

Dorota Mrożek-Budzyn^{1,2}, Renata Majewska¹, Agnieszka Kiełtyka¹, Małgorzata Augustyniak¹

BRAK ZWIĄZKU MIĘDZY EKSPOZYCJĄ NA SZCZEPIONKI ZAWIERAJĄCE TIOMERSAL I ROZWOJEM AUTYZMU U DZIECI

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN THIMEROSAL-CONTAINING VACCINES AND AUTISM

¹ Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum

² Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Myślenicach

STRESZCZENIE

W Polsce szeroko propagowaną w ostatnich latach jest hipoteza o związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z rozwojem autyzmu. Większość dzieci na terenie naszego kraju jest nadal w większości szczepionych preparatami zawierającymi tiomersal. Dostęp do preparatów wolnych od rtęci jest możliwy, ale rodzice muszą pokryć koszty takiej szczepionki. Ta nierówność dostępu do preparatów alternatywnych jest jednym z powodów narastających obaw dotyczących ewentualnego szkodliwego oddziaływania preparatów zawierających tiomersal.

Celem pracy było ustalenie związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z wystąpieniem pierwszych objawów autyzmu. W przeprowadzonym badaniu kliniczno-kontrolnym grupę badaną stanowiło 96 dzieci z rozpoznaniem autyzmu dziecięcego lub atypowego. Grupa kontrolna została dobrana tak, aby każdemu dziecku z grupy przypadków odpowiadało dwoje dzieci tej samej płci i w tym samym wieku. W analizie uwzględniono okres narażenia na etylortęć poprzedzający wystąpienie pierwszych objawów autyzmu. Do oceny ryzyka wykorzystano wielowymiarowy model warunkowej regresji logistycznej. Po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku narażenia na etylortęć z objawami autyzmu. Dla dawki 12,5-87,5 µg etylortęci ISz=1,52 (95% PU: 0,29-11,11), dla zakresu 100-137,5 µg ISz=2,78 (95% PU: 0,31-13,36) oraz dla narażenia ≥ 150 µg ISz=1,97 (95% PU: 0,37-18,95). Wyniki badania nie potwierdziły związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z występowaniem autyzmu u dzieci.

Słowa kluczowe: *autyzm, szczepienia, tiomersal, badanie kliniczno-kontrolne*

ABSTRACT

In Poland, administered childhood vaccines still contain thimerosal as a preservative. Despite the access to mercury free formulas, the most of children are still vaccinated by thimerosal-containing vaccines (TCV) owing to economical reasons. That circumstances caused the rising discussion on potential harmful influence of TCVs on children health. The objective of this analysis was to determine an association of TCVs exposure with the risk of autism. Study population included 96 cases diagnosed with childhood or atypical autism and 192 controls matched individually by year of birth, gender, and physician's practice. Data on autism diagnose and vaccination history were from GPs. Data on the other possible autism risk factors were collected from mothers. Conditional logistic regression was used to assess the risk of autism due to TCVs exposure. No significant association was found between TCVs exposure and autism. After adjusting to potential confounders, odds ratios of the risk of autism developing for infants vaccinated with TCVs were 1.52 (95%CI:0.29-11.11) for doses 12.5-87.5 µg, 2.78 (95%CI:0.29-11.11) for 100-137.5 µg and 1.97 (95%CI:0.37-18.95) for these exposed ≥ 150 µg. Our study revealed no evidence of an association between TCVs and autism.

Key words: *autism, vaccinations, thimerosal, case-control study*

WSTĘP

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat dzięki szczepieniom uzyskano na świecie znaczącą poprawę sytuacji epidemiologicznej wielu chorób zakaźnych. To pozytywne zjawisko ma jednak istotny wpływ na zmniejszenie społecznej akceptacji szczepień. Niska zapadalność na choroby zakaźne, będąca rezultatem tej metody profilaktyki, powoduje, że społeczeństwo ma mniejszą świadomość związanych z nimi zagrożeń i zwraca większą uwagę na ewentualne szkodliwe działanie preparatów szczepionkowych.

W Polsce szeroko propagowaną w ostatnich latach jest hipoteza o związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z rozwojem autyzmu. Tiomersal jest związkiem rtęci (etylortęć), stosowanym w niektórych preparatach szczepionkowych jako konserwant (1). Ponieważ udowodniono, że rtęć ma szkodliwe działanie na centralny układ nerwowy, w wielu krajach podjęto decyzję o rezygnacji z podawania szczepionek zawierających tiomersal najmłodszym dzieciom. Podjęto ją mimo iż wyniki wcześniejszych badań albo nie wykazały negatywnego wpływu zawartej w nich etylortęci na organizm ludzki albo były w tym zakresie niejednoznaczne (2,3,4). W latach 1999-2001 w Stanach Zjednoczonych oraz w Unii Europejskiej zastąpiono wcześniej stosowane szczepionki nowymi preparatami niezawierającymi tiomersalu, ewentualnie dopuszczono przejściowe stosowanie szczepionek ze śladową ilością tego konserwantu (5). W Polsce, mimo członkostwa w Unii Europejskiej, unijne regulacje dotyczące szczepień nie znalazły zastosowania. Dzieci na terenie naszego kraju (również noworodki i niemowlęta) są nadal szczepione preparatami zawierającymi tiomersal. Dotyczy to obowiązkowych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) oraz błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw). Wprawdzie preparaty alternatywne, wolne od tiomersalu są dostępne, jednak rodzice muszą pokryć koszty tych szczepionek, dlatego tylko część dzieci korzysta z tej możliwości uodpornienia. Spowodowana względami ekonomicznymi nierówna dostępność do szczepień alternatywnych jest jednym z powodów narastających obaw dotyczących ewentualnego szkodliwego oddziaływania preparatów zawierających tiomersal.

W związku z zaniepokojeniem rodziców potencjalną szkodliwością szczepionek zawierających tiomersal, w sytuacji gdy znaczna część populacji dziecięcej w Polsce jest nadal eksponowana we wczesnym dzieciństwie na tego rodzaju szczepionki, zdecydowano się na zbadanie ich skutków zdrowotnych. Celem pracy było ustalenie związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z wystąpieniem pierwszych objawów autyzmu.

MATERIAŁ I METODY

Do badań kliniczno-kontrolnych kwalifikowano wszystkie dzieci do 14 roku życia, mieszkające w województwie małopolskim, z postawionym przez lekarza specjalistę rozpoznaniem autyzmu dziecięcego lub autyzmu atypowego, których matki zgodziły się na udział w badaniach. Do każdego dziecka z grupy chorych dobierano pod względem wieku i płci oraz poradni POZ, w której jest leczone, dwoje dzieci do grupy kontrolnej. Z matkami dzieci przeprowadzono wywiad według ustrukturyzowanego kwestionariusza. Dane o szczepieniach pochodziły z dokumentacji poradni POZ. Dokładniejsze dane dotyczące badania opublikowano we wcześniejszym artykule, dotyczącym braku zależności między szczepieniami MMR i występowaniem autyzmu u dzieci (6).

W analizie wykorzystano sumaryczną ekspozycję na etylortęć pochodzenia szczepionkowego (organiczny związek rtęci będący metabolitem tiomersalu). Uwzględniono okres narażenia poprzedzający wystąpienie pierwszych objawów autyzmu (w oparciu o dane z wywiadu przeprowadzonego z matkami chorych dzieci). Taki sam punkt odcięcia dla analizowanych okresów czasu przyjęto dla ekspozycji dzieci z grupy kontrolnej, odpowiednio dobranych dla każdego dziecka z grupy przypadków.

Do analizy różnic między badanymi grupami użyto w przypadku zmiennych skategoryzowanych testu χ^2 oraz testu dokładnego Fishera, a w przypadku zmiennych ciągłych - testu Manna-Whitneya. Oszacowanie ryzyka wystąpienia autyzmu związanego z dawką etylortęci przeprowadzono przy użyciu regresji logistycznej warunkowej, szacując ryzyko związane z dawkami etylortęci w stosunku do braku ekspozycji na preparaty zawierające tiomersal. Wyniki wystandaryzowano względem zmiennych istotnie związanych z autyzmem, takich jak: wiek ojca >35 lat, przyjmowanie przez matkę leków oraz palenie czynne i bierne w czasie ciąży, czas trwania ciąży < 38 tygodni, wystąpienie urazu okołoporodowego, zaburzenia oddychania po urodzeniu, wady wrodzone oraz niska masa urodzeniowa dziecka (< 2500 g). Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny Stata 11.1. Jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności niższy od 0,05.

WYNIKI

Grupę badaną stanowiło 96 dzieci chorych na autyzm oraz 192 dzieci z grupy kontrolnej, ze średnią wieku $7,5 \pm 2,6$ lat i znaczącą przewagą chłopców (81,2% badanej populacji). W tabeli I przedstawiono opis badanych grup. Ojcowie dzieci z autyzmem byli starsi w porównaniu z kontrolą (odpowiednio 23,7% i 13,9% ojców było

Tabela I. Charakterystyka objętych badaniem dzieci
Table I. Characteristics of cases and controls

Cechy badane	Dzieci z autyzmem (n = 96)		Grupa kontrolna (n = 192)		p
	N	%	N	%	
Wiek matki > 35 lat	12	12,9	14	7,3	ns
Wiek ojca > 35 lat	22	23,7	26	13,9	0,045
Wyższe wykształcenie matki	29	30,5	68	35,6	ns
Wyższe wykształcenie ojca	21	21,9	47	25,3	ns
Czas trwania ciąży <38 tygodni	21	21,9	21	11,0	0,021
Masa urodzeniowa <2500 g	9	9,4	8	4,2	ns
Przyjmowanie leków w czasie ciąży	43	44,8	50	26,1	0,002
Aktywne palenie matki podczas ciąży	12	12,5	9	4,7	0,028
Bierne palenie podczas ciąży	29	30,2	30	15,6	0,005
Uraz okołoporodowy	13	13,5	9	4,7	0,016
Zaburzenia oddychania po urodzeniu	16	18,8	16	8,3	0,012
Wady wrodzone w okresie noworodkowym	14	14,6	4	2,1	<0,001

w wieku powyżej 35 lat gdy urodziło się dziecko). Czas trwania ciąży był istotnie krótszy w przypadku chorych dzieci. Długość ciąży poniżej 38 tygodni dotyczyła 21,9% dzieci z autyzmem, a tylko 11% dzieci z grupy kontrolnej. Dzieci z grupy przypadków były również częściej narażone w okresie prenatalnym na potencjalne czynniki mogące wpłynąć niekorzystnie na ich stan zdrowia. Czynnikiem tymi było przyjmowanie przez matkę leków podczas ciąży oraz czynne i bierne palenie. U dzieci z autyzmem częściej występowały uraz okołoporodowy, wady wrodzone oraz zaburzenia oddychania w okresie noworodkowym. Pozostałe cechy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między grupami.

Pierwsze objawy autyzmu pojawiły się w 1 roku życia u 14 (15,7%) dzieci, w drugim u 49 (55,1%), w trzecim u 19 (21,35), w czwartym u 5 (5,6) i w piątym u 2 (2,25%). Różnice w narażeniu na tiomersal pochodzenia szczepionkowego przed wystąpieniem objawów choroby były wynikiem częściowo stosowania u dzieci odmiennych schematów szczepień (zgodnie z kalendarzem szczepień wzv B), ale przede wszystkim rezygnacji ze szczepień lub alternatywnego stosowania preparatów wolnych od tiomersalu. W czasie objętym analizą dzieci były narażone na tiomersal zawarty w szczepionce DTPw oraz w większości preparatów przeciwko wzv B. W przeliczeniu tiomersalu na etylortęć wymienione preparaty zawierały jej 12,5 µg lub 25 µg na dawkę szczepionki. Pozostałe szczepionki były wolne od tiomersalu lub zawierały jego śladową ilość (traktowane w analizie jako brak ekspozycji). Sumaryczne narażenie dzieci na etylortęć (zakres 0 µg - 150 µg), wynikające z historii szczepień poprzedzających wystąpienie pierwszych objawów autyzmu, zostało przedstawione w tabeli II.

Tabela II. Narażenie objętych badaniem dzieci na etylortęć pochodzenia szczepionkowego
Table II. Children exposure to ethylmercury doses

Charakterystyka	Dzieci z autyzmem (n = 89)		Grupa kontrolna (n = 188)		p
	N	%	N	%	
Dzieci nieszczepione lub szczepione preparatami niezawierającymi etylortęci	2	2,2	7	3,2	ns
Ekspozowane	28	31,5	52	27,7	
na etylortęć	40	44,9	96	51,1	
w dawkach:	19	21,4	33	17,5	

W wielowymiarowym modelu warunkowej regresji logistycznej, uwzględniającym potencjalne czynniki zakłócające (przedstawione w tabeli I jako istotne statystycznie a także niską wagę urodzeniową), uzyskano wartości ilorazów szans wystąpienia objawów autyzmu dla przyjętych zakresów narażenia na etylortęć (tabela III). Dla dawki 12,5-87,5 µg etylortęci ISz=1,52 (95% PU: 0,29-11,11), dla zakresu 100-137,5 µg ISz=2,78 (95% PU: 0,31-13,36) oraz dla narażenia ≥ 150 µg ISz=1,97 (95% PU: 0,37-18,95). Wszystkie otrzymane wartości ryzyka względnego były nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono także istotnego wzrostu ryzyka rozwoju autyzmu dla dzieci narażonych na tiomersal, traktowanych jako jedna grupa w porównaniu z kontrolą.

DYSKUSJA

Przeprowadzone badanie nie wykazało związku między ekspozycją na szczepionki zawierające tiomersal i występowaniem autyzmu. Wprawdzie dzieci szczepione przy użyciu preparatów z tiomersalem miały wyższe ryzyko względne rozwoju autyzmu w porów-

Tabela III. Wielowymiarowy model ryzyka wystąpienia autyzmu (warunkowa regresja logistyczna)
 Table III. Multivariate model of risk of autism incidence (conditional logistic regression)

	ISz	95% PU	p
Wiek ojca > 35 lat	2,27	1,02 - 5,05	0,044
Czas trwania ciąży <38 tygodni	1,08	0,40 - 2,96	ns
Masa urodzeniowa <2500 g	0,59	0,13 - 2,70	ns
Przyjmowanie leków w czasie ciąży	2,03	1,05 - 3,91	0,034
Aktywne palenie matki podczas ciąży	2,11	0,66 - 6,73	ns
Bierne palenie podczas ciąży	3,01	1,23 - 7,33	0,016
Uraz okołoporodowy	3,10	1,04 - 9,27	0,043
Zaburzenia oddychania po urodzeniu	3,49	1,31 - 9,34	0,013
Wady wrodzone w okresie noworodkowym	5,91	1,66 - 21,10	0,006
Ekspozowane na etylortęć w dawkach *	12,5 - 87,5 µg	1,52	0,29 - 11,11
	100 - 137,5 µg	2,78	0,31 - 13,36
	≥ 150 µg	1,97	0,37 - 18,95

*w odniesieniu do dzieci nieszczepionych lub szczepionych preparatami niezawierającymi etylortęci

naniu z dziećmi nieszczepionymi lub szczepionymi preparatami wolnymi od tego konserwantu, to uzyskane wartości były nieistotne statystycznie. Ponadto nie zaobserwowano zależności między narastającą dawką ekspozycyjną etylortęci i zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów choroby.

Hipoteza o związku etylortęci otrzymywanej za pośrednictwem szczepionek konserwowanych tiomersalem powstała w oparciu o analogię do szkodliwego oddziaływania metylortęci na rozwijający się układ nerwowy (7). Etylortęć ma jednak krótszy niż metylortęć okres półtrwania w organizmie ludzkim a badania wykazały, że stężenie rtęci we krwi dzieci szczepionych preparatami zawierającymi tiomersal nie przekraczało poziomów uznawanych za bezpieczne (8). Mimo to, hipotezy o szkodliwym wpływie etylortęci na rozwijający się organizm nadal pojawiają się zarówno w kręgach naukowych, jak również wśród propagatorów ruchów antyszczepionkowych. Wykazano, że dzieci z autyzmem mają wyższą biochemiczną i genetyczną podatność na toksyczne działanie rtęci (9,10). Jednak większość przeprowadzonych badań populacyjnych nie potwierdziła, aby szczepienia preparatami zawierającymi tiomersal zwiększały ryzyko rozwoju autyzmu (11-15), chociaż istnieją nieliczne badania, w których taki związek zaobserwowano (16,17). Wyniki naszego badania popierają wcześniejsze wnioski autorów prac o braku związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z rozwojem tej choroby. Dostarczenie kolejnego dowodu w tej kwestii jest o tyle istotne, iż w przypadku testowania tego rodzaju hipotez, randomizowane badania kontrolowane są niemożliwe ze względów etycznych, a badania obserwacyjne pojedynczo nie dają możliwości definitywnego przyjęcia lub odrzucenia hipotezy o związku ekspozycji na szczepionkowy tiomersal z występowaniem autyzmu.

Zasadniczymi ograniczeniami naszego badania są kwestie wynikające z jego obserwacyjnego charakteru.

Pomimo, iż mieliśmy możliwości uwzględnienia w analizie wielu potencjalnych czynników zakłócających, to nie zostało ustalone narażenie dzieci na inne źródła rtęci. Przedstawione badanie oparto jedynie na różnicach w ekspozycji na rtęć pochodzenia szczepionkowego, pomijając jej inne źródła środowiskowe. Opierając się na danych z wywiadów przeprowadzanych z matkami dzieci, informacje o pozostałym narażeniu na rtęć byłyby obciążone dużym błędem, dlatego zrezygnowano z wprowadzenia do kwestionariusza pytań o tego rodzaju ekspozycję. Natomiast mocną stroną naszego badania jest wysoka wiarygodność danych dotyczących historii szczepień dzieci, ponieważ były one zbierane na podstawie oryginalnych kart uodpornienia, przechowywanych w zakładach podstawowej opieki zdrowotnej. Równie wysoką wiarygodność ma diagnoza autyzmu, postawiona przez specjalistów w oparciu o ICD-10. Pewnym ograniczeniem przedstawionej analizy jest relatywnie niewielka, jak na badanie populacyjne, grupa badawcza. W porównaniu z wieloma poprzednimi badaniami, mieliśmy natomiast możliwość przypisania ekspozycji na szczepienia indywidualnym dzieciom. Pomimo pewnych ograniczeń, nasze badanie dostarczyło kolejny dowód na brak związku między ekspozycją na szczepionki zawierające tiomersal i ryzykiem rozwoju autyzmu. Może to być kolejna ważna informacja dla rodziców dzieci z autyzmem, którzy mimo braku podstaw, w szczepieniach upatrują przyczynę choroby. Wyniki tego badania nie powinny jednak być interpretowane jako poparcie dla stosowania u najmłodszych dzieci szczepionek zawierających tiomersal, jeżeli istnieją technologiczne i ekonomiczne możliwości zastąpienia ich preparatami wolnymi od tego konserwantu. Mimo, iż nie potwierdzono do tej pory, aby szczepionkowy tiomersal miał wpływ na zwiększone ryzyko występowania poważnych chorób i zaburzeń rozwojowych, to nie można na razie wykluczyć bardziej subtelnych zmian, które mogłyby być spowodowane przez zasto-

sowanie tego rodzaju szczepionek w rozwijającym się organizmie. Zagadnienie to wymaga dalszych badań, biorąc pod uwagę fakt, iż dzieci w wielu państwach, również w Polsce są nadal narażone na tego rodzaju ekspozycję.

WNIOSEK

Wyniki badania nie potwierdziły związku szczepień preparatami zawierającymi tiomersal z występowaniem autyzmu u dzieci.

PIŚMIENNICTWO

1. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of Thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10(8):575-596.
2. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, i in. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290(13):1763-1766.
3. Jick H, Kaye JA. Autism and DPT vaccination in the United Kingdom. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2722-2723.
4. Parker SK, Schwartz B, Todd J, i in. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114(3):793-804.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on the supply of tetanus and diphtheria toxoids and of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(10):189-190.
6. Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R. Brak związku między szczepieniami skojarzona szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) a występowaniem autyzmu u dzieci – wyniki badania kliniczno-kontrolnego. *Przegl Epidemiol* 2009; 63:107-112.
7. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1):19-24.
8. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, i in. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008; 121(2): e208-e214.
9. Buyske S, Williams TA, Mars AE, i in. Analysis of case-parent trios at a locus with a deletion allele: association of GSTM1 with autism. *BMC Genet* 2006; 10:7-8.
10. Boris M, Goldblatt A, Galanko J, i in. Association of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms with autistic spectrum disorders. *J Am Phys Surg* 2004; 9:106-108.
11. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, i in. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006; 118(1):e139-e150.
12. Andrews N, Miller E, Grant A, i in. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114(3):584-591.
13. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, i in. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112:604-606.
14. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, i in. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112(5):1039-1048.
15. Price CS, Thompson WW, Goodson B, i in. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010; 126(4):656-664.
16. Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. *J Toxicol Environ Health A* 2006; 69(15):1481-1495.
17. Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci* 2008; 271:110-118.

Otrzymano: 16.05.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 10.06.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr Dorota Mrozek-Budzyn

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków

tel. 48 12 423 10 03

e-mail: dorota.mrozek-budzyn@uj.edu.pl