

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Roma, Settembre 2000

## Uso dei vaccini per l'infanzia che contengono tiomersale

### Introduzione

Le vaccinazioni sono sicuramente lo strumento più potente che la medicina ha a disposizione per evitare migliaia di casi di malattia nella popolazione. La pratica estesa dell'immunizzazione ha permesso di conseguire traguardi quali l'eradicazione del vaiolo e permetterà a breve termine quello dell'eradicazione della poliomielite. Dato che i vaccini rappresentano uno strumento di prevenzione primaria, vengono somministrati ai bambini prima che questi possano contrarre alcune malattie e la somministrazione di vaccini ad una popolazione essenzialmente sana pone come punto primario la garanzia della loro sicurezza d'uso. Fermo restando che i vaccini attualmente a disposizione sono sicuri ed efficaci, e che è necessario mantenere un elevato livello di fiducia nella pratica vaccinale, qualunque ipotesi di rischio derivante dalla somministrazione dei vaccini per la salute di chi li riceve deve essere attentamente vagliata. I rischi derivanti dalla somministrazione dei vaccini devono inoltre essere costantemente commisurati ai benefici che da essi derivano. Le strategie vaccinali correnti o possibili modifiche di esse devono essere quindi sempre decise alla luce di questo bilancio, tenendo presente che i rischi derivanti da una mancata vaccinazione possono essere assai maggiori di quelli solo ipotizzati che suggeriscono nuovi effetti collaterali determinati dai vaccini stessi.

Recentemente si è rivolta l'attenzione alla potenziale tossicità per il sistema nervoso della somministrazione di tiomersale, un composto del mercurio presente in alcuni vaccini con funzione di conservante.

In questa nota si vuole affrontare il problema dell'ipotetico rischio derivante dalla somministrazione di vaccini che contengono tiomersale con un approccio vasto che include competenze cliniche, microbiologiche, tossicologiche, immunologiche e farmacologiche.

### Struttura e proprietà del tiomersale

Il tiomersale è un composto organico del mercurio con un peso molecolare (PM) di 405, del quale il 50% è determinato dal mercurio (PM 200,6) (Fig.1). Il composto è detto anche sodio etil-mercurio-tiosalicilato, mercurio tiolato di sodio, mertiolato.

Il tiomersale è un conservante la cui attività antimicrobica (antibatterica e antifungina) è legata all'etilmercurio, che insieme all'acido salicilico, si forma sia per idrolisi spontanea che enzimatica del tiomersale. L'etilmercurio, come anche altri alchil mercuriali ha un'elevata affinità per i gruppi sulfidrilici degli aminoacidi e di conseguenza si lega a proteine e polipeptidi.

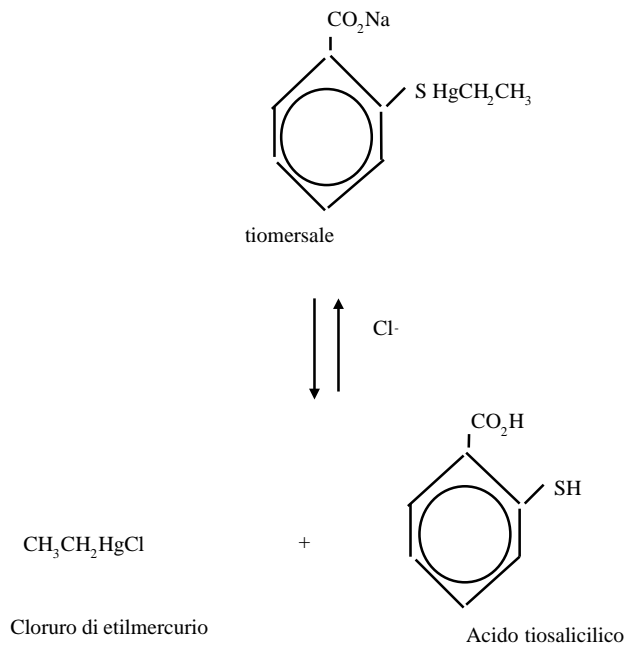


Fig. 1 Struttura del tiomersale e forme di dissociazione

Il residuo tiosalicilico conferisce al tiomersale una certa lipofilicità per cui il composto penetra all'interno delle cellule. Nell'organismo umano il tiomersale viene convertito principalmente in etilmercurio, secondo lo schema della Fig 1, per cui è la tossicità di quest'ultimo composto che va presa in considerazione.

La quantità di tiomersale normalmente presente nei vaccini comunque non supera mai i 50 µg/dose. Quindi per i vaccini che contengono questa quantità di tiomersale, il contenuto di etilmercurio può essere pari a 32.5 µg/dose (o 25 µg/dose di Hg), nell'ipotesi che avvenga un'idrolisi completa del tiomersale.

### Tiomersale e vaccini

Il mertiolato o altri conservanti possono essere presenti nei **vaccini inattivati** in quanto aggiunti come conservanti durante la fase di formulazione del bulk finale del vaccino o come residui della fase di produzione (per esempio viene aggiunto come agente inattivante o per evitare la crescita di contaminati batterici accidentali). I conservanti non sono presenti nei vaccini a componenti vitali.

L'uso dei conservanti durante la produzione o nel vaccino è autorizzata dagli Official Medicine Control Laboratories (OMCL) e dalla Farmacopea Europea perché il prodotto deve essere sterile. Tale proprietà viene ottenuta producendo il vaccino secondo le buone norme di fabbricazione e garantita dall'uso di conservanti. Infatti non sempre, durante la fase di produzione, la sterilità può essere conseguita con metodi fisici, quali filtrazione o trattamento al calore, per cui vengono utilizzati i conservanti. Questo è particolarmente importante nelle confezioni multidose di vaccino, il cui consumo, a seconda del numero dei vaccinati, può protrarsi per una intera seduta vaccinale (alcune ore), periodo nel quale la confezione, molto spesso, viene tenuta a temperatura ambiente e non in frigorifero. Meno rilevante è la presenza del conservante nel vaccino confezionato in singola dose, che viene iniettato tutto immediatamente.

Dato il rischio di sensibilizzazione al tiomersale e l'ipotetico rischio di tossicità per il sistema nervoso centrale nel caso di somministrazioni multiple e ravvicinate di diverse dosi di vaccini (effetto cumulativo), l'indicazione di OMS, EMEA, Farmacopea Europea, FDA e delle autorità di controllo nazionali è stata quella di invitare i produttori a sostituire il tiomersale, o eliminare completamente il conservante dai vaccini confezionati in dose singola (1). Tale sostituzione non è però agevole dal momento che quasi tutti gli altri prodotti sono meno attivi del tiomersale. I vaccini in dose multipla devono comunque contenere un conservante, per garantire che il prodotto resti sterile durante tutto il periodo d'uso.

### Considerazioni sulla valutazione del rischio di effetti neurotossici del tiomersale

Il tiomersale si idrolizza spontaneamente per via enzimatica a etilmercurio, che ha un comportamento tossicologico simile a quello del metilmercurio, per il quale sono noti da tempo e sono a disposizione numerosi dati sugli effetti neurotossici, correlati a livelli di assunzione individuati, ottenuti da studi di assunzioni con la dieta o da casi di avvelenamento. Non essendo noti casi di neurotossicità da tiomersale, la valutazione del rischio viene necessariamente effettuata basandosi su dati dell'etilmercurio (scarsi) e del metilmercurio (numerosi), considerando la più realistica estrapolazione possibile.

Dall'esame dei documenti esaminati, quindi, le conoscenze che permettono di attribuire al tiomersale un potenziale effetto neurotossico, sono principalmente quelle sul metilmercurio.

Dal 1990 l'OMS ha individuato nei bambini fino a due anni e nelle donne in gravidanza i gruppi a maggiore rischio, per le note caratteristiche metaboliche e di accumulo del metilmercurio e la maggiore sensibilità del tessuto nervoso del feto e del neonato rispetto quello dell'adulto.

### Tossicità del tiomersale

Dati ottenuti in sperimentazioni controllate in animali da laboratorio indicano che la DL 50 è attorno ai 100 mg/kg, ma dato che il problema in discussione non riguarda la tossicità acuta, ma quella che deriva da somministrazioni ripetute, dopo un trattamento protratto per 4 settimane nel ratto, la massima dose tollerata (MDT) è circa 5 mg/kg.

Nell'uomo intercorrono da 2 a 3 settimane, in alcuni casi dei mesi, per osservare l'insorgenza di sintomi associati ad effetti neurotossici.

### Relazione esposizione effetto

La fonte principale di mercurio assunto dall'individuo è costituita dalla dieta. Tutti gli studi di tossicità, infatti, si basano su dati derivanti da popolazioni che sono state esposte ad elevate dosi di questo elemento con gli alimenti (soprattutto prodotti ittici).

Si può considerare come ragionevole indicatore della quantità circolante di mercurio la quantità di questo elemento nei capelli. Quando la donna in gravidanza assuma quantità notevoli di mercurio attraverso la dieta possono essere osservati ritardo psicomotorio, convulsioni e anomalie delle risposte riflesse nel bambino. Da studi effettuati in Giappone ed in Canada è stato considerato **critico un livello di mercurio di 10-20 mg/g di capelli nella madre**.

Al momento non esistono raccomandazioni riguardanti limiti di assunzioni di etilmercurio con la dieta, mentre quelle per il metilmercurio, formulate dalle diverse agenzie, sono di seguito riportate :

*OMS e JEFCA (Joint Experts Committee on Food Additives):* il livello permessibile di assunzione settimanale è 200 µg, pari a 28 µg die, corrispondente a 0,48 µg/Kg/die per un adulto di 60 kg. L'OMS suggerisce una riduzione di un fattore 5 per determinare un limite per le donne gravide (derivato dal valore critico per l'insorgere di effetti neurotossici che è 5 volte inferiore a quello associato alla comparsa di paralisi nell'adulto), quindi calcolando in 0,09 µg/Kg/die (considerando un adulto del peso di 60 kg), l'assunzione giornaliera che in donne gravide è priva di effetti sul feto.

Esiste una sensibilità del SNC all'esposizione in utero a metilmercurio, e la maturazione del SNC continua nei primi anni di vita; anche il bambino piccolo deve perciò essere considerato più sensibile dell'adulto. E' stato ritenuto valido utilizzare lo stesso limite di 0,09 µg/kg/die per bambini sotto l'anno di età, equiparandoli al feto. Per un bambino di 3,5 Kg alla nascita, che arrivi a 10 Kg ad un anno di età, si avrebbe un limite per l'assunzione teorica iniziale di 0,31 µg /die fino ad arrivare a 0,9 µg/die, **pari ad una assunzione totale annuale stimata di circa 200-230 mg.**

L'assunzione reale di mercurio nella dieta dei neonati non è facile da stimare. Se si considera un'assunzione 10 volte inferiore quella dell'adulto, (2,3 µg assorbiti al giorno) nel bambino avremmo circa 80-100 µg per anno, perciò l'assunzione annuale di mercurio **non dipendente** dalla dieta, durante il primo anno di vita, non dovrà superare 120-130 µg anno, nel rispetto del limite teorico "permesso" su calcolato. Entro tale valore dovrebbero rientrare, quindi, i quantitativi di tiomersale assunti con i vaccini nel primo anno di vita.

Per i derivati del mercurio, come per altri elementi chimici, l'eventuale tossicità deve quindi essere riferita a parametri come il peso o la superficie corporea. Appare evidente, di conseguenza, come specialmente nel bambino, e soprattutto nei primi mesi di vita, questo aspetto assuma un valore centrale nel giudizio di ipotetica tossicità dei composti del mercurio somministrati con le vaccinazioni.

#### Raccomandazioni, pareri ed indicazioni di Istituzioni di Controllo

Durante il mese di luglio 1999, l'Accademia Americana di Pediatria ha pubblicato alcune raccomandazioni concernenti l'uso di vaccini contenenti tiomersale (2).

La discussione contenuta nell'articolo concerne la possibilità teorica che, a causa del mercurio presente nella molecola del tiomersale, con la somministrazione di vaccini che contengono questo composto nel neonato si possano raggiungere dosi di mercurio per kilogrammo di peso potenzialmente tossiche per il sistema nervoso.

Nella pubblicazione citata viene chiaramente espresso il parere che non esistono dati o evidenze di alcun danno causato dall'esposizione a composti del mercurio derivata dall'assunzione di vaccini con il calendario vaccinale di routine e che i vaccinati non debbono essere indagati con esami di laboratorio per determinare l'esposizione al mercurio. Si sottolinea inoltre che il rischio di non essere vaccinati è assai maggiore di quello, del tutto teorico, di una tossicità neurologica dovuta ad accumulo di composti del mercurio nei primi 6 mesi di vita.

Dato che però, visto il calendario vaccinale in uso negli USA, si può approfittare della flessibilità dell'epoca di somministrazione del vaccino contro l'epatite B, viene consigliato di ritardare la vaccinazione nei bimbi nati da madre HbsAg negative fino a 2-6 mesi di vita

quando il peso dei bambini è considerevolmente aumentato. Per i prematuri che guadagnano peso più lentamente, si suggerisce di attendere che essi raggiungano un peso di almeno 2.5 Kg.

Per i bambini nati da madre HbsAg positiva invece, dato il rischio di contrarre la malattia, la vaccinazione non viene ritardata e viene effettuata alla nascita.

In una precisazione successiva nel mese di settembre 1999 (3), inoltre, un altro articolo segnala la disponibilità di vaccini contro l'epatite B senza tiomersale e suggerisce le seguenti procedure:

- **neonati:** preferire vaccini senza tiomersale, ma vaccinare anche con prodotti contenenti questo additivo in caso di mancanza di disponibilità dei primi quando si tratta di bambini nati da madre HbsAg positiva;
- **bimbi < 6 mesi:** preferire vaccini senza tiomersale, ma vaccinare anche con prodotti contenenti questo additivo se i primi non sono disponibili;
- **bimbi >= 6 mesi, adolescenti e adulti:** i vaccini contenenti tiomersale possono continuare ad essere usati in questa categoria.

Un'ulteriore raccomandazione è stata pubblicata nel mese di novembre 1999 (4) nella quale vengono presi in esame i singoli tipi di vaccino alla luce della disponibilità di nuovi prodotti non contenenti questo additivo. In particolare:

- negli USA sono disponibili vaccini senza tiomersale contro epatite B, DTaP e Hib. I prodotti che contengono tiomersale possono continuare ad essere usati a partire dai 2 mesi di vita. Per l'epatite B valgono le raccomandazioni pubblicate precedentemente;
- Nessun vaccino contro l'influenza è senza tiomersale. Nessuna variazione della strategia vaccinale viene raccomandata.

Successivamente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha a sua volta espresso un parere circa l'uso dei vaccini che contengono tiomersale (5). In questo documento, l'OMS ribadisce l'importanza di continuare ad utilizzare vaccini contenenti tiomersale, dato che oltre alcune reazioni cutanee minori da sensibilizzazione, nessun altro evento avverso associabile alle vaccinazioni è stato finora dimostrato dagli anni 30, epoca di introduzione nell'uso di questa sostanza nei vaccini. Nel documento, inoltre, viene sottolineato come la raccomandazione dell'Accademia Americana di Pediatria non è applicabile nei paesi in via di sviluppo dove lo screening delle gravide non è fattibile per motivi di costo. Nel successivo commento di questo articolo si sottolinea come non sia possibile costruire una curva dose-risposta per gli effetti attribuibili al tiomersale alle dosi contenute nei vaccini. Il range dei livelli di sicurezza varia da 0.7 µg/Kg/settimana (EPA) a 3.3 µg/Kg/settimana (OMS) con un margine di sicurezza di oltre 10 volte in difetto.

L'OMS conclude che, anche ponendosi nelle peggiori condizioni ipotizzabili, a seconda delle diverse schedule vaccinali, il rischio di escludere i prodotti contenenti tiomersale dagli schemi di immunizzazione esporrebbe ad un rischio assai maggiore di quello ipotetico rappresentato dalla somministrazione di prodotti con tiomersale.

Tuttavia, a ragione del possibile effetto di accumulo derivante da somministrazioni multiple e ravvicinate di diverse dosi di vaccini l'indicazione di OMS, EMEA, Farmacopea Europea, FDA e delle autorità di controllo nazionali è stata quella di invitare i produttori a sostituire il tiomersale, o eliminare completamente il conservante dai vaccini confezionati in dose singola (1).

## Scenari italiani

In Italia sono disponibili vaccini che possono ricadere in tre categorie generali:

- vaccini che non contengono tiomersale;
- vaccini che contengono tiomersale alla dose massima di 50 µg corrispondente a 32.5 µg di etilmercurio e 25 µg di mercurio;
- vaccini che contengono tiomersale alla dose massima di 25 µg corrispondente a 16.25 µg di etilmercurio e 12.5 µg di mercurio (vaccini contro l'epatite B dose pediatrica).

E' possibile, in particolare per il bambino nato da madre HbsAg- che non deve effettuare una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita, somministrare nel primo anno di vita vaccini combinati che non contengono tiomersale. A breve saranno disponibili anche in Italia vaccini contro l'epatite B che non contengono tiomersale.

Inoltre bisogna notare che il calendario vaccinale in uso negli Stati Uniti differisce da quello italiano ed include un numero di dosi di vaccino superiore a quello previsto nel calendario italiano. Inoltre negli Stati Uniti non sono ancora in commercio vaccini combinati DTaP-IPV-Hib. Di conseguenza, le problematiche sollevate dall'American Academy of Pediatrics vanno valutate alla luce della realtà degli USA.

## Conclusioni

Esaminando i risultati descritti in questa nota si possono fare alcune osservazioni conclusive:

- non esiste un limite massimo tollerabile universalmente riconosciuto per l'etilmercurio (prodotto di idrolisi del tiomersale) che possa essere applicato *tout court* e non è noto se i dati di tossicità disponibili per il metilmercurio siano applicabili anche all'etilmercurio;
- i limiti di esposizione per il metilmercurio stimati dall'OMS, estrapolabili all'etilmercurio (200-230 µg/anno per la quantità totale, 120-130 µg/anno per la quantità somministrabile con i vaccini), sono considerati sicuri;
- non esiste alcuna evidenza clinica di una tossicità a carico del SNC associabile alla somministrazione di derivati del mercurio con le vaccinazioni;
- l'esposizione individuale ai derivati del mercurio deve tenere conto, comunque, anche del peso corporeo dell'individuo;
- esistono già in commercio vaccini che non contengono tiomersale che possono essere utilizzati nei programmi vaccinali;
- a breve termine saranno disponibili ancora più vaccini nei quali il tiomersale non è contenuto;
- i bambini nati da madre HbsAg+ devono comunque ricevere le dosi di vaccino ed immunoglobuline previste per la profilassi;
- sembra ragionevole utilizzare vaccini che permettano di ridurre il contenuto di tiomersale soprattutto nei bambini che al momento di effettuare la prima dose della vaccinazione di routine abbiano un peso inferiore a 2.5 Kg, purchè ciò non interferisca con la somministrazione a tempo debito dei vaccini raccomandati dal calendario nazionale;
- l'uso dei vaccini contenenti tiomersale non è comunque controindicato dato che il rischio conseguente alla mancata vaccinazione è superiore rispetto all'ipotetico rischio di tossicità del tiomersale contenuto nei vaccini.

## **Bibliografia**

1) EMEA

Public statement on thimerosal containing medicinal products

EMEA/20962/99, <http://eudra.org/emea.html>

2) Centers for Disease Control

Thimerosal in Vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service

MMWR 1999 48: 563-565

3) Centers for Disease Control

Availability of Hepatitis B Vaccine that does not contain thimerosal as a preservative

MMWR 1999 48:780-782

4) Centers for Disease Control

Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative

MMWR 1999 48: 996-1007

5) WHO

Thiomersal as a vaccine preservative

Weekly Epidemiologica Record 2000, 2: 12-16