

Bivirkninger ved vaccinetilsætningsstofferne aluminiumhydroxid og thiomersal

Bivirkninger ved vaccinetilsætningsstofferne aluminiumhydroxid og thiomersal Walter Huber, Bozen. Oversat fra tysk af Stig Junge, som takker Ninna og Bjarne Urhammer for korrektur af oversættelsen.

Betydningen af vacciner til bekæmpelse af epidemier og infektionssygdomme er ubestridt. Men stadig oftere beretter forældre eller deres børn om vaccinationsreaktioner af forskellig styrke, som enten indtræffer umiddelbart efter vaccinationen eller efter en vis latensperiode. Disse tilfælde bliver knap nok registreret eller indsamlet, derfor eksisterer der intet sagligt velfunderet datagrundlag om vaccinebivirkninger eller sågar over vaccineskader. Her må man ikke glemme, at symptomerne på en vaccinebivirkning eller sågar nyopståede sygdomme som følge af vaccination, ikke bringes til vaccinelægens kendskab men til de respektive huslæger eller speciallæger, som ikke har kendskab til de foretagne vaccinationer (dette er ikke tilfældet i Danmark, hvor man oftest går til den samme læge, som har vaccineret. o.a.).

Vaccinerne i en vaccineampul er der - udover de egentlige virksomme stoffer - tillige en række tilsætningsstoffer tilstede. De vigtigste repræsentanter blandt disse er udeklarede antibiotika, formaldehyd osv. og de velkendte stoffer aluminiumhydroxid-gel, som er et bærestof for vaccinen og thiomersal, et svampe-/bakteriedræbende og betændelseshæmmende stof. Disse to forbindelser, aluminiumhydroxid og thiomersal, skal undersøges kritisk i det følgende:

Aluminiumhydroxid Når mennesket tilføres $Al(OH)_3$ intramuskulært (i muskeltvæv, o.a.) kan stoffet sætte sig fast i lymfesystemet, stoppe lymfekanalerne og danne granulomer, der ofte kun kan fjernes operativt. Hütteroth (1) beretter om dannelsen af aluminiumhydroxid-granulomer efter Hepatitis B-vaccinen, hvor granulomatøse betændelsesreaktioner er blevet udløst på vaccinationsstedet efter subkutan injektion (under huden, o.a.), sjældnere ved intramuskulær injektion. Ligeledes beretter Cosnes (2) om betændelser som følge af overfølsomhed overfor aluminium opstået efter Hepatitis B-vaccination, om optræden af kløe og knuder hos voksne og børn, mens andre som Goto (3) anfører opsvulmen af bugspytkirtelen som følge af aluminium i vacciner. Ligeledes er granulomdannelse opstået gennem aluminium i forbindelse med vaccination beskrevet af Fawcett (4) og hos Jilg (5).

Ved den orale indtagelse er optagelsen af aluminium meget varierende, for eksempel kan aluminiumoptagelsen være forhøjet med en faktor 20 eller 40 ved aluminiumholdige medikamenter givet i forbindelse med sygdomme i maveslimhinden eller ved hyperparathyreose (abnormt forøget produktion af biskjoldbruskkirtelens hormon, o.a.). Ved tilførsel af aluminium under huden eller i muskeltvæv er det andre mekanismer, der er ansvarlige for opløsningen af aluminiummet, den videre vandring i organismen og til sidst for udskillelsen af aluminiummet.

En vaccineampul indeholder 0.5 milligram aluminium. Denne dosis kan udløse de beskrevne problemer hos disponerede personer, specielt hos tidligere skadede eller ved et konstitutionelt svagt lymfesystem.

Thiomersal Thiomersal, også kendt som Thimerosal eller som Merthiolat, virker svampe- og bakteriedræbende og betændelseshæmmende. Kemisk set er der tale om forbindelsen ethyl-kviksølv-thiosalicylat.

Thiomersal nedbrydes i en vaccineampul i thiosalicylsyre og i ethyl-kviksølv. Denne nedbrydning går så hurtigt, at der ved vaccinationen for det meste ikke er mere intakt thiomersal tilstede, beretter Wiesend (8), Ibrahim (9), Thoma (10), Howorka (11), (12) og mange andre. Thiomersal spaltes for størstedelens vedkommende i di-thio-salicyl-syre, som først langsomt igen nedbrydes i kroppen, mens ethyl-kviksølv udfolder sin fulde toksiske virkning, idet det er lige så toksisk som det velkendte methyl-kviksølv og forholder sig på nøjagtig samme måde i kroppen.

En af de mest intensive udforskede bivirkninger ved thiomersal er overfølsomhed i øjnene, som ifølge litteraturen optræder meget hyppigt, da thiomersal også anvendes i de opløsninger, som bruges til at holde øjen-kontaktlinser sterile med. Men også næsedråber kan indeholde thiomersal.

Herbst (13) skriver, at anvendelsen af øjendråber og opløsningsvæsker til kontaktlinser er en almindelig årsag til allergiske reaktioner og han testede i denne sammenhæng 38 kemikalier, deriblandt thiomersal. Også Lisi (14) og Wilson (15) rapporterer om et vidt udbredt fænomen blandt kontaktlinse-brugere, som endog kan føre til øjenbetændelse kompliceret med en hornhindebetændelse (keratoconjunctivitis).

Seidenari (16) rapporterer om optræden af thiomersal-allergi ved et forsøg med 256 fuldstændig raske rekrutter, hvor 6.25 % af disse udviklede en overfølsomhed ved thiomersal givet gennem vaccination. Ifølge Storrs (17) udløser neomycin, benzocain og thiomersal hyppigst overfølsomhed i USA, deriblandt er fremfor alt krydsallergier, lysoverfølsomhed i huden og systemisk kontaktdermatitis (eksem fremkaldt ved berøring med stoffer, man er allergisk overfor, o.a.) vigtige for diagnosticeringen af allergisk kontaktdermatitis.

Thiomersal kan ifølge Ancona (18) udløse allergisk overfølsomhed på sygehuse, hovedsagelig hos patienter, som udsættes for andre kviksølv-kilder som tinkturer og konserveringsmidler i forskellige produkter. Derfor er kontaktdermatitis meget udbredt indenfor sygehusverdenen.

Batts (19) rapporterer om en reduktion i øjenlågshævelse forårsaget af thiomersal.

Aberer (20) rapporterer, at overfølsomhed forårsaget af thiomersal er meget udbredt i Østrig og som kontaktallergen kun overgås af nikkel. Blandt andet fører han den stærke tilvækst i thiomersal-overfølsomme personer tilbage til hyppige

vaccinationer, selv om der ikke er vaccinationstvung i Østrig. I en stort anlagt undersøgelse, som omfattede 722 patienter i alle aldre, udviste 16 % thiomersal-overfølsomhed. Ganske vist ser Aberer ikke i dette nogen kontraindikationer for vaccination.

Gille (21) kommer til lignende resultater, idet han betegner thiomersal som det hyppigst allergifremkaldende stof på verdensplan, men han ser på trods af dette ingen risiko ved vaccination. Samme synspunkt har også Cox (22), som dog stiller krav om en erstatning for thiomersal i vacciner til overfølsomme personer. Kravet om en erstatning af thiomersal i vacciner er også stillet af Lindemayr (23), efter at han i forbindelse med vaccination havde iagttaget betændelsesreaktioner, feber og lymfesygdomme, såvel som nældefeber og udslet med små flade knuder i huden (lichen). Thiomersal ser altså alligevel ikke ud til at være så entydigt harmløst.

Kirkland (24) hævder, at der næppe eksisterer et brugbart systematisk gennemarbejdet datamateriale vedrørende vaccineskader efter Hepatitis B-vaccine, og det samme gælder personer, der har udviklet en øjen-allergi på grund af thiomersal, da disse ifølge hans angivelser, bør udelukkes fra vaccination. Det vil sige, at der her er et efterslæb i den systematiske registrering af bivirkninger og i det samlede datamateriale i det hele taget.

Endnu en egenskab ved thiomersal, dets mulige gen-toksiske virkning, beskrives af Migliore (25), Sbrana (26), Parry (27), Natarajan (28), Adler (29), Ramadevi (30) og Miller (31). De beskriver mulighederne for gen-afvigelse fremkaldt af thiomersal, fremfor alt i de menneskelige lymfocytter (hvide blodlegemer, o.a.), og beskriver også stoffets cyto-toksitet, det vil sige giftvirkning overfor celler. Denne evne til at fremkalde mutationer er uafhængig af dosen i det levende væv, det vil sige, at selv de ringeste doser kan medføre ændringer i arvematerialet. Denne gen-toksiske egenskab kommer til udtryk i kromosomafvigelser (aneuploidi), hvis virkninger i første omgang vil vise sig hos de personer, der rammes og i særdeleshed hos de følgende generationer.

Op til 50 % af molekylvægten for thiomersal udgøres af kviksølv, et yderst giftigt tungmetal, som her anvendes på grund af sin giftvirkning overfor svampe og bakterier. Men det har ligeså stor giftvirkning på mennesket. Særligt betænkeligt er den langsomme udskillelse fra det menneskelige legeme, som udtrykkes ved hjælp af den biologiske halveringstid. Den er i nyrerne og leveren 12-15 år, det vil sige, at en aktuell koncentration af kviksølv i menneskelegemet først er faldet til halvdelen af sin oprindelige værdi gennem legemets udskillelse efter 12-15 år. Men det betyder også, at kviksølv meget nemt akkumuleres i kroppen og opbygger et depot, som beholder sine giftvirkninger over meget lange tidsrum. I formen methyl-kviksølv, og som ethyl-kviksølv, besidder det en endnu større giftvirkning og har en halveringstid på 60 - 70 dage, men i centralnervesystemet udskilles det langsommere, her er halveringstiden over 100 dage (7).

Kviksølv bliver sandsynligvis først optaget i blodbanerne efter en biologisk omdannelsesproces til methyl-kviksølv og udøver fremfor alt i denne form sin gift-virkning i det menneskelige legeme. Disse biologiske omdannelsesprocesser er blevet studeret nøje for kviksølvs vedkommende og er beskrevet af Craig (32) som en klart defineret mekanisme. Blandt de stoffer, som betinger dannelsen af methylkviksølv må først og fremmest nævnes methylcobalamin, et cobalamin-coenzym eller vitamin B12-coenzym. Reaktionen, som fører til dannelsen af methyl-kviksølv er betinget af tilstedeværelsen af folinsyre.

Ved direkte injektion, for eksempel i muskeltvæv, kan virkningen komme til sin fulde udfoldelse, da alt kviksølv kan nå direkte ind i blodbanerne. Da næsten alt kviksølvet allerede foreligger i form af ethyl-kviksølv, følger overgangen til blodbanerne relativt hurtigt og let. Sygdomsbilledet beskrives på følgende måde:

Methylkviksølvbelastninger fører i første omgang til tab af følelsen i ekstremiteterne (arme og ben) og i mundregionen (paræstesi). Først senere forekommer der forstyrrelser i koordinationen af bevægelserne (ataxia), utydelig tale (dysartri) og høretab. Methylkviksølvforgiftning er karakteriseret ved skadernes uoprettelighed, at virkningen udelukkende omfatter centralnervesystemet, og ved den lange latenstid (uger eller måneder) mellem belastningen og forgiftningssymptomernes optræden. Methylkviksølv forstyrrer neuronerne i nervesystemet. Det danner stabile komplekser med alle stoffer i kroppen, som indeholder en SH-gruppe, som for eksempel aminosyren cystein, coenzymet A osv., og gør disse biologisk uvirksomme (6).

Det optagne methylkviksølv når i løbet af 3 dage frem til alle organer, med en ret ensartet fordeling mellem de forskellige organer. Hjernen oplagrer ca. 10 % af det optagne kviksølv, hvortil kommer den øgede halveringstid, blodet ca. 7 %. Særlig gennemtrængelig for methylkviksølv er moderkagen. Ved fødselstidspunktet er kviksølvindholdet i fosterets blod ca. 20 % højere end i moderens. Nervesystemet, som hos børn befinder sig i begyndelsen af sin udvikling er mere overfølsomt overfor methylkviksølv end voksnes nervesystem. Børn af mødre, som er kviksølvbelastede (350 mikrogram pr. liter blod) er blevet født med svære hjerneskader. Methylkviksølv udskilles også i modermælken og fører til ekstremt højt indhold i spædbarns blod, ligeledes frigives der med stor sandsynlighed kviksølv fra tændernes amalgam, hvilket idag ikke længere negligeres. Yderligere symptomer (ataxi, høreforstyrrelser, dysartri) må forventes ved mere end 500 mikrogram pr. liter blod. Dødsfald optræder fra 1300 mikrogram pr. liter blod.

Medikamenter imod methylkviksølvforgiftning er kun lidt virksomme. De bygger på dannelse af stærke komplekser, som binder metalforbindelserne til fordøjelseskanalen eller som hurtigere overfører dem til en form, hvor de kan udskilles. Men da kviksølv fremfor alt er knyttet til proteiner og enzymer SH-grupper og blokerer disse i deres virksomhed og foreligger i meget stabile forbindelser, er en terapi, som bygger på en hurtigere udskillelse af kviksølvet meget svær at opnå, hvis det overhovedet er muligt. Ganske vist ser "miljø-pillen" Dimaval (DMPS), et trinitriumpentanat, ud til at have bevirket en forbedring, lige netop for kviksølvafgiftningen. Men anvendelsen af denne pille, er betinget af en streng medicinsk overvågning.

For en sund voksen på 70 kg er der en grænseværdi for den maksimale dosis kviksølv indtaget gennem munden på 0.35 milligram pr. uge, eller 0.05 milligram kviksølv pr. dag (ifølge FAO/WHO). Ved indtagelse af denne koncentration optræder der allerede forgiftningssymptomer hos 3 % af befolkningen. Ved indtagelse af 0.2 milligram pr. dag optræder der forgiftningssymptomer hos 8 % af befolkningen, som rapporteret af Nordberg og Strangert i 1976. Dette gælder for voksne mennesker. Fra en enkelt vaccineampul får man 0.05 milligram thiomersal eller 0.025 milligram kviksølv ind i den

menneskelige krop, altså halvdelen af den grænsedosis pr. dag, der er angivet for voksne. Men når det indføres i kroppen på denne måde virker den fulde dosis og ikke kun den del, der absorberes via mave-tarm kanalen.

Når man tænker på, at spædbørn, som er under et år, og kun vejer ca. en tyvendel af en voksens vægt, og som endnu ikke har et fuldstændigt udviklet immunsystem til at forsvare sig med, vaccineres, så kan den tilførte mængde absolut komme op på den toksiske dosis. Ifølge den for tiden gældende vaccinationsnorm i Italien gives der 2 injektioner, Hepatitis B og Diphterie-Tetanus, samtidig, og begge vacciner indeholder thiomersal. Det betyder, at ved denne nye vaccinationsmåde får et spædbarn den maksimale orale dagsdosis for kviksølv, som gælder for en voksen, nemlig 50 mikrogram, indført i muskellvævet, altså i fuld dosis. Ved hyppig vaccination, men også ved andre tildragelser, kan kviksølvdepotet i kroppen dermed øges og føre til de velkendte kviksølv-bivirkninger.

Thiosalicylat, som er en bestanddel af thiomersal, kan ved den biologiske nedbrydning meget nemt udskifte thio-gruppen med en ilt-gruppe. Derved opstår der salicylsyre, som virker betændelseshæmmende og er potentielt astma- og allergifremkaldende. Også fra det relativt uskadelige Aspirin, en acetylsalicylsyre, kender man til allergiske reaktioner, især efter injektioner.

Kitamura (33) for eksempel henviser til en lysoverfølsomhed fremkaldt af Piroxicam efter krydssensibilisering med thiomersal, og viser, at det ansvarlige stof er thiosalicylat. Det samme er også anført i en publikation af Osawa (34). Selvom der tilsyneladende forskes eller publiceres meget lidt i direkte sammenhæng med vacciner, i særdeleshed med Hepatitis B vacciner, så giver de meget forskellige former for overfølsomhed, som rapporteres i faglitteraturen dog næring til den overvejelse, at thiomersal også ved vaccination ofte fører til uønskede bivirkninger. Enkelte kendte svære tilfælde bekræfter dette. På denne baggrund er vel også lægernes krav til vaccineproducenterne, som blev fremsat ved den østrigske dermatolog-kongres i april 1993 i Linz, om fuldstændigt at ophøre med at bruge thiomersal som tilsætningsstof, forståeligt.

Sammenfatning Vaccinetilsætningsstofferne aluminiumhydroxid og thiomersal kan hos mange mennesker fremkalde en række overfølsomhedsreaktioner. Heriblandt regnes såvel dannelsen af granulomer i lymfbanerne ved aluminiumhydroxid, som de forskellige reaktioner af allergisk og kronisk toksisk natur, som fremkaldes af thiomersal og dets nedbrydningsprodukter. Thiomersal selv beskrives som det stof, der på verdensplan hyppigst medfører overfølsomhedsreaktioner. Antallet af mennesker, som er blevet overfølsomme, er stigende. Og her kan følgen blive lokale overfølsomheder, men også toksiske reaktioner på kviksølvet eller reaktioner overfor thiosalicyl- og salicylsyren. For de mennesker, der reagerer overfølsomt overfor de nævnte stoffer, må der findes et sæt kriterier, som gør det muligt at blive fritaget for vaccination (i Italien er visse vaccinationer obligatoriske, red.), eller der må findes andre vacciner, som ved en absolut vaccineindikation ikke fremkalder disse negative effekter.

Litteratur:

- Hütteroth, T.H.; Quast, U.; Aluminiumhydroxid-Granulome nach Hepatitis-B-Impfungen, Dtsch. Med. Wochenschr. 1990, 115/12
- Cosnes, A.; Flechet, M.L.; Revuz J.; Inflammatory nodular reactions after hepatitis-B-vaccination due to aluminium sensitisation, Contact dermatitis, 1990, 23/2 (65-67)
- Goto, N.; Ueno, G.; Iwasa, S.; Microbiol. Immunol. (Japan), 1987, 31/1 (89-93)
- Fawcett, H.A.; Smith, N.P.; Injection-site granuloma due to Al. Arch. Derm 1984, 120, 1318 ff.
- Jilg, W.; Impfungen gegen Hepatitis B. Deutsche medizinische Wochenschr. 1989, 114, 596 ff.
- Macholz, R.; Lewerenz, H. J.; Lebensmitteltoxikologie, Springer Verlag, ISBN 2-5401 8671 -9.
- Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Strake, K.; Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftsverlag Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich. ISBN 3-411-15026-2
- Wiesend, B.; Die Instabilität von Thiomersal in handelsüblichen Augentropfenpräparaten. Pharmazeutische Zeitung, 1987, 132/41, 2530/116 ff.
- Ibrahim, S.N.; Stroud, N.; Meakin, B.J.; J. Pharm. Pharmacol., 1981, 33, 52 ff.
- Thoma, K.; Schubert, E.; Deutsche Apothekerzeitung, 1987, 38, 1867 ff.
- Howorka, K.B.; Meyer, R.; Pharmazie 1973, 28, 2.
- Howorka, K.B.; Howorka, B.; Pharmazeutische Zeitung, 1980, 11, 562 ff
- Herbst, R.A.; Maibach, H.I.; Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. Contact dermatitis, 1991, 25/5, 305-312.
- Lisi, P.; Perno, P.; Ottaviani, M.; Morelli, P.; Minimum eliciting patch test concentration of thimerosal. 1991, 24/1, 22-26.
- Wilson-Holt, N.; Dart, J.K.G.; Thiomersal keratoconjunctivitis, frequency, clinical spectrum and diagnosis. Eye, 1989, 3/5, 581-587.
- Seidenari, S.; Manzini, B.M.; Modenese, M.; Danese, P.; Contact sensitisation to thimerosal in healthy subjects. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 1989, 124/7-8, 335339.
- Storrs, F.J.; Contact dermatitis caused by drugs; Immunology and Allergy Clinics of North America, 1991, 11/3, 509-523.
- Ancona, A.A.; Arevalo, A.L.; Macotela, E.R.; Contact dermatitis in hospital patients. Dermatologic clinics, 1990, 8/1, 95-105.
- Batts, A.H.; Mariott, C.; Martin, G.P.; Wood, C.F.; Bond, S.W.; The effect of some preservatives used in nasal preparation on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1990, 42/3 145-151.
- Aberer, W.; Vaccination despite thimerosal sensitivity; Contact Dermatitis, 1991, 24/1, 61 O.
- Gille, J.; Görz, G.; Thimerosal, ein häufiges Kontaktallergen. Zeitschrift für Hautkrankheiten 1 992, 67&1 2, 1 049 1 054

22. Cox, N.H.; Forsyth, A.; Thimerosal, allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988, 18/4, 229-233.
23. Lindemayr, H.; Drobil, M.; Ebner, H.; Reactions to vaccinations against tetanus and tickborne encephalitis caused by merthiolate (thiomersal). *Hautarzt* 1984, 35/4, 192-196.
24. Kirkland, L.R.; Ocular sensitivity to thimerosal: A Problem with hepatitis B vaccine? *Southern Medical journal*, 1990, 83/5, 497-499.
25. Migliore, L.; Nieri, M.; Evaluation of twelve potential aneuploidogenic chemicals by the in vitro human lymphocyte micronucleus assay. *Toxic. in vitro*, 1991, 5/4 325-336
26. Srana, I.; Di Sibio, A.; Lomi, A.; Scarcelli, V.; C-Mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes. *Mutation Research*, 1993, 287, 57-70.
27. Parry, J.M.; Sors, A.; The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: Europ. Comm. Aneuploidy Proj. *Mutation Research*, 1993, 287, 3-15.
28. Natarajan, A.T.; An overview of the results of testing of known or suspected aneugens using mammalian cells in vitro. *Mutation Research*, 1993, 287 113-118.
29. Adler, I.D.; Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study. *Mutation Research*, 1993. 287, 1311-37.
30. Ramadevi, G.; Jing Xu; Thilagar, A.; Assessment of the in vivo Aneuploidy/Micronuc Assay in mouse bone marrow cells with 16 chemic. *Envir. and Molecular Mutagen.* 1992, 20, 106-116.
31. Miller, B.M.; Adler, I.D.; Aneuploidy induction in mouse sperm. *Mutagenesis*, 1992, 7/1, 69-76.
32. Craig, P.; *New Scientist*, 1981, 1 1/6, 694.
33. Kitamura, K.; Osawa, J.; Ikezawa, Z.; Nakajima, H.; Cross-reactivity between sensitivity to Thimerosal and photosens. to Piroxicam in guinea pigs. *Contact Dermatitis*, 1991, 25/1, 30-34.
34. Osawa, J.; Kitamura, K.; Ikezawa, Z.; Nakajima, H.; A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact dermatitis* 1991, 24/3 178-182.