

‘המחקר ההוא’

EARLY REPORT



Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

ע"י אנדרו וויקפילד, MB BS FRCS FRCPath

Autism File Magazine, October 2009

דר' אנדרו וויקפילד MB BS FRCS FRCPath הוא גאסטרואנטרולוג אקדמאי. הוא סיים לימודי רפואה בביה"ח סן מרי (חלק מאוניברסיטת לונדון) ב-1981, והמשיך בקריירה בכירורגיה של הקיבה והמעיים תוך התמקדות בדלקת המעיים. הוא הוסמך כחבר של מועצת הכירורגים המלכותיים ב-1985 וב-1996 קיבל מענק נסיעה של ה"Wellcome Trust" בכדי ללמוד השתלה של המעי הדק בטורונטו, קנדה. גילויים שנעשו במהלך עבודתו בקנדה הובילו אותו לחזור לבריטניה כדי להמשיך במחקר של מחלות מעיים דלקתיות כמו מחלת קרוהן ודלקת כיבית של המעי הגס. ב-1998, דר' וויקפילד והקולגות שלו בביה"ח Royal Free בלונדון דווחו על מחלת מעיים דלקתית חדשה בילדים עם הפרעות התפתחותיות כגון אוטיזם. המחלה זכתה מאוחר יותר לשם אנטרוקוליטיס-אוטיסטי. הוא קיבל חברות של המועצה המלכותית של פתולוגים ב-2001. דר' וויקפילד מעורב בשיתופי פעולה מחקריים מדעיים רבים בכל העולם המתרכזים בשינויים האימונולוגיים, מטבוליים ופתולוגיים החלים במחלות מעיים דלקתיות כגון אנטרוקוליטיס-אוטיסטי, מקשר בין מחלות מעיים ופגיעות נירולוגיות בילדים והיחס האפשרי בין מחלות אלו לגורמים סביבתיים כגון חיסוני ילדים.

במהלך עבודתו על הפרעות התפתחותיות אצל ילדים, דר' וויקפילד השתכנע יותר ויותר בצורך בגישה מחקרית אינטגרטיבית ביו-רפואית להפרעות אלו, בכדי לתרגם יתרונות טיפולים קליניים לילדים פגועים להתקדמות התפתחותית מדידה. זוהי המטרה המנחה של ה"Thoughtful House Center" for "Children באוסטין, טקסס. הוא פרסם מעל ל-130 מאמרים מדעיים מקוריים, פרקי ספרים, ופרשנויות מדעיות.

ב-28 לפברואר 1998, יחד עם 12 קולגות, פרסמתי מאמר מסוג **סדרת-מקרים (case-series)** ב-Lancet, כתב עת רפואי מכובד, כדו"ח מוקדם Early Report (1). המאמר תאר הממצאים הקליניים של תריסר ילדים עם הפרעה בספקטרום אוטיסטי (ASD) הנלווה לדלקת קלה עד מתונה של המעי הגס (קוליטיס). נלוו לזה גם תסמינים של התנפחות בלוטות הלימפה בדופן המעי הגס (lymphoid nodular hyperplasia), בייחוד בחלק האחרון של המעי הדק (terminal ileum). באותה עת, הורים של תשעה ילדים קישרו את הופעת התסמינים עם חשיפה לחיסון ה-MMR, מתוכם שמונה דווחו במאמר המקורי (ראה גם את הסיפור של פ.ה. במסגרת). משמעות ממצאים אלו עומעמה על ידי הבנה מסולפת, הצגה מסולפת ומאמץ מכון ושיטתי להטיל דופי בעבודה זו. מאמץ זה, ובמיוחד התלונה של עיתונאי עצמאי ותשוקה פוליטית עזה להטות חקירות לכיוון נושאים של בטיחות חיסונים ופיצוי חוקי לנזק מחיסונים, הגיעה לשיאה בתיק "כשירות מקצועית" הארוך והיקר ביותר שהגיע אי פעם לפני הפיקוח הרפואי של בריטניה, ה-General Medical Council. בשלב זה, הראיות הוצגו וממתינים לתוצאות. עכשיו, ורק עכשיו, עם כל התייעוד הקשור נגיש, זו העת הנכונה לבחון מחדש גם את המאמר המקורי וגם את מורשתו.

רקע

החל משנות השמונים המאוחרות, צוות המחקר שלי לדלקות מעיים בבית החולים Royal Free Medical School באנגליה, פרסם רבות על הגורמים והמנגנונים האפשריים של מחלות מעיים דלקתיות (לדוגמה, מחלת קרוהן). זה כלל בחינה של גורם אפשרי לאדמת וחסון האדמת.

החל ממאי 1995, הורים החלו להגיע אלי עם סיפור שילדם, שהתפתח בצורה נורמלית, נסוג לאוטיזם או למצב הדומה לאוטיזם כאשר ברוב המקרים התחלת הנסיגה הופיעה בסמוך למתן חיסון MMR. בערך באותו הזמן הילדים פיתחו תסמינים כרוניים במערכת העיכול בדומה לאלו שתיאר ד"ר לני גונזלס במהדורת יולי של Autism File (2). למרות שלעיתים קרובות מקרים אלו לוו בתסמיני מעיים מתישים, רבים אף מלווים בכאבי בטן, בודדים עברו בדיקה גופנית, לא כל שכן תושאלו. הזכרת חיסון ה MMR הובילה לעתים קרובות לניכור הורים אלה מצד המטפלים שלהם. רופאים רבים אמרו שהופעת התסמינים בסמוך למועד קבלת החיסון היא בבחינת "צירוף מקרים" והסתפקו בזאת. לעומת זאת, בבית החולים Royal Free עוצבה תוכנית שיטתית של טיפול קליני ומחקר בכדי לעזור לילדים עם פגיעות כאלו. הדו"ח הראשון על ילדים אלו הופיע בפברואר 1998. המטרה של סדרת מאמרים זו היא לסקור את המאמר שפורסם ב Lancet כפשוטו, על מה שנאמר בו ומה שלא נאמר בו, ולבחון את מורשת המאמר לאור האירועים שקרו לאחר מכן.

מודל המחקר

מאמר ה Lancet – הראשון בסדרה של מאמרים באותו נושא – הוא מאמר מסוג **סדרת-מקרים (Case Series)**: זה כתוב במפורש בשורה הראשונה של המאמר: "... סדרה עוקבת של ילדים עם מחלת מעיים כרונית (chronic enterocolitis) והפרעה התפתחותית נסיגתית (1)". דוגמא אופיינית של איך ספרי לימוד אפידמיולוגים בסיסיים מגדירים ומתארים סדרת-מקרים נמצא ב Hennekens and Buring (3):

"מחקר סדרת-מקרים מתארים את חוויותיו של חולה בודד, או קבוצת חולים, בעלי אבחנה דומה. מחקרים מסוג זה, בהם בד"כ מטפל קליני פיקח מזהה תכונה חריגה של מחלה או בהיסטוריה של החולה, עשויים להוביל לניסוחה של השערה (היפותזה) חדשה... במקביל, ניתן לבצע מחקר אנליטי (בו בד"כ נעשה שימוש בגישת קבוצת-הביקורת), על מנת לחקור גורמים סיבתיים אפשריים."

המאפיין הקריטי במודל סדרת-מקרים המבדל אותו ממודלי מחקר אחרים הוא חוסר הדרישה לבחור משתתפים על בסיס החשיפה החשודה (לדוגמא: חיסון MMR) או התוצאה המשוערת (לדוגמא אוטיזם). מחקר סדרת-מקרים לא דורש – וגם לא צריך ליישם – קריטריונים נוקשים של הכללה או דחייה. תחת זאת, מטרתו לצפות בהופעתם של תסמינים דומים בקבוצות מטופלים שנראה שהם חולקים מאפיינים נוספים משותפים בכדי להעלות השערה שמאוחר יותר תבחן במסגרת מודל מחקר מתאים (למשל מחקר מבוקר). מאמר ה Lancet עושה בדיוק את מה שנדרש במחקר מסוג סדרת-מקרים. הוא מצהיר מיידית מה מטרת המסמך: לא הוצהר על הפרעה התפתחותית מסוימת, לא נדרשו מאפיינים או תזמון תסמינים מסוימים, לא היה צורך בחשיפה קודמת כלשהי, לא נצפתה מראש תוצאה ספציפית ולא נטען קשר סיבתי כלשהו.

יש לציין שספגנו ביקורת על כך שלא היתה לנו קבוצת בקרה במחקר, כלומר ילדים נורמליים מבחינה התפתחותית שנכללו למטרת השוואה. בעוד

מורשתו של המאמר מה Lancet

ההדגמה הראשונה של פתולוגיה במעיים בקרב אוטיסטים (ASD)

תסמינים של מערכת העיכול והמעיים (GI) נפוצים בילדים עם אוטיזם ותסמינים אלו קשורים לעתים קרובות לדלקות מעיים. טיפול בדלקת מעיים עשוי להוביל לשיפור סימפטומטי בתסמיני מעיים ותסמינים התנהגותיים גם יחד (21).

ההדגמה הראשונה של עיבוד חריג של הוויטמין B12 בקרב אוטיסטים (ASD)

כעת נושא מרכזי בפעילות קלינית ומחקרית באוטיזם, החל מחקר שינויים גנטיים במטבוליזם B12/folate ועד טיפול בזנים פעילים של B12.

המחקר הראשון שדיווח על השפעת זריקת דחף של חיסון המכיל חצבת (MCV)

מעקב מראה כי דלקת המעי חמורה באופן משמעותי אצל אוטיסטים (ASD) לאחר זריקת דחף לעומת ילדים שקבלו רק חיסון אחד המכיל חצבת (22).

המחקר הראשון שחיפש סימנים של הפרעה מיטוכונדרית על ידי מדידת חומצת חלב (pyruvate) בנוזל חוט השדרה והמוח.

נראה שהפרעות מיטוכונדריות נפוצות בילדים אוטיסטים (ASD) ויכולות להיות נרכשות. ממשלת ארה"ב הכירה בעובדה שחיסונים גרמו לאוטיזם אצל חנה פולינג, ילדה עם הפרעה מיטוכונדרית (24).

שקבוצת בקרה היא בדרך כלל לא חלק ממחקר סדרת-מקרים, עשינו **מעבר** ממה שבדרך כלל נדרש **וכן** כללנו קבוצת בקרה – 19 ילדים בגילאים מתאימים (5 לבדיקה מיקרוסקופית של רקמות ו 14 למדידת החומצה המתימלולנית בשתן (MMA)). עובדה זו היתה אמורה להיות ברורה למי שקרא את המאמר כראוי.

לבסוף, הנקנס ובורינג(3) מדגישים את הנקודה הקריטית שמטרת מחקר מסוג סדרת-מקרים היא **לייצר השערות חדשות** על גורמים סיבתיים פוטנציאליים. הוא לא מתוכנן לחקור גורמים סיבתיים אפשריים. מאמר ה Lancet הוליד השערות חדשות. הוא עורר סדרת מאמרים עוקבים – דבר שזכה להתייחסות לעתים נדירות, אם בכלל, על ידי המבקרים - שאישור ואיפיון את מחלת המעיים כחדשה, יחסית תדירה וניתנת לטיפול באופן פוטנציאלי וכן בחנו רעיונות על גורמים סיבתיים(19). בקרב המבקרים היה בלבול בקשר לנקודה זו שבולט במיוחד, לדוגמא, בניתוח של המאמר שצוטט רבות, של פרופסור טרישה גרינהאג(20), שמעלה ומנסה לענות על סדרת שאלות, בכללן:

האם השערת המחקר צוינה בבירור?

היא מאבחנת כי "המאמר לא מציין השערת מחקר בכלל". זו אכן אבחנה נכונה. מחקרי סדרת-מחקר אינם נדרשים ולא מצפים מהם לעשות כן. לאחר ביסוס הקביעה שאין השערה, פרופסור גרינהאג ממשיכה ומציבה שאלה מגוחכות:

האם תכנון המחקר הזה הינו דרך מתאימה לבחון את השערת המחקר?

היא מסיקה שתכנון המחקר לא התאים לבחינת "השערת המחקר". ובכן, הואיל והיא כבר זיהתה את העובדה שלא צוינה שום השערה, השאלה הדי מתבקשת היא לאיזו השערה המחקר אינו מתוכנן לבחון. מתבהר די מהר שההשערה אותה המחקר לא בחן היא ההשערה שלה עצמה. מסקנתה כי "תכנון המחקר לא היה מסוגל להוכיח המצאות או לשלול קשר [לחיסון ה MMR] בדרך זו או אחרת" היא כמובן מדויקת לחלוטין, כפי שכבר ציינו במאמר עצמו בעמוד 641 פסקה 2 שורות 1,2 (1):

"לא הוכחנו קשר בין חיסון אדמת חזרת חצבת והתסמינים המתוארים..."

ובפסקה 5 שורות 4-6:

"מחקרים נוספים נדרשים לבחינת תסמונת זו והקשר האפשרי שלה לחיסון"

פרופסור גרינהאג סוטה עוד יותר [מהמאמר] בשאלתה:

האם מסקנת המחקר נתמכת על ידי הנתונים?

לא ברור האם פרופסור גרינהאג מתייחסת למסקנות המחקרים – קרי, שהנתונים לא הדגימו קשר סיבתי בין ההפרעה וחשיפה לחיסון MMR ושנדרש מחקר נוסף, או האם היא שואלת אם המידע תומך בהיפותזה **שלה עצמה**. במקרה הראשון, הנתונים תומכים בבירור במסקנות שלנו. שלא

סיפורו של פ.ה.*, כפי שסופר במקור על ידי

אמו, לא ציין את חיסון ה MMR כאשם. לאחר שמונה עשר חודשים של התפתחות נורמלית החלה נסיגה שגרמה לעלייה במה שרופאים רבים תייגו כ "אוטיזם משני". איבוד הישגים התפתחותיים לווח באיבוד קואורדינציה (הוא כבר לא יכול היה לזרוק ולתפוס כדור), הליכתו נעשתה "מגושמת ונוקשה כמו של זקן", והוא כבר לא היה יכול לעבור מישיבה לעמידה ללא עזרה. הוא איבד את 20 המילים שרכש ופיתח אי שליטה במתן צוואה.

בגיל 18 חודשים החלו אפיזודות של כאבי בטן חזקים שלוו בצרחות והצמדת הברכיים לחזה. הוא פיתח שלשולים כרוניים עם מזון בלתי מעוכל מגיל שנתיים. הוא ירד מהאחוזון ה 97 למשקל בגיל שנה לאחוזון ה 50 בגיל שנתיים. התזונה שלו עברה ממגוונת למאוד מוגבלת, כללה פחמימות מעובדות ולפחות עשר קופסאות של 200 מ"ל משקה בטעם תפוז בכל יום.

מה שאמו של פ.ה. לא סיפרה לנו ב 1996 הוא, שבו בעת, **גם היא קישרה את הבעיות של בנה עם חיסון ה MMR**. התיאור שלנו את הילד הזה במאמר ה Lancet שיקף נאמנה את תיאורי אימו באשר לתחילת התסמינים לאחר אפיזודה של דלקת האוזן התיכונה ולא ציין את חיסון ה MMR. הסיבה לאי ההתאמה בנרטיב מלמד אותנו שיעור חשוב: התגובות העקביות של רופאים להצעה שחיסון ה MMR עלול היה להיות מעורב נעו בין זלזול מתנשא לעוינות ממשית. ציון החיסון החל להשפיע לשלילה על היכולת של ההורים להשיג עזרה לבנם. עד שהגיעו לבית החולים Royal Free האב כבר האיצ באשתו לא לציין את חיסון ה MMR שוב בניסיון להימנע מאפליה ע"י רופאים שחשבו שהיא משוגעת.

כך קרה שמרכיב בעל פוטנציאל השפעה חשוב בהיסטוריה הקלינית של הילד הזה הושחת על ידי היהירות של אלה שידעו יותר טוב מכולם.

* ראשי תיבות של שם הילד שונו

במפתיע, הם אינם תומכים בהשערה של פרופסור גרינהאג - שחיסון ה MMR גורם לתסמונת המתוארת. היא ממשיכה:

אם התשובה [לשאלה הנ"ל] היא לא, האם תכנון מחקר איתן יותר היה בכלל אפשרי מבחינה פרקטית בכדי לבחון את ההשערה העיקרית של המחקר?

לאחר שהוסיפה את ההשערה שלה עצמה, פרופסור גרינהאג עונה לשאלתה ב "כן" מהדהד. עצם העובדה שהיא נראית מרוצה על בסיס מה שיכול להיות מתואר רק כהבנה מסולפת לחלוטין של תכנון מחקר ה Lancet הוא סיבה לדאגה. ולאחר מכן, חוסר ההבנה של משרד הבריאות (שהאתר שלהם כיוון אנשים לניתוח שלה דרך מנהל שירותי הבריאות הלאומית) את ההשפעה הפוטנציאלית של מסמך פגום ביותר זה על מסקנתם של אלפי הורים מודאגים, היא מבהילה.

למרות להטוטיה של פרופסור גרינהאג, אין להמעיט בערכו של מחקר מסוג סדרת-מקרים כנקודת מוצא לגילוי רפואי. זוהי הדרך שהוכיחה את עצמה בתיאור תסמונות מחלות אנושיות, לרבות אוטיזם של קאנר, תסמונת אספרגר ומחלת הלר. מילה אחרונה בנושא מחזקת פרספקטיבה זו:

"מצבים קליניים שבהם דו"ח מקרה או סדרת- מקרים הם סוגי מחקר מתאימים כוללים את המצבים הבאים: רופא שם לב כי שני תינוקות שנולדו בבית החולים שלו חסרי גפיים (phocomelia). שתי האמהות לקחו בשלבי ההריון המוקדמים תרופה חדשה (תלידומיד). הרופא חפץ לעורר את הקולגות שלו ברחבי העולם לאפשרות לנזק הקשור עם התרופה במהירות המירבית (McBride, in The Lancet, 1961). כל מי שחושב שדיווחי מקרים "מהירים ומלוכלכים" אף פעם לא מוצדקים מבחינה מדעית, שיזכור את הדוגמא הזו".

ומי המקור לעצה היקרה הזו? ד"ר טרישה גרינהאג, מחברת "איך לקרוא מאמר" (How To Read A Paper)(24).

צירוף מקרים

צירוף מקרים – פעמים רבות המוצא הראשון של רופאים ספקניים – מתייחס, בקונטקסט הזה, לסיכוי של הופעת תסמינים אוטיסטים בשנת החיים השנייה, בערך באותו הזמן שניתן חיסון ה MMR. למרות שצירוף מקרים הוא ההסבר המוצע בד"כ כהסבר לסיפור ההורים, הוא צריך להיות המסקנה של המוצא האחרון, אליה אמורים להגיע רק לאחר בירור דיאגנוסטי מספק ששלל גורמים אחרים להתדרדרות נוירולוגית של ילד.

שימת לב דקדקנית נדרשת להיסטוריה ההורית כאשר למנהג טענת ה "צירוף מקרים", בלי לשלול קודם גורמים אפשריים, אין מקום ברפואה קלינית. במקרים בהם דלקת כמו הרפס סימפלקס או וירוס אפשטיין בר ("מונו") קדמה לנסיגה אוטיסטית, הספרות הרפואית מראה כי נעשו בדיקות מקיפות, הסיבה זוהתה, והילד טופל בהתאם (25). בניגוד לכך, כאשר חיסון ה MMR קדם לנסיגה האוטיסטית, נעשו מעט, אם בכלל, ניסיונות לחקור את הילדים בהתאם. המקרה של ביילי בנקס הוא אחת הפעמים הנדירות שדבר זה כן נעשה ובית המשפט לפיצוי נפגע חיסון בארה"ב פסק כי חיסון ה MMR גרם לאוטיזם שלו (26). ה MRI של ביילי, שבוצע 16 יום לאחר חיסון ה MMR, בשל מחלת מוח (אנצפלופתיה) חשף חריגות במיאלין במוח, ביחד עם ADEM, דלקת במוח אוטו-אימונית שיכולה להופיע לאחר חצבת או חיסון חצבת. הלקח כאן הוא שצריך לעשות כל שניתן על מנת לאבחן ילדים במהלך נסיגתם הואיל ובמקרה של ADEM חריגות במיאלין במוח עלולה להיות ארעית ולכן לא נראית ב MRI שבוצע שנתיים לאחר החשיפה [לחיסון]. העובדה שהורי הילדי שבהם דובר במאמר ה Lancet תיארו איבוד שליטה על יציאת הצואה ו/או השתן בארבעה מקרים ואטקסיה (מגושמות) בשישה – האחרון מדווח כתגובה שלילית לחיסון ה MMR (27) – היא יותר מאינדיקציה מספקת לבדיקה נוירולוגית יסודית. ההיסטוריה של נסיגה עם איבוד כישורים שכבר נרכשו בילד שהיה רגיל או קרוב לרגיל, צריכה להדליק נורות אזהרה וליזום גישה

שיטתית לאבחון דיפרנציאלי. מתוך מחשבה זו, כתב פרופסור וולקר סמית, אחד מרופאי הילדים הגסטרואנטרולוגים המובילים בעולם ומחבר בכיר של מאמר ה Lancet, בשנת 1997:

"[ילדים אלן] לא זכו לרמת החקירה אותה היינו מחשיבים

כנאותה לילד במצב כל כך עגום". (28)

למרות תסמינים נוירולוגים בולטים, למרות קירבת החלת התסמינים לחשיפה ויראלית ולמרות התסמינים הפיזיים הנוספים כמו כאב ושלשולים, אבחון של אוטיזם ביטל את הצורך לכל פעולה מלבד חקירה מינימאלית ע"י מטפלי האוטיזם ב"מיינסטרים" לרוב הילדים האלו.

צירוף מקרים וזריקת דחף

במקרים בהם ילד עם אוטיזם נסיגתי קיבל יותר ממנה אחת של חיסון המכיל חצבת (MCV), החמרה של תסמינים קיימים ו/או הופעה מחדש של תסמינים ארעיים הקשורים למנת החיסון הראשונה, מדווחים לעתים קרובות. כאשר זה מתועד כראוי, ועדת בטיחות החיסונים של המכון לרפואה מקבלת את אפקט "זריקת הדחף" כראיה לסיבתיות (29).

בכדי לבחון זאת על רקע חיסון ה MMR ואנטרקוליטיס אוטיסטי ולהתגבר על בעיית זכרון אירועים שאולי קרו שנים רבות קודם לכן ע"י הורים, ערכנו מחקר שהשווה בין חומרת דלקת המעי של ילדים שהתחסנו פעם אחת לבין ילדים שהתחסנו פעמיים בחיסון המכיל חצבת, כאשר ההשערה היתה שהמחלה תהיה חמורה יותר אצל אלו שנחשפו לנגיף פעמיים אם המחלה אכן נגרמה על ידי החיסון (22). השכיחות של קוליטיס פעיל כרוני (המעורב בתאים מייצרי מוגלה) היתה גבוהה משמעותית בקרב ילדים שקיבלו זריקת דחף של MMR או MR בהשוואה לאלו שקיבלו רק מנה אחת, תוצאה התומכת בקשר סיבתי [בין החיסון למחלה].

מדע קפדני

השאפה לדיוק עלולה ליפול קורבן ביד הגורל, כפי שהוכיחה האנגליזה המיקרוסקופית של רקמות ילדי ה Lancet. יש מעט אנשים בעולם עם הידע של פרופסור וולקר-סמית במופעים מיקרוסקופיים של מחלת מעי דלקתית בילדים. וכך, בהעדר מומחה לפתולוגית ילדים בתחום זה בבית החולים Royal Free, פרופסור וולקר-סמית ערך סקירה שבועית של רקמות המטופלים שלו וזיהה את העובדה שהמחלה פוספסה אצל חלק מהילדים. בכדי למנוע סיכון זה, ולתקן את דיווח הביופסיות של הילדים אוטיסטים (ASD) כל הרקמות נבחנו פעם נוספת על ידי פתולוג בכיר יחיד המומחה למחלות המעיים. הממצאים שלו תועדו בתרשים שעוצב במיוחד לתעד מאפיינים מסוימים של פגיעה ברקמות (30). תיעוד זה היווה את הבסיס של מה שדווח לאחר מכן במאמר ה Lancet. מעט מחקרים מסוג סדרת-מקרים מגיעים לרמה כזו של דיוק.

יחד עם זאת, בידי מי שנחוש להטיל ספק בעבודה, סתירות בין הדיווח הקליני השגרתי (שיכול להיות שהגיע, לדוגמה, מפתולוג המתעניין במחלות מוח או פתולוגיה גינקולוגית) והניתוח המותאם לפי התקן של הפתולוג המומחה, דווחו באופן שקרי לתקשורת כ"תיקון" הנתונים. הואשמת בזה באופן אישי (31) למרות שלא היה לי כל חלק ברישום הדו"חות. ראוי לציין שלמרות חמש שנות חקירות על יד הפיקוח הרפואי של בריטניה (GMC) לא נטענה טענת הונאה מדעית נגד אף אחד מהנאשמים. האשמת ההונאה נעשתה על ידי בריאן דיר, אותו הפריילנסר שיזם את החקירה של הפיקוח הרפואי תוך שהוא ממשיך את מסכת הטחת האשמות השקריות הטרחנית שלו. אין ראיות כלל וכלל לכך שהנתונים "תוקנו" כפי שנטען והעיתון המעורב בכך לא הצליח להמציא ראיות כאלו, למרות בקשה לעשות זאת מועדת תלונות העיתונות. באופן פרדוכסלי, המחיר ששולם על קפדנות מדעית היה כותרת בעיתון הטוענת להונאה. ללא ספק, המטרה המכוונת לחזק את האמונה השקרית שהעבודה מפוקפקת, עבדה עבור חלק מהאנשים..

האם הם קראו את המאמר?

ד"ר ארי בראון, דובר האקדמיה האמריקאית של רופאי ילדים וקואליציית פעילות החיסון "המחקר הפגום הסיק שהעלייה באוטיות היתה קשורה למתן החיסון המשולב חצבת-חזרת-אדמת (MMR) (31).

פרופסור סר מייקל רוטר, FRS, עד תובע מומחה ל-GMC, עד מומחה מטעם יצרני חיסון MMR "פרסום מאמר הטוען לקשר סיבתי בין חיסון חצבת חזרת אדמת (MMR) והפרעות בספקטרום האוטיסטי (ASD) הצית ויכוח לוהט !! (32)

פרופסור אריק פרומבון, עד מומחה מטעם יצרני חיסוני MMR

"דיווחים אחרונים טוענים לזיהוי וריאנט נוסף של אוטיזם (הנקראת אנטר וקוליטיס אוטיסט) בילדים שהופנו למחלקה הגסטרואנטרולוגית. ההשערה כוללת 3 טיעונים שונים: 1. פנוטיפ חדש של אוטיזם הקשור לנסיגה התפתחותית ותסמיני מעיים וקיבה הופיעה כתוצאה מחיסון החצבת-חזרת-אדמת.!! (33).



הנזק

הנזק לתדמית שלי ושל הקולגות שלי והמחיר האישי על חתירה לתשובות לשאלה מדעית לגיטימית, תוך כדי שימת האינטרסים של החולים מעל כל האחרים, טריויאליים לעומת ההשפעה של שקרים אלו על האפשרות של ילדים אלו לזכות בטיפול נדרש ומתאים. נסיוני שלי משמש דוגמא צינית לדיכוי אחרים. כתוצאה מכך, רופאים רבים בבריטניה וארה"ב לא "יסתכנו" במתן הטיפול הדרוש לילדים אלו. יש נטיה מחלחלת מוצהרת נגד מימון והוצאה לאור של עבודה זו ונשלל ממני להציג בכנסים בהוראת חברת התרופות המממנת. זה היה תרגיל אפקטיבי ביחסי ציבור ומכירת עיתונים. אבל הוא נידון לכשלון. הוא יכשל כי את דרך הטבע אי אפשר לרמות.

תמיד זו היתה זכות עבודה עם הילדים האלו ומשפחותיהם. תקוותי היא שבטרם יחלוף זמן רב מדי, יתהפך הגלגל ובנוסף, מורי ורבי, פרופסור סר סטנלי פירט FRS ייווכח שמעולם לא נטשתי את דרכו.

בגליון הבא של Autism File ד"ר וויקפילד ממשיך את ניתוחו של "המחקר ההוא" ומורשתו.

מאמר ה Lancet: מיתוסים

• מומן על ידי הוועדה לסיוע משפטי (Legal Aid Board) (4)

שקר – אף לא אגורה אחת של כספי הוועדה מימנה את מאמר ה Lancet. מענק של הוועדה לסיוע משפטי ניתן בשביל מחקר נפרד לזיהוי וירוסים. מחקר זה, שהושלם ב-1999, כן מציין את מקור המימון. מאמר ה Lancet הוגש לפרסום לפני שהמענק של הוועדה לסיוע משפטי היה זמין בכלל לשימוש.

• מעורבותי כמומחה רפואי נשמרה כ "סוד" (5)

שקר – לפחות שנה לפני הפרסום, המחברים הבכירים השותפים שלי (6), ראש המחלקה ודיקן בית הספר לרפואה (7) ומנכ"ל בית החולים יודעו על ידי. עובדה זו דווחה גם לעיתונות הלאומית 15 חודשים לפני הפרסום (8)

• ילדים אותרו על ידי עורכי דין במטרה לתבוע את יצרניות החיסונים (5)

שקר – ילדים הופנו, אובחנו, ונחקרו על בסיס התסמינים הקליניים שלהם בלבד, לאחר הפניה מהרופאים שלהם (9)

• הילדים היו בעלי דין (10)

שקר – בזמן הפניתם לבית החולים Royal Free, הזמן המהותי להכללתם במאמר ה Lancet, אף לא אחד מהילדים היה בעל דין.

• היו לי ניגודי אינטרסים בלתי מדווחים (11)

שקר – עבדנו לפי נהלי הגילוי הנאות של ה Lancet באותו הזמן בקפדנות. ראיות מתועדות מאשרות שצוות העריכה של ה Lancet היו מודעים לכך שעבדתי כמומחה בתביעות MMR הרבה לפני פרסום המאמר (12).

• לא היה אישור של ועדת האתיקה (EC) (5)

שקר – המרכיב המחקרי של המאמר שדרש אישור כזה – ניתוח מפורט שיטתי של ביופסיות המעיים של הילדים – קיבל את האישור הנדרש מועדת האתיקה (13).

• "תיקנתי" נתונים וסילפתי ממצאים קליניים (14)

שקר – לטענה זו לחלוטין אין ביסוס עובדתי והיא נחשפה כשקרית (15).

• הממצאים לא שוחזרו באופן בלתי תלוי (12)

שקר – ממצאי המפתח של LNH וקוליטיס בילדים עם הפרעה בספקטרום האוטיסטי (ASD) אושרו באופן בלתי תלוי ב 5 ארצות שונות (16).

• רוב המחברים חזרו בהם מהכתוב במאמר (17)

שקר – 11 מתוך 13 המחברים חזרו בהם מפרשנות [שחיסון ה MMR גורם לאוטיזם]. פרשנות זו אינה מסופקת במאמר. מה גם שאפשרות זו קיימת, אי אפשר "לחזור בכך" מאפשרות.

• העבודה מושמצת (18)

שקר – אלו המנסים להשמיץ העבודה הסתמכו על המיתוסים הנ"ל. הממצאים שתוארו במאמר הם חדשניים וחשובים (19).

1. 1 Wakefield *et al* – Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* 1998;351:637-641
2. 2 Gonzalez L – Gastrointestinal Pathology in Autism Spectrum Disorders: the Venezuelan Experience. *The Autism File*. 2009;32:34-37
3. 3 Hennekens CH and Buring, JE (1987) – *Epidemiology in Medicine*. Mayrent, SL (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins
4. 4 Allegation by Brian Deer to *The Lancet* Editor Richard Horton Feb 2004. and Jan 2008 General Certificate of School Education (GCSE) Biology exam (higher tier). Assessment and Qualifications Alliance. <http://www.aqa.org.uk/> (home page). See also: <http://www.ageofautism.com/2009/06/poisoning-young-minds.html>
5. 5 *Sunday Times* newspaper February 2004
6. 6 Correspondence between Dr Wakefield and Professor Walker-Smith, February 3rd and 20th 1997 Correspondence between Dr Wakefield and
7. Professor AJ Zuckerman March 24th 1997
8. 8 'A shot in the dark'. *Independent* newspaper Wednesday 27th 1997
9. 9 Statement of Walker-Smith JA. *Lancet* 2004;363:822-823
10. 10 *Sunday Times* newspaper. February 2004. And January 2008 General Certificate of School Education (GCSE) Biology exam (higher tier). Assessment and Qualifications Alliance. [http://www.aqa.org.uk/\(home page\)](http://www.aqa.org.uk/(home page)). See also: <http://www.ageofautism.com/2009/06/poisoning-young-minds.html>
11. 11 *Sunday Times* newspaper February 2004, and Horton R, *The Lancet* 2004;363:820-821
12. 12 Moody J – Complaint to GMC vs Horton R, Zuckerman AJ, Pegg M, & Salisbury D (pending)
13. 13 Ethical Practices Committee approval 162/95. Date of approval 5th September 1995. Carroll M to Walker-Smith JA
14. 14 *Sunday Times* newspaper February 22nd 2009
15. 15 Complaint to Press Complaints Commission. Wakefield vs Deer and the *Sunday Times*. (see www.cryshame.org)
16. 16 In addition to the UK: Gonzalez L. *et al*, – Endoscopic and Histological Characteristics of the Digestive Mucosa in Autistic Children with gastro-Intestinal Symptoms. *Arch Venez Pueric Pediatr*, 2005;69:19-25. And: Balzola F, *et al*, Panenteric IBDlike disease in a patient with regressive autism shown for the first time by wireless capsule enteroscopy: Another piece in the jig-saw of the gut-brain syndrome? *American Journal of Gastroenterology*, 2005. 100(4): p. 979-981. And Krigsman A *et al* http://www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/Aca/Web_Sec.cfm?confid=238&webid=1245 (last accessed June 2007) (paper submitted for publication) And: Balzola F *et al* Autistic enterocolitis: confirmation of a new inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl. 2):A-303. And: Galiatsatos P *et al* Autistic enterocolitis: fact or fiction. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23:95-98
17. 17 Evidence of Horton R, to the General Medical Council and statement of Horton R, *The Lancet* 2004;363:820-821
18. 18 <http://briandeer.com/mmr/lancet-retraction.htm>
19. 19 Horvath K, *et al*: High prevalence of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorder (ASD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:S174. And: Melmed RD, *et al*: Metabolic markers and gastrointestinal symptoms in children with autism and related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:S31-S32. And: Horvath K and Perman JA, Autistic disorder and gastrointestinal disease, *Current Opinion in Pediatrics* 2002, 14:583-587. And: Furlano R. *et al* Quantitative immunohistochemistry shows colonic epithelial pathology and $\gamma\delta$ -T cell infiltration in autistic enterocolitis. *J Pediatrics* 2001;138:366-372. And: Torrente F, *et al* Enteropathy with T cell infiltration and epithelial IgG deposition in autism. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:375-382. And: Torrente F *et al* Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and helicobacter pylori gastritis. *Am. J Gastroenterol*. 2004;4:598-605. And: Ashwood P *et al*. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: Evidence for extensive mucosal immunopathology. *J.Clin. Immunol*. 2003;23:504-517. And: Ashwood P, *et al* Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with regressive autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *Journal of Clinical Immunology*. 2004;24:664-673. And: Wakefield AJ., Enterocolonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16:663-674. And: Uhlmann V, *et al* Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Molecular Pathology* 2002;55:84-90. And: Sabra A, *et al*, Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998;352:234-235. And: Sabra A, *et al.*, Linkage of ileal-lymphoid-nodular hyperplasia (ILNH), food allergy and CNS development: evidence for a non-IgE association, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999;82:8. Valicenti-McDermott M., *et al*. Frequency of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorders and Association with Family History of Autoimmune Disease. *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2006;27:128-136. Richler J, Luyster R, Risi S, Hsu Wan-Ling, Dawson G, Bernier R, *et al*. Is there a 'regressive phenotype' of autistic spectrum disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA study. *Autism Dev. Dis*. 2006, 36:299-316. Sandler RH., Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol*. 2000;15:429-435. Parracho H., Differences between the gut flora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54:987-991
20. 20 Greenhalgh T – A Critical Appraisal of the Wakefield *et al* paper. <http://briandeer.com/mmr/lancet-greenhalgh.htm>
21. 21 Walker-Smith JA, *et al* Ileo-caecal lymphoid nodular hyperplasia, ileo-colitis with regressive behavioural disorder and food intolerance: a case study. *J. Paediatric gastroenterology and Nutrition*. 1997;25:Suppl 48:A31 And: Balzola F *et al* Beneficial behavioural effects of IBD therapy and gluten/casein-free diet in an Italian cohort of patients with autistic enterocolitis followed over one year. *Gastroenterology*:2008;4:S1364
22. 22 Wakefield AJ, Gastrointestinal co-morbidity, autistic regression and Measles-containing vaccines: positive re-challenge and biological gradient effects. *Medical Veritas* 2006;3:796-802
23. 23 Poling, J and Poling, T, *Vaccines, autism and our daughter Hannah*, in *New York Times*. 2008: New York. And: Poling, JS, *et al* Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. *J Child Neurol*, 2006; 21(2):170-2. And: Oliveira G, *et al* Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol*, 2007; 49(10):726-33. And: Reuters. Mitochondrial dysfunction, vaccines and autism: 1 in 50 children at risk. Press Release 2008 [cited 11th Jan. 2009] Available online at <http://www.reuters.com/article/pressRelease/idUS188644+28-Mar-2008+PRN20080328>. And: Kirby D. The next big autism bomb [Web Newsletter] 2008 [cited 6th Jan. 2009] Available online at http://www.huffingtonpost.com/david-kirby/the-next-big-autism-bombh93627.html?show+comment_id=12157235; And: Elliot HR,

- et al* Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Human Genetics* 2008;83:254-60. And: Filipek PA, *et al* Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol*, 2003; 53: 801-4.
24. ²⁴ Greenhalgh T. *How to Read a Paper*. BMJ 2001;326:106-106
 25. ²⁵ DeLong RG, *et al* – Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Child Neurology*. 1981;38:191-194. And: Gillberg C Brief report: onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J. Aut. Dev. Dis.* 1986;16:369-375. And: Shenoy S, *et al*, Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lympho-proliferative syndrome *J. Pediatrics* 2000;136:682-687
 26. ²⁶ Health and Human Services vs Bailey Banks. <http://www.ageofautism.com/2009/02/whyis-the-media-ignoring-the-bailey-banks-autismvaccine-decision.html>
 27. ²⁷ Plesner AM Gait disturbance after measles mumps rubella vaccine. *Lancet* 1995;345:316., And: Plesner AM, *et al* Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study. *Acta Paediatrica* 2000;89:58-63.
 28. ²⁸ Correspondence: Walker-Smith JA to Pegg M (Chairman Ethical Practices Committee). 11th November 1996
 29. ²⁹ Stratton KR, *et al* – *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality*. 1994: National Academies Press.
 30. ³⁰ Wakefield AJ, Enterocolitis in children with developmental disorder. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:2285-2295. And Wakefield AJ Autistic enterocolitis: is it a histological entity? *Histopathology* 2006;50:380-384
 31. ³¹ Complaint against Brian Deer and the *Sunday Times* to Press Complaints Commission (see www.cryshame.org)
 32. ³² *Sunday Times* article “MMR doctor Andrew Wakefield fixed data on autism” of February 8th 2009, by Brian Deer
 33. ³³ Brown A & Fields D. *Baby 411*. Windsor Peak Press, Boulder, CO. 2004;12:245