

Aleksandra Gołoś, Anna Lutyńska

TIOMERSAL W SZCZEPIONKACH – AKTUALNY STAN WIEDZY

Zakład Badania Surowic i Szczepionek
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
w Warszawie

STRESZCZENIE

Tiomersal to organiczny związek rtęci znany ze swoich właściwości antyseptycznych i przeciwwgrzybiczych, stosowany jako środek konserwujący w wyrobach farmaceutycznych, w tym w szczepionkach i innych produktach biologicznych do wstrzykiwań.

W ostatnich latach narosły obawy dotyczące ewentualnego powiązania szczepień w wieku dziecięcym szczepionkami zawierającymi tiomersal a rozwojem autyzmu i zaburzeń ze spektrum autyzmu. Wiele badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych zostało przeprowadzonych na bardzo licznych populacjach i żadne z nich nie potwierdziły hipotetycznego związku pomiędzy szczepionkami zawierającymi tiomersal a zwiększeniem ryzyka rozwoju u dzieci zaburzeń ze spektrum autyzmu. Potwierdza to również fakt, że od 1999 roku liczba dostępnych szczepionek z tiomersalem stosowanych na całym świecie systematycznie spada, podczas gdy częstość występowania i diagnozowania autyzmu nadal rośnie.

Nie ma żadnych przeciwwskazań do stosowania szczepionek z tiomersalem u niemowląt, dzieci, mężczyzn i kobiet niebędących w ciąży, a ryzyko poważnych powikłań związanych z chorobą mogącą rozwinąć się u osób niezaszczepionych, znacznie przewyższa ryzyko występujących niezwykle rzadko, potencjalnych negatywnych konsekwencji szczepień.

Słowa kluczowe: *szczepionki inaktywowane, tiomersal, rtęć, autyzm*

WSTĘP

Tiomersal, znany również pod nazwą Mertiolat (handlowa nazwa preparatu produkowanego przez Eli Lilly and Company) jest organicznym związkiem rtęci o właściwościach antyseptycznych i przeciwwgrzybiczych. Szeroko potwierdzona aktywność przeciwbakteryjna tiomersalu powoduje, że jest powszechnie stosowany w produktach farmaceutycznych, w tym w szczepionkach i innych produktach biologicznych do wstrzykiwań już od 1930 roku (1). Związek ten, zawierający 49,55% rtęci, posiada udowodnioną skuteczność w usuwaniu szerokiego spektrum patogenów w stężeniu od 0,001% do 0,01%. W szczepionkach stosowanych u dzieci, jego stężenie wynosi od 0,005% do 0,01% (od 12,5 µg Hg do 25 µg Hg na 0,5 ml dawki) (2). Tiomersal i inne organiczne związki rtęci nie są stosowane w żywych szczepionkach z uwagi na ich negatywne oddziaływanie na substancję czynną. Jednakże w szczepionkach inaktywowanych mogą być

dodawane podczas niektórych etapów produkcji, takich jak zbiory wirusa z zarodków kurzych lub występować jako zawartość resztkowa w końcowym preparacie pochodząca z etapu inaktywacji niektórych antygenów (np. w pełnokomórkowych lub acelularnych szczepionkach z komponentem krztuścowym) (1,3).

Pod koniec lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. FDA) przeprowadziła analizę amerykańskiego harmonogramu szczepień. W jej wyniku wydano oświadczenie wskazujące, że dzieci w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia mogły otrzymać, w zależności od stosowanych szczepionek i wagi niemowląt, takie ilości etylortęci, które przekraczają dopuszczalne granice zatwierdzone przez Agencję Ochrony Środowiska dla ekspozycji na metylortęć (0,0001 mg/kg/dzień) (4). Jako środek ostrożności Amerykańska Akademia Pediatrii i Public Health Service w 1999 r. wydały wspólne oświadczenie, wzywające do usunięcia środków konserwujących zawierających rtęć ze wszystkich szczepionek

podawanych niemowlętom i dzieciom, tak szybko, jak to możliwe. Ponadto zaleciły przeprowadzenie badań, których celem powinno być określenie potencjalnego zagrożenia związanego z narażeniem na etylortęć pochodzącą ze szczepionek zawierających tiomersal (5). Zalecenie to wzbudziło ogólne obawy, mimo że potencjalne szkodliwe skutki stosowania szczepionek z tiomersalem nie zostały do tej pory potwierdzone (1,6).

TOKSYCZNOŚĆ RTĘCI

Toksyczność rtęci jest złożona i zależy od postaci, drogi podania, dawki i wieku osoby w czasie ekspozycji. Rtęć może występować w trzech postaciach: pierwiastka metalicznego, soli nieorganicznych i związków organicznych (metylortęć, etylortęć i fenylortęć). Zgodnie z nomenklaturą chemiczną nadaną przez Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej (ang. IUPAC), tiomersal to 2-(etylortęciomerkapto)salicylan sodu, który w organizmie metabolizowany jest do etylortęci i tiosalicylanu. Hipotetyczny związek między etylortęcią a autyzmem opiera się na biologicznym podobieństwie etylortęci i metylortęci i wykazywaniem przez metylortęć potencjalnego ryzyka wystąpienia efektu toksycznego, wynikającego z jego zdolności do adsorpcji i akumulacji w mózgu. Związane jest to z wynikami badań potwierdzającymi możliwość wywołania zaburzeń u dzieci narażonych na metylortęć na poziomie wcześniej uznanym za bezpieczny (7).

Należy jednak pamiętać, że w 1999 roku, gdy wydano zalecenia dotyczące wycofania tiomersalu ze szczepionek, profil toksykologiczny etylortęci był nieznan i oczekiwano, że przypomina ten obserwowany dla metylortęci (8). Od tego czasu pozyskano wiele dowodów naukowych potwierdzających, że narażenie na etylortęć (metabolit tiomersalu) nie wiąże się z takimi konsekwencjami, jak te powodowane przez metylortęć, ze względu na jego krótszy okres półtrwania w organizmie człowieka i różnice we właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych (9, 10, 11). Główna różnica między etylo- i metylortęcią dotyczy aktywnego wydalania etylortęci do jelit (8). Progi dla efektów neurologicznych w związku z narażeniem oszacowano odpowiednio na ok. 200 mcg/L dla metylortęci i od 1000 mcg/L do 2000 mcg/L dla etylortęci (12). Przeprowadzono badania mające na celu zmierzenie stężenia rtęci we krwi, moczu i kale niemowląt w wieku 2-6 miesięcy, które zostały immunizowane szczepionkami zawierającymi tiomersal (13). Wyniki tych badań jednoznacznie wskazują, że podanie szczepionki z tiomersalem nie podnosi stężenia rtęci we krwi powyżej powszechnie akceptowalnych bezpiecznych wartości. Eliminacja etylortęci z organizmu poprzez stolec określono jak efektywną, a przewidywany okres

jej półtrwania we krwi oszacowano na 4 do 10 dni (13). Niemniej jednak brak jest na dzień dzisiejszy badań dotyczących możliwości przenikania bariery krew-mózg przez etylortęć (8).

Opublikowano wyniki kliku badań dotyczących neuro- i nefrotoksyczności spowodowanej przypadkowym zatruciem etylortęcią, jednak wywołane one zostały dawkami kilkukrotnie przewyższającymi dawkę śmiertelną dla szczurów (LD50: 60 mg/kg) i tym samym znacznie wyższymi niż dawki stosowane w szczepionkach (14).

Dotychczas nie opublikowano żadnych dowodów potwierdzających, że tiomersal w dopuszczalnych stężeniach może spowodować uszkodzenie organizmu, z wyjątkiem reakcji alergicznych m.in. reakcje nadwrażliwości typu późnego, objawiających się zaczerwienieniem i obrzękiem w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje te uważane są jednak za łagodne i utrzymują się tylko kilka dni. Uczulenie na ten związek występuje u około 1-5% zaszczepionej młodzieży i dorosłych (1,2).

W dostępnych danych należy jednak przede wszystkim zwracać uwagę na pozytywne efekty stosowania tiomersalu, czyli zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia otwartych fiolek wielodawkowych szczepionek niż na nieudowodnione potencjalne negatywne skutki (8).

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA SZCZEPIONEK ZAWIERAJĄCYCH TIOMERSAL

W ciągu ostatnich lat narosło wiele obaw wokół ewentualnego powiązania stosowania w wieku dziecięcym szczepionek zawierających tiomersal z rozwojem autyzmu lub zaburzeń ze spektrum autyzmu (ang. ASD) (6). Autyzm klasyfikowany jest jako całościowe zaburzenie rozwoju (ang. PDD) i charakteryzuje się zaburzeniami interakcji społecznych i komunikacji werbalnej/niewerbalnej (15). Chociaż przyczyna autyzmu nie jest jeszcze w pełni poznana, zaangażowane mogą być hipotetycznie czynniki genetyczne i środowiskowe (9, 11). Dostępne dane sugerują, że zmienność genetyczna sieci neuronalnych może wpływać na rozwój synaps, co sugeruje, że patogeneza autyzmu nie ma raczej nic wspólnego z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną po szczepieniu (15).

Szczepionki zawierające tiomersal, zwłaszcza pełnokomórkowe szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, które uznane są jako jedno ze środowiskowego źródła rtęci, stale budzą szerokie zainteresowanie ze strony mediów antyszczepionkowych (6,9,11). Należy podkreślić, że teoretyczny związek pomiędzy szczepieniami i autyzmem mija się z prawdą, co potwierdza fakt, że liczba szczepionek z tiomersalem stosowanych na świecie zmniejsza się z roku na rok,

podczas gdy częstość występowania przypadków ASD rośnie (15). Potwierdzone zostało to w badaniach przeprowadzonych w Danii w okresie od połowy 1980 r. do końca 1990 r., gdzie liczba przypadków zdiagnozowania autyzmu nie zmniejszyła się nawet po całkowitym zaprzestaniu stosowania szczepionek z tiomersalem podawanych dzieciom (16).

W międzyczasie przeprowadzono kilka kliniczno-kontrolnych i kohortowych badań na bardzo licznych populacjach i żadne z nich nie potwierdziły związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem szczepionek zawierających tiomersal jako konserwant a zwiększonym ryzykiem występowania autyzmu i zaburzeń ze spektrum autyzmu (10,16-21). Co więcej, według dostępnych danych, zależność dawka-efekt również nie znalazła potwierdzenia. Jedno z badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w USA, z wykorzystaniem rejestrów medycznych i wywiadów z rodzicami 264 dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, w odniesieniu do liczącej 752 osoby grupy kontrolnej przeprowadzone w 3 ośrodkach medycznych, też nie wykazało zwiększonego ryzyka występowania ASD u dzieci po podaniu im szczepionek z tiomersalem (19). Inne badania wykonane na dużej populacji dzieci urodzonych w latach 1991-1992 w Wielkiej Brytanii również nie wykazały żadnego związku pomiędzy tiomersalem i występowaniem zaburzeń neurologicznych lub psychicznych, a dodatkowo ostatecznie potwierdziły brak ryzyka wystąpienia autyzmu u dzieci młodszych niż 6 miesięcy, zaszczepionych szczepionką z tiomersalem (17). Z drugiej strony stwierdzono, że ryzyko związane ze stosowaniem zanieczyszczonych wielodawkowych szczepionek niezawierających tiomersalu, znacznie przewyższa inne potencjalne niekorzystne skutki jego stosowania (17). Dziesiątki badań opublikowanych w różnych krajach na całym świecie nie potwierdzają jakiegokolwiek powiązania między stosowaniem szczepionek zawierających tiomersal i zaburzeniami rozwoju układu nerwowego (22). Ostatnio opublikowana metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych związanych z immunizacją dzieci i powiązaniem z autyzmem, również wykazywała brak dowodów na potwierdzenie tej hipotezy (6).

Pomimo powyższych argumentów, dyskusja w mediach podważająca bezpieczeństwo stosowania tiomersalu i jego związek z autyzmem rozgorzała na nowo w marcu 2014 roku. Związana była z wynikami badań sugerującymi negatywny wpływ tiomersalu na rozwój dzieci, które prowadzone były w latach dziewięćdziesiątych przez epidemiologa pracującego w Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom (ang. CDC) dr Thomasa Verstraetena. Podczas oceny wyników jego wstępnych badań zaprezentowanych na wewnętrznej konferencji zorganizowanej przez Epidemic Intelligence Service (EIS), stwierdzono błędy

systematyczne m.in. brak oszacowania wpływu czynników zakłócających, co wpłynęło na nieobiektywne wyniki analizy. Nie wszyscy jednak pamiętają o tym, że w 2003 roku po kolejnej dogłębnej i prawidłowej analizie przeprowadzonych badań, wyniki dr Verstraetena potwierdzające brak związku między tiomersalem a autyzmem u dzieci zostały opublikowane w czasopiśmie „Pediatrics” (21). Ponadto analiza badań Verstraetena została przeprowadzona przez niezależną komisję z Uniwersytetu Emory, a sam Verstraeten w liście do redakcji czasopisma „Pediatrics” w 2004 r. tłumaczył odrzucenie swojej pierwotnej tezy i odpierał zarzuty o rzekomą manipulację danymi (21, 23, 24).

Wszystkie dostępne dane pochodzące z analiz wykonanych przez różne grupy badawcze zostały przeanalizowane przez panel ekspertów Amerykańskiego Instytutu Medycyny (ang. IOM) (23), którego stanowisko zastało przedstawione w raporcie Immunization Safety Review: Vaccine and Autism (23). W raporcie podano że: „Komisja stwierdza również, że dane epidemiologiczne sprzyjają odrzuceniu związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem szczepionek zawierających tiomersal i autyzmem. Ponadto Komitet uważa, że sugerowane mechanizmy biologiczne wywołania autyzmu przez szczepionki z tiomersalem mają charakter czysto teoretyczny. Komitet nie zaleca analizy obecnego harmonogramu i wskazań dotyczących stosowania zarówno szczepionek MMR jak i szczepionek zawierających tiomersal” (25).

Dokumenty określające stanowisko dotyczące bezpieczeństwa szczepionek zawierających tiomersal zostały wydane również przez inne międzynarodowe agencje i odpowiedzialne organy m.in.:

W dniu 24 marca 2004 r. opublikowano oświadczenie Europejskiej Agencji Oceny Produktów Leczniczych (obecnie Europejska Agencja Leków) w sprawie tiomersalu w szczepionkach stosowanych u ludzi, na podstawie najnowszych danych dotyczących bezpieczeństwa tych szczepionek. Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem (ang. CPMP) stwierdził, że najnowsze badania epidemiologiczne nie wskazują na negatywny związek pomiędzy immunizacją szczepionkami z tiomersalem i autyzmem. Korzyści szczepień w populacji ogólnej, w tym niemowląt, znacznie przewyższają ryzyko, jeśli w ogóle występuje, ekspozycji na szczepionki z tiomersalem. Ponadto CPMP stwierdził, że w celu ograniczenia ekspozycji na rtęć, należy w dalszym ciągu promować rozwój szczepionek zawierających najniższy możliwy poziom lub brak tiomersalu i innych środków konserwujących zawierających rtęć (26).

Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień (ang. GACVS), ekspert kliniczny i naukowy oraz organ doradczy ustanowiony przez WHO, w 2012 r. ogłosił, że na podstawie aktualnych danych

i opublikowanych wyników badań potwierdzono, że okres półtrwania etylortęci we krwi wynosi od 3 do 7 dni. Poziom etylortęci w krwi i mózgu po podaniu skumulowanych dawek szczepionki nie osiąga poziomu toksycznego, a dostępne dowody zdecydowanie potwierdzają bezpieczeństwo stosowania tiomersalu jako środka konserwującego w szczepionkach podawanych niemowlętom i dzieciom (27).

W celu określenia zasad identyfikacji zawartości tiomersalu w produktach leczniczych, w styczniu 2007 r., Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. CHMP) przedstawił zaktualizowane zasady dotyczące informacji na temat tiomersalu, która powinna się znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta (PL). Związane jest to z ewentualną reakcją alergiczną po podaniu produktu leczniczego zawierającego tiomersal. W przypadku szczepionek, w których tiomersal został użyty jako środek konserwujący, w ChPL należy zawrzeć następujące informacje: w punkcie 4.8. - Działania niepożądane: „Ten produkt leczniczy zawiera tiomersal (związek organiczny rtęci), jako środek konserwujący, który może wywołać reakcję alergiczną (patrz punkt 4.3.)” oraz w punkcie 4.3. - Przeciwwskazania: „Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu leczniczego”. W PL, CHMP zaleca zawarcie następujących informacji: „Ten produkt leczniczy zawiera tiomersal jako środek konserwujący i możliwe jest że u <ciebie/twojego dziecka> może wystąpić reakcja alergiczna” i „Poinformuj twój lekarz, jeśli u <ciebie/twojego dziecka> występują jakieś alergie”.

W przypadku szczepionek, w których tiomersal zastosowano w procesie produkcyjnym, w wyniku czego poziom tiomersalu w szczepionce wynosi poniżej 40 nanogramów na dawkę lub jest na niewykrywalnym poziomie, nie oczekuje się występowania reakcji alergicznych i informacje w ChPL i PL na temat tiomersalu nie są rekomendowane. Jeżeli stężenie pozostałości tiomersalu wykorzystywanego na etapie produkcji jest równe bądź wyższe od 40 nanogramów na dawkę, w ChPL powinny być zawarte następujące informacje: w punkcie 4.4. - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „Tiomersal (organiczny związek rtęci) jest stosowany w procesie wytwarzania tego produktu leczniczego i jego pozostałości są obecne w produkcie końcowym. W związku z tym mogą wystąpić reakcje alergiczne.” i w PL: „Tiomersal jest obecny (w śladowych ilościach) w tym produkcie i możliwe jest że u <ciebie/twojego dziecka> może wystąpić reakcja alergiczna.” i „Poinformuj lekarza, jeżeli u <ciebie/twojego dziecka> występowały reakcje alergiczne.” (28). Wszystkie szczepionki z tiomersalem dostępne na polskim rynku powinny być zidentyfikowane i opisane zgodnie z powyższymi wytycznymi.

SZCZEPIONKI ZAWIERAJĄCE TIOMERSAL DOSTĘPNE W POLSCE

Obecnie w Polsce jedyną szczepionką zawierającą tiomersal stosowaną u dzieci w ciągu dwóch pierwszych lat życia jest pełnokomórkowa szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP; IBSiS BIOMED S.A.).

Pochodne DTP takie jak DT, D, T - zawierające tiomersal stosowane są u dzieci tylko w szczególnych okolicznościach, takich jak przeciwwskazanie do szczepienia przeciwko krztuścowi (Tab. I).

W Polsce, zgodnie z corocznie aktualizowanym Programem Szczepień Ochronnych szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi jest zaliczane do szczepień obowiązkowych. Podstawowe szczepienie szczepionką DTP składa się z czterech dawek – w drugim, 3-4 i 5-6 miesiącu życia jako szczepienie pierwotne, a następnie w wieku 16-18 miesięcy czwarta dawka podawana jest jako szczepienie uzupełniające (29). Ze względu na przerwy między kolejnymi dawkami i potwierdzone szybkie usuwanie etylortęci z organizmu, przyjęcie nawet czterech dawek szczepionki DTP w pierwszych dwóch latach życia dziecka, nie powoduje żadnego negatywnego kumulatywnego wpływu.

Clodivac i Tetana, stosowane u młodzieży i dorosłych zawierają tiomersal tylko w śladowych ilościach, jako pozostałość procesu produkcyjnego (Tab. II).

Tiomersal nie jest obecny w szczepionkach przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i grypie (szczepionki jednodawkowe). Szczepionki przeciwko wirusowi grypy mogą zawierać tiomersal jako środek konserwujący tylko w opakowaniach wielodawkowych, które nie są obecnie dostępne na polskim rynku.

PODSUMOWANIE

Nie ma żadnych przeciwwskazań do stosowania szczepionek zawierających tiomersal u niemowląt, dzieci i osób dorosłych, w tym kobiet niebędących w ciąży. Wszelkie wykonane rzetelnie i niezależnie badania epidemiologiczne wykazały brak związku pomiędzy tiomersalem zawartym w szczepionkach a rozwojem zaburzeń ze spektrum autyzmu. Przed wydawaniem opinii lub interpretacji któregośkolwiek z opublikowanych badań, należy pamiętać, że tylko badania oparte na powszechnie akceptowanych metodach i ustalonych kryteriach badań epidemiologicznych, powinny być brane pod uwagę.

Rosnąca liczba przypadków autyzmu obserwowana w ostatnich dziesięcioleciach może być związana ze zmianą kryteriów diagnostycznych i z większą uwagą związaną z diagnostyką tej choroby. Niemniej jednak,

wszystkie dostępne i wiarygodne wyniki badań pokazują niezależnie, że autyzm nie ma żadnego związku ze szczepionkami z tiomersalem, których ilość na rynku od 1999 roku drastycznie spadła.

Rutynowe szczepienia zapewniają ochronę przed wieloma poważnymi chorobami. Szczepienia w wieku dziecięcym powinny być wykonywane zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych tak wcześnie jak to możliwe, w celu zapewnienia maksymalnej ochrony.

Jest niezwykle ważne, aby mówić publicznie o faktach, a nie mitach związanych ze szczepionkami zawierającymi tiomersal, wykorzystując wiarygodne wyniki badań, w celu utrzymania zaufania społeczeństwa w kwestii skuteczności i bezpieczeństwa programów szczepień. Ryzyko związane ze zgonem i poważnymi powikłaniami w wyniku rozwoju chorób u osób niezasz-

czepionych znacznie przewyższa potencjalne ryzyko negatywnych konsekwencji związanych z immunizacją szczepionkami zawierającymi tiomersal.

Otrzymano: 12.11.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 18.12.2014 r.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Gołoś

Pracownia Immunochemii

Zakładu Badania Surowic i Szczepionek

Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego

Zakładu Higieny

w Warszawie

ul. Chocimska 24

00-791 Warszawa

e-mail: agolos@pzh.gov.pl

tel.: (22) 5421347

