

Dorota Mrozek-Budzyn ^{1,2}, Agnieszka Kiełtyka ¹, Renata Majewska ¹

BRAK ZWIĄZKU MIĘDZY SZCZEPIENIAMI SKOJARZONĄ SZCZEPIONKĄ PRZECIW ODRZE, ŚWINCE I RÓŻYCZCE (MMR) A WYSTĘPOWANIEM AUTYZMU U DZIECI – WYNIKI BADANIA KLINICZNO- KONTROLNEGO

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN MMR VACCINATION AND THE INCIDENCE OF AUTISM IN CHILDREN: A CASE-CONTROL STUDY

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

STRESZCZENIE

W Polsce mimo wysokich wskaźników zaszczepienia MMR, świadczących o ich dobrej akceptacji, ciągle pojawiają się wątpliwości dotyczące ich bezpieczeństwa, a szczególnie potencjalnego związku z autyzmem. Mimo wielu publikacji niepotwierdzających takiej zależności, pewne wątpliwości u wielu osób pozostały, zwłaszcza, że co pewien czas są podsyćane przez przedstawicieli ruchów antyszczepionkowych. Populacja dziecięca w województwie małopolskim, charakteryzująca się w ostatnich latach dużym zróżnicowaniem pod względem stanu zaszczepienia przeciw odrze, śwince i różyczce stanowiła dobrą grupę do podjęcia badań nad tą problematyką. W przeprowadzonym badaniu kliniczno - kontrolnym grupę badaną stanowiły dzieci z rozpoznaniem autyzmu dziecięcego lub atypowego. Grupa kontrolna została dobrana tak, aby każdemu dziecku z grupy przypadków odpowiadało dwoje dzieci tej samej płci, w tym samym wieku i objętych podstawową opieką zdrowotną w tej samej poradni co dziecko z autyzmem. Badania potwierdziły brak związku pomiędzy szczepieniami szczepionką MMR, a występowaniem autyzmu u dzieci.

Słowa kluczowe: *dzieci, autyzm, szczepienia MMR, badanie kliniczno-kontrolne*

ABSTRACT

The matched case-control study has been undertaken to investigate whether measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine may be casually associated with autism in children. Cases were children to 14-year old with diagnosis of core autism or atypical autism. Controls were matched on age, sex and general practice. The 96 cases and 192 controls were included. The study provides strong evidence against association of autism with both MMR and a single measles individual vaccine. Additionally children vaccinated with MMR, regardless of age of vaccination (to 18th, 24th and 36th month of life), had risk equal half of that of single measles vaccinated (for vaccinated to 18th month OR=0.41 95%PU: 0.20 - 0.85). Our findings confirm that MMR vaccination is not associated with an increased risk of autism in children.

Key words: *children, autism, MMR vaccine, case-control study*

WSTĘP

Od kilku lat trwa dyskusja dotycząca potencjalnego wpływu szczepień MMR na występowanie autyzmu u dzieci. Zaufanie do bezpieczeństwa szczepień zostało podważone przez publikację wyników badań, które wykazały wpływ preparatów MMR na wzrost zapadalności na niespecyficzne zapalenie jelit i autyzm u dzieci (1).

Trudno je odbudować zarówno wśród lekarzy kwalifikujących do szczepień jak i rodziców dzieci. Mimo wielu późniejszych publikacji, krytycznie oceniających powyższe badania oraz publikacji przedstawiających wyniki innych autorów, które nie potwierdzają, aby te szczepienia były czynnikiem wywołującym autyzm, problem nie jest rozstrzygnięty (2,3). Nadal istnieje po-

trzeba prowadzenia badań nad tą problematyką również w Polsce, gdzie dotychczas nie były one prowadzone, a zaufanie do szczepień preparatami MMR zostało także podważone. W przypadku autyzmu i szczepień MMR problem jest szczególnie istotny ponieważ dotyczy choroby nieuleczalnej, a szczepionka jest podawana (zgodnie z kalendarzem szczepień) w 13 - 14 miesiącu życia, czyli u małych dzieci, w odniesieniu do których lekarze i rodzice wykazują ogromną ostrożność. Wszelkie wątpliwości co do bezpieczeństwa szczepień, jeżeli nie zostaną dokładnie wyjaśnione, mogą zaowocować spadkiem uodpornienia populacji dziecięcej (4,5,6). Zagraża to wystąpieniem epidemii wyrównawczych, a w odniesieniu do odry stawia pod znakiem zapytania skuteczną realizację programu eliminacji tej choroby, nie tylko w Polsce, ale w całym Regionie Europejskim Światowej Organizacji Zdrowia (7,8).

Celem pracy jest zbadanie zależności między szczepieniem MMR a ryzykiem wystąpienia autyzmu u dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Ze względu na niską zapadalność na autyzm u dzieci, jako najkorzystniejszą metodę badawczą wybrano badanie kliniczno-kontrolne. Badanie przeprowadzono przy użyciu ustrukturyzowanego kwestionariusza. Grupę przypadków stanowiły dzieci do 14 roku życia z postawionym przez lekarza specjalistę rozpoznaniem autyzmu dziecięcego lub autyzmu atypowego. Klasyfikacja według ICD10 odpowiednio F84.0 i F84.1. Kwalifikacja dzieci autystycznych do badań odbyła się przy współpracy lekarzy ze wszystkich poradni specjalistycznych prowadzących leczenie i rehabilitację dzieci z autyzmem na terenie województwa małopolskiego, w oparciu o dokumentację medyczną. Grupę przypadków stanowiły wszystkie dzieci z autyzmem z województwa małopolskiego, których matki wyraziły zgodę na udział w badaniu. Grupa kontrolna została dobrana tak, aby każdemu dziecku z grupy przypadków odpowiadało dwoje dzieci tej samej płci, w tym samym wieku (dzieci urodzone w tym samym roku kalendarzowym) i objętych podstawową opieką zdrowotną (poz) w tej samej poradni co dziecko z autyzmem. Dzieci z grupy kontrolnej nie mogły mieć postawionego jakiegokolwiek rozpoznania spośród spektrum zaburzeń autystycznych. Do grupy kontrolnej włączone zostały te dzieci, które spełniając kryteria włączenia, jako pierwsze zgłosiły się do poz w dniu, w którym były zbierane dane dotyczące dziecka z autyzmem lub w najbliższych dniach po nim następujących. Jeżeli matka nie wyraziła zgody na uczestniczenie w badaniach, do grupy włączone było kolejne dziecko, spełniające kryteria, którego matka zgodziła się na udział w badaniach.

Badania były prowadzone od października 2006 roku do czerwca 2007 roku.

Z matkami dzieci przeprowadzono wywiad według ustrukturyzowanego kwestionariusza, którego autorką jest kierownik projektu. W trakcie badań pilotażowych, które objęły 13 dzieci z grupy przypadków i 17 z grupy kontrolnej, sprawdzono przydatność kwestionariusza i wprowadzono korekty.

W kwestionariuszu zawarte zostały pytania, na podstawie których, uzyskano podczas wywiadów z matkami informacje o ich dzieciach. Dane dotyczyły między innymi:

- czasu wystąpienia pierwszych objawów autyzmu zaobserwowanych przez rodziców,
- współistnienia innych chorób i wad rozwojowych,
- przebytych chorób i urazów,
- przebiegu okresu prenatalnego i okołoporodowego,
- pomiarów antropometrycznych noworodka,
- karmienia w okresie niemowlęcym,
- rozwoju psychomotorycznego dziecka,
- rozwoju mowy,
- wybranych uwarunkowań rodzinnych i środowiskowych.

Podczas wywiadu z matkami nie zadawano pytań dotyczących historii szczepień dzieci, aby nie sugerować jakichkolwiek powiązań prowadzonych badań ze szczepieniami. Informacje dotyczące szczepień dzieci pochodziły z oryginalnych kart uodpornienia, które zostały udostępnione przez zakłady podstawowej opieki zdrowotnej lub punkty szczepień w szkołach (w zależności od tego, gdzie były przechowywane). Informacje dotyczące rozpoznania autyzmu oraz wieku dziecka, w którym została postawiona diagnoza, pochodziły z dokumentacji medycznej dzieci z grupy przypadków.

Do porównania dzieci z autyzmem z grupą kontrolną użyto dla analizy jednowymiarowej testu dokładnego Fishera i testu Manna-Whitneya. Oszacowanie ryzyka wystąpienia autyzmu związanego ze szczepieniami przeprowadzono przy użyciu regresji logistycznej warunkowej, szacując ryzyko związane z dowolną szczepionką przeciw odrze, ryzyko w stosunku do dzieci niezaszczepionych oddzielnie dla szczepionki monowalentnej przeciw odrze i MMR oraz ryzyko związane ze stosowaniem szczepionki MMR w stosunku do szczepionki monowalentnej. W analizie brano pod uwagę kolejno szczepienie wykonane do ukończenia 18, 24 i 36 miesiąca życia. Przyjęte trzy punkty odcięcia dla analizowanych okresów czasu, w których dzieci zostały zaszczepione uwzględniają: wiek do 18 miesięcy, w którym większość z nich jest szczepiona zgodnie z kalendarzem szczepień, 24 miesiące, gdy u większości dzieci z autyzmem występują pierwsze objawy choroby oraz 36 miesięcy – czas do którego (zgodnie z definicją autyzmu dziecięcego) powinny pojawić się pierwsze objawy choroby.

Analizę powtórzone standaryzując wyniki względem zmiennych istotnie związanych z autyzmem, takich jak: wiek matki (15-35, 36-44 lat), przyjmowanie leków w czasie ciąży, czas trwania ciąży (26-37, 38-43 tygodni), wystąpienie urazu okołoporodowego, stan dziecka w 5 minut po urodzeniu w skali Apgar (3-8, 9-10 punktów). Do opracowania wykorzystany został pakiet statystyczny Stata 8.0.

WYNIKI

Badana grupa obejmowała: 298 dzieci, z których 96 to dzieci z autyzmem. Chłopcy stanowili 78,5% populacji badanej, a jej średni wiek wynosił $7,5 \pm 2,7$ roku. Grupę przypadków stanowiły w 92% dzieci z autyzmem dziecięcym i w 8% dzieci z autyzmem atypowym. Choroba była najczęściej diagnozowana, gdy dziecko miało 3 lata (36,2%). W wieku 5 lat 90,0% dzieci miało postawioną diagnozę. Pierwsze objawy, związane później z autyzmem były najczęściej obserwowane przez rodziców u dzieci w drugim roku życia (54,4%), a u 92,0% dzieci występowały do ukończenia 3 roku życia. Prawie 13% matek dzieci z autyzmem miało w czasie urodzenia dziecka ponad 35 lat, w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 7%. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Między badanymi grupami nie było także istotnych różnic w wykształceniu matek. Natomiast ciąża w przypadku matek dzieci z autyzmem trwała krócej, matki tych dzieci istotnie częściej zażywały leki w czasie ciąży. U dzieci z grupy przypadków istotnie częściej miał miejsce uraz okołoporodowy, natomiast różnica w skali Apgar nie była istotna statystycznie (tab.I).

Tabela I. Porównanie ogólnych danych z wywiadu w grupie badanej i grupie kontrolnej

Table I. Characteristics of cases and controls

	Dzieci z autyzmem		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	N	%	N	%	
Wiek matki powyżej 35 lat	12	12,9	14	7,0	0,121
Matka z wyższym wykształceniem	29	30,5	70	34,8	ns
Czas trwania ciąży poniżej 38 tygodni	21	21,9	22	11,0	0,021
Przyjmowanie leków w czasie ciąży	43	44,8	55	27,2	0,004
Uraz okołoporodowy	13	13,5	9	4,7	0,008
Skala Apgar w 5 minucie po urodzeniu poniżej 9	17	17,7	21	10,4	0,094

* ns - nieistotny statystycznie

W grupie przypadków 91,7% ($p < 0,001$) dzieci zostało zaszczepionych przeciw odrze, w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 99,5%. Szczepionka skojarzona (MMR) była stosowana tylko nieznacznie częściej niż monowalentna (52,6% wszystkich zaszczepionych). Zdecydowana większość dzieci była zaszczepiona przed ukończeniem 18 miesiąca życia: 87,5% dzieci z autyzmem i 91,1% dzieci z grupy kontrolnej. Analiza dotycząca zależności między zaszczepieniem dziecka przeciw odrze do 18, 24 i 36 miesiąca życia, a występowaniem autyzmu wykazała, że dla każdego z tych poziomów wiekowych dzieci z autyzmem są szczepione przeciwko odrze istotnie rzadziej niż dzieci zdrowe, natomiast częstość stosowania szczepionki MMR w stosunku do szczepionki monowalentnej przeciw odrze była zdecydowanie wyższa wśród dzieci z grupy kontrolnej (tabela II).

Tabela II. Historia szczepień dzieci przeciwko odrze - wiek pierwszego szczepienia w grupie badanej i grupie kontrolnej

Table II. The history of children vaccination against measles - the age of first vaccination in cases and controls

Historia szczepień przeciw odrze		Dzieci z autyzmem		Grupa kontrolna	
wiek dziecka	rodzaj szczepienia	N	%	N	%
do 18 miesiąca życia	nie szczepieni	19	19,8	18	8,9
	szczepionka monowalentna	43	44,8	76	37,6
	poliwalentna MMR	34	35,4	108	53,5
do 24 miesiąca życia	nie szczepieni	16	16,7	8	4,0
	szczepionka monowalentna	45	46,9	84	41,6
	poliwalentna MMR	35	36,5	110	54,5
do 36 miesiąca życia	nie szczepieni	13	13,4	6	3,0
	szczepionka monowalentna	46	47,9	85	42,1
	poliwalentna MMR	37	49,7	111	54,9

W tabeli III przedstawiono surowe wartości ryzyka występowania autyzmu w zależności od tego, czy dziecko było szczepione przeciw odrze i jakim rodzajem szczepionki. Dla dzieci zaszczepionych przed ukończeniem 18 miesiąca życia iloraz szans (oszacowanie ryzyka względnego) wystąpienia autyzmu względem niezaszczepionych w tym okresie wynosiło 0,40 (95% PU: 0,19-0,83), a przy podwyższeniu granicy wiekowej uwzględnionej w analizie, wartość ta ulegała jeszcze zmniejszeniu. Niezależnie od wybranego okresu zaszczepienia, grupa dzieci szczepionych miała istotnie niższe ryzyko występowania autyzmu. Dodatnia zależność między szczepieniem a brakiem choroby utrzymywała się w większości przypadków także po rozdzieleniu danych na poszczególne rodzaje szczepionek. Iloraz szans wystąpienia autyzmu dla dzieci szczepionych MMR vs niezaszczepionych jest najniższy dla dzieci zaszczepionych do 24 m.ż. i wynosi 0,14 (95% PU: 0,05-0,39). Szczepienie szcze-

Tabela III. Zależność między wiekiem szczepienia przeciw odrze a ryzykiem wystąpienia autyzmu

Table III. Association between age at first vaccination against measles and a risk of autism incidence

Historia szczepień przeciw odrze	Iloraz szans	95% przedział ufności	Poziom istotności	
Szczepieni (niezależnie od rodzaju szczepionki) vs nie szczepieni				
szczepieni do 18 miesiąca życia	0,40	0,19 - 0,83	0,014	
szczepieni do 24 miesiąca życia	0,22	0,10 - 0,55	0,001	
szczepieni do 36 miesiąca życia	0,22	0,08 - 0,59	0,003	
Szczepieni szczepionką monowalentną albo MMR vs nie szczepieni				
szczepieni do 18 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,53	0,25 - 1,15	ns*
	MMR	0,28	0,12 - 0,62	0,020
szczepieni do 24 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,27	0,11 - 0,69	0,006
	MMR	0,14	0,05 - 0,39	<0,001
szczepieni do 36 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,27	0,10 - 0,72	0,009
	MMR	0,14	0,05 - 0,42	<0,001
Szczepieni szczepionką MMR vs szczepionką monowalentną				
szczepieni do 18 miesiąca	0,48	0,25 - 0,89	0,019	
szczepieni do 24 miesiąca	0,57	0,31 - 1,02	0,057	
szczepieni do 36 miesiąca	0,55	0,31 - 0,99	0,048	

* ns - nieistotny statystycznie

Tabela IV. Zależność między wiekiem szczepienia przeciw odrze a ryzykiem występowania autyzmu - wielowymiarowa warunkowa regresja logistyczna.

Table IV. Association between age at first vaccination against measles and a risk of autism incidence – conditional logistic regression

Historia szczepień przeciw odrze	Iloraz szans	95% przedział ufności	poziom istotności	
Szczepieni (niezależnie od rodzaju szczepionki) vs nie szczepieni				
szczepieni do 18 miesiąca życia	0,46	0,20 - 1,04	ns*	
szczepieni do 24 miesiąca życia	0,26	0,10 - 0,70	0,008	
szczepieni do 36 miesiąca życia	0,22	0,07 - 0,64	0,005	
Szczepieni szczepionką monowalentną albo MMR vs nie szczepieni				
szczepieni do 18 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,66	0,28 - 1,53	ns
	MMR	0,29	0,12 - 0,71	0,007
szczepieni do 24 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,33	0,12 - 0,90	0,030
	MMR	0,15	0,05 - 0,46	<0,001
szczepieni do 36 miesiąca	szczepionka monowalentna	0,26	0,09 - 0,78	0,017
	MMR	0,12	0,04 - 0,41	<0,001
Szczepieni szczepionką MMR vs szczepionką monowalentną				
szczepieni do 18 miesiąca życia	0,41	0,20 - 0,85	0,016	
szczepieni do 24 miesiąca życia	0,57	0,26 - 1,01	0,053	
szczepieni do 36 miesiąca życia	0,48	0,24 - 0,93	0,029	

* ns - nieistotny statystycznie

monowalentną w okresie do 18 miesiąca życia w porównaniu z niezaszczepionymi nie było związane istotnie z podwyższeniem ryzyka autyzmu. Taka sama zależność pojawiała się, gdy analizowano szczepienia do ukończenia 24 miesiąca (RW = 0,27; 95% PU: 0,11-0,69) i 36 miesiąca życia (RW = 0,27; 95% PU: 0,10-0,72). Autyzm występował także rzadziej wśród dzieci szczepionych szczepionką MMR w porównaniu ze szczepionymi szczepionką monowalentną. Dla szczepień do 18 miesiąca życia iloraz szans wynosił 0,48 (95% PU: 0,25-0,89), a w grupie dzieci zaszczepionych do 24 i 36 miesiąca życia iloraz szans był na granicy istotności statystycznej (odpowiednio 0,57; 95% PU: 0,31-1,02 oraz 0,55; 95% PU: 0,31-0,99).

Po standaryzacji na czynniki związane z występowaniem autyzmu, takie jak: czas trwania ciąży, zażywanie leków w czasie ciąży i uraz okołoporodowy oraz czynniki będące na granicy istotności statystycznej (wiek matki i punktacja w skali Apgar), stwierdzono bardzo nieznaczne obniżenie siły stwierdzonego związku, natomiast tylko w jednym przypadku stwierdzona wcześniej zależność utraciła istotność statystyczną (tabela IV).

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Przedmiotem badań było ustalenie wpływu szczepień MMR na występowanie autyzmu u dzieci. Ostatnie lata stanowią bardzo dobry okres do prowadzenia w Polsce badań nad tym istotnym problemem ponieważ do drugiego kwartału 2004 roku szczepionka MMR była stosowana przez 10 lat tylko jako szczepienie zalecane, tzn. szczepienia były dobrowolne, a koszt preparatu szczepionkowego pokrywany był przez pacjenta. W wyniku takiej strategii szczepień tylko część populacji dziecięcej została uodporniona szczepionką MMR, a pozostałe dzieci albo zostały zaszczepione stosowaną jako szczepienie obowiązkowe monowalentną szczepionką przeciw odrze albo nie podano im żadnej z wymienionych szczepionek (9). Tak zróżnicowana pod względem historii szczepień populacja dziecięca stanowi o atrakcyjności materiału badawczego, dając możliwość nie tylko analizy w odniesieniu do szczepień MMR, ale również w stosunku do szczepionki monowalentnej przeciwko odrze. Takich możliwości nie mieli autorzy badań prowadzonych w ostatnich latach w państwach Europy Zachodniej czy Stanach Zjednoczonych, gdzie znacznie wcześniej wdrożone zostały szczepienia MMR i praktycznie od około 20 lat nie ma tam już dzieci szczepionych szczepionką monowalentną przeciw odrze (10,11,12). Ponadto badania prowadzono na terenie województwa małopolskiego, gdzie szczepienia są realizowane na najniższym poziomie w kraju. Dzieci na tym terenie stanowią zróżnicowaną

grupę pod względem uodpornienia – część z nich jest szczepiona zgodnie z kalendarzem szczepień, część z bardzo różnymi opóźnieniami, a pewien odsetek populacji dziecięcej pozostaje niezaszczepiona. Daje to szansę porównania nie tylko zależności między faktem ekspozycji a skutkiem zdrowotnym, ale również zależności skutku zdrowotnego od wieku dziecka, w którym ekspozycja miała miejsce. Naszą hipotezą było, że wcześniejsze szczepienie przeciw odrze, niezależnie czy wykonane MMR czy szczepionką monowalentną, jako wykonane w okresie istotnym dla rozwoju autyzmu, może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tej choroby.

Wiek, w którym dzieci były szczepione przeciw odrze nie wpływał na ryzyko wystąpienia autyzmu. Dotyczy to zarówno szczepień szczepionką MMR jak i monowalentnej szczepionki przeciw odrze. Uzyskane wyniki, dawałyby podstawę, aby sądzić iż szczepienia są wręcz czynnikiem ochronnym dla wystąpienia autyzmu, lecz oczywiście nie można tego w ten sposób interpretować. Wynika to niewątpliwie z faktu niepodważania szczepień u dzieci z niepokojącymi objawami zdrowotnymi, występującymi przed przypadającym terminem obowiązkowych szczepień przeciw odrze. W grupie przypadków nie było dzieci z istniejącymi wcześniej (przed pojawieniem się autyzmu), poważnymi chorobami, które mogłyby stanowić istotne uwarunkowanie wystąpienia choroby. Jednak część dzieci charakteryzowała się pewnymi obciążeniami z okresu okołoporodowego oraz wieku niemowlęcego, które mogły być odpowiedzialne za pojawienie się zaburzeń i opóźnień rozwojowych już w pierwszym roku życia, co mogło być powodem zwolnienia dzieci z grupy przypadków ze szczepienia przeciw odrze.

W żadnej z przeprowadzonych analiz, zarówno szczepienie szczepionką MMR jak i szczepionką monowalentną nie powodowało wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia autyzmu - wręcz przeciwnie w zdecydowanej większości autyzm częściej występował u dzieci niezaszczepionych przeciwko odrze. Podobnie dzieci szczepione szczepionką MMR nie wykazywały większego ryzyka zachorowania niż dzieci szczepione szczepionką monowalentną - ryzyko zachorowania było u nich o 50% niższe i różnica ta dla dwóch spośród trzech analizowanych okresów była istotna statystycznie.

Nasze wyniki mogą być porównane z wynikami otrzymanymi przez innych badaczy jedynie w odniesieniu do szczepień MMR, ponieważ inni autorzy obejmowali analizą jedynie populację osób szczepionych MMR i niezaszczepionych, bez możliwości analizy związku ze szczepieniem szczepionką monowalentną przeciw odrze (10,13,14,15). W pracy *Wakefielda* podnoszona była kwestia większego bezpieczeństwa stosowania szczepionki monowalentnej przeciwko odrze w porównaniu

z MMR (bez podania na to dowodów). Tłumaczono to faktem, że jednoczesne podanie trzech różnych wirusów szczepionkowych w jednym preparacie, zwiększa prawdopodobieństwo przetrwania odrowego wirusa szczepionkowego w jelitach szczepionego dziecka, z późniejszymi konsekwencjami w postaci rozwoju zaburzeń autystycznych (1). Nasze wyniki nie dają podstaw do takiego wnioskowania. Uzyskane przez nas wyniki mają istotnie niższe wartości ilorazu szans dla wystąpienia autyzmu w zależności od szczepień MMR, niż to podano w pracach autorów amerykańskich. W badanej przez nas populacji, dzieci z autyzmem były istotnie rzadziej szczepione w porównaniu z grupą kontrolną, a w populacji amerykańskiej była niewielka różnica między dziećmi z autyzmem i grupą kontrolną, jednak z nieco częściej szczepionymi dziećmi z grupy przypadków (10). W Stanach Zjednoczonych tłumaczono to egzekwowaniem obowiązku zaszczepienia MMR wszystkich dzieci z zaburzeniami rozwoju, włączanych do programów rehabilitacyjnych. Miało to miejsce najczęściej w drugim i trzecim roku życia wśród dzieci z zaburzeniami autystycznymi. Natomiast w przypadku dzieci zdrowych punktem krytycznym egzekwowania szczepień było zapisanie ich do szkoły, a więc później niż brany do analizy ukończony trzeci rok życia.

W badaniach europejskich uzyskiwane wartości ilorazu szans wystąpienia autyzmu i innych jednostek chorobowych spośród spektrum zaburzeń autystycznych wśród dzieci szczepionych MMR, w porównaniu z niezaszczepionymi były w granicach 0,83-1,30 i wszystkie były nieistotne statystycznie (13,15,16). Nasze wyniki uzyskane w badaniach na mniejszej populacji w porównaniu z innymi autorami, miały niższe wartości ilorazu szans i były w większości istotne statystycznie.

Poza możliwością porównania nie tylko wpływu szczepień MMR, ale również szczepień monowalentną szczepionką przeciw odrze na występowanie autyzmu u dzieci, bezpośrednie zbieranie danych dało możliwość uzyskania wielu dodatkowych informacji o dzieciach. Dane o różnych uwarunkowaniach zdrowotnych, społecznych i środowiskowych, jako potencjalne czynniki zakłócające zostały wykorzystane do standaryzacji wyników. Autorzy cytowanych badań wprawdzie dysponowali większą populacją poddaną badaniom, ale zbieranie danych metodą pośrednią (najczęściej z elektronicznych baz danych) nie dawało możliwości dostępu do tak szerokiego zakresu informacji, jaką dawała w naszym przypadku bezpośrednia możliwość zbierania danych (17,18,19,20). W polskich warunkach zresztą nie było innej alternatywy, ponieważ nie ma jeszcze elektronicznych baz danych, z których można byłoby czerpać takie informacje, jak jest to możliwe w wielu krajach Europy Zachodniej.

Ograniczeniem naszych badań jest włączenie do grupy przypadków jedynie dzieci z autyzmem,

z pominięciem pozostałych zaburzeń autystycznych. Jednak bezpośrednia metoda zbierania danych ograniczała liczebność materiału badawczego, dlatego po konsultacji z psychiatrami dziecięcymi zdecydowano, aby włączyć do badań wyłącznie dzieci z autyzmem, ponieważ w przypadku pozostałych zaburzeń mogą być pewne nieścisłości diagnostyczne, których nie powinno być w przypadku autyzmu. Ponadto autyzm jest najważniejszą postacią spośród całego spektrum zaburzeń autystycznych, dlatego wyjaśnienie wpływu szczepień MMR na występowanie właśnie autyzmu uznano za najważniejszy cel. W populacjach badanych przez autorów wcześniejszych publikacji, dzieci z innymi zaburzeniami spośród spektrum zaburzeń autystycznych (poza autyzmem dziecięcym lub atypowym) stanowiły poniżej 25% badanej grupy przypadków i zawsze były analizowane oddzielnie (10,15). Dlatego mimo nieobjęcia badaniami całego spektrum zaburzeń autystycznych jest możliwe dokonanie porównań naszych wyników z wynikami uzyskanymi przez innych autorów, wyłącznie w odniesieniu do dzieci z autyzmem. Nasze wyniki potwierdzają wnioski wielu innych autorów, że szczepienia MMR nie mają związku ze zwiększonym ryzykiem występowania autyzmu u dzieci.

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne potwierdziło wyniki uzyskane przez innych autorów, że szczepienia MMR nie mają związku ze zwiększonym ryzykiem występowania autyzmu u dzieci. Dodatkowo nasze badanie wykazało też brak powyższego związku w odniesieniu do szczepień monowalentną szczepionką przeciw odrze.

PIŚMIENNICTWO

- Wakefield A, Murch S, Anthony A. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637-41.
- Hendrickson B, Turner J. MMR vaccination, ileal lymphoid nodular hyperplasia, and pervasive developmental disorder. *Lancet* 2002; 359:2052-53.
- Maldonado Y. Current controversies in vaccination: vaccine safety. *J Am Med Assoc* 2002; 288:3155-58.
- Wilson K, Mills E, Ross C, i in. 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.
- Berger A. The third degree MMR: Can you decide? *British Med J* 2003; 327:628.
- Jackson T. MMR: More scrutiny, please. *British Med J* 2003; 326:1272-73.
- Mayor S. Researcher from study alleging link between MMR and autism warns of measles epidemic. *British Med J* 2003; 327:1069.
- Casiday R, Cresswell T, Wilson D, Panter-Brick C. A survey of UK parental attitudes to the MMR vaccine and trust in medical authority. *Vaccine* 2006;24(2):177-84.
- Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A. Zależność między realizacją szczepień skojarzoną szczepionką przeciw odrze świnie i różyczce a liczbą rozpoznawanych przypadków autyzmu u dzieci. *Przeegl Epidemiol* 2008;62:597-604.
- DeStefano F, Karapurkar T, Thompson W. Age of first Measles-Mumps-Rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in Metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004;111,259-266.
- Andrews N, Miller E, Taylor B. Recall bias, MMR and autism. *Arch Dis Child* 2002; 87:493-95.
- Klein K, Diehl E. Relationship between MMR vaccine and autism. *Ann Pharmacoter* 2004; 38(7-8): 1297-300.
- Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychol Med* 2004; 34(3):543-53.
- De Stefano F, Thompson W. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3:19-22.
- 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.
- Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364:963-70.
- Madsen Vestergaard M. A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism, *N Engl J Med* 2002, 347:1477-85.
- 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.
- Hopkins Tanne J. MMR vaccine is not linked with autism, says Danish study. *British Med J* 2002; 325:1134-40.
- 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.

Otrzymano: 19.11.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 21.01.2009 r.

Adres do korespondencji:

Dorota Mrozek-Budzyn
Zakład Epidemiologii, Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków