

## **Förekomst av narkolepsi med kataplexi hos barn/ungdomar i samband med H1N1-pandemin och vaccinationer med Pandemrix**

- Resultat från en fallinventeringsstudie 2009-2010 genomförd av Läkemedelsverket

### **Sammanfattning**

Resultat från Läkemedelsverkets nyligen genomförda fallinventeringsstudie stärker slutsatsen att vaccination med Pandemrix under H1N1 pandemiperioden lett till en ökning av risken för narkolepsi med kataplexi hos barn/ungdomar (19 år och yngre) i Sverige. Fortsatt forskning är angelägen för att identifiera orsaker och mekanismer som kan förklara ett samband mellan narkolepsi, vaccination och andra bidragande faktorer.

### **Bakgrund**

En signal om ett samband mellan vaccination med Pandemrix och narkolepsi hos barn/ungdomar uppkom under sommaren 2010 då ett oväntat stort antal fall rapporterades till Läkemedelsverket. Det ledde till att Läkemedelsverket, i samverkan med nationella experter, startade olika studier för att undersöka det misstänkta sambandet. I mars 2011 rapporterade Läkemedelsverket resultaten från en s.k. registerstudie i fyra landsting/sjukvårdsregioner vilka har en folkmängd som motsvarar 57 procent av Sveriges befolkning. Resultaten visade en fyrfaldigt ökad risk för barn/ungdomar som vaccinerats med Pandemrix jämfört med ovaccinerade att få narkolepsi.

### **Fallinventeringsstudien**

Läkemedelsverket redogör nu för resultaten från ytterligare en studie, den s.k. fallinventeringsstudien. Syftet med denna studie var att komplettera den tidigare redovisade registerstudien med en mer fullständig bild av insjuknande i narkolepsi hos barn och ungdomar i Sverige under perioden 2009-2010. Efter samråd med en extern expertgrupp beslutades att fallinventeringen skulle fokusera på fall av narkolepsi med kataplexi (en plötslig förlust av muskelkraft).

Kliniker och sömnlaboratorier i hela landet som utreder sömnstörningar kontaktades och uppmanades skicka information till Läkemedelsverket om samtliga diagnostiserade eller misstänkta fall av narkolepsi under 2009-2010. Information från journalhandlingar för dessa fall bedömdes av två externa kliniska experter. De hade till uppgift att dels verifiera diagnosen narkolepsi med kataplexi enligt kriterier från American Academy of Sleep Medicine, dels att avgöra tidpunkten för när första symptom på narkolepsi inträffade samt att beskriva vissa karakteristika hos fallen. Uppgift om vaccination med Pandemrix hämtades från vaccinationsjournaler. I de fall de båda experterna kom fram till olika slutsatser gjordes ytterligare en oberoende bedömning av en tredje expert.

I och med att den i mars 2011 rapporterade registerstudien inte visade på någon ökad risk för vuxna personer som vaccinerats beslöt Läkemedelsverket att fokusera fallinventeringens analys på barn/ ungdomar födda 1990 och senare, dvs. 19 år och yngre.

## Resultat

Läkemedelsverket har granskat 132 journaler. Enligt experternas bedömning kunde 87 fall med diagnosen narkolepsi med kataplexi verifieras. Dessutom identifierades 9 fall av narkolepsi utan kataplexi (varav 4 var vaccinerade), men dessa fall har i nuläget inte analyserats vidare. Övriga fall bedömdes inte ha narkolepsi eller så var informationen för ofullständig för att kunna dra några slutsatser.

I analysen inkluderades 81 fall av narkolepsi med kataplexi hos barn/ungdomar som hade första symptom *under den gällande studieperioden*, jan 1, 2009 - dec 31, 2010. Av dessa hade 69 vaccinerats med Pandemrix medan 12 inte var vaccinerade eller hade vaccinerats efter första symptom på narkolepsi eller hade symtomdebut samma månad som vaccination.

- I den första bearbetningen undersöktes incidensen grundat på de 81 fallen i hela befolkningen och under hela studietiden. Incidenstalet beräknades som antalet nya fall av narkolepsi med kataplexi i förhållande till antalet individer i den bakomliggande befolkningen och den studerade tiden, dvs. incidens per 100 000 personår.

Som framgår av *Tabell 1* och *Figur 1* sågs ett tydligt mönster: incidensen var låg under tiden före pandemiperioden, ökade kraftigt under sista kvartalet 2009 och nådde ett maximum under första kvartalet 2010, för att under följande tre kvartal minska påtagligt till en låg nivå. Incidensmönstret överensstämmer med aktiviteten för H1N1 influensan i Sverige och vaccinationsprogrammets start och slut.

Tabell 1. Incidens för narkolepsi med kataplexi hos barn/ungdomar 19 år och yngre, enligt definierade perioder 2009-2010, dvs. före, under och efter pandemiperioden.

	'Pre-pandemi': 1 jan – 30 sept, 2009	'Pandemi-vaccination': 1 okt, 2009 – 31 mars 2010	'Post pandemi- vaccination': 1 april – 31 december, 2010
Incidens per 100 000 personår	0.31/100'	5.78/100'	0.79/100'
Kvartal	Q1 - Q3, 2009	Q4, 2009- Q1, 2010	Q 2 - Q 4, 2010

Som ses i *Figur 2* tycks incidensen variera med breddgrad. Incidensen var högst i de södra regionerna (2.14- 2.99 per 100 000 personår), medel-hög i de mellersta regionerna (0.99- 1.88 per 100 000 personår) och lägst i den nordligaste regionen (0.25 per 100 000 personår).

- Den andra bearbetningen visade att incidensen bland de vaccinerade och de ovaccinerade under pandemiperioden fr.o.m. oktober t.o.m. december 2010 var nästan 7 gånger högre bland de vaccinerade barnen/ungdomarna än för de ovaccinerade, dvs. 4.2 jämfört med 0.65 per 100 000 personår. Detta kan uttryckas som en relativ risk om 6.6 (95% konfidensintervall 3.1-14.5) eller som en absolut risk om (ytterligare) 3.6 fall (2.5-4.7) per 100 000 vaccinerade barn/ ungdomar.

De barn som hade symtomdebut samma månad som de vaccinerats klassades som ovaccinerade eftersom tidpunkten för vaccination i förhållande till första symptom var

osäker. Om dessa fall istället betraktades som vaccinerade skulle det relativa risktalet förhöjas ytterligare, men vara svårtolkat pga låg precision (vida konfidensgränser).

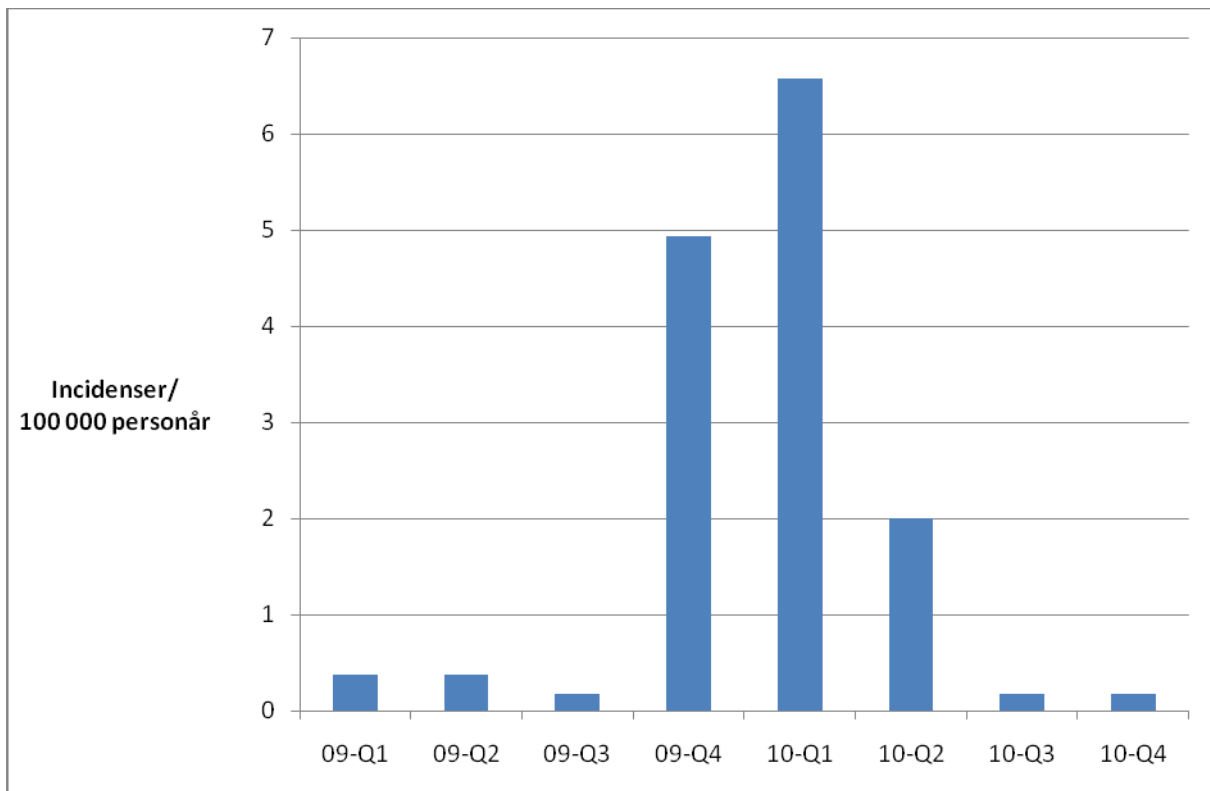
Risken att insjukna var högst under de tre månaderna närmast efter vaccinationen, med en relativ risk om c:a 20 (95% konfidensintervall 10.0-43.4). För perioden 3 månader eller längre efter vaccination var den relativa risken c:a 2 (95% konfidensintervall 0.8-4.9).

- I den tredje analysen jämfördes vissa karakteristika för fallen. Resultaten tyder på att det var vanligare att vaccinerade barn/ungdomar hade kataplexi som ett av de första symptomen jämfört med ovaccinerade, 43% mot 8% ( $p = 0.02$ ). De som vaccinerats hade också i större utsträckning två eller flera samtidiga symptom vid sjukdomsstart, 46% mot 17% ( $p = 0.05$ ).

## **Slutsatser**

Läkemedelsverkets slutsatser är att dessa nya resultat från fallinventeringsstudien stärker det vetenskapliga belägget för att Pandemrix lett till en ökning av risken för narkolepsi med kataplexi hos barn/ungdomar i Sverige. Vissa fynd, som att riskökningen kommer snabbt i anslutning till vaccination och avtar kort därefter, samt att incidensen tycks variera med breddgrad kan vara av särskilt intresse. Resultaten väcker frågor om möjliga orsaker och om vaccinet ensamt eller i kombination med andra faktorer haft betydelse för utveckling av narkolepsi. Fortsatt forskning är angelägen för att försöka identifiera orsaker och mekanismer som kan förklara ett samband mellan narkolepsi, vaccination och andra bidragande faktorer.

Figur 1. Incidenser, per 100 000 personår, kvartalsvis 2009-2010.



Figur 2. Incidenser per 100 000 personår för narkolepsi med kataplexi i Sveriges sex sjukvårdsregioner.

