

ČOSI ZHNITÉ JE V ŠTÁTE 2 DÁNSKOM...

HOVORME
O VEDE (18)

Väčšina tvrdení, že očkovanie nesúvisí s epidemiou autizmu, sa zakladá na niekoľkých epidemiologických štúdiách vypracovaných na základe údajov z dánskeho psychiatrického registra. Pokračujeme v ich podrobnej analýze.

Tieto tzv. „dánske“ štúdie vznikli na podnet americkej agentúry CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) zodpovednej za očkovací program (pozri *Dieťa* 8/2014), v spolupráci s dánskou farmaceutickou firmou SSI (*Statens Serum Institute*) vyrábajúcou vakcíny a/alebo ďalšími blízkymi inštitúciami (pozri *Dieťa* 10/2014). Okrem týchto hlbokých konfliktov záujmov sme si pomocou modelu sociálnej siete znázornili aj previazanosť autorských tímov týchto zdanlivo nezávislých štúdií.

Konflikty záujmov, samozrejme, neboli jediným predmetom kritiky, ktorú štúdie vyvolali. Dnes si predstavíme kritiku zameranú na početné chyby a slabiny vedeckej hodnoty štúdií. [4 – 9]

1. STEHR-GREEN/AJPM

Štúdiu Stehr-Green *et al* publikovali spoločne štúdií o thimerosale ako prvú v rámci „dánskej série“. [1] Paleta autorov je pestrá, nájdeme tu väzby na CDC, SSI i NCRR (pozri *Dieťa* 10/2014). Štúdiu platila CDC a hlavný autor bol konzultantom CDC.

Na základe „grafickej ekologickej analýzy“ údajov z Kalifornie, Dánska a Švédska (odtiaľ označenie „švédska štúdia“) autori tvrdia, že výskyt autizmu v Dánsku a Švédsku stúpajú aj po ukončení používania vakcín s obsahom thimerosalu u detí (v priebehu 1992), takže nárast autizmu nesúvisí s thimerosalom. Za schodnejšie vysvetlenie považujú „zlepšenia v odhaľovaní ochorenia a/alebo ďalšie zatiaľ neznáme environmentálne alebo genetické faktory“.

ČO S PROBLÉMOM KALIFORNIE

V protiklade stáli dáta z Kalifornie, kde ekologickej analýza v roku 2001 ukázala lineárny, priam drvivý súvis medzi dávkou thimerosalu z vakcín a výskytom autizmu. [3] Cieľom „švédskej“ štúdie bolo vlastne vyrovná-

nať sa s týmito dátami a autori sa ich snažia relativizovať troma spôsobmi.

Prvým je tvrdenie, že pozorovaný nárast v Kalifornii spôsobilo najmä zaradenie širokej skupiny vývojových postihnutí (PDD) k dátam o autizme. Toto tvrdenie autori nijako nepodložili a bolo chybné – v štúdiu išlo v skutočnosti vyložene o autizmus, ktorý vzrástol 8-násobne v priebehu 10 rokov. [3][4][5][16] Stehr-Green nezverejnil žiadnu opravu svojich tvrdení, po kritike sa len vyhovril, že nemal údaje.

Druhým spôsobom bolo obligátne tvrdenie, že nárast bol len zdanlivý a spôsobila ho „zvýšená pozornosť a lepšia diagnostika“. Ani toto tvrdenie autori nijako nepodložili. V skutočnosti sa v USA používanie kritérií ICD postupom času skôr sprísňovalo a s rastúcim počtom postihnutých detí klesala aj ochota lekárov používať diagnózu „autizmus“ a namiesto nej sa začali používať iné, príbuzné kategórie. Inými slovami, získať diagnózu bolo koncom sledovaného obdobia ťažšie než na začiatku. Z hľadiska diagnostiky by teda mal výskyt skôr klesať a nie stúpať. Autori tiež nevysvetlili, kam sa podľa nich podeli všetky tie „dosiaľ nesprávne diagnostikované“ mentálne ťažko postihnuté deti. Prof. Noble podrobnejšie vypracoval argumentáciu autorov o „zlepšeniach v diagnostike“. [7]

Tretím, ťažiskovým spôsobom bolo porovnanie s dánskymi a švédskymi údajmi. Tieto sú však z viacerých dôvodov pochybné.

DÁTA SÚ ZÁKLAD

Zdrojové dáta sú veľkým problémom nielen tejto, ale aj ostatných dánskych štúdií. Kritiku si zaslúži aj spôsob, akým s nimi autori naložili. Najväčším problémom dát je ich nekonzistentnosť. [4 – 9]

● Bez akéhokolvek vysvetlenia boli až od roku 1992 do registra zaradené dáta zo špeciálnej kliniky v Copenhagene, v ktorej diagnostikovali až 20 percent prípadov autizmu v Dánsku. Tento krok teda vyvolal zdanlivý nárast autizmu práve v období, keď sa eliminoval thimerosal vo vakcínach.

● Po roku 1993 sa menil systém klasifikácie psychiatrických ochorení z ICD-8 na ICD-10 a lekári absolvovali vládne semináre a kurzy na rozpoznávanie podľa nových kritérií. V tomto období je logické, že hlásenosť autizmu vzrástla, čo autori nijako nekorigovali.

● Od roku 1995 nastala ďalšia drastická zmena – kým doteraz do registra hlásili iba hospitalizovaných pacientov, odteraz sa začali počítať aj ambulantní pacienti. Keďže až

93,1 percenta diagnóz nepochádzajú od hospitalizovaných pacientov [10], tento samotný

krok spôsobil zdanlivý až 13,5-násobný nárast autizmu a sám osebe stačí na vysvetlenie, prečo autizmus aj po eliminácii thimerosalu „rástol“.

Inými slovami, kým bol vo vakcínach thimerosal, počítalo sa len 7 percent prípadov autizmu, a potom

sa zrazu začali hlásiť všetky. Autori tento problém neriešili, zmohli sa len na konštatovanie, že „mohlo“ nastať zvýšenie počtu hlásených prípadov.

Uvedené poznatky dávajú štúdiu nádhernú absurdnosť. Mohli by sme to pripodobniť k experimentu, v ktorom človek meria hladinu vo vedre, aby zistil, či je deravé. Pritom mu však ďalší ľudia trasú vedrom a lejú do neho vodu.

Prof. Noble v tejto veci uvádza, že ak sa pokúsime na dostupných dátach korigovať tento efekt, vyjde nám aj pri veľmi konzervatívnom prístupe, že v čase po odstránení thimerosalu klesol výskyt PDD (i autizmu) o 30 až 40 percent. [7]

POCHYBNÁ RELEVANTNOSŤ

Nielen dánske, ale aj švédske údaje boli sporné – týkali sa totiž výlučne hospitalizovaných pacientov, ktorých podobne ako v Dánsku bola mizivá menšina. Výsledky takejto malej podskupiny sa vonkoncom nedajú generalizovať pre celkovú populáciu, čomu nasvedčujú aj ich chaotické výkyvy. Použiť takúto úzku a špecifickú podskupinu v trendovej analýze za účelom posudzovania kauzality je vedecky neobhájiteľné. [4] Dokonca aj IOM (*Institute of Medicine*) v tom videl vážny problém a pozorovaný „nárast autizmu“ považoval za možný dôsledok zmeny diagnostických kritérií a zvýšenej pozornosti. [6]

Kritici namietali aj nesmiernu odlišnosť škandinávskych dát a teda ich nepoužiteľnosť na porovnanie s Kaliforniou. Kým výskyt autizmu u detí vo Švédsku nedosiahol ani 10 na 100 000 a v Dánsku maximálne 81 na 100 000, aj to až po zaradení ambulantlych pacientov, v Kalifornii dosahoval 160 na 100 000 už v období pred strojnásobením dávky thimerosalu vo vakcínach a potom ďalej stúpajúc. Populácie boli teda zjavne odlišné.

Masívne odlišnosti boli aj v použitých vakcínach a očkovacom kalendári. V Dánsku do roku 1992 deti do 5 mesiacov veku dostali iba (dosť atypickú) vakcínu proti čiernemu kašľu, v USA mali v tomto veku za sebou už 3 dávky kombinovaných vakcín proti záškrtu, čiernemu kašľu, tetanu, detskej obrne, hepatitíde B a hemofilovému invazívnym infekciám typu B. Aj dávka thimerosalu bola diametrálne odlišná – vakcíny pre švédske deti do veku 2 rokov obsahovali spolu 75 µg etylortuti, pre dánske deti spolu 125 µg, kým deti v USA dostali až do 237,5 µg a to v útlejšom veku a kratších časových intervaloch (mimo chodom, nie je to zaujímavé pri pohľade na rozdielnosť vo výskyte autizmu?)

Avšak dávky ortuti sa v štúdiu počítali len kumulatívne vo veku 2 roky. Autori vôbec nebrali do úvahy intervaly medzi jednotlivými dávkami vakcín. Ak by sa napríklad líšila očkovacia schéma a deti by dostali viacej vakcín naraz alebo v krátkom čase alebo v skoršom a zraniteľnejšom veku, tak pri zachovaní celkovej dávky ortuti by to štúdiá vôbec nezaregistrovala, a pritom by takýto poskok mohol znamenať zásadný vplyv na rozsah poškodení.

Ďalšie problémy, ktoré Blaxill vymenúva, spomeňme už len stručne: dánske údaje uvádzali iba počet prípadov a nie chorobnosť, čo vnáša do štúdie ďalšie skreslenie. Štúdiá nereprezentujú dátum narodenia detí (čo by umožnilo vyhodnotiť aj parametre používaného očkovania v danom čase), ale len dátum diagnózy. Švédske údaje mali mať charakter ročníkov narodenia, ale v skutočnosti išlo o pohyblivé priemerové kohorty 2- až 10-ročných detí. Uvádzaná zaočkovanosť v Dánsku (90 percent) nesúhlasí s expozíciou ortuti. Ako môžu autori vyhlasať tieto dáta za „veľmi kvalitné“? [4]

Autori si sami boli vedomí, že ekologické štúdie trpia nízkou vedeckou silou pri hodnotení kauzality. Na tento fakt upozornila aj komisia IOM. Dokonca aj CDC v nepublikovanej správe v roku 2008 priznala, že ekologické štúdie nad počítačovými populačnými dátami ako nástroj zisťovania súvislosti medzi očkovaním a autizmom „majú ďaleko od ideálu“. [11]

Dáta jednotlivých krajín sú reprezentované značne odlišnými spôsobmi, čo znemožňuje ich priame porovnanie. A už len pre úplnosť spomeňme, že **ani jedna štúdiá nemala kontrolnú skupinu neočkovaných detí.**

2. MADSEN/PEDIATRICS

Madsenovo štúdiu [2] zverejnili o týždeň neskôr a kritici ju označili za „prinajlepšom iba novšiu verziu“ štúdie Stehr-Green. Sprevádzal ju vážny etický prešlap – nebol zverejnený konflikt záujmov dvoch autorov pracujúcich pre SSI.

Madsenova štúdiá používala rovnakú databázu ako Stehr-Green, týkajú sa jej preto všetky už uvedené problémy. Autori priznali problém zaradenia ambulantlych pacientov, no uzavreli ho s tvrdením, že od roku 1990 pokračoval nárast autizmu aj pre samotnú skupinu hospitalizovaných. Tieto kľúčové dáta sa však rozhodli nezverejniť a nepreniesli ich ani do grafu. Ak takéto dáta skutočne mali, tak kvôli veľmi obmedzenej subpopulácii a spôsobu použitia dát by sa na ne vzťahovali výhrady IOM vyslovené voči švédskym dátam v štúdiu Stehr-Green.

Autori priznávajú, že pacienti, ktorí boli pred rokom 1995 v ambulantlych starostlivosti, sa potom do psychiatrického systému zaviedli ako „nové prípady“, čím sa dodatočne zdanlivo zvýšil výskyt.

Dr. Mutter i Blaxill pridal ďalšie body kritiky: [8] [4]

• Autori nesprávne započítavali medzi prípady diagnózy zo skupiny 299 „*psychosis proto-infantilis*“ podľa ICD-8, hoci sa v štúdiách o autizme nepoužívajú a nespĺňajú ani znaky autizmu podľa ICD-10.

Autori priznávajú možný vplyv zmien diagnostického systému na lepšiu hlásenosť. Napokon priznávajú, že nakoľko dávky ortuti v Dánsku a USA boli značne odlišné, „nemožno vylúčiť možnosť, že thimerosal v dávkach vyšších než sa používali v Dánsku by mohol spôsobovať neurovývojové poškodenia“.

• Kritici spochybnili relevantnosť údajov z hľadiska vekového rozloženia skúmanej populácie, kde väčšina detí bola pri zaradení do databázy staršia než 4 roky a mnohé mali 7 až 9 rokov. Lenže definícia vyžaduje nástup príznakov pred dosiahnutím troch rokov. Práve preto sa na skúmanie trendov v autizme používa rok narodenia a nie dátum diagnózy ako to urobil Madsen. Keďže štúdiá neskúmala incidenciu v pravom zmysle a autori nezverejnili incidenčné štatistické dáta, nemôže poslúžiť ani na porovnanie s inými incidenčnými štúdiami.

• Dáta sú podzrivé aj z toho dôvodu, že výskyt pred rokom 1993 sa uvádza zhruba na úrovni 10 na 100 000, pričom iná publikovaná štúdiá ukazovala v Dánsku dlhodobý výskyt až 40 na 100 000.

ZAMŤANÉ KLÚČOVÉ DÁTA

Problémov týkajúcich sa dánskych dát (a teda všetkých dánskych štúdií) je ešte viac. Autori priznávajú, že od roku 1990 mohol zdanlivý nárast nastat' aj vďaka vyššiemu povedomiu o ochorení, a to ešte neuviedli ďalší dôležitý faktor, ktorým bolo uzákonenie povinného celonárodného hlásenia.

Obe štúdie úplne zanedbali možné interakcie medzi jednotlivými podanými vakcínami a ďalšími environmentálnymi faktormi. Napríklad, ak by thimerosal spôsoboval priamo len časť prípadov autizmu, ale oslaboval by východiskovú pozíciu organizmu voči následným vakcínam, tak by tento efekt ostal nespozorovaný, pretože inými vakcínami sa štúdiá vôbec nezaoberala.





Iné vakcíny mohli byť pritom aj samostatným zdrojom skreslenia. V Dánsku bola v roku 1987 plošne zavedená MMR vakcína (proti osýpkam, mumpsu a rubeole), ktorá je tiež podozrivá z vyvolávania autizmu. Mohla by teda spôsobiť jeho nárast v štatistikách, a to aj navzdory eliminácii celkového obsahu thimerosalu v ostatných vakcínach. Keďže štúdiá sa týkala detí vo veku 2 až 10 rokov, tak prípadný vplyv MMR vakcíny by sa mohol začať prejavovať od roku 1989 a v najväčšej miere práve od prelomových rokov 1992 až 1993, pretože v Dánsku sa 75 % prípadov autizmu diagnostikuje až vo veku 5 až 19 rokov, pričom priemerný vek prvej diagnózy je približne 5 rokov. [10]

Z tejto informácie zároveň vyplýva mimoriadne závažný poznatok: ak by sme očakávali nejaký pokles výskytu autizmu v súvislosti s elimináciou thimerosalu, tak by začínal byť pozorovateľný najskôr u detí narodených od roku 1993, čiže v registri by sa prejavil najskôr okolo roku 1999. Tento fakt priznávajú aj samotní autori. Z toho vyplýva, že štúdiá bola ukončená práve v hraničnom období, takže vo svojom časovom výseku vlastne ešte nemohla odhaliť žiadny významný trend poklesu autizmu po eliminácii thimerosalu, prinajlepšom len jeho prvý náznak!

Je preto obzvlášť pozoruhodné, že náznak poklesu v oboch štúdiách skutočne nastal, a to práve od roku 1999, a týkal sa práve vekových kategórií 5 až 9 rokov! Priam do očí bijúco tu potom vystáva otázka: keďže štúdiá bola publikovaná v roku 2003, prečo boli dáta štúdie orezané práve rokom 2000? Čo ak v ďalších rokoch pokračoval trend poklesu – to by predsa úplne obrátilo výsledok štúdie? Novšia nezávislá analýza dánskych údajov dokazuje, že presne toto sa v danej vekovej skupine aj udialo. [9]

Záver dánskych štúdií mohli teda vzniknúť len vďaka orezaniu kľúčových dát a nemožno ich považovať za platné.

V tejto súvislosti je preto nanajvýš podozrivý list, v ktorom spoluautor štúdie poslať „najnovšie dáta za rok 2001... ale výskyt v roku 2001 stále klesá“. [15] Združenie CoMeD ho získalo v roku 2011 prostredníctvom právnikov na základe zákona o prístupe k informáciám. [12] Žiaľ, značná časť listu je začernená, a tak sa môžeme len dohadovať o jeho pres-

nom obsahu. Niektorí kritici ho však napriek tomu považujú za dôkaz o cielenej manipulácii štúdie. Hodnovernosti nepridáva ani lobing CDC v záujme publikovania štúdie. [14]

ZÁVER

Uvedené štúdie predstavujú „grafický ekologický prehľad“ o vývoji v troch rozličných krajinách. Autori prvej štúdie priznali, že ich cieľom bolo vyrovnáť sa so znepokojivými dátami z Kalifornie. Urobili to v podstate rovnakým spôsobom, aký predtým použil Verstraeten (pozri *Diela* 9/2014) – spochybnili nepriaznivé dáta pomocou iných dát s odlišným výrazom: „Výsledky zo Škandinávie poskytujú presvedčivé dôkazy v ostrom protiklade k údajnej spojitosti pozorovanej v Kalifornii. Existujúce dáta, vrátane ekologických dát prezentovaných v tejto práci, nie sú konzistentné s hypotézou, že zvýšená expozícia vakcínam s obsahom thimerosalu zodpovedá za celosvetovo pozorovaný nárast výskytu autizmu u malých detí.“

Avšak v oboch prípadoch mali „porovnávacie“ dáta biednu výpovednú hodnotu a považovať ich za relevantnú protiváhu vyzaduje vskutku veľkú dávku optimizmu. Skúmané populácie sa navyše zásadne líšia – dávkami ortuťi, očkovačmi schémami, spôsobom počítania prípadov autizmu, ktorý sa v Dánsku dokonca niekoľkokrát počas skúmaného obdobia zmenil, čo samo osebe zabezpečilo dojem „nárastu“ výskytu autizmu. Na takto premenlivých dátach sa nedá postaviť žiadny záver a navyše sú navzájom neporovnateľné. Dôkazová hodnota takejto porovnávací štúdie je nulová.

Orezanie dát rokom 2000 bolo v rozpore so skúmaným vekovým rozpätím 2 až 10 rokov, ktoré by vyžadovalo vyhodnotenie aspoň po rok 2003. Orezaním sa štúdie navyše zbavili možnosti reálne vyhodnotiť dopad odstránenia thimerosalu, ktorý sa ani nemohol začať významnejšie prejavovať pred rokom 1999. Je veľmi ťažké nájsť akýkoľvek zmysel v takto postavených štúdiách. Dodatočné analýzy dát k tomu ukazujú, že autizmus skutočne zaznamenal v následnom období pokles práve tak, ako by sa dalo očakávať. Keby štúdie zaradili dáta z ďalších rokov, už by nemohli dospieť k svojmu pôvodnému záveru. Napriek tomu sa neustále citujú akoby boli platné.

Príčasté zanedbanie podstatných faktorov, zamlčanie podstatných dát i spôsob interpretácie faktov nebudú dojem objektivitu. K stĺhaniu jedného z autorov Madsenovej štúdie pre obvinenie zo sprenevery [12] [13] sa pridáva ďalšie podozrenie: list spoluautora, ktorý sa v dostupnej (neúplnej) podobe dá v dôsledkoch interpretovať aj takým spôsobom, že autori vedome zatajili tieto dáta, ktoré by spochybnili závery štúdie. V takom prípade by štúdiá predstavovala vedecký podvod.

Je mnoho dôvodov, pre ktoré záver štúdií, spochybňujúci súvislosti medzi obsahom thimerosalu vo vakcínach podávaných deťom a epidémiou autizmu, stojí dodne na hlinených nohách, oslabených navyše ťažkými konfliktami záujmov.

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky
Iniciatíva pre uvedomenie si
rizík očkovania, o.z.

ZDROJE

- [1] STEHR-GREEN P, TULL P, STELLFELD M, MORTENSON PB, SIMPSON D.: Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med.* 2003 Aug;25(2):101-6. PMID: 12880876
- [2] MADSEN KM, LAURITSEN MB, PEDERSEN CB, THORSEN P, PLESNER AM, ANDERSEN PH, MORTENSEN PB.: Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3 Pt 1):604-6. PMID:12949291
- [3] BLAXILL M.: Rising incidence of autism: association with Thimerosal. In: Stratton K, Gable A, McCormick MC, editors. *Immunization Safety Review: Thimerosal - Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders.* Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention, 2001:49-50. ISBN: 0-309-56573-1
- [4] BLAXILL M. Danish Thimerosal-Autism Study in Pediatrics: Misleading and Uninformative on Autism-Mercury Link. *Safe Minds*, September 1, 2003
- [5] Vaccines and Autism – What do Epidemiological Studies Really Tell Us? *Safe Minds*, 2003
- [6] Immunization Safety Review. Vaccines and Autism. Immunization Safety Review Committee Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. Published by National Academy of Sciences, 2005. ISBN: 0-309-53275-
- [7] NOBLE M, PhD, Department of Biomedical Genetics, University of Rochester Medical Center. The scientific case for re-examining the safety of vaccine additives. Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009
- [8] MUTTER J, NAUMANN J, SCHNEIDER R, WALACH H, HALEY B.: Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Oct;26(5):439-46. PMID:1626441
- [9] GOLDMAN GS, YAZBAK FE.: An Investigation of the Association Between MMR Vaccination and Autism in Denmark. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 2004 Fall;9(3):70-75.
- [10] MADSEN KM, HVIID A, VESTERGAARD M, SCHENDEL D, WOHLFAHRT J, THORSEN P, OLSEN J, MELBYE M.: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med.* 2002 Nov 7;347(19):1477-82. PMID: 12421889
- [11] Report from Dr. Julie Gerberding, Director, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to the U.S. House of Representatives Appropriations Committee. 2008. Washington, DC.
- [12] Scandal Exposed in Major Study of Autism and Mercury. CoMeD Press Release 2011 Oct 25.
- [13] United States District Court For The Northern District Of Georgia Atlanta Division. United States of America v. Poul Thorsen. Criminal Indictment 1:11-cr-00194-UNA. Document 1 Filed 04/13/11.
- [14] José F. Cordero, CDC. letter to: Jerold F. Lucey, Editor in Chief, *Pediatrics*. December 10, 2002.
- [15] Kresten M. Madsen. letter to: Mariene B. Lauritsen, Poul Thorsen, Diana Schendel. November 13, 2002 5:33 AM. Subject: RE: Manuscript about Thimerosal and Autism. (odpovedá na inkriminovanú správu, ktorá je obsahnutá). FOIA T-923, P.002/26, F-345.
- [16] BLAXILL MF. Concerns continue over mercury and autism. *Am J Prev Med.* 2004 Jan;26(1):91; reply 91-2. PMID:14700719.

Kópie podstatných dokumentov spolu s kritickým opisom predmetných udalostí nájdete na stránkach putchildrenfirst.org