

# Il mercurio del timerosal

di Giorgio Bartolozzi (Direttore Scientifico dell'Azienda Ospedaliera Meyer, Firenze)

Negli ultimi mesi è stato fatto un gran parlare sul timerosal (sinonimi: tiomersal, sodio etilmercurio tiosalicilato, mercurotiolato di sodio). Questa sostanza viene usata come disinfettante cutaneo, come antibatterico nelle soluzioni delle lenti a contatto e nelle gocce oculari; è presente anche in alcuni dei cosiddetti "vaccini" per via orale (Lantigen B). Esso è un componente di quasi tutti i "veri" vaccini, usati comunemente per la profilassi delle malattie infettive; è stato sempre guardato con sospetto e da sempre è stato chiesto il suo allontanamento dalle diverse preparazioni.

Le ragioni della richiesta del suo allontanamento sono cambiate nel tempo:

- Fino a qualche mese fa l'accusa che veniva mossa al timerosal era quella d'indurre una reazione tipo ipersensibilità ritardata (Bartolozzi, Longo, 1996), che tuttavia non ha corrisposto che di rado alla comparsa di manifestazioni allergiche locali o generali di una certa entità.
- Dal mese di luglio 1999 sono comparsi sulle principali pubblicazioni USA [MMWR (CDC, 1999), Pediatrics (AAP, 1999, Committee on Infectious Diseases, 1999), JAMA (Halsey, 1999)] articoli richiamanti l'attenzione dei medici sui pericoli dei vaccini contenenti timerosal, in quanto essi contengono una certa quantità di mercurio, spesso al di là di quella considerata tollerabile dall'organismo umano. Il mercurio contenuto nel timerosal corrisponde a circa il 50% (per la precisione il 49,6%) del peso di quest'ultimo; il sodio timerfonato invece contiene il 45,5% di mercurio.

I punti da commentare a proposito del timerosal possono essere così sintetizzati:

- E' necessario l'uso di un preservante all'interno dei vaccini?
- Se sì, ci sono sostituti disponibili al momento?
- Qual è la tossicologia del timerosal?
- Qual è il rischio reale dell'esposizione al timerosal contenuto nei vaccini?
- Quali le decisioni adottate in USA?
- Quali conseguenze ha avuto in USA la disponibilità di un vaccino contro l'epatite B, senza timerosal?
- Qual è il contenuto in timerosal dei vaccini, disponibili in Italia?
- Cosa fare nel nostro Paese?

## 1) E' necessario l'uso di un preservante all'interno dei vaccini?

Nel passato vi sono state molte tragedie in seguito alla contaminazione dei vaccini; disastri che hanno portato all'insorgenza di gravi infezioni fino alla morte. Da questo è nato l'uso corrente d'inserire in ogni fiala di vaccino un preservante per impedire l'attecchimento di agenti infettivi. Come vedremo, la singole Aziende produttrici di vaccini hanno aggiunto di frequente il timerosal, in quantità diverse l'una dall'altra: l'aggiunta ai vaccini del timerosal è iniziata dal 1930, quando è stato dimostrato che il timerosal è efficace come battericida e come preventivo per impedire la contaminazione batterica, in particolar modo nei contenitori multidose.

## 2) Se sì, ci sono sostituti disponibili al momento?

L'aggiunta di antibiotici (in generale aminoglicosidi, come la neomicina, la kanamicina o altri) è stata scelta da alcune Aziende, ma, come sappiamo, questi antibiotici, anche a bassissime concentrazioni, possono indurre in alcuni rarissimi soggetti manifestazioni allergiche gravi, fino alla shock anafilattico. Altre soluzioni sono allo studio. Nelle preparazioni più recenti (vaccini tetra e pentavalenti), il timerosal è stato tolto, senza aggiungere per ora altri preservanti, grazie all'uso di moderne e raffinate tecniche di preparazione che permettono un'assoluta sterilità, tale da non necessitare dell'aggiunta di preservanti.

### 3) Qual è la tossicologia del timerosal?

A questo punto le cose si fanno difficili, perché non esistono riferimenti bibliografici precisi sulla tossicità diretta del timerosal. Gli studi a disposizione dimostrano:

- una tossicità renale negli animali
- una tossicità acuta per dosi elevate
- non sembra essere cancerogeno, né teratogeno (cioè "che causa malformazioni", NdR)
- uno studio sulla somministrazione cronica dimostra che la patologia rilevante è a carico del sistema nervoso centrale e del rene, nel quale il mercurio si accumula in forma inorganica

La dose massima sopportabile non è stabilita con sicurezza, come **mancono dati o prove di un qualche pericolo, causato da un superamento dei livelli di esposizione in alcuni bambini, dopo l'esposizione alle correnti vaccinazioni. Infatti lattanti e bambini che abbiano ricevuto nel passato vaccini contenenti timerosal non necessitano affatto di essere studiati per dosare i livelli di mercurio, né nel sangue, né nelle urine, né nei capelli.**

La tossicità del timerosal dipende da diversi fattori, fra i quali la forma chimica (elemento, sale inorganico o composti organici, come il metil-mercurio, l'etilmercurio e il fenil-mercurio), la via di assunzione, la dose e ovviamente il rapporto dose/peso, nonché l'età al momento dell'esposizione. La soglia giornaliera è difficile da stabilire, anche perché le Agenzie americane che si occupano del problema sono diverse:

- per gli standard EPA (Environmental Protection Agency) e FDA ( Food and Drug Administration)
- per le linee guida del contenuto di timerosal nei vaccini: PHS (Publish Health Service) e AAP (American Academy of Pediatrics)
- per la tossicità in generale: l'ATSDR (Agency for toxic Substances and Disease Registry) e l'USPHS (United States Public Health Service)

La soglia di sicurezza per l'esposizione cronica va, a seconda dell'Agenzia, da 0,1 a 0,4 mg/kg/die, riferita essenzialmente agli alimenti contenenti forme organiche di mercurio (pesci predatori soprattutto) e ad altre fonti ambientali. Non sono al momento disponibili dati relativi all'effetto della somministrazione, in unica dose, di quantità analoghe a quelle contenute nei vaccini, effettuate a distanza l'una dall'altra e per via intramuscolare. E' stato calcolato che in teoria con l'uso dei vaccini routinari nei primi sei mesi di vita viene assunta dal lattante una quantità di mercurio che va da 0 a 187 mg. D'altra parte è stato visto che l'aggiunta di timerosal durante alcune fasi della preparazione di un vaccino, seguita dal suo allontanamento, permette di ridurre la presenza della sostanza a livelli inferiore a 0,3 mg, livelli talmente bassi da considerare queste preparazioni alla stessa stregua di un vaccino non contenente timerosal.

### 4) Qual è il rischio reale dell'esposizione al timerosal contenuto nei vaccini?

Probabilmente il rischio di una esposizione cumulativa ai vaccini contenenti il timerosal nei primi mesi di vita, ammesso che esista, è molto piccolo. Tuttavia il PHS e l'AAP, insieme ai fabbricanti di vaccini, sono d'accordo che i vaccini contenenti il timerosal debbono essere allontanati dall'uso il prima possibile. Conclusioni simili sono state raggiunte di recente anche da Agenzie europee, dai fabbricanti europei di vaccini, insieme alla Food and Drug Administration (FDA). PHS e AAP stanno lavorando insieme per assicurare il prima possibile l'allontanamento dai vaccini del timerosal, pur cercando di mantenere gli attuali elevati livelli di copertura vaccinale.

### 5) Quali le decisioni adottate in USA?

Queste sono state le decisioni prese in USA:

- una richiesta formale ai fabbricanti di vaccini per attuare un piano preciso per l'eliminazione del mercurio dai loro vaccini, il prima possibile
- un'analisi dei dati disponibili sull'argomento in una riunione pubblica
- un'analisi accelerata dell'FDA dei criteri per concedere la licenza ai diversi prodotti da introdurre in commercio, per eliminare o ridurre il contenuto di mercurio in un vaccino
- fornire informazioni ai medici e agli altri operatori sanitari per renderli capaci di comunicare efficacemente con gruppi di genitori e di consumatori

- un monitoraggio delle pratiche di vaccinazione, delle future coperture d'immunizzazione e dei livelli di malattie prevenibili con le vaccinazioni
- studi per conoscere meglio i rischi e i benefici di questi provvedimenti sanitari

Sia il PHS che l'AAP continuano a raccomandare che tutti i bambini vadano comunque immunizzati contro le malattie indicate nel calendario ufficiale. Dato che i rischi di non vaccinare i bambini oltrepassano il rischio sconosciuto e di sicuro molto più piccolo, ammesso che effettivamente esista, di esposizione ai vaccini contenenti timerosal, medici e genitori vanno incoraggiati a vaccinare tutti i lattanti. Medici e genitori possono trarre vantaggio dalla flessibilità all'interno delle indicazioni dell'attuale schedula per i lattanti nati da madri HBsAg negative, cioè di posporre la prima dose del vaccino contro l'epatite B dalla nascita (come veniva consigliato in USA) fino alla fine del 2° mese (inizialmente veniva indicata l'età di 6 mesi), se non sia disponibile un vaccino contro l'epatite B senza timerosal; questa è proprio l'età alla quale in Italia cominciamo la vaccinazione contro l'epatite B nei figli di madre HBsAg negativa.

Finché il vaccino contro l'epatite B senza timerosal non sia disponibile, i bambini pretermine nati da madri HBsAg negative debbono essere vaccinati non prima che essi abbiano superato il completamento dell'età gestazionale e un peso superiore ai 2.500 grammi. Nessun cambiamento invece nelle procedure immunitarie per i figli di madri HBsAg positive, o di cui non si sappia la sierologia, che debbono comunque essere vaccinati anche con vaccino contenente timerosal, in mancanza di vaccini che ne siano provvisti.

## 6) Quali conseguenze ha avuto in USA la disponibilità di un vaccino contro l'epatite B, senza timerosal?

Il 27 agosto 1999 la Divisione Merck Vaccini (West Point, Pennsylvania) ha ricevuto l'approvazione da parte dell'FDA per introdurre in commercio il suo vaccino contro l'epatite B (Recombivax), preparato senza l'aggiunta di preservanti (timerosal). Anche la SmithKlein Beecham in un prossimo futuro introdurrà in commercio il suo vaccino (Engerix B) senza preservanti, che al momento (5 novembre 1999) è in attesa della concessione per l'introduzione in commercio. Sulla base della disponibilità del vaccino contro l'epatite B, senza timerosal, sono state emanate nuove raccomandazioni:

a) **Neonati:** dare la priorità ai vaccini contro l'epatite B non contenenti timerosal come preservante, in tutti i neonati (così stabilisce la loro schedula vaccinale), ma soprattutto per i figli di madri HBsAg positive o di madri di cui si ignori la sierologia per l'HBV. **Tuttavia, se non fosse disponibile il vaccino senza timerosal, per questi bambini può essere usato il vaccino con timerosal.**

b) **Lattanti in età inferiore ai 6 mesi:** anche in questi bambini deve essere data la precedenza ai vaccini non contenenti timerosal, ma quando questo tipo di vaccino non sia disponibile, i soggetti ad alto rischio perinatale debbono completare la vaccinazione con tre dosi, entro i 6 mesi di età, eventualmente con vaccini contenenti timerosal. Per i figli di madri HBsAg negative e per i lattanti non appartenenti ai gruppi a rischio, vanno seguite le raccomandazioni già esposte (**Vedi punto 5**) per l'uso dei vaccini contenenti timerosal, se non sono disponibili i vaccini senza timerosal. Questi gruppi di bambini possono completare la vaccinazione con 3 dosi entro i 18 mesi.

c) **Lattanti di oltre 6 mesi di età, bambini, adolescenti e adulti:** può essere continuato a essere usato il vaccino contenente timerosal.

Nel più recente richiamo sul timerosal, comparso sull'MMWR nel novembre 1999, è scritto a chiare lettere "i **vaccini contro l'epatite B, il vaccino contro DTP e altri che contengono timerosal come conservante possono continuare a essere usati nella vaccinazione routinaria dei lattanti a partire dall'età di due mesi, insieme ai vaccini monovalenti o combinati, che non contengono timerosal**".

## 7) Qual'è il contenuto in timerosal dei vaccini, disponibili in Italia?

Venuti a conoscenza della potenziale pericolosità del timerosal, i pediatri italiani si sono attivati per conoscere la concentrazione di timerosal nei vaccini, in commercio in Italia. La dottoressa Luisella Grandori di Modena ha approntato un'utilissima tabella (Vedi [Tabella n.1](#)), nella quale sono riportati i contenuti di timerosal e di mercurio per dose. La tabella è stata modificata e integrata con tutti i vaccini a disposizione in Italia, mentre era stata preparata solo con i vaccini in uso presso la USL di Modena. I vaccini contro la polio

(OPV e IPV), contro morbillo, parotite e rosolia (sia MPR che monocomponenti), pneumococco (23 valente), meningococco, tifo (attenuato, antigene Vi), varicella, non lo contengono.

## 8) Cosa fare in Italia?

Se trasportiamo le decisioni delle autorità sanitarie dell'America del nord nel nostro Paese possiamo con sicurezza affermare che in Italia non esiste al momento nessun pericolo reale, né alcun evidente motivo di allarme. In fondo con i vaccini che abbiamo a disposizione le normative riportate per gli USA non modificano che marginalmente il nostro comportamento quotidiano. Tuttavia non possiamo che confermare la necessità di eliminare il mercurio dai nostri vaccini in via cautelativa, in attesa di saperne di più sulla sua dose massima. La disponibilità dei recenti vaccini combinati (tetra e pentavalenti), che molto opportunamente sono stati preparati senza timerosal, semplifica la nostra attività preventiva. D'altra parte l'inizio della vaccinazione con il vaccino contro l'epatite B alla fine del 2° mese è liberatoria, anche se siamo per ora costretti a usare vaccini contenenti timerosal.

Per noi il problema è limitato ai figli di madri HBsAg positive e di madri di cui non si conosca la sierologia, che richiedono di essere vaccinati alla nascita, nonché ai nati con basso peso alla nascita, che possono essere vaccinati solo quando abbiamo raggiunto il peso di kg 2,5. Per i primi le stesse autorità sanitarie USA hanno stabilito che il rapporto rischio/beneficio è nettamente a favore della vaccinazione, per cui in attesa dei nuovi vaccini, possiamo continuare a usare quelli attualmente a disposizione, contenenti timerosal. Per i bambini di peso molto basso alla nascita è possibile che non raggiungano i 2,5 kg alla fine del secondo mese: per questi sarà necessario attendere finché con abbiano raggiunto il peso sopra riportato.

E ora un'ultima considerazione: **quanto tempo ci vorrà perché le Aziende che producono i vaccini senza timerosal, li mettano a disposizione in Italia?** Tutti i pediatri e tutti gli operatori della Sanità pubblica si augurano che questo tempo sia il più breve possibile. Tutti i vaccini contro l'influenza contengono timerosal, tuttavia, poiché l'indicazione alla vaccinazione riguarda solo i soggetti a rischio, in età superiore ai 6 mesi, non esiste alcuna controindicazione al loro uso.

Tabella n.1 – Contenuto in timerosal e in mercurio dei vaccini in commercio in Italia

Vaccini	Nome commerciale	Azienda produttrice	Timerosal µg/dose	Mercurio µg /dose
<b>T</b>	Anatetall	Chiron	50	25
	H-atetall	Nuovo ISM	50	25
	Imovax tetano	Pasteur Merieux MSD	50	25
	Tanrix	SmithKline Beecham	quantità non precisata	quantità non precisata
	Tetatox	Berna	quantità non precisata	quantità non precisata
	Vaccino antitetanico ISI	ISI	50	25
	Anatoxal Di Te	Berna	50	25
<b>DT</b>	Diftetall	Chiron	50	25
	Ditanrix	SmithKlein Beecham	quantità non precisata	quantità non precisata
	H-adiftetall	Nuovo ISM	50	25
	Imovax DT	Pasteur Merieux MSD	50	25
	Vaccino difto-tetano ISI	ISI	50	25
<b>DT</b>	Anatoxal Di Te adulti	Berna	quantità non precisata	quantità non precisata
	Dif tet all adulti	Chiron	50	50
<b>DTP</b>	Anatoxal Di Te Per Berna	Berna	quantità non precisata	quantità non precisata
	Vaccino DTP ISI	ISI	50	25
<b>DTPa</b>	Infanrix (DTPa)	SmithKlein Beecham	0	0
	Triacelluvax	Chiron	50	25

<b>Pa</b>	Acelluvax	Chiron	50**	25
<b>DT + Hep B</b>	Primavax	Pasteur Merieux MSD	quantità non precisata	quantità non precisata
<b>DTPa + Hep B</b>	Infanrix Hep B	SmithKlein Beecham	0	0
<b>DTPa + IPV + HiB</b>	Cinquerix	SmithKlein Beecham	0	0
	Pentavax	Pasteur Merieux MSD	tracce non dosabili *	tracce non dosabili *
<b>Hep B</b>	Engerix B pediatrico	SmithKlein Beecham	25	12,5
	Engerix B adulto	SmithKlein Beecham	50	25
	Recombivax pediatrico	Pasteur Merieux MSD	25	12,5
	Recombivax adulto	Pasteur Merieux MSD	50	25
<b>Hep A</b>	Epaxal Berna	Berna	quantità non precisata	quantità non precisata
	Havrix 720 (pediatrico) e 1.440 (adulto)	SmithKlein Beecham	0	0
	Vaqta bambini e adulti	Pasteur Merieux MSD	0	0
<b>Hep A + B</b>	Twinrix	SmithKlein Beecham	0	0
<b>Influenza</b>	Tutti i vaccini antinfluenzali contengono timerosal		50	25

\* La scheda tecnica non lo menziona nella "Lista degli eccipienti", ma dichiara altresì che ne sono contenute tracce non dosabili alla voce "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego"

\*\* Erroneamente l'Informatore farmaceutico riporta 500 mg

Legenda:

T: Tetano

DT: Differite-Tetano

DTP: Differite-Tetano-Pertosse cellulare

DTPa: Differite-Tetano-Pertosse acellulare

Pa: Pertosse acellulare

Hep B: Epatite B

IPV: Polio per via intramuscolare (tipo Salk)

HiB: Haemophilus Influentiae di tipo b

Hep A: Epatite A

## Bibliografia

American Academy of Pediatrics – Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health – Thimerosal in vaccines – An interim report to clinicians – Pediatrics 104, 570-4, 1999

Bartolozzi G, Longo G – Thimerosal, allergia all'aspirina e vaccini – Medico e Bambino 15, 115-6, 1996

Centers for Disease Control and Prevention – Thimerosal in vaccines: a Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Services – MMWR 48, 563-5, 1999

Centers for Disease Control and Prevention – Availability of hepatitis B vaccine that does not contain thimerosal as a preservative – MMWR 48, 780-2, 1999

Centers for Disease Control and Prevention – Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative – MMWR 48, 996-8, 1999

Davidson PW, Myers GJ, Cox C et al – Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study – JAMA 280. 701-7, 1998

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F – Cognitive performance of children prenatally exposed to “safe” levels of methylmercury – Environ Res 77, 165-72, 1998

Halsey NA – Limiting infant exposure to thimerosal in vaccines and other sources of mercury – JAMA 282, 10 novembre 1999 (non so indicare la pagina d’inizio e di fine, perché non è ancora arrivato in biblioteca il numero della rivista; il testo l’ho ottenuto tramite internet)

Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS) – Pediatrics 104 568-9, 1999

Pless R - Thimerosal Workshop, National Vaccine Program Office – Bethesda, 11-2 agosto 1999