

ČOSI ZHNITÉ JE V ŠTÁTE 3 DÁNSKOM...

HOVORME
O VEDE 19)

Väčšina tvrdení, že očkovanie nesúvisí s epidémiou autizmu, sa zakladá na niekoľkých epidemiologických štúdiách vypracovaných na základe údajov z dánskeho psychiatrického registra. Zakončíme ich podrobnú analýzu.

V dnešnej časti dokončíme analýzu tzv. „dánskych“ štúdií, ktoré vznikli na podnet americkej agentúry CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) zodpovednej za očkovací program a jeho bezpečnosť (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).

3. HVIID/JAMA

Toto je tretia štúdia z „dánskej série“ ktorá mala skúmať vplyv thimerosalu (konzervantu obsahujúceho etylortuť) vo vakcínach podaných malým de-

prípadoch ASD, čo sa v registri viditeľne prejavilo už v rokoch 1993 až 1994 pre široké spektrum vekových skupín. [8]

Hviid sa nezaoberala ďalšou deformáciou dánskych dát, ktorú spôsobilo, ako už

detí“ zásadne oslabuje alebo dokonca robí neplatnou celú Hviidovu štúdiu. [8]

Výraznú predpojatosť štúdie indikuje aj výsledok, podľa ktorého deti očkované vakcínami s thimerosalom majú relatívne riziko (RR) len 0,85 (menej než bez thimerosalu). Pôsobí to dojemom, že ortuť má ochranný vplyv, čo je vedecký nezmysel vzhľadom na stovky štúdií preukazujúcich jej deštruktívny vplyv na nervový, imunitný, srdcovo-cievny a iné systémy tela. [5]

Analýza *Safe Minds* prevzala údaje z registra z roku 1992, kedy vakcíny obsahovali vysokú dávku thimerosalu, z roku 2002, kedy vakcíny už neobsahovali thimerosal, a porovnávala ich s ďalšími dánskymi štúdiami. V porovnaní kohort podľa roku narodenia, ktoré sa vyhlo metodologickým skresleniam, vyšlo, že

tom na nárast skupiny ochorení autistického spektra (angl. *autism spectrum disorder* – ASD, v slovenčine aj v češtine sa používa skratka PAS – porucha autistického spektra). [3] Na štúdiu sa zúčastnili autori z DESC (*Danish Epidemiology Science Centre*) a SSI, čo je samozrejme konflikt záujmov (pozri *Dieťa* 10/2014), ktorý zabudli explicitne deklarovať. Tak ako prvé dve štúdie (Stehr-Green a Madsen), [1][2] aj táto pracovala s údajmi z Dánskeho psychiatrického registra, preto sa na ňu vzťahujú početné výhrady vyslovené voči prvým dvom štúdiám (pozri *Dieťa* 11/2014). Pripomeňme si stručne hlavné z nich: do registra sa až od roku 1995 začali hlásiť aj ambulantní pacienti, čím počet hlásených prípadov stúpol až 13,5-násobne, čo samo osebe postačuje na vysvetlenie „nárastu“ autizmu aj po eliminácii thimerosalu z vakcín.

Hviid, vedomý si tohto problému, urobil samostatnú analýzu obdobia pred rokom 1995 a obdobia po ňom a vyšlo mu, že ASD v oboch obdobiach rástli. [3] Lenže, ako už vieme, v období pred rokom 1995 boli dáta vystavené aj iným zásahom: v roku 1992 sa zaviedlo povinné celonárodné hlásenie, a v rokoch 1991 až 1993 sa menili diagnostické kritériá z ICD-8 na ICD-10, s čím súviseli rozsiahle školenia. Oba tieto zásahy ovplyvnili nárast hlásených

vieme, zaradenie dát zo špeciálnej kliniky v Copenhagene od roku 1992, v ktorej diagnostikovali až 20 percent prípadov autizmu v Dánsku. Aj tento faktor sa pričínal o „nárast“ autizmu v období pred rokom 1995 a, každopádne, aj v období po eliminácii thimerosalu.

FENOMÉN MIZNÚCICH DETÍ

Zaujímavým fenoménom Hviidovej štúdie je postupné strácanie sa detí, ako upozornilo združenie *Safe Minds*. Porovnanie s inými dánskymi štúdiami ukazuje, že z neznámych dôvodov 10 až 25 percent autistických detí medziročne vypadne z registra. Keďže autizmus sa oficiálne považuje za neliečiteľné ochorenie, ide zrejme o dôsledok nejakých administratívnych, systémových alebo diagnostických chýb. Tento nepretržitý úbytok v konečnom dôsledku spôsobuje, že štúdia akoby obsahovala podstatne menej starších autistických detí ako mladších (bez ohľadu na skutočnosť) a vytvára efekt, akoby výskyt ASD v čase stúpala. Na tomto efekte sa potom v podstate zakladá oficiálny výsledok štúdie, ktorá tvrdí, že deti očkované vakcínami bez obsahu thimerosalu nemali nižší výskyt ASD a teda sa „nepreukázala súvislosť“ medzi thimerosalom a ASD. „Fenomén miznúcich

v skupine detí vo veku 5 až 9 rokov očkovaných vakcínami obsahujúcimi thimerosal (1992) bol počet detí s ASD 2,3-násobne vyšší než u rovnako starých detí bez thimerosalu (2002). Po prepočte na výskyt vychádza generácia bez thimerosalu až 3-krát lepšie. [8][5]

OPĀŤ PREDČASNÉ UKONČENIE

Hviid si sám uvedomuje ďalšie obmedzenia svojej štúdie. Jedným z nich bolo používanie dátumu pridelenia diagnózy namiesto dátumu spozorovania prvých príznakov. Ešte závažnejší bol však problém časového obmedzenia, ktorý je spoločný pre všetky dánske štúdie. Eliminácia thimerosalu sa začala v marci 1992, keď vyrobili poslednú dávku starej verzie vakcíny. Tieto sa postupne spotrebovali, vakcínami celkom bez thimerosalu sa očkovali až deti narodené od roku 1993. Štúdia sledovala deti narodené od roku 1990 do konca roku 1996. Nakoľko autizmus sa v Dánsku priemerne diagnostikoval vo veku 4,7 roka, pričom 75 percent prípadov až vo veku 5 až 19 rokov, a ostatné ochorenia autistického spektra priemerne až vo veku 6 rokov, prvé výsledky eliminácie thimerosalu by sa mohli začať prejavovať približne od roku 1999 z hľadiska autizmu a 2000 z hľadiska ASD a z väčšej časti by sa výsledky prejavili až v dal-



ších rokoch. Štúdiu však ukončili už rokom 2000, takže nemohla plne vyhodnotiť dopad eliminácie thimerosalu na výskyt autizmu a iných porúch autistického spektra. Keďže z hľadiska uvedených faktov sa najreprezentatívnejšou javí veková skupina 5 až 9 rokov, štúdia mala trvať najmenej do konca roku 2002.

Hviidova štúdia sa pokúsila o vyhodnotenie vzťahu medzi dávkou ortuti a rizikom autizmu. Autori si uvedomujú, že prechod od starej k novej verzii vakcíny nebol presne vymedzený v čase, takže po tejto stránke analýza nie je úplne spoľahlivá, čo sa pokúšali vyhodnotiť ďalšími štatistickými analýzami. Lenže ak vezmeme do úvahy všetky už uvedené skreslenia v samotných dátach, začne byť jasné, že urobiť zmysluplnú analýzu takéhoto vzťahu, ktorá závisí od spoľahlivých a presných dát, je nemožné. Hviidovi však treba priznať aspoň snahu; keby bola analýza závislosti dávky a výsledku (angl. *dose-response*) postavená na presných a spoľahlivých dátach, mohla by poskytnúť silný dôkaz.

Pri tejto príležitosti si čitateľ možno spomenie na Verstraetenovu analýzu, ktorá tiež skúmala vzťah medzi dávkou ortuti a vývojovými poruchami. Dokonca v prvých verziách preukázala veľmi silný vzťah, no v neskorších verziách Verstraetenovej štúdie bol tento výsledok štatistickými manipuláciami odbúrany (pozri *Dieťa* 9/2014).

Ani Hviidova štúdia nemala vôbec neočkovanú kontrolnú skupinu. Dáta skúmali podľa dátumu diagnózy a autori neposkytli analýzu podľa dátumu narodenia, čo by mohlo priniesť presnejší obraz vďaka eliminácii medzery medzi diagnostikou a hlásením prípadov. Autori priznali, že v Dánsku je diagnostika zdĺhavý proces a dátum diagnózy neodráža nástup prvých príznakov, no v tomto type štúdie to nepovažujú za veľký problém. [3][5] Dizajn štúdie opatrne kritizoval aj IOM a ako problematickú vidí aj generalizáciu štúdie na prostredie USA vzhľadom na viaceré odlišnosti v populácii i očkovaní. [6]

Hviid vyjadril spokojnosť, že v Dánsku nastala iba zmena formulácie konkrétnej vakcíny proti čiernemu kašľu, čím sa eliminoval thimerosal bez potreby väčších zmien v používaných vakcínach. Toto by mohlo umožniť vyhodnotenie bez rušivých vplyvov. Ako však už vieme, dánske dáta vonkoncom nie sú stabil-

né a spoľahlivé pre akékoľvek vyhodnotenie. Ba čo viac, Hviid, tak ako aj autori predošlých dvoch dánskych štúdií, nebral do úvahy inú zásadnú zmenu v očkovačom programe, ktorou bolo zavádzanie očkovania živou vakcínou proti osýpkam, mumpsu a rubeole (MMR) od roku 1987. Táto vakcína mohla teoreticky spôsobiť nárast autizmu nezávisle od eliminácie thimerosalu z ostatných vakcín, a to práve v tomto prelomovom období. S MMR vakcínou súvisí posledná dánska štúdia.

4. MADSEN/NEJM

Táto Madsenova štúdia, ktorej spolupracovníkom bol aj Hviid [4], bola v skutočnosti chronologicky prvá z dánskej série, no týkala sa odlišnej problematiky, preto ju spomenieme až na záver. Štúdiu zaplatila CDC a spolupracoval na nej epidemiológ z CDC (konflikt záujmov). Zaujímavosťou je, že Madsen označil okrem iných aj Taylorovu štúdiu [12], ktorá „vyvrátila“ súvislosť očkovania a autizmu, za štatisticky slabú (čo pochopiteľne nebolo jej jedinou slabinou, ale nebudeme to teraz podrobnejšie analyzovať).

Madsenova štúdia má mnoho problémov, pričom hlavným sú opäť dáta, tak ako v ostatných dánskych štúdiách. Túto skupinu problémov sme podrobne predstavili v minulej časti seriálu a stručne zhrnuli pri Hviidovej štúdi, takže už ju nebudeme opakuovať. Len podotknime, že zaradenie ambulantných pacientov v roku 1995 mohlo mať aj v Madsenovej štúdi výrazný maskovací efekt, len v trochu inom zmysle – prišiel práve v období, keď zavedenie MMR vakcíny a postupný nárast zaočkovanosti malých detí mohol spôsobiť nárast autizmu. Pod vplyvom zaradenia ambulantných pacientov je však ťažké túto súvislosť vôbec skúmať, čo prirodzene oslabuje Madsenovu štúdiu.

OSOBOROKY

Blaxill kritizoval používanie osoborokov, ktoré považuje za nevhodnú veličinu. Pri chronickom, resp. doživotnom ochorení, za aké sa autizmus považuje, totiž nedáva zmysel uvažovať o trvaní ochorenia (a autori štúdie ani žiadny dobrý dôvod nepomúkli). Význam má iba výskyt ochorenia, ktorý najlepšie reprezentujú kohorty podľa dátumu narodenia. Autori týmto spôsobom vlastne zvýšili váhu starších vekových skupín, čím umelo znížili riziko očkovaných z 1,09 na 0,92 (značne bizarný výsledok, ktorý by sa dal interpretovať tak, že „očkovanie chráni pred

autizmom“). Blaxill tiež upozorňuje, že distribúcia relatívneho rizika medzi jednotlivými vekovými skupinami je v Madsenovej štúdi značne divoká, čo skôr nepotvrďuje „nulovú hypotézu“ (že očkovanie nemá vplyv na autizmus) a jej charakteristika vyvoláva pochybnosti o kvalite dát. [5]

Stott kritizoval Madsenove úpravy podľa veku. Bez týchto úprav mu vyšlo u očkovaných zvýšenie rizika autizmu o 45 percent. Napadol tiež Madsenove používanie dátumu diagnózy namiesto dátumu narodenia; keď analyzoval dáta na základe dátumu narodenia, zistil jasný nárast autizmu u vekových kohort zaočkovaných MMR vakcínou. [10]

Kritizovali aj svojvoľné označenie šiestich detí s autizmom a siedmich s inými ASD za „neočkované“ hoci dostali MMR vakcínu. Týmto presunom autori umelo znížili relatívne riziko z 1,26 na 1,09. Ak by autori zvolili opačný postup a presunuli by deti s včasným autizmom medzi „očkované“, tak by sa relatívne riziko očkovaných zvýšilo na 1,28. Dostávame sa tu do problematiky odlišnosti medzi „klasickým“, resp. „včasným“ autizmom, ktorým dieťa trpí od narodenia a „regresívnym“ autizmom, ktorý postihne predtým zdravé dieťa a spôsobí jeho úpadok, regres vo vývoji. Z hľadiska očkovania má význam uvažovať len o regresívnom autizme; deti s včasným autizmom vlastne ani nespádajú pod testovanú hypotézu. Jediným správnym postupom by preto bolo zo štúdie úplne vyradiť všetky deti, ktoré boli autistické už pred očkovaním. [5] Stott dodáva, že samotné vyradenie detí, ktorým autizmus diagnostikovali už pred druhým rokom života, by zvýšilo vypočítané riziko u očkovaných na 1,28. [10]

Prof. Spitzer vytkol ďalšie metodické nedostatky. Jedným z nich bolo, že štúdia preskúmala len 13 percent diagnóz (dokopy u 40 detí), čo je neospravedlňiteľné a ponecháva priveľký priestor na chyby. Vysvetlil aj, ako môže napriek zdanlivo vysokej štatistickej sile štúdie nastať maskovanie súvislosti – dokázalo by to spôsobiť napr. aj nevýznamné zníženie zaočkovanosti MMR vakcínou u 90 percent klasických autistov (nie regresívnych). [11]

Svoju teóriu o nesúvisi autizmu s očkovaním podopierali autori aj porovnaním s veľmi starými údajmi z Francúzska (1976 až 1985), ktoré ešte neukazovali nárast autizmu, na rozdiel od novších údajov po nástupe väčšieho pokrytia MMR vakcínou.

A ZASE PREDČASNÉ UKONČENIE

Kardinálnym problémom štúdie je, že tak ako obidve štúdie z predošlej časti seriálu, svoje výsledky dosiahla iba vďaka obmedzeniu skúmaného obdobia rokom 1998. Týmto sa autori vyhli obdobiu prudkého nárastu výskytu autizmu, zaznamenanému v rokoch 2000 až 2001. Keďže štúdiu publikovali až v roku 2002, nepoužitie novších údajov je neospravedlňiteľné a podozrivé. Ako uvádzajú Goldman a Yazbak, zaradením rokov 1999 až 2001 by sa pravdepodobne úplne zmenil výsledok štúdie. [9]

Kedykoľvek autori štúdie nejakým spôsobom z ťažko vysvetliteľných dôvodov obmedzia skúmanú populáciu, či už kritériami a vyradovaním podskupín alebo časovými obmedzeniami, znamená to „výstražný maják“ a vážny dôvod pre čitateľa na hlbšie preskúmanie štúdie.

Ako sme už uviedli, v Dánsku sa autizmus diagnostikuje priemerne vo veku 4,7 roka a 75 percent prípadov až vo veku 5 rokov a viac, takže koncovým rokom 1998 sa efektívne vyradila väčšina prípadov autizmu. Namiesto je vážna pochybnosť, či vôbec takto obmedzená štúdia mohla vyhodnotiť vplyv MMR vakcíny na autizmus, keďže priemerný vek detí v štúdiu bol menej ako 4 roky, takže u väčšiny detí nestihol byť autizmus ani len diagnostikovaný. Mnoho detí narodených v rokoch 1997 až 1998 ešte dokonca ani nedosiahlo vek na očkovanie, pritom tieto deti tvoria až 39 percent celkovej vzorky štúdie; [9] v podstate ani nemali byť súčasťou štúdie keďže nespádajú pod testovanú hypotézu.

Ba čo viac, ak porovnáme výskyt ASD u detí narodených v období pred udelením licencie MMR vakcíne (1980 až 1986) a v období po zavedení vakcíny (2000), korigovaný výskyt autizmu vzrástol 4,7-násobne, čo naznačuje časovú súvislosť. [9] Nárast začína práve u detí narodených v roku 1987. [5][10] Viaceré z uvedených i ďalších nedostatkov kritizoval aj Cochrane. [5][13]

ZHRNUTIE

Fenomén miznúcich detí vo Hviidovej štúdiu viedol *Safe Minds* k podrobnejšej analýze dát a porovnaniu jednotlivých dánskych štúdií. Zistil sa tu ďalší významný fakt: už samotný posun skúmaného obdobia o jeden jediný rok spôsobil veľmi významné zmeny v incidencii autizmu: v Madsenovej štúdiu (1991 až 1998) s dátami z roku 1999 vychádza priemer 40 prípadov ročne, vo Hviidovej (1990 až 1996) s dátami z roku 2000 až 63 prípadov ročne, čo je rozdiel 59 percent. Je zvláštne, že štúdia z novších ročníkov ukazuje nižší ročný výskyt autizmu, hoci viaceré dánske štúdie tvrdili, že po eliminácii thimerosalu výskyt autizmu stúpal. Jedným z dôvodov tohto rozporu je, samozrejme, ohraničenie Madsenovej štúdie, vďaka ktorému deti z troch najnovších ročníkov nemohli ešte plne diagnostikovať.

Lenže to znamená, že podľa toho, aké rozpätie rokov a aké ročníkové kohorty podľa narodenia autori vyberú, môžu získať veľmi rozmanité výsledky. Toto predstavuje veľkú príležitosť pre nevedomú predpojatost alebo teoreticky aj vedomú manipuláciu akejkolvek štúdie nad dánskymi údajmi, a preto tieto štúdie nemožno považovať za spoľahlivé. [8]

Madsenova štúdia trpí, popri inherentne nestabilných a nespoľahlivých dánskych dátach s nevysvetlenými anomáliami, aj plejádou spochybniteľných metodologických rozhodnutí a predpojatých úprav. Výsledok štúdie je v rozpore s jednoduchšími a priamočiarejšími analýzami tých istých dát, z ktorých vidno jasný trend stúpania prevalence autizmu u ročníkov zaočkovaných MMR vakcínou. Štúdiu zásadným spôsobom spochybňuje neodôvodnené predčasné ukončenie, ktoré vyradilo z analýzy potenciálne najdôležitejšie ročníky a úplne obrátilo výsledok.

V predchádzajúcich a tejto časti seriálu sme si predstavili podmienky vzniku, pozadie a vedeckú kritiku tzv. dánskych štúdií, ktoré sa snažili preukázať, že očkovanie nesúvisí s nevysvetleným explozívnym nárastom autizmu. Tieto epidemiologické štúdie poslúžili na to, aby Inštitút medicíny (IOM), súkromná organizácia, v analýze zaplatenej CDC rýchlo uzavrel túto otázku v roku 2004, bez ohľadu na prebiehajúce biologické štúdie. Analýza IOM poslúžila ako argument na drastické obmedzenie ďalšieho vládneho výskumu v tomto smere (veď načo skúmať niečo, čo je už vyvrátené), ako aj na zamietnutie odškodnenia tisícok obetí autizmu. Samozrejme, nesieme zabúdať na priaznivé dôsledky pre agentúru FDA a CDC, ktoré sa týmto vyhli vážnym následkom, ktoré im hrozili na základe vyšetrovania Kongresu.

Dánske štúdie dodnes tvoria nosné piliere argumentácie o tom, že očkovanie nesúvisí s epidémiou autizmu. Mnoho z ďalších štúdií, ktoré vznikli na obranu vakcín, neprineslo v skutočnosti žiadny nový dôkaz, len odvolávanie sa na niektorú dánsku štúdiu, prípadne viacero ďalších starých štúdií.

ZÁVER

Napriek všetkému tomu rozruchu je dôkazná sila dánskych štúdií veľmi pochybná. Epidémia autizmu naďalej sužuje vyspelé krajiny a stáva sa vážnym problémom rodín, školského i zdravotného systému, nehovoriac o mizivých vyhlídkach ťažšie postihnutých detí na akékoľvek profesionálne uplatnenie či osobný život smerujúci k vytvoreniu si vlastnej rodiny. Príčinu a ani účinnú liečbu

oficiálne nepoznáme, preto treba preskúmať každú možnosť. Spomedzi rôznych možností očkovanie patrí stále medzi najlepšie opísané a plauzibilné. Treba zorganizovať vedecky spoľahlivý, morálne bezúhonný a verejnej kontrole otvorený výskum. Dánske štúdie s ich nespoľahlivými dátami, vážnymi nedostatkami a ťažkými konfliktami záujmov nemožno považovať za dostatočnú odpoveď na túto závažnú otázku.

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

ZDROJE

- [1] STEHR-GREEN P et al.: 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 et al.: 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] HVIID A, STELLFELD M, WOHLFAHRT J, MELBYE M.: Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1763-6. PMID:14519711
- [4] 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
- [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: 0-309-53275-2
- [7] BLAXILL MF. Concerns continue over mercury and autism. *Am J Prev Med.* 2004 Jan;26(1):91; reply 91-2. PMID:14700719.
- [8] Sallie Bernard. Analysis of the Danish Autism Registry Data Base in Response to the Hviid et al Paper on Thimerosal in *JAMA* (October, 2003). *Safe Minds,* 2013.
- [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] STOTT C, BLAXILL M, WAKEFIELD AJ. MMR and Autism in Perspective: the Denmark Story. Commentary, *Journal of American Physicians and Surgeons* 2004;9(3):89-91.
- [11] SPITZER WO. Measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med.* 2003 Mar 6;348(10):951-4; author reply 951-4. Comment on: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. PMID:12622119.
- [12] TAYLOR B et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2026-9. PMID: 10376617.
- [13] DEMICHEL V et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD004407. PMID:22336803

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

