



A.S.L. CN2

Azienda Sanitaria Locale
di Alba e Bra

Via Vida, 10 – 12051 ALBA (CN)

Tel +39 0173.316111 Fax +39 0173.316480

e-mail: aslcn2@legalmail.it – www.aslcn2.it

Dipartimento di Prevenzione
Struttura semplice Vaccinazioni e Profilassi malattie infettive

P.I./Cod. Fisc. 02419170044

Vaccino influenzale pandemico: squalene e thiomersal tra realtà e leggenda

Focetria (prodotto da Novartis Vaccines), il vaccino influenzale attualmente in uso contro il nuovo virus pandemico A(H1N1)v, contiene un adiuvante a base di squalene (MF59) e le confezioni multidose del prodotto contengono un conservante (thiomersal o thimerosal). Entrambi gli eccipienti sono oggetto di controversie circa la loro sicurezza. Il presente documento vorrebbe essere un tentativo di far chiarezza e distinguere la realtà dalle leggende che stanno attualmente circolando.

Squalene

Lo squalene da solo non è in grado di esercitare un effetto adiuvante, che invece è ottenuto con un'emulsione costituita da squalene e agenti surfactanti. L'emulsione, registrata con la denominazione MF59 e contenuta nel Focetria, migliora la risposta immunitaria agli antigeni del vaccino. Ciò permette di utilizzare, nella preparazione del vaccino pandemico, un quantitativo di antigene inferiore all'usuale.

Lo squalene è un prodotto intermedio del metabolismo del colesterolo, e come tale è presente nel nostro organismo. Si trova anche in vari alimenti di origine vegetale e animale (ad es. nell'olio di oliva). La quantità di squalene contenuta in una dose di vaccino non è superiore a quella che quotidianamente è assunta con gli alimenti.

La seguente tabella riporta la composizione dell'adiuvante MF59.

Adiuvante	Squalene	Polisorbato (Tween 80)	Sorbitantrioleato	Altro
MF59	9,75 mg/dose	1,175 mg/dose	1,175 mg/dose	Tampone citrato

Polisorbato (Tween 80): è un componente di numerosi alimenti ed eccipiente di vari farmaci somministrati per via orale o parenterale. Non risultano effetti tossici alle dosi utilizzate.

Sorbitantrioleato: sostanza di origine vegetale, è utilizzato come eccipiente in vari farmaci. Non risultano effetti tossici alle dosi utilizzate.

Molta parte della presente controversia riguarda la sicurezza dell'adiuvante a base di squalene, su cui peraltro si sta facendo molta confusione.

In parte ciò è dovuto al collegamento che alcuni ricercatori hanno fatto tra un vaccino contro l'antrace somministrato ai soldati della prima guerra del Golfo (1991) e la comparsa di una sindrome la cui origine non è chiara. Un gruppo di ricercatori infatti afferma di aver trovato anticorpi antisqualene in questi veterani e sostiene che vi sia una relazione tra tali anticorpi e la sindrome della guerra del Golfo (1).

Occorre sottolineare che non si trattava di un vaccino adiuvato: lo squalene non fu aggiunto al vaccino contro l'antrace come adiuvante.

Gli Autori di uno studio recentemente pubblicato su *Vaccine* affermano di non aver trovato "alcuna associazione tra anticorpi antisqualene e malattia cronica multisintomatica. L'etiologia della sindrome della Guerra del Golfo resta sconosciuta ma non deve includere lo stato anticorpale verso lo squalene" (2).

Secondo un altro studio, l'adiuvante MF59 non è in grado di indurre la produzione di anticorpi antisqualene e molti adulti, specialmente anziani, hanno anticorpi circolanti contro lo squalene, indipendentemente dalla loro precedente storia di vaccinazione. (3).

Un vaccino influenzale contenente l'adiuvante MF59 è in commercio dal 1997 e da allora è stato somministrato a più di 27 milioni di europei, senza che emergessero problemi di sicurezza (4). Poiché il vaccino è registrato per l'uso esclusivamente nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, i dati di sorveglianza post-marketing si riferiscono a tale fascia d'età. Esistono studi clinici condotti in altre fasce d'età, inclusa quella pediatrica. In particolare per quanto riguarda i bambini, il numero di soggetti sino ad ora arruolati negli studi clinici è molto ridotto, pari a poche centinaia di vaccinati, nei quali peraltro non sono emersi problemi di sicurezza (4).

Thiomersal o thimerosal

Essendo generalmente disponibili in confezioni multidose, i vaccini pandemici contengono 25 mcg per dose di un conservante denominato thiomersal o thimerosal, che per il 49,6% è costituito da mercurio. Più precisamente, 25 mcg di thiomersal corrispondono a 12,4 mcg di mercurio. Questo conservante è necessario quando si utilizzano flaconcini multidose, al fine di scongiurare il rischio di contaminazione batterica. Alcuni soggetti presentano una sensibilizzazione da contatto con thiomersal, condizione piuttosto frequente che tuttavia non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di un vaccino contenente tale conservante. Le reazioni sistemiche da thiomersal sono estremamente rare.

Da diversi anni i vaccini non contengono thiomersal; la loro rimozione è stata decisa in base ad un giusto principio di precauzione, trattandosi di un composto mercuriale. Peraltro nessuno tra i numerosi studi condotti in base a rigorosi criteri scientifici ha sino ad ora dimostrato un rischio per la salute in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti thiomersal.

Il mercurio è un elemento normalmente presente in natura. Inoltre, a causa delle sue molteplici applicazioni industriali, può dar luogo a fenomeni di inquinamento ambientale. Alcuni batteri trasformano il mercurio presente nell'ambiente in un suo derivato neurotossico, il metilmercurio. Quest'ultimo a sua volta entra nella catena alimentare e può determinare effetti tossici se assunto a dosi che eccedono il livello considerato sicuro. Il metilmercurio è presente in quantità molto basse nell'acqua ed è riscontrabile persino nel latte materno.

Il thimerosal non contiene metilmercurio. Contiene invece etilmercurio, che viene escreto dall'organismo più rapidamente e quindi si accumula molto meno nei tessuti.

Alcuni hanno ipotizzato che il mercurio, contenuto nel conservante thiomersal (o thimerosal) utilizzato sino ad alcuni anni fa in molti vaccini, possa essere responsabile dell'insorgenza dell'autismo. Diversi studi hanno evidenziato che questa ipotesi non è credibile in base alle seguenti considerazioni (5):

- i sintomi dell'autismo e quelli dell'intossicazione da mercurio non coincidono;
- nelle intossicazioni lievi da mercurio non sempre sono presenti sintomi psichici e, quando presenti, sono aspecifici;
- i reperti anatomopatologici sono differenti nelle due malattie;
- le indagini sulle conseguenze a lungo termine nelle popolazioni in cui si è verificata un'intossicazione da mercurio da esposizione ambientale, non hanno messo in evidenza un conseguente aumento dei casi di autismo;
- l'esposizione a piccole dosi per lunghi periodi correlata con la dieta a base di pesce (bambini residenti alle Seychelles e nelle isole Faroe) non è risultata associata ad un aumentato rischio di autismo;
- il passaggio dell'etilmercurio (contenuto nei vaccini) attraverso la barriera ematoencefalica è più difficoltoso del passaggio del metilmercurio (=il composto responsabile dell'esposizione ambientale al mercurio) perché solo per quest'ultimo esiste un sistema di trasporto attivo, che invece nel caso dell'etilmercurio è assente; ciò significa che a parità dei livelli di assunzione, la concentrazione di etilmercurio a livello cerebrale risulta inferiore.

Esistono 6 ampi studi che hanno confrontato il rischio di autismo nei bambini che avevano ricevuto vaccini contenenti thiomersal con bambini che avevano ricevuto vaccini senza questo conservante: l'incidenza dell'autismo era la stessa nei due gruppi (6-11).

Se quindi possiamo escludere che il thiomersal possa aver causato l'autismo nei soggetti vaccinati utilizzando tale conservante, è possibile che le piccole quantità di mercurio iniettate con i vaccini abbiano determinato danni anche minimi o impercettibili al cervello? La risposta a questa domanda proviene da uno studio effettuato su bambini nati tra il 1993 e il 1997, sottoposti a test neuropsicologici piuttosto complessi, in grado di mettere in evidenza alterazioni anche minime del Sistema nervoso centrale. Il risultato di questi test (effettuati tra i 7 e i 10 anni di età) è stato confrontato con il livello di esposizione al mercurio durante il periodo prenatale, neonatale e nei primi 7 mesi di vita. Lo studio conclude che l'esposizione al mercurio contenuto nel thiomersal non è associato a deficit delle funzioni neuropsicologiche (11). Uno studio analogo condotto recentemente in Italia conferma tale conclusione (12). In realtà gli studi sulle origini dell'autismo concordano sull'ipotesi che le cause debbano essere ricercate nel periodo pre-natale (13).

Bibliografia

1. Asa PB et al. Antibodies to Squalene in Recipients of Anthrax Vaccine. *Experimental and Molecular Pathology* 73, 19–27 (2002) http://www.avip2001.net/OfficialDocuments_files/Asa_squalene.pdf
2. Phillips CJ et al. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine* 2009;27:3921-6.
3. Del Giudice G et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. 1: *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Sep;13(9):1010-3
<http://cvi.asm.org/cgi/content/full/13/9/1010?view=long&pmid=16960112>
4. Schultze v et al. Safety of MF59™ adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209–3222.
5. Nelson K, Bauman M. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003;111:674-679.
6. Hviid A, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:1763-1766.
7. Verstraeten T et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039-1048.
8. Heron J, Golding J, and ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not show a causal association. *Pediatrics.* 2004;114:577-583.
9. Andrews N et al. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not show a causal association. *Pediatrics,* 2004;114:584-591.
10. Fombonne E et al. "Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links with Immunizations" *Pediatrics.* 2006;118:139-150.
11. Thompson W et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *NEJM* 2007;357;1281-1292.
12. Tozzi AE et al. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2009;123:475-482.
13. Offit P. *Autism's False Prophets: bad science, risky medicine, and the search for a cure.* New York, 2008 Columbia University Press.

Autore del testo: Dr Franco Giovanetti, Dipartimento di Prevenzione ASL CN2 Alba Bra Regione Piemonte

Alba, 21 ottobre 2009

Il contenuto del presente testo può essere liberamente riprodotto purché sia citata la fonte.