



# Samenstelling van vaccins en bijwerkingen

H. C. Rümke

Published online: 11 November 2016  
© Bohn Stafleu van Loghum 2016

**Samenvatting** Dit artikel bespreekt de meest gebruikte vaccincomponenten en mogelijke bijwerkingen. Met name de adjuvantia geven bijwerkingen: injectieplaatsreacties en soms koorts met bijbehorende klachten die enkele dagen kunnen duren. Van adjuvantia en andere componenten is bij de in vaccins gebruikte hoeveelheden geen toxiciteit aangetoond. Het conserveermiddel thiomersal (een kwikzout) wordt in Nederland en België niet gebruikt in de vaccins voor kinderen; overigens is schadelijkheid, en met name een relatie met autisme, van deze stof niet aangetoond. Sporadisch komt een allergie voor vaccincomponenten voor.

**Trefwoorden** vaccin · bijwerkingen · vaccinbestanddelen

## Inleiding

Vaccins zijn preventieve geneesmiddelen die het lichaam stimuleren om immuniteit op te bouwen tegen vreemde stoffen. Vaccins ter voorkoming van infectieziekten hebben een microbiologische basis, en hebben daardoor vaak meer bestanddelen dan chemische geneesmiddelen [1]. Sommigen beweren dat vaccins bestanddelen bevatten die onnatuurlijk en gevaarlijk zijn (zie bijvoorbeeld [www.nvkp.nl](http://www.nvkp.nl) en [www.vaccinvrij.nl](http://www.vaccinvrij.nl)). Anderen proberen dit te weerleggen [2–4]. Het is belangrijk dat er over vaccins juiste informatie wordt gegeven [2, 3]. Dit artikel bespreekt de samenstelling van vaccins en mogelijke bijwerkingen van de belangrijkste componenten.

## Samenstelling van vaccins

Vaccins bestaan uit drie soorten componenten: antigenen, hulpstoffen en reststoffen (tab. 1). Er zijn strenge regels voor de productie van vaccins en hulpstoffen [1, 5]. Per vaccin staat de samenstelling vermeld in de *Summary of Product Characteristics* en in de bijsluiter. Deze productinformatie komt van de fabrikant en is goedgekeurd door de autoriteiten: voor Nederland het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), voor België het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), en voor Europa de European Medicines Agency (EMA). Deze informatie is openbaar, en staat op de websites van deze instanties ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be), [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) en de fabrikanten.

Er bestaan daarnaast betrouwbare lijsten van de vaccincomponenten, waarop per vaccin ook de hoeveelheid hulpstoffen staat vermeld. De Amerikaanse websites vermelden weliswaar de componenten van Amerikaanse vaccins, maar de meeste Amerikaanse vaccins worden ook in Europa gebruikt. Vaccins bevatten niet alle vermelde stoffen.

Instellingen voor geneesmiddelenbewaking kunnen meldingen van bijwerkingen die samenhangen met vaccinbestanddelen niet per bestanddeel, maar slechts per eindproduct registreren. Sporadisch is bij een melding bekend of een bijwerking door een bepaalde component werd veroorzaakt.

## Antigenen

Antigenen zijn de belangrijkste bestanddelen van vaccins, namelijk de stoffen waarop het lichaam reageert met de vorming van immuniteit. Bij vaccins tegen infectieziekten komen de antigenen uit micro-organismen. Bij 'levende' vaccins bestaan de antigenen

H. C. Rümke (✉)  
Bilthoven, Nederland  
[hcrumke@gmail.com](mailto:hcrumke@gmail.com)



**Tabel 1** De bestanddelen van vaccins.

	type of stof	per dosis <sup>b</sup>
<i>antigenen</i>	in 'levende en dode' vaccins	–
<i>hulpstoffen</i>		
1. adjuvantia <sup>a</sup>	aluminium-hydroxide of-fosfaat	1,5 mg
	MPL	50 mcg
	squaleen	–
	AS03, AS04	–
2. inactiveringsmiddelen <sup>a</sup>	formaldehyde	50 mcg
	glutaaraldehyde	–
	betapropiolacton	–
3. oplosbaarheidverbeterende stoffen, emulgatoren en stabilisatoren	polysorbaten	100 mcg
	gelatin	<15 mg
	sucrose	50 mg
	sorbitol	14,5 mg
	glutamaat	<1 mg
	albumine rund	<0,05 mcg
	albumin humaan	<0,3 mg
	natriumboraat	35 mcg
4. conserveermiddelen	formaldehyde	50 mcg
	thiomersal	50 mcg
	fenoxyethanol	5 mg
	neomycine (actieve toevoeging)	25 mcg
5. zouten, buffers en water	NaCl	–
	KCl	–
	fosfaten	–
	sulfaten	–
<i>reststoffen en contaminanten</i>		
1. celkweekresten	MRC5, WI38, Vero	geen intacte cellen
	gistcellen, insectencellen	geen intacte cellen
	KEF-cellen	geen intacte cellen
2. antibiotica	neomycine	<2,5 mcg
	streptomycine	<0,2 mcg
	polymyxine	<4 mcg
3. eiwitten	ei-eiwit (ovalbumine)	<1 mcg
4. contaminanten	SV40	geen levend virus
	PCV	geen levend virus

<sup>a</sup>Niet in levende vaccins

<sup>b</sup>In de rechterkolom worden de hoogste gehalten gegeven volgens een lange lijst van het *Institute for Vaccine Safety* [10]. Veel vaccins bevatten de genoemde stoffen niet of in een lagere hoeveelheid *AS03 en AS04* Adjuvant Systeem 03 en 04 (van GlaxoSmithKline), *KEF* kippen-embryo-fibroblasten, *mcg* microgram, *mg* milligram; *MPL* mono-fosforyl-lipid-A, *PCV* porcine circovirus, *SV40* simian virus 40

**Box 1 Websites met lijsten vaccincomponenten**

1. [http://www.rijksvaccinatieprogramma.nl/Veelgestelde\\_vragen/Vragen\\_over\\_bestanddelen\\_van\\_vaccins](http://www.rijksvaccinatieprogramma.nl/Veelgestelde_vragen/Vragen_over_bestanddelen_van_vaccins) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven. Versie augustus 2016, geraadpleegd 3 oktober 2016.
2. <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/additives.htm> van de Centers for Disease Control and Prevention, Verenigde Staten. Versie 22 februari 2011, geraadpleegd 20 april 2016.
3. [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Safety/Availability/VaccineSafety/ucm187810.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Safety/Availability/VaccineSafety/ucm187810.htm) van de Food and Drug Administration (FDA), Verenigde Staten. Versie 1 mei 2014, geraadpleegd 20 april 2016.
4. [www.vaccinesafety.edu/components.htm](http://www.vaccinesafety.edu/components.htm) van het Institute for Vaccine Safety Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Verenigde Staten. Versie 28 mei 2014, geraadpleegd 18 april 2016.

uit gehele micro-organismen met delend vermogen. Bij 'dode' vaccins kunnen de antigenen zich niet vermeerderen (geïnactiveerde micro-organismen, gezuiverde of biotechnologisch bereide antigenen).

Antigenen bereidt men in kweken. Bacteriën vermeerderen zich in vloeibare kweekmedia. Virussen vermenigvuldigen zich alleen in levende cellen. Na kweek worden bacteriën of virussen geoogst, en ontdaan van kweekresten door wassen en filteren. Difterie- en tetanusbacteriën produceren tijdens de kweek gifstoffen (toxinen). Voor deze vaccins oogst men daarom niet de bacterie, maar het kweekmedium. Toxinen worden met formaldehyde ontgift tot 'toxoiden', de antigenen voor deze vaccins. Voor andere vaccins worden de relevante eiwitten of suikers uit de bacteriën of virussen geïsoleerd en verder gezuiverd. Ieder antigeen vereist een aparte productiekweek.

Antigenen wekken de immuunreactie op. Sommigen zijn bezorgd dat het immuunsysteem wordt overbelast bij een groot aanbod aan antigenen zoals in combinatievaccins [6]. Maar zelfs jonge zuigelingen hebben al een competent immuunsysteem, dat op elk moment tegen ontelbare antigenen uit vaccins, voedsel en micro-organismen uit hun omgeving een goede immuniteit kan opbouwen [7, 8].

Wanneer een antigeen sterk lijkt op een lichaams-eigen antigeen, is het mogelijk dat kruisreagerende antilichamen worden opgewekt die auto-immunreacties veroorzaken (zie ook de paragraaf adjuvantia) [9]. Dit is mogelijk het geval bij trombocytopenie na BMR-vaccinatie, Guillain-Barré-syndroom na influenzavaccinatie en narcolepsie na pandemische influenzavaccinatie.

## Box 2 Vaccinaties en thiomersal: verband met autisme?

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zoals autisme, ADHD, spraak- en taalachterstand en algehele psychomotorische retardatie, schrijven sommigen toe aan vaccins met kwik (via thiomersal) [1]. De ongerustheid hierover groeide toen fabrikanten eind 1999 de productie van thiomersalbevattende vaccins (TCV) beperkten [2]. Toen was er ook commotie door Wakefield die stelde dat BMR-vaccin (zonder thiomersal) autisme kon veroorzaken [3]. De argumenten voor beide verdenkingen waren verschillend.

Thiomersal (andere namen: thimerosal, merthiolat, merthiosal) is een kwikzout dat op gewichtsbasis voor 50% uit kwik bestaat. In het lichaam valt het uiteen in ethylkwik en thiosalicylaat. Een ander kwikzout, methylkwik, komt uit voedsel en het milieu, en is toxisch voor het zenuwstelsel, maar ook voor andere organen [4]. Het zich ontwikkelende zenuwstelsel van de foetus en de pasgeborene is hier gevoeliger voor dan het zenuwstelsel van volwassenen.

Ethylkwik en methylkwik zijn wezenlijk verschillend. Na injectie of orale inname komen beide stoffen snel in het bloed, maar hebben daar verschillende halfwaardetijden, respectievelijk ca. 7 en ca. 50 dagen [4, 5]. Normen voor blootstelling aan kwikverbindingen gelden voor voedingsmiddelen, en alleen voor methylkwik bij chronische orale inname. Er zijn geen blootstellingsnormen voor ethylkwik.

Thiomersal gebruikt men sinds 1930 als conserveermiddel bij vaccins. Vanaf 1990 voorzagen men uitbreiding van vaccinatieprogramma's met meer vaccins. Vanuit het principe om in vaccins voor gezonde jonge kinderen alleen stoffen te gebruiken die absoluut noodzakelijk zijn, hebben de Amerikaanse kinderartsen en Volksgezondheidsinstanties bij de fabrikanten bepleit het gebruik van thiomersal in vaccins te beperken waar mogelijk [2]. Vanaf ongeveer 2000 wordt thiomersal niet meer in monodosevaccins gebruikt, dus ook niet in de huidige vaccinatieprogramma's voor kinderen in Nederland en België. Alleen voor multidosevaccins stellen de autoriteiten conserveermiddelen verplicht. Op grond daarvan worden in bijna alle landen multidoses TCV wél gebruikt.

Bij zuigelingen komen de bloedconcentraties van ethylkwik na vaccinatie met TCV niet boven zorgwekkende waarden en wordt ethylkwik snel uitgescheiden in ontlasting [5]. Blootstelling van babyapen aan oraal methylkwik of series injecties met TCV (0-2-4-6 maanden schema) toonde dat ethylkwik veel sneller werd uitgescheiden dan methylkwik. Er werden na TCV veel lagere hersenconcentraties gevonden dan na toediening van methylkwik [6]. Bij volwassenen die met TCV waren

gevaccineerd, bleek geen stapeling van ethylkwik te ontstaan, maar werden wel hoge bloedwaarden van methylkwik gevonden, die samenhangen met visconsumptie [7]. In bloed, urine en ontlasting van met TCV gevaccineerde zuigelingen (0-2-4-6 maanden schema) vond men wederom dat ethylkwik wel in bloed aantoonbaar was, maar snel werd uitgescheiden in ontlasting. Bij deze groep zuigelingen was de halfwaardetijd 3,7 dagen, korter dan eerder was gevonden [8]. Bij premature kinderen en kinderen met een geboortegewicht tussen de 2000 en 3000 g waren resultaten vergelijkbaar, al was de halfwaardetijd hier 6,3 dagen [9]. In deze beide studies werd bovendien kwik in het bloed gevonden (vermoedelijk afkomstig van voeding) al voordat vaccins waren gegeven [8, 9].

Vanaf 1998 zijn 24 grote epidemiologische studies gedaan naar het verband tussen vaccinaties en autisme en andere ontwikkelingsstoornissen. Sommige waren gericht op BMR of andere vaccins (als reactie op Wakefield), andere op TCV als mogelijke oorzaak. De studies vonden plaats in de Verenigde Staten (9 studies), het Verenigd Koninkrijk (7 studies), Denemarken (4 studies), Finland, Italië, Polen en Japan (elk één studie). Een aantal van deze studies is opgenomen in een meta-analyse [10]. Geen van de studies toonde een verhoogd risico op autisme en andere ontwikkelingsstoornissen, noch na vaccinaties met TCV ten opzichte van non-TCV, noch na vaccinatie (ongeacht wel of niet kwikbevattend) ten opzichte van ongevaccineerden.

### Voor de praktijk

1. Vaccins die in de Nederlandse en Belgische vaccinatieprogramma's worden gebruikt, bevatten geen kwik of thiomersal.
2. Er zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid van vaccins met het kwikzout thiomersal als conserveermiddel.
3. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op autisme en andere gedragsstoornissen door vaccinaties.

### Literatuur

1. Baker JP. Mercury, vaccines, and autism. One controversy, three histories. *Am J Pub Health*. 2008;98:244-53.
2. AAP-USPHS statement. Joint statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS). *Pediatrics* 1999;104:568.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-41. Retraction of



an interpretation (partial retraction) in: Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):750, and full retraction in: *Lancet* 2010;6;375(9713):445

- Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. Review article. *N Engl J Med*. 2003;349:1731–7.
- Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360:1737–41.
- Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, et al. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1015–21.
- Barregard L, Rekić D, Horvat M, et al. Toxicokinetics of mercury after long-term repeated exposure to thimerosal-containing vaccine. *Toxicol Sci*. 2011;120:499–506.
- Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008;121:e208–14.
- Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *J Pediatr*. 2009;155(4):495–9.
- Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3623–9.

## Hulpstoffen

Hulpstoffen zijn nodig om tijdens het kweken veel en zuiver antigeen te maken. Ook worden hulpstoffen na de kweek toegevoegd om de immuunrespons te versterken, het vaccinivirus te inactiveren of dit virus ontgift te houden. Daarnaast worden hulpstoffen gebruikt ter conservering, oplosbaarheid en houdbaarheid van het vaccin.

### Adjuvantia

Adjuvantia zijn hulpstoffen die werken door het opwekken van weefselirritatie op de injectieplaats. Dit leidt tot een ontstekingsreactie met lokale productie van cytokinen die de immuunreactie extra stimuleren [10, 11]. Adjuvantia gebruikt men alleen bij dode vaccins. Adjuvantia zorgen ervoor dat er kleinere hoeveelheden antigeen nodig zijn, ze versterken de immuunreactie en maken dat deze langer aanhoudt.

Bij versterking van de immuunreactie op microbiële antigenen, is in theorie de kans groter dat er ook meer antilichamen worden gevormd die een kruisre-

actie kunnen veroorzaken met lichaamseigen antigenen, of dat de immuunrespons in een richting wordt gestuurd die auto-immuunreacties bevordert. Regelmatig verschijnen publicaties van een drietal auteurs (Tomljenovic, Shaw, Shoenfeld) over een zogenaamd ASIA-syndroom, het Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Hun bewijsvoering voor het bestaan ervan en de case-definities zijn niet valide [12, 13]. Onlangs heeft het tijdschrift *Vaccine* daarom besloten een van hun publicaties te schrappen [14]. In een recente bijeenkomst van wetenschappers is geconcludeerd dat er bij gebruik van adjuvantia geen aanwijzingen zijn voor een verhoogde kans op auto-immuunziekten [15].

De meest gebruikte adjuvantia zijn aluminiumzouten (hydroxide en/of fosfaat, kortweg aangeduid als alum). Nieuwere adjuvantia zijn monofosforyl lipide A (MPL) (apart of in combinatie met alum in AS04) en squaleen (apart in MF59, of in combinatie met tocopherol (= vitamine E) in AS03) [11]. Op squaleen wordt in dit artikel niet nader ingegaan.

**Alum** wordt sinds ongeveer 1925 als adjuvans gebruikt. Het zout veroorzaakt ontsteking op de injectieplaats, vaak samengaand met koorts. Dit zijn de meest gemelde bijwerkingen [10, 16]. Deze ontstekingsreacties duren meestal enkele dagen, maar kunnen in een enkel geval enkele maanden duren [10]. Alum wordt snel uitgescheiden. De veilige grenswaarde is 1 mg per kilo lichaamsgewicht per dag bij gebruik over langere tijd. Bij meerdere vaccinaties over een periode van een paar maanden (zoals bij zuigelingen) wordt deze grenswaarde niet bereikt, en is er geen toxiciteit of stapeling. Er bestaat geen risico op metaalvergiftiging door alum in vaccins [17–19].

**MPL** is een lipopolysaccharide (ofwel endotoxine), afkomstig uit Gram-negatieve bacteriën [11]. Het is een sterk adjuvans dat, net als alum, ontstekingsreacties op de injectieplaats kan geven, soms ook met koorts. MPL wordt snel afgebroken.

**AS04-adjuvans** wordt toegepast in het HPV-vaccin Cervarix en is een combinatie van alum en MPL.

### Inactiveringsmiddelen

Inactiveringsmiddelen maken bacteriële toxinen onschadelijk, of zorgen dat virussen zich niet meer kunnen vermenigvuldigen zoals in dode vaccins met volledig polio-, rabiës- of hepatitis A virus. Levende vaccins bevatten geen inactiveringsmiddelen. Formaldehyde wordt het meest gebruikt voor inactivering van virussen en ontgiftiging van toxinen. Verder worden glutaaraldehyde en betapropiolacton gebruikt. Hier gaan we alleen dieper in op formaldehyde.

**Formaldehyde** is de werkzame stof in veel middelen voor desinfectie of conservering. Het is carcinogeen

voor personen die langdurig via de luchtwegen worden blootgesteld aan grote hoeveelheden ervan [24]. Voor vaccins geldt dit niet, omdat er dan zeer lage concentraties formaldehyde worden ingespoten, ver onder de normwaarde van 0,1 mg per dosis, ook bij het toedienen van meerdere vaccins tegelijk. In 1955 was er een grote ramp met het toen recent ontwikkelde geïnactiveerde poliovirusvaccin, het 'Cutter Incident' [20]. De virusinactivering was onvoldoende, waardoor levend poliovirus werd ingespoten. Ruim 200 Amerikaanse kinderen kregen kinderverlamming. Sindsdien wordt een grotere hoeveelheid formaldehyde gebruikt om te garanderen dat het poliovirus gedood is. De Europese Pharmacopee stelt een maximum van 0,2 g/l in een eindproduct [5]. Overigens maakt het menselijk lichaam zelf ook formaldehyde, in grotere hoeveelheden dan in een dosis vaccin [21]. Het lichaam van een pasgeborene bevat al 50–70 maal de hoeveelheid formaldehyde van een vaccin [22]. Ook vlees, vis, groente, fruit en melkproducten bevatten formaldehyde; de gemiddelde inname hiervan is ruim 5 mg/kg [23]. Formaldehyde wordt snel afgebroken en heeft geen cumulerend effect. Allergische reacties op formaldehyde in vaccins zijn zeer zeldzaam.

#### *Oplosbaarheidverbeterende stoffen, emulgatoren en stabilisatoren*

Deze stoffen zorgen ervoor dat antigenen niet uiteenvallen en optimaal aan het immuunsysteem gepresenteerd worden. Voor betere oplosbaarheid worden emulgatoren zoals polysorbaten (Tween®) gebruikt. Voor stabilisering en houdbaarheid (bijvoorbeeld van BMR-vaccin in gedroogde vorm) worden gelatine, sucrose, sorbitol en glutamaat gebruikt.

**Sucrose** ofwel sacharose, ofwel gewone tafelsuiker, is een disaccharide bestaande uit een glucose- en een fructosemolecuul.

**Sorbitol** is een suikervervanger die is bereid uit glucose. Het is een natuurlijke suikeralcohol, die voorkomt in allerlei soorten fruit, zoals appels, peren, pruimen en kersen. Oraal sorbitol wordt in de darmen verwerkt als fructose. BMR-vaccin bevat sorbitol. Patiënten met de zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen volgens de fabrikant het BMR-vaccin niet te krijgen.

**Glutamaat (mono-sodium-glutamate, MSG)** is het natriumzout van glutaminezuur, een veel voorkomend aminozuur. MSG heeft een hartige smaak en wordt als smaakversterker gebruikt (ve-tsin). Het is onzeker of er gezondheidseffecten zijn bij orale inname (in grammen per dag). MSG wordt in vaccins in veel lagere hoeveelheden ingespoten en risico's zijn verwaarloosbaar.

**Natriumboraat** zorgt er bij de productie van hepatitis B- en HPV-vaccins voor dat de virale eiwitten samenvouwen tot *virus-like particles* met de antigenen goed zichtbaar voor het immuunsysteem. De eindproducten bevatten onschadelijke resthoeveelheden boraat. Omdat men boraat ook bij de bestrijding van slakken en ratten gebruikt, raken sommigen hierdoor, ten onrechte, ongerust. In vaccins gebruikt men duizendmaal lagere concentraties.

**Albumine** wordt gebruikt om te voorkomen dat antigenen hechten aan het glas of plastic van de flacon of injectiespuit. Albumine kan afkomstig zijn uit runderserum (*bovine serum albumine*, BSA) of serum van menselijke bloeddonoren (humaan serum albumine, HSA). Sinds kort zijn er vaccins met recombinant humaan albumine (rHA). Allergische reacties op albumine zijn zeer zeldzaam.

**Gelatine** komt uit beendermeel van koeien of varkens, en wordt met name in BMR-vaccins gebruikt. In theorie kan gelatine allergenen bevatten en leiden tot anafylactische reacties bij hiervoor gesensibiliseerde personen. Dit is incidenteel voorgevallen, onder meer in Brazilië. Voor het in dat land gebruikte BMR-vaccin wordt inmiddels een andere gelatine gebruikt, waarna het probleem zich niet meer heeft voorgedaan [25]. Bij BMR-vaccins die wij in Nederland en België gebruiken, komt anafylaxie zeer zelden voor.

#### *Conserveermiddelen*

Conserveermiddelen worden door autoriteiten (World Health Organization (WHO), EMA en FDA) voorgeschreven voor multidosesvaccins om groei van schimmels en bacteriën te verhinderen. Voor monodoseringen is dit niet nodig. Conserveringsmiddelen zijn formaldehyde (zie inactiveringsmiddelen), thiomersal, fenoxxyethanol en neomycine.

**Thiomersal** is een kwikverbinding, wat bij sommigen bezorgdheid oproept. Echter, geen van de vaccins die in de Nederlandse of Belgische vaccinatieprogramma's worden gebruikt, bevat thiomersal. Er is bovendien geen bewijs dat het gebruik van thiomersal in vaccins leidt tot toxiciteit, neurologische ontwikkelingsstoornissen of autisme (zie box 2).

**Fenoxxyethanol** (ook genaamd: 2-fenoxxyethanol,  $\beta$ -fenoxxyethanol, fenylglycol, ethyleenglycolmonofenylether of 1-hydroxy-2-fenoxxyethaan) wordt na inspuiting snel afgebroken. Aangezien fenoxxyethanol ook wordt gebruikt als antivries, maken sommigen zich hierover ongerust. Deze ongerustheid is onterecht, want de hoeveelheid in vaccins is minstens duizendmaal lager dan die in antivries.

### Zouten, buffers en water

Antigenen van vloeibare vaccins blijven stabiel in bufferoplossingen van zouten, suikers en eiwitten bij de ideale zuurgraad, zowel bij langdurig bewaren als bij klaarmaken voor toediening. Vaccins zijn minimaal één jaar houdbaar, maar meestal langer. Bij gevriesdroogde vaccins zijn hulpstoffen nodig om vries- en ontdooischade te voorkomen en ervoor te zorgen dat vaccins na ontdooien weer goed oplossen. Voor de zouten en buffers gebruikt men onder andere: natriumchloride, kaliumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoffosfaat, waterstofchloride en water voor injectie. Dit zijn allemaal stoffen die het lichaam zelf ook maakt, zoals waterstofchloride (ofwel zoutzuur) in de maag. Ze veroorzaken geen bijwerkingen.

### Reststoffen en contaminanten

Reststoffen of residuen zijn afkomstig uit eerdere productiestadia van vaccinbestanddelen, zoals de kweek van bacteriën of virussen, die nodig zijn voor de antigenen.

#### Celresten

Virussen kweekt men in levende cellen, zoals kippeneieren, long- of niercellen, kippenembryofibroblasten (KEF-cellen), en cellen afkomstig uit cellijnen. Vroeger gebruikte men 'primaire cellen', die men direct uit het orgaan isoleerde en in kweek bracht (zoals niercellen van gedode apen of honden). Tegenwoordig gebruikt men meer cellijnen. Dit zijn cellen die zich continu spontaan vermeerderen en die zeer geschikt zijn om vaccinvirus in te kweken. Veelgebruikte cellijnen zijn MRC5 (afkomstig uit humaan foetaal longweefsel), Vero (continu delende apenniercellen) en Wistar-38 (humane diploïde longfibroblasten). Op levensbeschouwelijke gronden heeft men soms bezwaar tegen het gebruik van cellijnen die een dierlijke of menselijke oorsprong hebben [26]. De voordelen van cellijnen zijn groot: er zijn geen primaire cellen meer nodig, het is niet meer nodig om proefdieren te doden, ze zijn goed te bewaren in grote aantallen porties, er is een constante bron beschikbaar waarvan de eigenschappen bekend zijn, waardoor de productie beter en voorspelbaarder is en ze zijn snel en langdurig beschikbaar. Na de viruskweek worden cellen vernietigd en wordt er vrij virus geoogst.

Bij recombinant vaccins (hepatitis B, HPV) gebruikt men cellen op een andere manier. Viraal DNA, dat codeert voor het gewenste eiwitantigeen, wordt ingebouwd in het DNA van gistcellen of insectencellen, die dan die eiwitten gaan produceren.

De virus- of eiwitzuivering bestaat uit scheiden, uitspoelen en verdunnen van residuen of potentiële contaminanten. Eindproducten bevatten geen intacte cellen meer, maar mogelijk restdelen hiervan. Celres-

ten kunnen in zeer lage concentraties aanwezig zijn en sporadisch allergische reacties geven.

#### Antibiotica

Antibiotica zoals neomycine, streptomycine en polymyxine gebruikt men soms tijdens de kweken om bacteriële contaminatie te voorkomen. Penicillinen worden hiervoor niet gebruikt. Antibiotica worden na kweek verdund en uitgewassen, zodat het eindproduct minimale concentraties bevat. Alleen aan sommige BMR-vaccins wordt neomycine actief als conserveermiddel toegevoegd. Overgevoeligheid voor neomycine is bij kinderen zeer zeldzaam. Bij volwassenen komt deze overgevoeligheid wel voor na sensibilisering door eerder gebruik van bijvoorbeeld oog- of oordruppels/-zalven en uit zich dan als een vertraagd type overgevoeligheidsreactie (type IV-allergie). Het wordt zelden gemeld.

#### Eiwitten

**Kippenei-eiwit** Bij sommige influenzavaccins, en gele koorts vaccin, kweekt men het virus op kippeneieren. Deze vaccins hebben lage resthoeveelheden ovalbumine. Bij allergie voor kippenei-eiwit bestaat formeel een contra-indicatie. Bij BMR-vaccins geldt deze niet omdat mazelen- en bofvirus niet op eieren worden gekweekt maar op KEF-cellen (en rubellavirus op Wistar-38 cellen).

**Rundereiwit** Zie albumine.

#### Contaminanten

Cellen, hulpstoffen en zaaimateriaal voor de kweken van bacteriën en virussen kunnen in theorie besmet zijn met micro-organismen, bijvoorbeeld virussen. Bij levende virusvaccins is er geen inactivering, ook niet van een mogelijke contaminant. Voorbeelden van contaminatie zijn gelukkig incidenteel en zonder aanwijzingen voor schadelijkheid. Het Simian Virus-40 (SV40) is een apenvirus dat vroeger is aangetoond als contaminant van oraal levend poliovirusvaccin dat op niercellen van wilde apen werd gekweekt. SV40 is ooit verdacht van oncogene activiteit, maar de relatie tussen SV40 en kanker en mogelijke SV40 contaminatie van vaccins en kanker is nooit aangetoond [27]. Onlangs werden DNA-resten van Porcine Circo Virus (PCV) gevonden in levend oraal rotavirusvaccin (in Nederland niet gebruikt) [28]. PCV veroorzaakt infecties bij varkens, maar is voor de mens onschadelijk. Na de rotaviruskweek lost men celresten op met varkenstrypsine, waardoor het virus beter geoogst kan worden. Trypsine van één bepaalde leverancier bleek de bron van PCV. Na gebruik van trypsine van een andere fabrikant werd PCV niet meer gevonden. De EMA concludeerde dat de aanwezigheid van dit viraal DNA

in levend verzwakte vaccins geen gezondheidsrisico gaf [29].

## Conclusie

Dit artikel beschrijft de samenstelling van vaccins en legt uit waarom bepaalde bestanddelen bij de productie van vaccins worden gebruikt. Slechts op een paar stoffen werd dieper ingegaan.

Van de hulpstoffen geven adjuvantia vaak bijwerkingen: ontstekingsreacties op de injectieplaats die soms samengaan met koorts en onwelbevinden (reactogeniciteit). Zelden duren zulke klachten langer dan een paar dagen. Het is in de praktijk ondoenlijk om zorgen over vermeende schadelijkheid van iedere mogelijke component te weerleggen. Uiteraard heeft iedere chemische stof een risico en kan deze gevaarlijk zijn als de dosis hoog genoeg is. Dit geldt zelfs voor water. Stoffen die in een kleine hoeveelheid in vaccins zitten, worden soms in hogere concentraties ook gebruikt voor andere doeleinden. Chemische namen en gebruiksdoelen bij hoge concentraties roepen bij sommigen bezorgdheid op: zulke stoffen 'voelen niet goed', 'zijn onnatuurlijk' en 'wil je je kindje niet geven'. Geen van deze verdenkingen heeft een redelijke grond. Bij de in vaccins gebruikte hoeveelheden zijn ten aanzien van de hulpstoffen, afgezien van een incidentele allergie voor bepaalde componenten, geen aanwijzingen voor toxiciteit of andere gezondheidschade.

## Voor de praktijk

1. Vaccins en hun componenten zijn veilig.
2. Sommige componenten kunnen voorbijgaande bijwerkingen geven.

## Literatuur

1. Finn TM, Egan W. Vaccine additives and manufacturing residuals in the United States: licensed vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (redactie). *Vaccines*, 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
2. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. 2003;112:1394–401.
3. Eldred BE, Dean AJ, McGuire TM, Nash AL. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. *MedJAust*. 2006;184:170–5.
4. Leask J, Chapman S, Robbins SCC. 'All manners of ills': the features of serious diseases attributed to vaccination. *Vaccine*. 2010;28:3066–70.
5. European Pharmacopoeia 5.1. *Vaccines for human use*. 04/2005:0153; pp 2835–7. Beschikbaar via [http://library.njucm.edu.cn/yaodian/ep/EP501E/06\\_general\\_monographs/vaccines\\_for\\_human\\_use/0153e.pdf](http://library.njucm.edu.cn/yaodian/ep/EP501E/06_general_monographs/vaccines_for_human_use/0153e.pdf). Geraadpleegd: 9 maart 2016.
6. Hulsey E, Bland T. Immune overload: parental attitudes toward combination and single antigen vaccines. *Vaccine*. 2015;33:2546–50.
7. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124–9.
8. Rümke HC. Immuniteit en vaccinatie. Theorie en uitvoeringspraktijk. In: Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K (redactie). *Handboek vaccinaties*. Deel A. Assen: Van Gorcum; 2011. pag. 51–62.
9. Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*. 2003;362:1659–66.
10. Rümke HC. Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit. *Tijdschr Jeugdgezondheidszorg*. 2016;48:50–6.
11. Kersten G, Ley P van der. Nieuwe adjuvantia in vaccins. Veiligheid en werkzaamheid vanuit historisch perspectief. *Infect Bull*. 2010;21:50–6.
12. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem*. 2011;18:2630–7.
13. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(4):309–16.
14. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, Shaw CA, Chapman J, Blank M, Shoenfeld Y. WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Vaccine*. 2016; doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.067.
15. Laan JW van der, Gould S, Tanir JY. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. Conference report. *Vaccine*. 2015;33:1507–14.
16. Rümke HC, Kant AC. RVP vaccinaties: meldingen van bijwerkingen. *Tijdschr Jeugdgezondheidszorg*. 2014;46(4):75–80.
17. Glanz JM, Newcomer SR, Daley ME, et al. Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children. *Vaccine*. 2015;33:6736–44.
18. Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002;20:S13–S17.
19. Movsas TZ, Paneth N, Rumberiha W, et al. Effect of routine vaccination on aluminum and essential element levels in preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2013;167:870–2.
20. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. Part I: Background; Part II: Relationship of poliomyelitis with the Cutter vaccine; Part III: Comparison of the clinical characteristics of vaccinated and contact cases occurring after use of high rate lots of Cutter vaccine. *Amer J Hyg*. 1962;78:16–81.
21. RIVM. Formaldehyde in relatie tot het RIVM-biocidenrapport [ref24] en het Rijksvaccinatieprogramma. Begeleidend bericht 12 oktober 2015. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Beschikbaar via: [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Nieuwsberichten/2015/Formaldehyde\\_in\\_relatie\\_tot\\_het\\_RIVM\\_biocidenrapport\\_en\\_het\\_Rijksvaccinatieprogramma](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2015/Formaldehyde_in_relatie_tot_het_RIVM_biocidenrapport_en_het_Rijksvaccinatieprogramma). Geraadpleegd: 9 maart 2016.
22. FDA (Food and Drug Administration, Verenigde Staten). FDA study reinforces no safety concerns from residual formaldehyde in some infant vaccines 2015. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/ucm349473.htm> (Gecreëerd: 22 Jan 2015). Geraadpleegd op: 20 Apr 2016.



23. European Food Safety Authority EFSA. Endogenous formaldehyde turnover in humans compared with exogenous contribution from food sources 2014. [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3550.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3550.pdf). Geraadpleegd op: 20 Apr 2016.
  24. Wezenbeek JM, Jansen MPM, Scheepmaker JWA. Eerste inventarisatie alternatieven voor biociden met formaldehyde of formaldehyde releasers. RIVM rapport 2015-0069. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2015.
  25. Freitas DRC, Moura E, Araújo G, et al. Investigation of an outbreak of hypersensitivity-type reactions during the 2004 national measles-mumps-rubella vaccination campaign in Brazil. *Vaccine*. 2013;31:950–4.
  26. Grabenstein JD. What the world's religions teach, applied to vaccines and immune globulins. *Vaccine*. 2013;31:2011–23.
  27. Butel JS. Simian virus 40, polio virus vaccines, and human cancer: research progress versus media and public interests. *Bull WHO*. 2000;78:195–8.
  28. Victoria JG, Wang C, Jones MS, et al. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: minority variants and an adventitious virus. *J Virol*. 2010;84:6033–40.
  29. EMA. European Medicines Agency confirms that presence of unexpected viral DNA in live attenuated vaccines does not raise public health concerns. EMA Press release EMA/732522/2010, 18 November 2010.
- H.C. Rümke**, arts-beoordelaar vaccinbijwerkingen, tot september 2016 werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch, Nederland