

Substancje pomocnicze pod kontrolą

Ewa Augustynowicz

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru



Szczepienia to nasze zdrowie i bezpieczeństwo
Bezpieczeństwo szczepionek. Badania, kontrola i nadzór
16.04.2019

Skład szczepionek jest częstym tematem fake newsów dotyczących szczepień



Jakie są popularne mity na temat szczepień?

Odpowiadamy na najczęstsze mity dotyczące szczepień przy pomocy infografik oraz odnosząc się do aktualnej wiedzy medycznej

[SZCZEPIENIA.PZH.GOV.PL](https://szczepienia.pzh.gov.pl)

Szczepionki

Antygeny

(indukują odpowiedź odpornościową)

Substancje pomocnicze

dodawane do antygenów

WODA DO WSTRZYKIWAŃ
ADIUWANTY
STABILIZATORY
SUBSTANCJE KONSERWUJĄCE
oraz
śladowe z procesu wytwarzania

W jakim celu stosujemy w szczepionkach substancje pomocnicze?

- **ADIUWANTY** wzmacniają odpowiedź immunologiczną antygenów w szczepionkach (*związki glinu, monofosforylolipid A*)
- **STABILIZATORY** (zapewniają integralność antygenów w procesie wytwarzania, przechowywania i transportu (*żelatyna, sorbitol, sacharoza, aminokwasy (glicyna, kwas glutaminowy), polisorbat 80, rekombinowana albumina ludzka*))
- **KONSERWANTY** chronią szczepionkę przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi (*tiomersal, 2-fenoksyetanol*)
- **Substancje śladowe z procesu wytwarzania** (*antybiotyki (neomycyna, kanamycyna, polimyksyna), formaldehyd, aldehyd glutarowy, białka jaja kurzego, białka drożdży, lateks,*

W jakich ilościach substancje pomocnicze występują w szczepionkach?

Adiuwanty/stabilizatory/ substancje konserwujące

- dopuszczalne ilości/dawkę
- dawki graniczne wyznaczone przez Farmakopeę Europejską zaakceptowane w czasie rejestracji szczepionki

Substancje stosowane w procesie wytwarzania szczepionki

- śladowe ilości
- zawartość poniżej granicy wykrywania danej metody

Toksyczność danej substancji zależy od przyjętej dawki a nie od jej charakteru

Informacje o składzie jakościowym oraz ilościowym substancji pomocniczych w szczepionkach można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego

- ChPL pkt. 2. Skład jakościowy i ilościowy adiuwantów)
- ChPL pkt. 6.1. Skład jakościowy substancji pomocniczych
- ChPL pkt. 4.4. Środki ostrożności (dodatkowe informacje)



Zestawienie szczepionek dostępnych
w Polsce z uwzględnieniem składu
antygenów i substancji pomocniczych

Szczepionka	Antygen	Substancje pomocnicze
BCG (Szczepionka przeciwgruźlicza BCG 10)	prątki BCG (Bacillus Calmette-Guerin, podszczep brazylijski Moreau), żywe, atenuowane	glutaminian sodu, chlorek sodu
BCG do immunoterapii (Onko BCG 50, Onko BCG 100)	prątki BCG (Bacillus Calmette-Guerin, podszczep brazylijski Moreau), żywe, atenuowane	glutaminian sodu, chlorek sodu
BCG do immunoterapii (OncoTICE)	prątki BCG (Bacillus Calmette-Guerin, podszczep TICE), żywe, atenuowane	laktoza jednowodna, asparagina jednowodna, kwas cytrynowy jednowodny, fosforan dipotasu, siarczan magnezu siedmiowodny, cytrynian amonowo-żelazowy, glicerol, wodorotlenek amonowy, mrówczan cynku
Cholera (Dukoral)	bakterie szczepu <i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotyp klasyczny (inaktywowane temperaturą), bakterie szczepu <i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotyp El Tor (inaktywowane formaliną),	diwodorofosforan sodu dwuwodny, wodorofosforan disodu dwuwodny, chlorek sodu, wodorowęglan sodu, węglan sodu bezwodny, sacharynian

Substancje pomocnicze występują w szczepionkach w bezpiecznych dawkach, kontrolowanych przez organ upoważniony

**Dotychczasowe badania przeprowadzone zgodnie z zasadami
medycyny opartej na faktach (Evidence Base Medicine, EBM) wskazują,
że szczepionki z zadeklarowanymi dawkami substancji pomocniczych
są bezpieczne!**

**Substancje pomocnicze, po których może wystąpić reakcja alergiczna są
zawsze wymieniane w ChPL i ulotce:**

- *białko jaja kurzego*
- *neomycyna*
- *żelatyna*
- *tiomersal*

**Każdego roku na świecie
podawanych jest ponad 1 miliard dawek szczepionek,
które ratują przed śmiercią ok. 2,5 mln osób**

**w Polsce każdego roku podajemy
7-10 mln dawek szczepionek**

Szczepionki podajemy od dziesiątków lat

**Dlatego nasza wiedza na temat bezpieczeństwa
szczepionek jest wiarygodna**

Dowody bezpieczeństwa szczepionek z adiuwantami zawierającymi związki glinu

- Ocena składu w procesie rejestracji szczepionki
- Wyniki badań klinicznych oceniane w procesie rejestracji szczepionki
- 3 bilony podanych dawek szczepionek zawierających związki glinu (>60 lat)
- wyniki badań epidemiologicznych publikowane w renomowanych czasopismach oraz w dostępnych bazach danych

Kontrola adiuwantów glinowych w szczepionkach

[wodorotlenek glinu, fosforan glinu, hydroksyfosforanosiarczan glinu]

Dopuszczalna bezpieczna zawartość glinu
[Farmakopea Europejska]
1,25 mg /dawkę

Ilości w dostępnych na rynku szczepionkach są nawet 2-4 krotnie niższe:

▪ <i>szczepionka przeciw wzwb</i>	<i>0,5 mg/dawkę</i>
<i>szczepionka DTP</i>	<i>0,7 mg/dawkę</i>
<i>szczepionka DTaP- IPV+Hib</i>	<i>0,5 mg/dawkę</i>
<i>szczepionka PCV13</i>	<i>0,125 mg/dawkę</i>
<i>szczepionka HPV</i>	<i>0,225 mg/dawkę</i>
<i>szczepionka przeciw meningokokom MenB</i>	<i>0,5 mg/dawkę</i>

Ekspozycja na związki glinu spożycie glinu a jego wstrzyknięcie

Szczepionki

Częściowe wchłanianie do krwiobiegu

- wodorotlenek glinu 17%
- fosforan glinu 51%

❑ Raport ACIP z 2011 r.:
max 4,225 mg Al w pierwszym roku życia

**Związki glinu w szczepionkach
podajemy kilka-kilkanaście razy w ciągu
pierwszych miesięcy życia dziecka**

Pożywienie

Osoby dorosłe spożywają 7-9 mg Al
dziennie

- ❑ 10 mg Al w mleku matki
- ❑ 40 mg Al w pokarmie z butelki

Przewód pokarmowy jest
silną barierą dla glinu

**Związki glinu z żywności gromadzą
się powoli każdego dnia**

Ekspozycja na glin w szczepionkach jest znacznie mniejsza niż z pożywienia

**Całkowite obciążenie niemowlęcia związkami glinu z pokarmu
i szczepionek nie przekraczają minimalnego poziomu ryzyka (MRL)**

Czy szczepionki ze związkami glinu są bezpieczne?

- Metaanaliza 35 badań klinicznych nie ujawnia ciężkich i przedłużających się NOP u zdrowych niemowląt
(Jefferson i wsp. Lancet Infect Dis 2004, 4(2), 84-90)
- Oceniano częstość występowania NOP po szczepionce DTP lub jej mniej skojarzonych pochodnych ze związkami glinu
- Szczepionki ze związkami glinu podawane do 18 m.ż. dziecka częściej powodują rumień i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do szczepionek bez związków glinu
- Nie potwierdzono częstszego występowania poważnych NOP

Przykład badania epidemiologicznego ocena częstości występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów poddanych swoistej immunoterapii alergenami

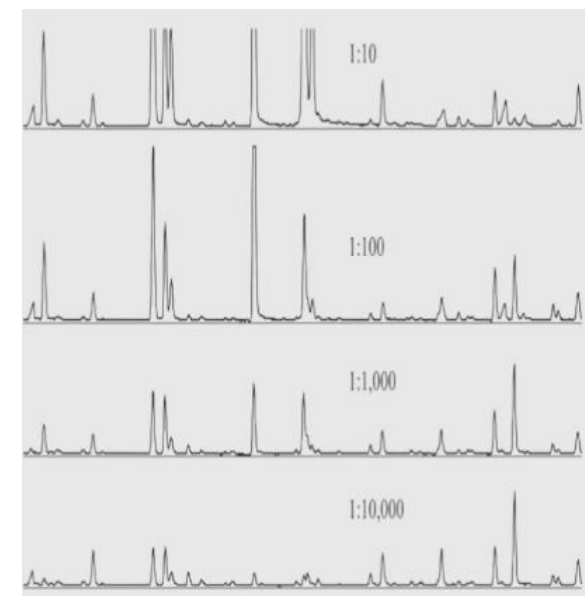
- Badano >18 000 pacjentów poddanych swoistej immunoterapii alergenami
- Podawano preparaty z wysokimi dawkami związków glinu (od 100 do 500 razy wyższe w porównaniu do podawanych w szczepionkach przeciw wzwb czy HPV)
- W grupie pacjentów, którym podawano preparaty alergenów zawierające związki glinu, w porównaniu z grupą kontrolną, rzadziej występowały choroby autoimmunologiczne

Ameratunga i wsp. Evidence refuting the existence of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). J Aller Clin Immunol, 2017, 5, 6, 1551-55.

Ocena stężenia związków glinu we krwi i włosach niemowląt, którym podawano szczepionki z adiuwantami glinowymi oraz ogólną sytuacją rozwojową dzieci

- Porównano: stężenie glinu w próbkach krwi oraz włosów dziecka, historię szczepień oraz funkcje poznawcze, językowe i motoryczne
- Grupa badana: 85 dzieci w wieku od 9 do 13 miesięcy (nie uwzględniano dzieci, które otrzymywały leki
- zawierające związki glinu, tj. z chorobą nerek
- lub żywionych pozajelitowo)
- Badania metodą spektrometrii masowej

**Nie wykazano związku pomiędzy
stężeniem glinu we krwi lub włosach,
podawaniem szczepionek ze związkami glinu
oraz ogólną sytuacją rozwojową dziecka**



Dwie pochodne rtęci w środowisku

Tiomersal (etylortęć)

SZCZEPIONKI

- konserwant: 50 µg/dawkę
- śladowe ilości z procesu wytwarzania: ≤1 µg/dawkę
- w składzie szczepionki DTP oraz jej mniej skojarzonych pochodnych
- wykluczono związek szczepionek z tiomersalem a zwiększeniem ryzyka zaburzeń neurorozwojowych
- wycofanie tiomersalu nie wpłynęło na wzrostowy trend autyzmu

NIETOKSYCZNY w dawkach występujących w szczepionkach

Metylortęć

ŚRODOWISKO, GŁÓWNIE POŻYWIENIE (ryby morskie)

- związek o dobrze poznanej toksyczności
- niekorzystna farmakokinetyka:
 - okres półtrwania >30 dni
 - kumulacja w OUN
 - neurotoksyczność
 - nefrotoksyczność
 - hepatotoksyczność

TOKSYCZNA nawet w niewielkich dawkach

Formaldehyd w szczepionkach

- Wykorzystywany do produkcji szczepionek w celu inaktywacji wirusów (np. wirusa poliomyelitis, wirusa wzWA) oraz pozbawiania właściwości toksycznych toksyn bakteryjnych (np. błoniczej, tężcowej)
- Produkt metabolizmu człowieka
- Ilość formaldehydu występująca naturalnie we krwi małego dziecka jest 10-krotnie wyższa niż w szczepionce
- W dawce szczepionki podawanej pacjentowi obecny w śladowych ilościach, które nie stwarzają zagrożenia dla zdrowia

Czy białko jaja kurzego w szczepionkach może wywoływać alergie?

**Szczepionki gdzie wirusy są
namnażane w zarodkach kurzych
(np. przeciw grypie, żółtej
gorączce)**

**bezpieczne dla osób z alergią na
białko jaja kurzego (np. pokrzywka)**

**Szczepionki gdzie wirusy są
namnażane w hodowlach
fibroblastów kurzych (np. MMR)**

**bezpieczne dla osób z alergią na
białko jaja kurzego**

**Ciężkie reakcje anafilaktyczne po szczepieniach
są niezwykle rzadkie
ok. 1/1 000 000 podanych dawek**



Podsumowanie

- Dostępne wiarygodne badania naukowe potwierdzają bezpieczeństwo szczepionek z zadeklarowanymi substancjami pomocniczymi
- Wszystkie substancje pomocnicze występują w szczepionkach w bezpiecznych dla zdrowia dzieci i dorosłych dawkach

Stanowiska towarzystwa naukowych, instytucji publicznych, niezależnych organizacji pozarządowych potwierdzają bezpieczeństwo szczepionek z zadeklarowanymi substancjami pomocniczymi



Dziękuję za uwagę