

Litteratur

1. Træden UI, Olsen Zwisler AD, Møller L et al. Forebyggelse på danske sygehuse. København: Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse, Netværk af forebyggende sygehuse i Danmark, 2001.
2. Bispebjerg Hospital: På vej mod god klinisk praksis for forebyggelsessamtaler. København: Bispebjerg Hospital, 1997.
3. Rygning, alkohol og operation. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
4. Aalto M, Seppä K, Mattila P et al. Brief intervention for male heavy drinkers in routine general practice: a three-year randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001;36:224-30.
5. Statens beredning for medicinsk utvärdering (SBU). Behandling af alkohol og narkotikaproblem - en evidensbaseret kunskapsammenstilling. Volym 1. Stockholm: SBU, 2001.
6. Beich A, Thorsen T, Rollnick S. Screening in brief intervention trials targeting excessive drinkers in general practice. *BMJ* 2003;327:536-42.
7. Kominski G, Andersen R, Bastani R et al. UPBEAT: the impact of a psychogeriatric intervention in VA medical centers. *Med Care* 2001;39:500-12.
8. Babor TF, Grant M, eds. Project on identification and management of alcohol-related problems. Geneva: World Health Organization, 1992.
9. Wright S, Moran L, Meyrick M et al. Intervention by an alcohol health worker in an accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 1998;33:651-6.
10. Antti-Poika I, Karaharju E, Roine R et al. Intervention of heavy drinking - a prospective and controlled study of 438 consecutive injured male patients. *Alcohol Alcohol* 1988;23:115-21.
11. Smith AJ, Hodgson RJ, Bridgeman K et al. A randomised controlled trial of a brief intervention after alcohol-related facial injury. *Addiction* 2003;98:43-52.
12. Maheswaran R, Beevers M, Beevers DG. Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hypertensive patients. *Hypertension* 1992;19:79-84.
13. Gentilello LM, Rivara FP, Donovan DM et al. Alcohol interventions in a trauma center as a means of reducing the risk of injury recurrence. *Ann Surg* 1999;230:473-80.
14. Persson J, Magnusson PH. Early intervention in patients with excessive consumption of alcohol: a controlled study. *Alcohol* 1989;6:403-8.
15. Blondell RD, Looney SW, Northington AP et al. Using recovering alcoholics to help hospitalized patients with alcohol problems. *J Fam Pract* 2001;50:447.
16. Chick J, Lloyd G, Crombie E. Counselling problem drinkers in medical wards: a controlled study. *BMJ* 1985;290:965-7.
17. Elvy GA, Wells JE, Baird KA. Attempted referral as intervention for problem drinking in the general hospital. *Br J Addict* 1988;83:83-9.
18. Heather N, Rollnick S, Bell A et al. Effects of brief counselling among male heavy drinkers identified on general hospital wards. *Drug Alc Rev* 1996;15:29-38.
19. Welte JW, Perry P, Longabaugh R et al. An outcome evaluation of a hospital-based early intervention program. *Addiction* 1998;93:573-81.
20. Pedersen T, Gluud CN, Gøtzsche PC et al. Hvad er evidensbaseret medicin? *Ugeskr Læger* 2001;163:3769-72.
21. Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S et al. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. *Addiction* 1999;94:1499-508.
22. Forsberg L, Ekman S, Halldin J et al. Brief intervention for risk consumption of alcohol at an emergency surgical ward. *Addict Behav* 2000;25:471-5.
23. Watson HE. A study of minimal interventions for problem drinkers in acute care settings. *Int J Nurs Stud* 1999;33:425-34.
24. Miller WR, Brown JM, Simpson TL et al. What works? A methodological analysis of the alcohol treatment outcome literature. I: Hester RK, Miller WR, eds. *Handbook of alcoholism treatment approaches: effective alternatives*. 2nd edition. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon, 1995:12-44.
25. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief intervention for alcohol problems: a review. *Addiction* 1993;88:315-36.
26. Wilk AI, Jensen NM, Havighurst TC. Meta-analysis of randomized controlled trials addressing brief interventions in heavy alcohol drinkers. *J Gen Intern Med* 1997;12:274-83.
27. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905-7.
28. Selzer ML. The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psych* 1971;127:1653-8.
29. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR et al. Validity of self-reported alcohol consumption in non-dependent drinkers with unintentional injuries. *ACER* 2000;24:1406-13.
30. Heather N. Interpreting the evidence on brief interventions for excessive drinkers: the need for caution. *Alcohol Alcohol* 1995;30:287-96.
31. Jensen TH, Pedersen B, Crone KL et al. Skadestuepatienter og alkoholforbrug. *Ugeskr Læger* 2000;162:5782-5.
32. Olsen A-D, Eliassen A, Bistrup ML. Sundhedsprofilen for Bispebjerg Hospital. København: Københavns Sundhedsdirektorat, Bispebjerg Hospital, 1996.
33. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ et al. Effect of perioperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:1311-6.
34. Gentilello LM, Duggan P, Drummond D et al. Major injury as a unique opportunity to initiate treatment in the alcoholic. *Am J Surg* 1988;156:558-61.
35. Bombardier CH, Ehde D, Kilmer J. Readiness to change alcohol drinking habits after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehab* 1997;78:592-6.
36. Bombardier CH, Rimmelle CT. Alcohol use and readiness to change after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab* 1998;79:1110-5.
37. Tønnesen H, Carstensen M, Maina P. Is carbohydrate deficient transferrin a useful marker of harmful alcohol intake among surgical patients? *Eur J Surg* 1999;165:522-7.
38. Rumpf H-J, Hapke U, Meyer C et al. Motivation to change drinking behavior: comparison of alcohol-dependent individuals in a general hospital and a general population sample. *Gen Hosp Psych* 1999;21:348-53.
39. Boel T, Kannegaard PN, Goldstein H et al. Tobak, alkohol og fedme før planlagt kirurgi: Forekomst og motivation for risikoreduktion. *Ugeskr Læger* 2004;166:3297-300.
40. Rygestopbasen på www.KliniskEnhedforSygdomsForebyggelse.dk/maj2004.

Kviksølv i influenzavaccine

Afdelingslæge Susan Alice Cowan

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling

Epidemiologisk Afdeling på Statens Serum Institut varetager den nationale overvågning af smitsomme sygdomme og børnevaccinationer og modtager hvert år mange forespørgsler om influenzavaccinernes indhold af kviksølv i form af thiomersal. Thiomersal er en organisk, kviksølvholdig forbindelse, der anvendes som konserveringsmiddel i visse inaktiverede vacciner, herunder influenzavacciner.

Ligesom indholdet af kviksølv i tandfyldninger (kviksølvdampe fra amalgam) og fede fisk (methylkviksølv) har thio-

mersal (ethylkviksølv) i vacciner givet anledning til bekymring, og der er regelmæssigt debat i pressen om, hvorvidt der kan være skadevirkninger knyttet til den kviksølv mængde, der optages via disse tre kilder [1]. De mulige skadevirkninger, der især har været i søgelyset er: Alzheimers sygdom hos voksne, autisme hos børn og diskrete neuropsykologiske symptomer hos børn af mødre med stort forbrug af spisefisk.

Ad Alzheimer

Siden 1990, hvor man i en undersøgelse fandt et større indhold af kviksølv i hjernen på afdøde personer, der havde haft Alzheimers sygdom, end i hjernen på kontrolpersoner, har kviksølvdampe fra amalgamtandfyldninger været i søgelyset

Den mængde kviksølv, en thiomersalkonserveret influenza-vaccine indeholder, svarer til kviksølvindholdet i en tredjedel dåse tun i olie.

som mulig (medvirkende) årsag til Alzheimers sygdom. Senere hjernestudier har ikke kunnet reproducere disse fund [2]. På baggrund af disse studier og store epidemiologiske undersøgelser, der ikke har kunnet vise en øget forekomst af Alzheimers sygdom hos personer med mange amalgamfyldninger i forhold til personer uden amalgamfyldninger, er sammenhængen mellem kviksølv i tandfyldninger og Alzheimers sygdom blevet afvist [3].

Også mistanker om sammenhæng mellem kviksølv og hhv. kræft i hjernen og dissemineret sclerose er nu videnskabeligt afvist [3].

Ad autisme

Særligt i USA, hvor flere børnevacciner stadig indeholder thiomersal, har der været debat om, hvorvidt dette kunne være årsag til autisme bl.a. på baggrund af en undersøgelse fra 2001, hvor man fandt et tidsmæssigt sammenfald mellem øget hyppighed af børn diagnosticeret med autisme og en stigning i den kviksølvmængde, amerikanske børn blev udsat for gennem vacciner [4]. Der er efterfølgende udført flere undersøgelser både i Danmark og i udlandet, hvor man sammenligner forekomsten af autisme hos børn med udsættelse for thiomersal i børnevaccinationer. Samtlige undersøgelser har vist en stigning i antallet af børn, der har fået diagnosen autisme fra slutningen af 1980'erne til slutningen af 1990'erne. Disse stigninger forekommer uafhængigt af, om der i de pågældende lande har været givet børnevacciner med eller uden thiomersal [5, 6]. Mistanken om en sammenhæng er således afvist.

Ad nerveskader hos børn af mødre, der udsættes for kviksølv i graviditeten

Undersøgelser af børn på Færøerne, hvor gravide kvinder gennem kosten indtager langt større mængder kviksølv end f.eks. i den danske befolkning, har vist, at jo mere kviksølv, de gravide havde optaget (målt ved kviksølv i navlesnorsblod og i mødrenes hår), des flere diskrete neuropsykologiske symptomer havde børnene [7]. Resultaterne af undersøgelsen tydede endvidere på, at en kviksølvdeponering hos den gravide, selv målt under 10-20 mikrogram pr. gram hår, som man tidligere antog var undergrænsen for risiko for fosteret, kan medføre

Indgift af ethylkviksølv (som i thiomersalkonserveret vaccine) vil resultere i mindre akkumulering af kviksølv i kroppen end indgift af en lige så stor mængde methylkviksølv (som i kviksølvforurenede fisk).

en øget risiko for en forsinket udvikling af nervesystemet hos barnet.

Grænseværdier

På baggrund af de omtalte undersøgelser fra Færøerne er den anbefalede grænseværdi sat ned til 0,1 mikrogram methylkviksølv pr. kg legemsvægt pr. dag (svarende til en koncentration på 1 mikrogram pr. gram i hår) [8]. For en kvinde på 60 kg svarer dette til en daglig indtagelse af 12 g hvalkød eller anden fisk, hvis fisken overholder den nuværende EU-grænse på 0,5 mikrogram methylkviksølv pr. g. Denne grænseværdi skal forstås som en undergrænse for den risikofrie mængde kviksølv, en gravid kvinde gennemsnitligt kan indtage, f.eks. i form af en hvalbøf på knapt 100 g en gang om ugen.

Kviksølv i vacciner

Flere influenzavacciner er konserveret med thiomersal (50 mikrogram pr. dosis, svarende til 25 mikrogram ethylkviksølv).

Den farmakokinetiske profil for ethylkviksølv er anderledes end profilen for methylkviksølv. Ethylkviksølv har dels en betydelig kortere halveringstid end methylkviksølv (under en uge mod ca. halvanden måned), ethylkviksølv udskilles via tarmen i højere grad end methylkviksølv og krydser desuden blod-hjerne-barrieren i mindre grad. Det betyder, at indgift af ethylkviksølv vil resultere i en langt mindre akkumulering af kviksølv i kroppen end indgift af en tilsvarende mængde methylkviksølv [9]. På trods heraf regnes der i risikoberegninger med ensartet optagelse af disse to organiske kviksølvforbindelser.

Indholdet af ethylkviksølv i en influenzavaccine svarer til indholdet af methylkviksølv i 50 g stor fisk (f.eks. en tredjedel dåse tun i olie af almindelig størrelse).

Eksponering for kviksølv gennem vacciner ligger således på et langt mindre niveau end eksponering via fødevarer (fisk), og herudover er der tale om en langt mindre optagelse.

Indtil 1992 var visse af børnevaccinerne i Danmark konserveret med thiomersal, og indtil 2000 var vaccine mod Hepatitis B ligeledes konserveret med thiomersal. Ud over influenza-vacciner indeholder visse andre vacciner, bl.a. mod japansk encefalit og *tick-borne*-encefalit, thiomersal som konserveringsmiddel.

Internationale retningslinjer

WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety har i august 2003 udsendt »Statement on thiomersal«. På baggrund af såvel farmakokinetiske studier som udviklingsstudier konkluderer ekspertkomiteen, at der ikke er nogen sundhedsrisiko ved thiomersalindholdet i vacciner [10].

En lang række nationale styrelser, lægeforeninger m.m., heriblandt US Environmental Protection Agency (EPA), The British Committee on Safety of Medicines (CSM) og American Academy of Pediatrics, har ligeledes vurderet de eksisterende undersøgelser og konkluderer samstemmende, at der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ikke er nogen sundhedsrisiko forbundet med indholdet af thiomersal i vacciner.

WHO påpeger dog i sin udtalelse, at undersøgelserne ikke omfatter for tidligt fødte eller underernærede spædbørn, som derfor indtil videre ikke bør modtage thiomersalholdige vacciner.

Danske anbefalinger

I Danmark indeholder de fleste influenzavacciner thiomersal. På baggrund af ovenstående kan disse administreres til alle andre end for tidligt fødte eller underernærede spædbørn. Da influenzavaccine i Danmark ikke er registreret til brug til børn under seks måneder, gør dette forhold sig i praksis ikke gældende.

Ud over de thiomersalholdige influenzavacciner, produceres der en influenzavaccine uden thiomersal. Denne vaccine er tilgængelig på det danske marked i begrænset omfang. Da gravide og ammende kvinder samt helt små børn er sårbare grupper, som man traditionelt vælger at beskytte, kan man evt. vælge den thiomersalfrie influenzavaccine til personer i disse grupper, hvis det anses for indiceret at vaccinere mod influenza. Denne anbefaling bygger alene på ønsket om at eksponere sårbare grupper for så få stoffer og kemikalier som muligt og er således ikke udtryk for tilstedeværelsen af en dokumenteret risiko.

Som i resten af verden arbejdes der i Danmark på en total udfasning af thiomersal fra vacciner.

Korrespondance: Susan Alice Cowan, Sehestedsvej 9, DK-2900 Hellerup.
E-mail: sco@ssi.dk

Antaget: 27. april 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* 2002;110(suppl 1):11-23.
2. Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *JADA* 1999;130:191-9.
3. Wahl MJ. Amalgam – resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 2001;32:696-710.
4. Bernard S, Enayati A, Redwood L et al. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001;56:462-71.
5. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003 ;112:604-6.
6. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M et al. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003;25:101-6.
7. Grandjean P, Weihe P, White RF et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:417-28.
8. Wiehe P, Debes F, White RF et al. Miljøepidemiologisk forskning fører til sænkning af grænseværdien for kviksølv. *Ugeskr Læger* 2003;165:107-11.
9. Magos L. Answers to questions on the toxicity of ethylmercury prepared for the Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee. www.iom.edu/file.asp?id=8193/juli 2001
10. WHO Statement on Thiomersal. www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/aug 2003

Thimerosal og forekomsten af autisme

Negativ økologisk evidens fra danske registerdata

Læge Kreesten Meldgaard Madsen, læge Marlene B. Lauritsen, cand.cient. Carsten Bøcker Pedersen, lektor Poul Thorsen, konstitueret embedslæge Anne-Marie Plesner, læge Peter Henrik Andersen & professor Preben Bo Mortensen

Aarhus Universitet, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Center for Epidemiologisk Grundforskning og Center for Registerforskning, Psykiatrisk Hospital i Århus, Institut for Psykiatrisk Grundforskning, Afdeling for Psykiatrisk Demografi, og Statens Serum Institut, København

Resumé

Baggrund: Thimerosal er et kviksølvholdigt konserveringsmiddel, som anvendes i vacciner. Det har i de senere år været debatteret, hvorvidt thimerosalholdige vacciner er en risikofaktor for udviklingen af autisme. Vi undersøgte, hvorvidt udfasningen af thimerosal fra børnevaccinationsprogrammet førte til et fald i incidensen af autisme.

Materiale og metoder: Vi udførte et registerbaseret økologisk studie af alle børn mellem to år og ti år, som i perioden 1971 til 2000 blev registreret første gang med diagnosen autisme i Det Psykiatriske Centralregister. Vi udregnede den årlige incidens i aldersgrupperne 2-4 år, 5-6 år og 7-9 år.

Resultater: I alt 956 børn (m/k-ratio 3,5:1) blev diagnosticeret med autisme i perioden 1971-2000. Der var ingen stigning i incidensen af autisme i den periode, hvor thimerosal blev anvendt frem til slutningen af 1990. Fra 1991 til 2000 steg incidensen af autisme, og den blev ved med at stige, efter at thimerosal var faset ud af det danske børnevaccinationsprogram i 1992. Hos børn født efter at thimerosal var fjernet, steg incidensen kontinuerligt.

Konklusion: Udfasningen af thimerosalholdige vacciner i Danmark i 1992 blev efterfulgt af en stigning i incidensen af autisme. Disse økologiske data støtter ikke hypotesen om, at thimerosal i vacciner øger risikoen for autisme.