

Thiomersal in vaccins

(equivalenten: thimerosal, merthiosal, merthiolate)

Doel van het gebruik van thiomersal:

Thiomersal is een conserveringsmiddel dat al sinds de jaren dertig van de vorige eeuw in vaccins gebruikt wordt. Het kan vroeg in het productieproces gebruikt worden om contaminatie met micro-organismen te voorkomen. In de SPC/bijsluiter zal dan vermeld worden dat het product sporen van thiomersal kan bevatten. Het kan ook aan het eind van het productieproces toegevoegd worden aan met name multidoses vaccins om te voorkomen dat er na het aanprikken in de flacons alsnog groei plaats vindt van schimmels of bacteriën.

Het laatstgenoemde is het geval bij zowel het griepvaccin van Novartis als dat van Pandemrix. Focetria van Novartis bevat 50 microgram en Pandemrix van GSK 5 microgram thiomersal.

Geschiedenis:

In de jaren dertig en veertig van de vorige eeuw werd thiomersal onderzocht in proefdierstudies en studies bij patiënten. Thiomersal bevat naar gewicht 49,6 % kwik. In het lichaam valt het uiteen in ethylkwik en thiosalicylaat. Uit dit onderzoek bleek dat thiomersal in hoge doses (tot 180 ml 1% oplossing verdeeld over 5 intraveneuze doseringen) goed verdragen werd. Vanaf de jaren 20 was de bacteriële contaminatie van vaccins een probleem dat leidde tot ziekte en zelfs sterfgevallen door vaccinatie. Door toevoeging van thiomersal aan vaccins bleek dat contaminatie al effectief tegen te gaan was in lage concentraties (1:10.000) zonder de effectiviteit van het vaccin te verminderen. Vanaf 1940 werd thiomersal toegevoegd aan vaccins tegen difterie, kinkhoest, meningokokkenantiserum en vele andere toepassingen. In de jaren daarna is nog wel discussie geweest in de literatuur over de effectiviteit of mogelijke invloed op de immunrespons na vaccinatie, maar niet meer over effectiviteit van het conservans.

In de jaren zeventig van de vorige eeuw werd men zich bewust van de giftige eigenschappen van organokwik-verbindingen. Het ging hier om methylkwik dat in vissen en milieuverontreinigingen werd gevonden. Ethylkwik werd hierbij ook onderzocht op eventuele neurotoxische eigenschappen. Er werden enkele gevallen gerapporteerd, maar bij deze meldingen was de gebruikte hoeveelheid vele malen groter dan de blootstelling door vaccins. De consensus was dat ethylkwik veilig en effectief was in de lage concentraties die in vaccins gebruikt werden.

Deze consensus werd verbroken toen in de jaren negentig in discussies door milieukundigen het verleden van ethylkwik min of meer gelijkgesteld werd aan het verontreinigende methylkwik. Hierbij werd gesteld dat ethylkwik analoog aan methylkwik ook bij lage blootstelling gevaarlijk zou kunnen zijn voor foetussen en kleine kinderen. Ethylkwik en methylkwik lijken voor het publiek veel op elkaar en deze namen worden door de pers ten onrechte door elkaar heen gebruikt. Beide stoffen verschillen chemisch gezien maar een CH₂-groep, maar het verschil is toxisch gezien wel van groot belang.

In 1997 werd een amendement dat was toegevoegd aan de "Modernization Act" van de FDA van kracht. Hierin werd de FDA verplicht tot het samenstellen van een lijst met voedingsmiddelen en medicijnen waaraan kwikcomponenten waren toegevoegd. Bovendien moest deze lijst voorzien zijn van een kwalitatieve en kwantitatieve analyse van deze kwikcomponenten. Het amendement was bedoeld om onze blootstelling aan kwik te verminderen. Voor ethylkwik had men nog geen standaard voor blootstelling. Van methylkwik was deze er wel en die werd vervolgens ook op ethylkwik toegepast.

De aandacht voor kwikverbindingen in alle mogelijke producten versnelde het proces van het weglaten van thiomersal uit vaccins in 2001. Maar hierdoor kwamen vaccins wel onder vuur te liggen bij het Congres en in de media. Dit had weer tot gevolg dat een aantal ouders bezorgd werden dat hun kinderen schade opgelopen zouden kunnen hebben ten gevolge van de vaccinaties.

Farmokinetiek van ethylkwik:

Intussen weet men dat methylkwik een halfwaardetijd in het bloed heeft van ongeveer 50 dagen. Voor ethylkwik is de halfwaardetijd ca. 7 dagen, het wordt uitgescheiden via de ontlasting. Beide type verbindingen verspreiden zich na vaccinatie of orale inname snel via het bloed door het lichaam. Door het verschil in uitscheidingsnelheid is echter stapeling van ethylkwik in het lichaam niet waarschijnlijk, dit in tegenstelling tot methylkwik dat wel stapelt. Bij kinderen is bovenstaande niet anders dan bij volwassenen. Wel is de ontvankelijkheid voor kwik van het zich ontwikkelende zenuwstelsel van de foetus groter dan dat van een pasgeborene. Door het verschil in farmacokinetiek tussen ethyl- en methylkwik, zijn blootstellingsnormen voor methylkwik waarschijnlijk niet accuraat om het risico van blootstelling aan thiomersal te bepalen.

Bijwerkingen van thiomersal:

Sinds de jaren negentig en begin 2000 zijn er veel onderzoeken gedaan, ook buiten Amerika, naar een mogelijk verband tussen de blootstelling aan kwik via vaccins en het ontstaan van neurologische ontwikkelingsstoornissen zoals autisme, ADHD, spraakstoornissen of taalachterstand. In deze onderzoeken is geen enkele aanwijzing gevonden voor een verband tussen thiomersal en neurologische aandoeningen. (Zie onderstaande referenties).

Allergische reacties op thiomersal komen voor. Dit zijn meestal type IV reacties ten gevolge van contact met de huid met thiomersal in cosmetische of andere commerciële producten. De hoeveelheid thiomersal in deze producten is laag, maar vele malen hoger dan in vaccins. Bovendien worden ze veel frequenter gebruikt dan vaccins worden toegediend. De meeste mensen met een aangetoonde overgevoeligheid van dit type voor thiomersal verdragen vaccins met deze toevoeging goed. Zij vertonen geen andere reacties na vaccinatie dan mensen zonder deze overgevoeligheid.

De meeste gegevens over het gebruik van kwikverbindingen in de zwangerschap hebben betrekking op de orale inname. Een serie vaccins met thiomersal, in enkele weken toegediend bij een zwangere zal ruim binnen de daarvoor gestelde veiligheidsnorm blijven. In ontwikkelingslanden worden zwangeren routinematig gevaccineerd met tetanusvaccin dat thiomersal bevat om neonatale tetanusinfectie te voorkomen. Hierbij is geen enkele twijfel gerezen over schadelijke invloed op moeder en kind.

Conclusie:

Doordat de toediening van veel vaccins is overgegaan van multidoses naar een singledosis is thiomersal minder vaak nodig als toevoeging om bacteriële contaminatie te voorkomen. Gezien de maatschappelijke discussie over het gebruik van organokwik-verbindingen wordt waar mogelijk gestreefd naar het gebruik van thiomersal-vrije vaccins. Toch blijft het gebruik van antimicrobiële middelen in multidoses vaccins, zoals het pandemisch vaccin, nodig. Thiomersal is in deze gevallen de eerste keuze vanwege de effectiviteit en ervaring van de vele jaren die er met dit middel is. Acute allergische reacties op thiomersal zullen, als ze al voorkomen, uitermate zeldzaam zijn. Contact allergie voor thiomersal is geen contra-indicatie tegen vaccinatie met vaccins met thiomersal. Alles overziend zijn deze pandemische vaccins veilig. Ook na herhaalde toediening wordt de maximale toegestane belasting niet overschreden en er zijn geen aanwijzingen voor een verband met neurologische of gedragsstoornissen. Dit wordt ondersteund door EMEA en de WHO. Ook toediening tijdens de zwangerschap (zwangerschapsduur langer dan 13 weken) is veilig voor moeder en kind en eventuele risico's van vaccinatie wegen op tegen de risico's van het krijgen van de pandemische griep, die juist in deze groepen relatief hoog blijken te zijn.

Thiomersal in vaccins

Referenties:

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement_jul2006/en/

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>

Baker JP.: Mercury, vaccines, and autism: one controversy, three histories.

[Am J Public Health](#). 2008 Feb;98(2):244-53.

The controversy regarding the once widely used mercury-containing preservative thimerosal in childhood vaccines has raised many historical questions that have not been adequately explored. Why was this preservative incorporated in the first place? Was there any real evidence that it caused harm? And how did thimerosal become linked in the public mind to the "autism epidemic"? I examine the origins of the thimerosal controversy and their legacy for the debate that has followed. More specifically, I explore the parallel histories of three factors that converged to create the crisis: vaccine preservatives, mercury poisoning, and autism. An understanding of this history provides important lessons for physicians and policymakers seeking to preserve the public's trust in the nation's vaccine system.

Offit, P. A. //Jew, R. K: Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals?

[Pediatrics](#). 2003 Dec;112(6 Pt 1):1394-7.

Vaccines often contain preservatives, adjuvants, additives, or manufacturing residuals in addition to pathogen-specific immunogens. Some parents, alerted by stories in the news media or information contained on the World Wide Web, are concerned that some of the substances contained in vaccines might harm their children. We reviewed data on thimerosal, aluminum, gelatin, human serum albumin, formaldehyde, antibiotics, egg proteins, and yeast proteins. Both gelatin and egg proteins are contained in vaccines in quantities sufficient to induce rare instances of severe, immediate-type hypersensitivity reactions. However, quantities of mercury, aluminum, formaldehyde, human serum albumin, antibiotics, and yeast proteins in vaccines have not been found to be harmful in humans or experimental animals.

Pichichero, M. E. //Cernichiari, E. //Lopreiato, J. //Treanor, J.: Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study

[Lancet](#). 2002 Nov 30;360(9347):1737-41

Thiomersal is a preservative containing small amounts of ethylmercury that is used in routine vaccines for infants and children. The effect of vaccines containing thiomersal on concentrations of mercury in infants' blood has not been extensively assessed, and the metabolism of ethylmercury in infants is unknown. We aimed to measure concentrations of mercury in blood, urine, and stools of infants who received such vaccines. METHODS: 40 full-term infants aged 6 months and younger were given vaccines that contained thiomersal (diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and in some children Haemophilus influenzae type b vaccine). 21 control infants received thiomersal-free vaccines. We obtained samples of blood, urine, and stools 3-28 days after

Thiomersal in vaccins

vaccination. Total mercury (organic and inorganic) in the samples was measured by cold vapour atomic absorption. FINDINGS: Mean mercury doses in infants exposed to thiomersal were 45.6 microg (range 37.5-62.5) for 2-month-olds and 111.3 microg (range 87.5-175.0) for 6-month-olds. Blood mercury in thiomersal-exposed 2-month-olds ranged from less than 3.75 to 20.55 nmol/L (parts per billion); in 6-month-olds all values were lower than 7.50 nmol/L. Only one of 15 blood samples from controls contained quantifiable mercury. Concentrations of mercury were low in urine after vaccination but were high in stools of thiomersal-exposed 2-month-olds (mean 82 ng/g dry weight) and in 6-month-olds (mean 58 ng/g dry weight). Estimated blood half-life of ethylmercury was 7 days (95% CI 4-10 days). INTERPRETATION: Administration of vaccines containing thiomersal does not seem to raise blood concentrations of mercury above safe values in infants. Ethylmercury seems to be eliminated from blood rapidly via the stools after parenteral administration of thiomersal in vaccines.

Pichichero, M. E. //Gentile, A. //Giglio, N. //Umido, V. //Clarkson, T. //Cernichiari, E. //Zareba, G. //Gotelli, C. //Gotelli, M. //Yan, L. //Treanor, J.: Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines

Pediatrics 2008 Feb;121(2):e 208-14

OBJECTIVES: Thimerosal is a mercurial preservative that was widely used in multidose vaccine vials in the United States and Europe until 2001 and continues to be used in many countries throughout the world. We conducted a pharmacokinetic study to assess blood levels and elimination of ethyl mercury after vaccination of infants with thimerosal-containing vaccines. METHODS: Blood, stool, and urine samples were obtained before vaccination and 12 hours to 30 days after vaccination from 216 healthy children: 72 newborns (group 1), 72 infants aged 2 months (group 2), and 72 infants aged 6 months (group 3). Total mercury levels were measured by atomic absorption. Blood mercury pharmacokinetics were calculated by pooling the data on the group and were based on a 1-compartment first-order pharmacokinetics model. RESULTS: For groups 1, 2, and 3, respectively, (1) mean +/- SD weights were 3.4 +/- 0.4, 5.1 +/- 0.6, and 7.7 +/- 1.1 kg; (2) maximal mean +/- SD blood mercury levels were 5.0 +/- 1.3, 3.6 +/- 1.5, and 2.8 +/- 0.9 ng/mL occurring at 0.5 to 1 day after vaccination; (3) maximal mean +/- SD stool mercury levels were 19.1 +/- 11.8, 37.0 +/- 27.4, and 44.3 +/- 23.9 ng/g occurring on day 5 after vaccination for all groups; and (4) urine mercury levels were mostly nondetectable. The blood mercury half-life was calculated to be 3.7 days and returned to prevaccination levels by day 30. CONCLUSIONS: The blood half-life of intramuscular ethyl mercury from thimerosal in vaccines in infants is substantially shorter than that of oral methyl mercury in adults. Increased mercury levels were detected in stools after vaccination, suggesting that the gastrointestinal tract is involved in ethyl mercury elimination. Because of the differing pharmacokinetics of ethyl and methyl mercury, exposure guidelines based on oral methyl mercury in adults may not be accurate for risk assessments in children who receive thimerosal-containing vaccines.

Stehr-Green, P. //Tull, P. //Stellfeld, M. //Mortenson, P. B. //Simpson, D.: Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association

[Am J Prev Med.](#) 2003 Aug;25(2):101-6

In 1999, concerns were raised that vaccines containing the preservative Thimerosal might increase the risk of autism and/or other neurodevelopmental disorders. METHODS: Between the mid-1980s through the late-1990s, we compared the prevalence/incidence of autism in California, Sweden, and Denmark with average exposures to Thimerosal-containing vaccines. Graphic ecologic analyses were used to examine population-based data from the United States (national immunization coverage

surveys and counts of children diagnosed with autism-like disorders seeking special education services in California); Sweden (national inpatient data on autism cases, national vaccination coverage levels, and information on use of all vaccines and vaccine-specific amounts of Thimerosal); and Denmark (national registry of inpatient/outpatient-diagnosed autism cases, national vaccination coverage levels, and information on use of all vaccines and vaccine-specific amounts of Thimerosal). RESULTS: In all three countries, the incidence and prevalence of autism-like disorders began to rise in the 1985-1989 period, and the rate of increase accelerated in the early 1990s. However, in contrast to the situation in the United States, where the average Thimerosal dose from vaccines increased throughout the 1990s, Thimerosal exposures from vaccines in both Sweden and Denmark-already low throughout the 1970s and 1980s-began to decrease in the late 1980s and were eliminated in the early 1990s. CONCLUSIONS: The body of existing data, including the ecologic data presented herein, is not consistent with the hypothesis that increased exposure to Thimerosal-containing vaccines is responsible for the apparent increase in the rates of autism in young children being observed worldwide.

Thompson, W. W. //Price, C. //Goodson, B. //Shay, D. K. //Benson, P. //Hinrichsen, V. L. //Lewis, E. //Eriksen, E. //Ray, P. //Marcy, S. M. //Dunn, J. //Jackson, L. A. //Lieu, T. A. //Black, S. //Stewart, G. //Weintraub, E. S. //Davis, R. L. //DeStefano, F.: Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years

[N Engl J Med.](#) 2007 Sep 27;357(13):1281-92

It has been hypothesized that early exposure to thimerosal, a mercury-containing preservative used in vaccines and immune globulin preparations, is associated with neuropsychological deficits in children. METHODS: We enrolled 1047 children between the ages of 7 and 10 years and administered standardized tests assessing 42 neuropsychological outcomes. (We did not assess autism-spectrum disorders.) Exposure to mercury from thimerosal was determined from computerized immunization records, medical records, personal immunization records, and parent interviews. Information on potential confounding factors was obtained from the interviews and medical charts. We assessed the association between current neuropsychological performance and exposure to mercury during the prenatal period, the neonatal period (birth to 28 days), and the first 7 months of life. RESULTS: Among the 42 neuropsychological outcomes, we detected only a few significant associations with exposure to mercury from thimerosal. The detected associations were small and almost equally divided between positive and negative effects. Higher prenatal mercury exposure was associated with better performance on one measure of language and poorer performance on one measure of attention and executive functioning. Increasing levels of mercury exposure from birth to 7 months were associated with better performance on one measure of fine motor coordination and on one measure of attention and executive functioning. Increasing mercury exposure from birth to 28 days was associated with poorer performance on one measure of speech articulation and better performance on one measure of fine motor coordination. CONCLUSIONS: Our study does not support a causal association between early exposure to mercury from thimerosal-containing vaccines and immune globulins and deficits in neuropsychological functioning at the age of 7 to 10 years.

Tozzi A.E.//Bisiacchi P// Tarantino V// De Mei B.// D'Elia L.// Chiarotti F// Salmaso S.: Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines..

[Pediatrics.](#) 2009 Feb;123(2):475-82. Links

Thimerosal, a mercury compound used as a preservative in vaccines administered during infancy, has been suspected to affect neuropsychological development. We compared the neuropsychological performance, 10 years after vaccination, of 2 groups of children exposed randomly to different amounts of thimerosal through immunization. **METHODS:** Children who were enrolled in an efficacy trial of pertussis vaccines in 1992-1993 were contacted in 2003. Two groups of children were identified, according to thimerosal content in vaccines assigned randomly in the first year of life (cumulative ethylmercury intake of 62.5 or 137.5 microg), and were compared with respect to neuropsychological outcomes. Eleven standardized neuropsychological tests, for a total of 24 outcomes, were administered to children during school hours. Mean scores of neuropsychological tests in the domains of memory and learning, attention, executive functions, visuospatial functions, language, and motor skills were compared according to thimerosal exposure and gender. Standard regression coefficients obtained through multivariate linear regression analyses were used as a measure of effect. **RESULTS:** Nearly 70% of the invited subjects participated in the neuropsychological assessment (N = 1403). Among the 24 neuropsychological outcomes that were evaluated, only 2 were significantly associated with thimerosal exposure. Girls with higher thimerosal intake had lower mean scores in the finger-tapping test with the dominant hand and in the Boston Naming Test. **CONCLUSIONS:** Given the large number of statistical comparisons performed, the few associations found between thimerosal exposure and neuropsychological development might be attributable to chance. The associations found, although statistically significant, were based on small differences in mean test scores, and their clinical relevance remains to be determined.