

Dorota Mrozek-Budzyn^{1,2}, Agnieszka Kiełtyka¹

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY REALIZACJĄ SZCZEPIEŃ SKOJARZONĄ SZCZEPIONKĄ PRZECIW ODRZE ŚWINCE I RÓŻYCZCE A LICZBĄ ROZPOZNAWANYCH PRZYPADKÓW AUTYZMU U DZIECI

¹ Zakład Epidemiologii

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kierownik Katedry: Beata Tobiasz-Adamczyk

² Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Myślenicach

Dyrektor: Dorota Mrozek-Budzyn

W ciągu ostatnich kilku lat poprawiał się w Polsce stan zaszczepienia dzieci przeciw odrze śwince i różyczce poprzez coraz powszechniejsze stosowanie szczepionek skojarzonych (MMR). Biorąc pod uwagę problem zróżnicowanych opinii na temat bezpieczeństwa wymienionych szczepień i ich ewentualnego wpływu na występowanie autyzmu u dzieci, przeprowadzono analizę zależności między stanem zaszczepienia szczepionką MMR i liczbą rozpoznawanych przypadków tej choroby w populacji dziecięcej. W analizie wykorzystano dane dotyczące dzieci mieszkających na terenie województwa małopolskiego w latach 1999-2006.

Słowa kluczowe: dzieci, autyzm, szczepienia MMR

Key words: children, autism, MMR vaccines

WSTĘP

Opublikowane w 1998 roku wyniki badań wykazały wpływ preparatów MMR na wzrost zapadalności na niespecyficzne zapalenie jelit i autyzm u dzieci, co wywołało liczne dyskusje na temat bezpieczeństwa tych szczepionek (1). Mimo wielu późniejszych publikacji, krytycznie oceniających powyższe wyniki oraz opublikowaniu badań, które nie potwierdzają wpływu szczepień na ryzyko wystąpienia autyzmu, problem nadal nie jest rozwiązany (2,3). Nie jest łatwo odbudować raz podważone zaufanie do bezpieczeństwa szczepień, dlatego większość autorów podkreśla potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym zakresie (4,5,6).

W Polsce, mimo osiąganych aktualnie wysokich wskaźników zaszczepienia, które świadczą o dobrej akceptacji szczepień MMR, ciągle jednak pojawiają się wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa tych szczepień w odniesieniu do zapadalności na autyzm dziecięcy. Pytania są stawiane zarówno przez rodziców jak i pracowników medycznych, którzy są odpowiedzialni za realizację szczepień, dlatego podjęcie badań nad tą problematyką w naszym kraju jest w pełni uzasadnione. Ponieważ populacja dziecięca charakteryzowała się w ostatnich latach dużym zróżnicowaniem pod względem stanu zaszczepienia przeciw odrze, śwince i różyczce, możliwa jest próba odpowiedzi na istnienie ewentualnego związku między zaszczepieniem a chorobą w oparciu o dane populacyjne. Do roku 2004 szczepienie to było jedynie zalecane, czyli wykonywane na życzenie rodziców i przez nich finansowane. Mimo iż odsetek szczepionych w ten sposób dzieci z roku na rok rósł, to jednak był stosunkowo niski (od 17% - 43% zaszczepionych dzieci w trzecim roku życia w latach 1999-2003). Po wprowadzeniu obowiązkowych szczepień szczepionką MMR odsetek zaszczepionych dzieci w tym roczniku przekroczył 90% w 2005 roku.

Celem pracy jest zbadanie, czy ze wzrostem odsetka dzieci zaszczepionych szczepionką MMR rośnie także liczba nowo rozpoznawanych przypadków autyzmu u dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Źródłem danych dla przeprowadzonej analizy była dokumentacja medyczna pacjentów z oddziału psychiatrii dzieci (jedynego na terenie województwa małopolskiego posiadającego oddział dla dzieci z autyzmem) oraz poradni zdrowia psychicznego, w których prowadzona jest diagnostyka autyzmu dziecięcego. Do analizy wykorzystano jedynie informacje dotyczące dzieci z terenu województwa małopolskiego. Dane obejmowały liczbę nowych przypadków autyzmu dziecięcego (ICD10; F84.0), autyzmu atypowego (ICD10; F84.1), a także innych całościowych zaburzeń rozwojowych, w których występują zaburzenia autystyczne (ICD10; F84.8 i F84), rozpoznanych w latach 1999-2006. Analizę przeprowadzono dla corocznej liczby nowych przypadków autyzmu dziecięcego oraz nowych przypadków wszystkich schorzeń całościowych z zaburzeniami autystycznymi.

Dane dotyczące stanu zaszczepienia dzieci przeciw odrze, śwince i różyczce pochodzą z biuletynów PZH „Szczepienia ochronne w Polsce” (7). Ponieważ zaburzenia autystyczne są wykrywane między trzecim a piątym rokiem życia dziecka, a objawy autyzmu dziecięcego pojawiają się przed trzecim rokiem życia, analizowano wpływ szczepienia dzieci szczepionką MMR zastosowaną przed upływem drugiego lub trzeciego roku życia. W analizie uwzględniono jedynie szczepienia podstawowe.

Za pomocą regresji liniowej obliczono trendy czasowe liczby rocznie wykrywanych nowych przypadków badanych chorych oraz odsetka zaszczepionych dzieci. Obliczono także korelację rang Spearmana dla zależności między odsetkiem zaszczepionych w danym roku a liczbą nowych przypadków w tym samym roku i w roku następnym. Ponieważ liczebność małych dzieci w województwie małopolskim w ostatnich latach istotnie malała (tab.I), przy liczeniu współczynnika korelacji standaryzowano liczbę przypadków chorobowych w danym roku na liczebność dzieci w 2 i 3 roku życia, czyli liczono oczekiwaną liczbę przypadków jaką uzyskano by w danym roku, gdyby populacja dzieci, była cały czas niezmienną. Dopiero tak przeliczone dane służyły do policzenia współczynników korelacji.

Tabela I. Trendy rocznej liczby nowych przypadków autyzmu dziecięcego i zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi, oraz odsetka dzieci w trzecim roku życia zaszczepionych szczepionką MMR i liczebności dzieci w województwie małopolskim w latach 1999-2006

Table I. The trends in new cases of autism and autism spectrum disorders, MMR vaccination coverage and number of children in Malopolskie voivodeship in 1999-2006

	Średnia roczna zmiana (β)	95% przedział ufności	Istotność statystyczna
Liczba nowych przypadków			
Autyzm dziecięcy (F84.0)	-0.42	(- 1.68; 0.85)	ns
Zaburzenia rozwojowe z cechami autystycznymi (F84, F84.0-8)	0.82	(- 1.19; 2.83)	ns
Odsetek dzieci zaszczepionych MMR			
W drugim roku życia	11.03	(7.28; 14.78)	$p < 0.001$
W trzecim roku życia	11.36	(7.28; 15.44)	$p < 0.001$
Liczba dzieci w drugim i trzecim roku życia w województwie małopolskim			
Liczba dwulatków	-589	(-846; -332)	$p = 0.001$
Liczba trzylatków	-741	(-913; -569)	$p < 0.001$

ns – nieistotne statystycznie

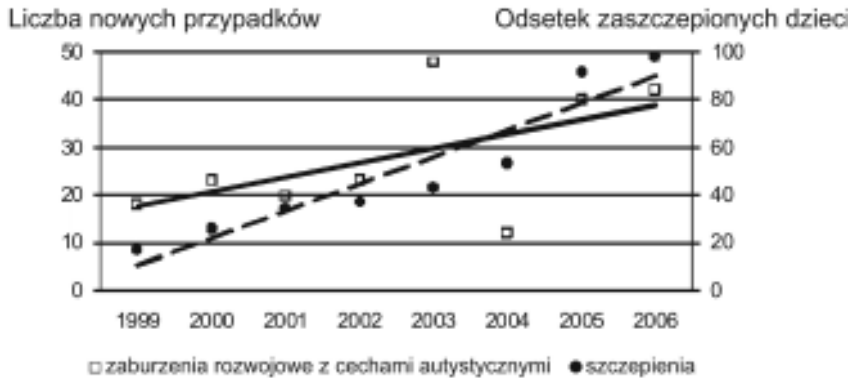
WYNIKI

W badanym okresie stwierdzono znaczny i istotny statystycznie wzrost odsetka dzieci objętych szczepieniami MMR. Z każdym rokiem odsetek trzylatków zaszczepionych tą szczepionką zwiększał się średnio o 11%. Wzrostowi temu nie towarzyszył jednak istotny statystycznie wzrost liczby nowo zdiagnozowanych dzieci z autyzmem dziecięcym, czy też zaburzeniami autystycznymi (tab.I). W tym ostatnim przypadku średnio na rok liczba nowo zdiagnozowanych dzieci rosła o 0.82. W przypadku autyzmu dziecięcego w badanym okresie stwierdzono nawet spadek (jednak nieistotny statystycznie) liczby nowo zdia-



Ryc. 1. Liczba nowych przypadków autyzmu dziecięcego oraz odsetek dzieci w trzecim roku życia zaszczepionych szczepionką MMR w województwie małopolskim, lata 1999-2006

Fig. 1. The Number of new cases of autism in children and MMR vaccination coverage in Malopolskie voivodeship in 1999-2006



Ryc. 2. Liczba nowych przypadków zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi oraz odsetek dzieci w trzecim roku życia zaszczepionych szczepionką MMR w województwie małopolskim, lata 1999-2006

Fig. 2. The Number of new cases of autism spectrum disorders and MMR vaccination coverage in Malopolskie voivodeship in 1999-2006

gnozowanych przypadków (ryc.1,2). W badanym okresie z roku na rok znacząco spadała liczba dzieci w badanych grupach wiekowych (tab.I), stąd istniało podejrzenie, że notowany spadek nowych przypadków autyzmu może wynikać wyłącznie ze zmniejszania się liczby dzieci z badanych roczników w analizowanym okresie. Jednak nawet po porównaniu standaryzowanej na liczebność dzieci w drugim i trzecim roku życia w poszczególnych latach nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości badanych zachorowań w czasie. Nie znaleziono także zależności między odsetkiem dzieci zaszczepionych w poszczególnych latach, a standaryzowaną na wiek liczbą nowo zdiagnozowanych przypadków zarówno autyzmu dziecięcego, jak i zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi (tab.II, ryc.1-2). Zależności tej nie stwierdzono także korelując liczbę dzieci zaszczepionych w danym roku z liczbą zachorowań w roku następnym (tab.III).

Tabela II. Zależność między odsetkiem dzieci w trzecim roku życia zaszczepionych szczepionką MMR a liczbą nowych przypadków autyzmu dziecięcego oraz zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi, w województwie małopolskim w latach 1999-2006

Table II. The relationship between MMR vaccination coverage and new cases of autism and autism spectrum disorders in Malopolskie voivodeship in 1999-2006

Liczba nowych przypadków	Współczynnik korelacji	p
Autyzm dziecięcy (F84.0)	-0.335	0.42
Zaburzenia rozwojowe z cechami autystycznymi (F84, F84.0, F84.1, F84.8)	0.479	0.23

Tabela III. Zależność między odsetkiem dzieci w trzecim roku życia zaszczepionych szczepionką MMR a liczbą nowych przypadków autyzmu dziecięcego oraz zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi w roku następnym, w województwie małopolskim w latach 1999-2005

Table III. The relationship between MMR vaccination coverage and new cases of autism and autism spectrum disorders one year later in Malopolskie voivodeship in 1999-2005

Liczba nowych przypadków	Współczynnik korelacji	p
Autyzm dziecięcy (F84.0)	-0.036	0.94
Zaburzenia rozwojowe z cechami autystycznymi (F84, F84.0, F84.1, F84.8)	0.324	0.48

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Przedmiotem analizy było zbadanie trendów liczby stwierdzanych w województwie małopolskim nowych przypadków autyzmu oraz innych zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi w powiązaniu z odsetkiem dzieci zaszczepionych MMR.

Niewątpliwie problem wpływu szczepień MMR na występowanie autyzmu u dzieci jest istotnym i bardzo aktualnym wyzwaniem (8,9,10). Dopóki nie będą znane przyczyny autyzmu, dopóty łatwo będzie dopatrywać się związków ze szczepieniami, zwłaszcza, że wzrost zapadalności na autyzm, notowany w niektórych krajach w ciągu ostatnich kilkunastu lat, pokrywa się w czasie z wprowadzeniem masowych szczepień MMR (11,12). Wyjaśnienie przyczyn autyzmu jest obecnie bardzo ważne, o czym świadczą między innymi wysokie nakłady finansowe, przeznaczone przez Stany Zjednoczone oraz część krajów europejskich na ich poznanie (13). W rozwiązaniu tego problemu jest również istotny czas, ponieważ w niektórych krajach europejskich o bardziej liberalnej polityce zdrowotnej w odniesieniu do szczepień, obserwuje się w ostatnich latach spadek poziomu zaszczepienia dzieci MMR. Najtrudniejsza sytuacja panuje w Wielkiej Brytanii i we Włoszech (14).

Prawidłowa realizacja szczepień MMR jest bardzo ważna nie tylko indywidualnie dla osób szczepionych, ale również dla całej populacji, ponieważ wysokie wskaźniki zaszczepienia mogą doprowadzić do osiągnięcia odporności zbiorowiskowej, co jest podstawowym założeniem realizacji programów eradykacji chorób zakaźnych. Jednak aby to było możliwe, lekarze kwalifikujący dzieci do szczepień muszą mieć pewność, że stosują bezpieczne preparaty. W województwie małopolskim, tak jak i na terenie całej Polski, szczepienia MMR wprowadzone do kalendarza szczepień w 2004 roku jako obowiązkowe, zostały przyjęte bardzo dobrze i ich realizacja nie sprawia żadnych problemów. Świadczy to o tym, że lekarze, a często również rodzice dzieci, mimo posiadanej wiedzy na temat podważonego kiedyś bezpieczeństwa szczepień MMR w kontekście autyzmu, nie poddali się negatywnemu oddziaływaniu niepotwierdzonych naukowo informacji. Lekarze, prawdopodobnie nie obserwując w swojej praktyce lekarskiej niepokojących związków obciążających szczepienia MMR, chętnie stosują te preparaty szczepionkowe. Nasze badanie potwierdza, że mimo znaczącej poprawy wskaźników zaszczepienia MMR nie zaobserwowano zwiększonej liczby nowych przypadków autyzmu dziecięcego. Niewątpliwie prowadzenie takich badań zwłaszcza na terenie województwa małopolskiego, które w nieodległej przeszłości charakteryzowało się

wyraźnie niższym poziomem uodpornienia populacji dziecięcej w porównaniu ze średnimi wskaźnikami uzyskiwanymi w kraju, jest w pełni uzasadnione. Na obszarze na którym przez wiele lat utrzymywała się niska akceptacja szczepień łatwo o uleganie wpływom ruchów antyszczepiennych (15,16). W związku z tym istnieje pilna potrzeba weryfikacji sugerowanej przez niektórych zależności między używaniem szczepionki MMR a autyzmem.

W wielu krajach, w których takie badania były prowadzone, stwierdzono tendencje wzrostowe zapadalności na zaburzenia rozwojowe z cechami autystycznymi u dzieci (17,18). W województwie małopolskim wzrost w latach 1999-2006 liczby nowych przypadków zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi jest nieznaczny i nieistotny statystycznie, natomiast nie notuje się wzrostu liczby rozpoznawanych przypadków autyzmu dziecięcego.

Ograniczeniem naszego badania jest posługiwanie się surowymi danymi, jedynie standaryzowanymi na liczbę dzieci w najmłodszych rocznikach, bez obliczania współczynników zapadalności. Uniemożliwia to dokonanie dokładnych porównań z autorami prac, posługującymi się tymi współczynnikami. Brak oficjalnej rejestracji rozpatrywanych zaburzeń rozwojowych nie daje pewności, że zbierane z poradni na terenie województwa małopolskiego dane są kompletne. Dane mogą być zaniżone, ponieważ istnieje możliwość diagnozowania i leczenia dzieci poza obszarem województwa. Przyjęto założenie, że dane są podobnie obciążone w każdym analizowanym roku dlatego, mimo iż nie pozwalają na obliczenie współczynników zapadalności, są wystarczające do wyznaczenia trendów i zależności od stanu zaszczepienia dzieci szczepionką MMR. Nie uzyskanie na podstawie posiadanych danych zależności między wzrastającymi wskaźnikami zaszczepienia i liczbą rozpoznawanych przypadków autyzmu dziecięcego oraz innych zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi jest zgodny z wynikami prac innych autorów (19,20,21). Niniejszą analizę przeprowadzono na poziomie populacyjnym, co jest związane z koniecznością zachowania dużej ostrożności przy interpretowaniu wyników, niemniej brak współzależności między powszechnością szczepień MMR a częstością autyzmu w poszczególnych latach jest wyraźny. Nieco bardziej problematyczny jest brak korelacji między szczepieniami a chorobami rozwojowymi z cechami autystycznymi. W przypadku tej grupy chorób obserwuje się jednak dużą zmienność liczby rokrocznie zdiagnozowanych dzieci, niezwiązaną ze szczepieniami.

Ponieważ wyniki analiz ekologicznych mogą być jedynie inspiracją do badań opartych na danych indywidualnych, także to opracowanie powstało jako analiza wstępna do realizowanych obecnie badań kliniczno-kontrolnych nad wpływem szczepień MMR na występowanie autyzmu u dzieci.

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich kilku lat stan zaszczepienia dzieci na terenie województwa małopolskiego szczepionką MMR uległ znaczącej poprawie. Liczba rozpoznawanych w analizowanym czasie przypadków zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi wykazała wzrost, aczkolwiek nieistotny statystycznie, przy utrzymującej się na podobnym poziomie liczbie przypadków autyzmu dziecięcego. Nie stwierdzono zależności między rosnącymi wskaźnikami zaszczepienia dzieci szczepionką MMR i liczbą nowych przypadków, zarówno autyzmu dziecięcego, jak również (rozpatrywanych łącznie) zaburzeń rozwojowych z cechami autystycznymi.

D Mrożek-Budzyn, A Kiełtyka

THE RELATIONSHIP BETWEEN MMR VACCINATION LEVEL AND THE NUMBER OF NEW CASES OF AUTISM IN CHILDREN

SUMMARY

The MMR vaccination coverage in Malopolskie voivodeship improved rapidly and finally reached a high level during last years. The number of new cases of autism spectrum disorders in children during that time revealed a slightly rising but not significant trend, while the number of childhood autism were stable. Ecological study showed no correlation between MMR vaccination and an increased risk of childhood autism and autism spectrum disorders in children.

PIŚMIENNICTWO

1. Wakefield A, Murch S, Anthony A. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637-41.
2. Hendrickson B, Turner J. MMR vaccination, ileal lymphoid nodular hyperplasia, and pervasive developmental disorder. *Lancet* 2002; 359:2052-53.
3. Maldonado Y. Current controversies in vaccination: vaccine safety. *J Am Med Assoc* 2002; 288:3155-58.
4. Wilson K, Mills E, Ross C et al. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: A systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:628-35.
5. Berger A. The third degree MMR: Can you decide? *British Med J* 2003; 327:628.
6. Jackson T. MMR: More scrutiny, please. *British Med J* 2003; 326:1272-73.
7. Biuletyny PZH. Szczepienia ochronne w Polsce w latach 1999-2006. www.pzh.gov.pl
8. Risser N, Murphy M. MMR vaccination and autism. *Nurse Practitioner* 2003; 28:58-59.
9. Andrews N, Miller E, Taylor B. Recall bias, MMR and autism. *Arch Dis Child* 2002; 87:493-95.
10. Mayor S. Researcher from study alleging link between MMR and autism warns of measles epidemic. *British Med J* 2003; 327:1069.
11. Madsen K, Hviid A, Vestergaard M. A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002, 347:1477-81.
12. Lingam R, Simmons A, Andrews N. Prevalence of autism and parentally reported triggers in a north east London population. *Arch Dis Child* 2003; 88:666-74.
13. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364:963-70.
14. Fleck F. UK and Italy have low MMR uptake. *British Med J* 2003; 327:1124.
15. Goodman NW. MMR scare stories: Some things are just too attractive to the media. *BMJ* 2007; 335:126-7.
16. Smith A, Yarwood I, Salisbury D. Tracking mothers attitudes to MMR immunization 1999-2006. *Vaccine* 2007; 25:3996-4002.
17. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental al disorders in children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1132-41.
18. Hopkins Tanne J. MMR vaccine is not linked with autism, says Danish study. *British Med J* 2002; 325:1134-40.
19. Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:572-9.

20. Uchigama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:210-7.
- 21 De Stefano F, Thompson W. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3:19-22.

Otrzymano: 21.04.2008 r.

Adres autorki:

Dr med. Dorota Mrożek-Budzyn
Zakład Epidemiologii, Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków
tel: 012 423 10 03
fax: 012 422 87 95
mail: dorotamrozek@tlen.pl