien vlak na de vaccinatie en een tweede hogere piek tussen de 5-12 dagen. Dit is vooral duidelijk bij koorts en koortsstuipen, waar vaker latentietijden

vallen binnen de periode van 5-12 dagen dan binnen 0-3 dagen. Ditzelfde wordt echter niet gezien bij de leeftijdscategorie '8 t/m 9 jaar'. Waar de jongere leeftijdscategorie een duidelijke tweede piek laat zien, is deze tweede piek afwezig bij deze groep. Alleen een eerste piek binnen drie dagen na vaccinatie is zichtbaar. De eerste piek bij beide leeftijdscategorieën wordt vermoedelijk veroorzaakt door het tegelijkertijd toegediende MenC-, MenACWY- of DTP-vaccin. Dit zijn geïnactiveerde vaccins, waarbij reacties meestal binnen 24 uur ontstaan [16]. Een bimodaal patroon van bijwerkingen is echter in de literatuur eenmaal gezien in een kleine groep kinderen die enkel het BMR-vaccin hebben gekregen. Mogelijk draagt het BMR-vaccin dus ook deels bij aan de eerste piek [12]. Een beperking bij onze data is dat bijwerkingen van gelijktijdig toegediende MenACWY of DTP niet uit elkaar te halen zijn van bijwerkingen van de BMR-vaccinatie, indien deze binnen dezelfde periode optreden na vaccinatie.

Het feit dat een tweede piek afwezig is bij enkel de leeftijdscategorie '8 t/m 9 jaar', suggereert dat het BMR-vaccin minder AEFIs veroorzaakt bij deze leeftijdscategorie. Hetzelfde is gevonden in een prospectief onderzoek waarin de reactogeniciteit van het eerste BMR-vaccin en het tweede BMR-vaccin met elkaar is vergeleken [12]. Een ander onderzoek concludeerde dat het tweede BMR-vaccin nagenoeg non-reactogeen was vergeleken met het eerste toegediende BMR-vaccin [13]. Ook werd bij een derde BMR-vaccinatie minder klachten waargenomen dan bij eerdere vaccinaties [17]. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de viremie veroorzaakt door de tweede vaccinatie zodanig wordt onderdrukt door de immuunrespons die is opgewekt door de eerste vaccinatie, dat daardoor minder reacties ontstaan [12]. Na de eerste vaccinatie is immers 95% van de gevaccineerden beschermd tegen mazelen, waardoor met een adequate immuunrespons op de vaccinvirussen gereageerd kan worden [2]. Het is mogelijk dat leeftijd ook een rol speelt bij de verminderde reactogeniciteit, maar reeds opgebouwde immuniteit door eerdere vaccinatie tegen mazelen wordt als een meer waarschijnlijk mechanisme geacht [12, 13]. De resultaten van een retrospectief onderzoek waren suggestief voor een hoger risico op klinische gebeurtenissen na de tweede BMR-vaccinatie bij 12-jarigen dan bij 4- tot 6-jarigen [18], maar dit verhoogde risico werd niet teruggezien in een prospectief onderzoek naar bijwerkingen [12]. Naast het primaire vaccinfalen na de eerste BMR-vaccinatie, waarbij naar schatting 5% van de gevaccineerden onvoldoende immuniteit opbouwt, wordt ook gesproken over secundair vaccinfalen. Hiervan is sprake als eerder opgedane antistoffen langzaam afnemen. Dit wordt 'waning immunity' genoemd. Het is onbekend of waning immunity een rol speelt bij het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen bij oudere kinderen vergeleken met jongere kinderen na een tweede BMR-vaccinatie [18, 19].

De tweede BMR-vaccinatie in het RVP is in 2025 verplaatst naar de leeftijd van 3 jaar [3]. Dit kan veranderingen in het bijwerkingenpatroon van deze vaccinatie met zich meebrengen. Aangezien het vaccin wordt toegediend op een lagere leeftijd, kunnen leeftijdsspecifieke bijwerkingen ontstaan, zoals koortsstuipen. Op basis van de aanwezige literatuur en de huidige resultaten kan verwacht worden dat het tweede BMR-vaccin bij 3 jaar minder reactogeen is dan hetzelfde vaccin bij 14 maanden, aangezien het merendeel van de kinderen dan immuun zal zijn [12]. Daarnaast is het mogelijk dat 3-jarigen minder risico op bijwerkingen zullen hebben na een tweede BMR-vaccinatie dan 9-jarigen, aangezien in de literatuur meer klinische gebeurtenissen werden gezien bij oudere kinderen dan bij jongere kinderen [18]. Deze bevindingen zijn belangrijk voor de praktijk.

De kracht van deze studie is het gebruik maken van het spontane meldsysteem. Dit systeem is erop gericht om nieuwe bijwerkingen, maar ook kennis over al bestaande bijwerkingen te kunnen genereren. Daarbij komen de klinische observaties van zorgverleners en ervaringen van (ouders of verzorgers van) gevaccineerden op een centrale plek bij elkaar. Er is gebruik gemaakt van meldingen waarbij kinderen zo weinig mogelijk verschilden qua leeftijd en comediatie. Hierdoor zijn de resultaten representatief voor een grote groep gevaccineerden die het standaard RVP volgen.

Het spontane meldsysteem heeft ook beperkingen. Een limitatie hiervan is dat er op basis van meldingen geen incidenties van de gemelde AEFIs bepaald kunnen worden. Het aantal meldingen zegt niets over hoe vaak iets voorkomt, omdat niet alles wordt gemeld en niet alle meldingen ook bijwerkingen zijn [20]. Om deze reden volgt Lareb met behulp van vragenlijststudies een aantal cohorten van gevaccineerde kinderen. Met deze onderzoeken wordt meer informatie verkregen over bijwerkingen, bijvoorbeeld over de duur, de belasting en het beloop in de dagelijkse praktijk [21]. We zullen in de toekomst zowel de spontane meldingen alsook de gerapporteerde klachten in de vragenlijstsonderzoeken naar aanleiding van de verschuiving van tweede BMR-vaccinatie nauwgezet volgen en toetsen aan de literatuur. We zijn uiteraard benieuwd of een verminderd aantal gerapporteerde klachten na de driejarige BMR-vaccinatie ten opzichte van de BMR bij negenjarigen ook bij Lareb gezien wordt. De eerste resultaten hiervan worden eind 2025 verwacht.

Conclusie

Bijwerkingencentrum Lareb heeft door de jaren heen meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na zowel de eerste alsook de tweede BMR-vaccinatie. De latentietijden in de meldingen kwamen overeen met de latentietijden, zoals die in de literatuur worden beschreven. De resultaten en de literatuur suggereren dat een tweede BMR-vaccinatie minder reactogeen is dan een eerste BMR-vaccinatie. Ook zijn er aanwijzingen in de literatuur dat er minder klachten zijn bij toediening van de tweede BMR-vaccinatie op jongere leeftijd. Deze resultaten zijn belangrijk voor de praktijk en voor counseling van ouders en verzorgers.

Literatuurlijst

1. RIVM. Actuele cijfers mazelen. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/mazelen/actueel>. [Geraadpleegd 12 mei 2025].
2. RIVM. BMR-vaccinatie. [Internet]. Beschikbaar via: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/bmr>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
3. RIVM. Veranderingen in het vaccinatieschema vanaf 2025. [Internet]. Beschikbaar via: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/veranderingen-vanaf-2025>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
4. Moorer N. Bijwerking of mazelen? [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/infectieziekten-bulletin/jaargang-22-2011-juli/bijwerking-of-mazelen>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
5. Ni B, Yanis A, Dee K, Chappell JD, Dulek DE, Kassim AA, Kitko CL, Thomas LD, Halasa N. SARS-CoV-2 vaccine safety and immunogenicity in patients with hematologic malignancies, transplantation, and cellular therapies. *Blood Rev.* 2022 Nov;56:100984.
6. Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding. Bof. [Internet]. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/bof>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
7. Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding. Mazelen. [Internet]. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mazelen>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
8. Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding. Rodehond. [Internet]. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rodehond>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
9. MedDRA. Welcome to MedDRA. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.meddra.org>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
10. Council for International Organizations of Medical Sciences. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. [Internet]. Beschikbaar via: https://cioms.ch/wpcontent/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf. [Geraadpleegd 6 november 2024].
11. Thuisarts.nl. Koortsstuip. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.thuisarts.nl/koortsstuip>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
12. LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4): 1422-30.
13. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):E62.
14. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ, Jackson LA, Tse A, Belongia EA, Hambidge SJ, Weintraub E, Baxter R, Klein NP. Effect of age on the risk of Fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.* 2013 Dec;167(12): 1111-7.
15. Klein NP, Abu-Elyazeed R, Povey M, Macias Parra M, Diez-Domingo J, Ahonen A, Korhonen T, Tinoco JC, Weiner L, Marshall GS, Silas PE, Sarpong KO, Ramsey KP, Fling JA, Speicher D, Campos M, Munjal I, Peltier C, Vesikari T, Baccarini C, Caplanusi A, Gillard P, Carryn S, Henry O. Immunogenicity and Safety of a Measles-Mumps-Rubella Vaccine Administered as a First Dose to Children Aged 12 to 15 Months: A Phase III, Randomized, Noninferiority, Lot-to-Lot Consistency Study. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Apr 30;9(2): 194-201.
16. RIVM. Hoe werkt vaccineren? Bijwerkingen. [Internet]. Beschikbaar via: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/over-vaccineren/bijwerkingen>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
17. Abedi GR, Mutuc JD, Lawler J, Leroy ZC, Hudson JM, Blog DS, Schulte CR, Rausch-Phung E, Ogbuanu IU, Gallagher K, Kutty PK. Adverse events following a third dose of measles, mumps, and rubella vaccine in a mumps outbreak. *Vaccine.* 2012 Nov 19;30(49): 7052-8.
18. Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J, Ray P, Thompson RS, Chen R. MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics.* 1997 Nov;100(5): 767-71.
19. Zibolenová J, Hudečková H, Chladná Z, Malobická E, Novák M, Waczulíková I, Mikas J, Mečochová A. Quantification of Waning Immunity After Measles Vaccination-Evidence From a Seroprevalence Study. *Am J Epidemiol.* 2023 Aug 4;192(8): 1379-1385.

20. RIVM. Zorgen om dalende vaccinatiegraad. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/nieuws/zorgen-om-dalende-vaccinatiegraad-rijksvaccinatieprogramma>. [Geraadpleegd 6 november 2024].
21. Bijwerkingencentrum Lareb. Onderzoeken. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.lareb.nl/pages/onderzoeken>. [Geraadpleegd 6 november 2024].



Dit artikel wordt gepubliceerd onder de licentie Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)