



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Jukka Jokinen
Hanna Nohynek
Jarno Honkanen
Outi Vaarala
Markku Partinen
Christer Hublin
Terhi Kilpi

Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys aikuisilla

Varmennettuihin rekisteritietoihin perustuva kohorttitutkimus

TYÖPAPERI

TYÖPAPERI 17/2013

Jukka Jokinen, Hanna Nohynek, Jarno Honkanen, Outi Vaarala, Markku Partinen,
Christer Hublin, Terhi Kilpi

Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys aikuisilla

**-varmennettuihin rekisteritietoihin perustuva
kohorttitutkimus**



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

ISBN 978-952-245-921-3 (verkkojulkaisu)
ISSN 2323-363X (verkkojulkaisu)
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-921-3>

Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy
Tampere, 2013

Sisällys

1 Selvityksen tausta	5
2 Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian syy-seuraus-suhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset	6
2.1 Aiemmat epidemiologiset selvitykset lapsilla	6
2.2 Aiemmat epidemiologiset selvitykset aikuisilla	9
2.3 Immunologiset ja virologiset tutkimukset	10
2.4 EU-viranomaisten tekemät toimenpiteet ja päätelmät	10
3 Narkolepsian ilmaantuvuus ja kliininen kuva aikuisilla Suomessa	11
3.1 Aikuiden narkolepsian ilmaantuvuus, kliininen kuva ja diagnosointi Suomessa	11
3.2 THL:n ylläpitämään valtakunnalliseen rokotusten haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut haittaepäilyt Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian välisestä yhteydestä	12
4 Pandemrix-rokotuksen ja aikuisten narkolepsian syy-seuraus-suhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset ..	13
4.1 Narkolepsian ilmaantuvuus aikuisilla hoitoilmoitusrekistereihin tietojen mukaan	13
4.2 Pandemiarokotuskattavuus ja rokotustietojen validointi	14
4.3 Narkolepsiadiagnoosien varmistus	15
4.4 Oireiden alkamisajankohdan määrittely ja validointi	15
4.5 Analyysisuunnitelma ja -menetelmät	16
5 Tulokset	17
6 Yhteenveto ja johtopäätökset	19
Lähteet	20

1 Selvityksen tausta

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) pääjohtaja asetti 10.9.2010 työryhmän, jonka tehtävänä oli selvittää, onko Suomessa vuoden 2010 aikana havaitulla lasten narkolepsiatapausten lisääntymisellä ja syksystä 2009 alkaen Pandemrix-rokotteella toteutetun pandemiarokotuskampanjan välillä syy-yhteyttä. Asettamiskirjeen mukaisesti työryhmä antoi THL:n pääjohtajalle väliraportin työnsä etenemisestä ja päätelmistä 31.1.2011 sekä loppuraportin 31.8.2011. Työryhmän johtopäätös loppuraportissaan oli, että talvella 2009–10 annettu Pandemrix-rokotus myötävaikutti Suomessa 4–19-vuotiailla havaittuun narkolepsiatapausten määrän kasvuun.

Narkolepsiatyöryhmän loppuraportissa linjattiin avoinna olevia kysymyksiä sekä jatkotutkimuksen kohteita. THL asetti jatkotutkimuksen yhdeksi keskeisimmistä tavoitteista loppuraporttia varten tehdyn kohorttitutkimuksen tulosten päivittämisen sitä mukaa kun diagnoositietoa valtakunnalliseen hoitoilmoitusrekisteriin kertyy. THL raportoi tutkimusten etenemisestä syyskuun 21. päivän 2012 tiedotteessaan, jossa todettiin, että vuoden 2011 seurantatiedot lasten ja nuorten osalta tukivat Narkolepsiatyöryhmän loppuraportin päätelmiä. Tässä raportissa julkaistaan vastaavat tutkimustulokset aikuisten osalta.

THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osasto on jatkanut narkolepsian ja sikainfluenssarokotusten välisen yhteyden tutkimusta keräämällä narkolepsiaan sairastuneiden tietoja paikallisista ja valtakunnallisista rekistereistä sekä potilasarkistoista. THL:n ulkopuoliset unitutkijat, dosentti Christer Hublin Työterveyslaitokselta, sekä dosentti Markku Partinen Helsingin uniklinikalta, ovat potilastietojen avulla arvioineet diagnoosien oikeellisuuden kansainvälisiä kriteerejä käyttäen. Lisäksi THL on kerännyt sikainfluenssarokotustiedot kaikista julkisen perusterveydenhuollon toimipisteistä, sekä suorittanut pandemiarokotustietojen kattavuutta selvittäneen validointitutkimuksen syksyn 2012 ja kevään 2013 aikana.

Tämän tutkimuksen toteuttamisessa ovat olleet mukana raportin kirjoittajien lisäksi THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osaston henkilöstö, sekä narkolepsiadiagnoosien oikeellisuuden tarkastuksessa THL:n ulkopuolinen arviointiryhmä, johon kuuluvat dosentti Sari-Leena Himanen, Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Kuvantamiskeskusliikelaitoksen Kliinisen neurofysiologian yksiköstä, dosentti Turka Kirjavainen Helsingin yliopistollisen keskussairaalan Naisten- ja lastentautien tulosityksiköstä, ja LT Outi Saarenpää-Heikkilä Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä.

2 Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian syy-seuraus-suhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset

2.1 Aiemmat epidemiologiset selvitykset lapsilla

Pandemiarokotukset aloitettiin Ruotsissa ja Suomessa lokakuussa 2009. Lasten narkolepsiatapausten lisääntynyt ilmaantuminen havaittiin molemmissa maissa loppukesällä 2010 ja huomiota kiinnitti, että tietoon tulleissa tapauksissa narkolepsiaan sairastuneet lapset olivat lähes poikkeuksetta saaneet Pandemrix-rokotuksen. Elokuun puolivälissä 2010 Ruotsin lääkevalvontavirasto (Läkemedelsverket, LMV) ilmoitti tutkivansa kuutta terveydenhuollon ammattilaisen tekemää ilmoitusta Pandemrix-rokotuksen jälkeen puhjenneesta narkolepsiatapauksesta. Lähes samanaikaisesti Suomen Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) tiedotti alkuvuoden 2010 aikana lisääntyneistä narkolepsiatapauksista. Sekä Suomen että Ruotsin viranomaiset aloittivat oman selvitystyönsä Pandemrix-rokotusten ja lisääntyneiden narkolepsiatapausten välisestä yhteydestä. Kummassakin maassa tutkimusasetelmaksi valittiin taaksepäin katsova rekisterikohorttitutkimus. Tammikuussa 2011 Suomen kansallinen narkolepsiatyöryhmä julkaisi väliraporttinsa, jossa todettiin Pandemrix-rokotetuilla lapsilla ja nuorilla kohonnut narkolepsiaan sairastumisen riski rokotusta seuraavina kuukausina rokottamattomiin verrattuna. Ruotsin lääkeviranomaisen Läkemedelsverket julkaisi vastaavan havainnon maaliskuussa 2011. Kesäkuussa 2011 julkistetussa ruotsalaisen työryhmän loppuraportissa todettiin, että 4-19-vuotiaiden Pandemrix-rokotettujen riski sairastua narkolepsiaan oli seitsenkertainen rokottamattomiin verrattuna (taulukko 1.) (1). THL:n elokuussa 2011 julkistaman selvitystyön mukaan Suomessa Pandemrix-rokotettujen riski sairastua narkolepsiaan oli lähes 13-kertainen rokottamattomiin verrattuna (taulukko 1.) (2). Suomalaisen työryhmän loppuraportissaan julkaisema havainto Pandemrix-rokotusten ja lasten ja nuorten lisääntyneiden narkolepsiatapausten välisestä yhteydestä julkaistiin maaliskuussa 2012 vertaisarvioidussa tieteellisessä julkaisussa (3).

Norjan terveysturvaviranomaiset käynnistivät selvitystyön Pandemrix-rokotusten ja lasten ja nuorten narkolepsian välisestä yhteydestä, kun Ruotsi ja Suomi olivat ilmoittaneet elokuussa 2010 Pandemrix-rokotusten mahdollisesti lisänneen rokotettujen lasten ja nuorten riskiä sairastua narkolepsiaan. Norjalaisten suorittamassa rekisterikohorttitutkimuksessa seurattiin rokotusten aloittamisen jälkeen narkolepsian ilmaantumista 120 viikon ajan 4-19-vuotiaiden rokotettujen ja rokottamattomien keskuudessa. Varmistettuja narkolepsiatapauksia rokotetuissa oli 58 ja rokottamattomissa 5, kun rokotekattavuus tässä ikäryhmässä oli 50% (4). Rokotettujen ja rokottamattomien narkolepsian ilmaantuvuuksista laskettu riskisuhde oli siis 11.6, joka on tilastollisesti merkitsevä.

Vuoden 2011 maaliskuun loppuun mennessä Irlannin lääketieteellinen toimikunta IMB (Irish Medical Board) sai ilmoituksen kahdesta vahvistetusta rokotuksen jälkeen ilmaantuneesta narkolepsiatapauksesta. Tämän jälkeen IMB käynnisti narkolepsiariskin ja Pandemrix-rokotusten välistä yhteyttä selvittävän tutkimuksen. Tutkimus suoritettiin taaksepäin katsovana kohorttitutkimuksena. Tutkimuksen seuranta-aikana oireet olivat alkaneet 32 henkilöllä, jotka myöhemmin diagnosoitiin narkolepsiatapauksiksi. Näistä 28 tapausta diagnosoitiin 5-19-vuotiailla. Selvitystyön mukaan rokotetuilla 5-19-vuotiailla oli noin 13-kertainen riski sairastua narkolepsiaan verrattuna rokottamattomiin (5).

Ranskassa alettiin tutkia Pandemrix-rokotusten ja lisääntyneiden narkolepsiatapausten välistä yhteyttä elokuussa 2011. Tutkimusasetelmaksi Ranskassa valittiin tapaus-verrokkiasetelma. Ranska osallistui seitsemän muun Euroopan maan kanssa kansainväliseen VAESCO-verkoston kautta narkolepsiaan sairastumisen riskitekijöitä kartoittavaan tapaus-verrokki-tutkimukseen. Ranskalaiseen tutkimukseen sisällytettiin 83 narkolepsiatapausta ja 194 kaltaistettua verrokkia 15 eri puolilla Ranskaa sijaitsevasta unitutkimuskeskuksesta. Ranskalaisen tutkimuksen mukaan Pandemrixillä rokotettujen alle 19-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan oli 5.1-kertainen rokottamattomiin verrattuna. Tutkimuksen luotettavuutta heikensi se, että rokotustiedot saatiin suoraan tutkittavilta ilman varmistusta viranomaislähteistä (6).

Englannissa Pandemrix-rokotusten ja lisääntyneiden narkolepsiatapausten välistä yhteyttä tutkittiin tapaus-peittävyys tutkimusastelmassa. Tutkimusaineisto analysoitiin käyttämällä tapauksen määrittelyyn joko oireiden ilmaantumisen päivämäärää, ensimmäistä yhteydenottoa terveydenhuoltoon tai diagnoosipäivämäärää. Kaikilla määrittelytavoilla Pandemrixillä rokotettujen lasten ja nuorten riski sairastua narkolepsiaan oli seuranta-aikana suurempi kuin rokottamattomilla. Tutkimuksessa havaittiin suurin riskisuhteen kasvu, kun tapauksen määrittelyä käytettiin terveydenhuollon ammattilaisen ensimmäisen kerran kirjamaa narkolepsian oireiden ilmaantumisen ajankohtaa. Tässä tarkastelussa 4-18 -vuotiaat narkolepsiaan sairastuneet olivat edeltävän 6 kuukauden aikana saaneet Pandemrix-rokotuksen 16,2-kertaa useammin kuin samankaltaiset lapset ja nuoret ylipäänsä (7).

Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) pyynnöstä Euroopan tartuntatautivirasto (European Centre of Disease Prevention and Control, ECDC) solmi sopimuksen VAESCO-konsortion (Vaccine Adverse Events Surveillance & Communication) kanssa 8 maata kattavasta epidemiologisesta tutkimuksesta, joka tehtiin tapaus-verrokki -asetelmalla yhteistyössä Brighton Collaborationin kanssa. Tutkimukseen osallistui Ruotsi, Suomi, Tanska, Italia, Alankomaat, Ranska, Norja ja Englanti. VAESCO julkisti osin vielä keskeneräisen selvitystyönsä tulokset syyskuussa 2012 (8). Tässä tutkimuksessa taudin katsottiin alkaneen siitä hetkestä, jolloin erikoislääkäri kirjoitti lähetteen MSLT-tutkimukseen. Raportti vahvisti Ruotsin ja Suomen osalta Pandemrix-rokotettujen kohonneen riskin sairastua narkolepsiaan. Muiden tutkimukseen osallistuneiden maiden kuin Suomen ja Ruotsin osalta ei voitu osoittaa Pandemrix-rokotusten nostaneen narkolepsiaan sairastumisen riskiä missään ikäryhmässä.

Taulukko 1. Pandemrix-rokotusten ja lasten ja nuorten lisääntyneiden narkolepsitapausten välisen yhteyden selvittämiseksi eri maissa tehdyt tutkimukset.

Maa	Ikäryhmä	Tutkimusasetelma	Indeksipäivämäärä	Seuranta-aika	Riski-suhde	95% luottamusväli	Viite
Suomi	4-19	Rekisteri-kohortti	Yhteydenotto terveydenhuoltoon	1.1.2009 – 15.8.2010	12,7	6,1 – 30,8	2
Ruotsi	≤19	Rekisteri-kohortti	Diagnoosi	1.10.2009 – 31.12.2010	6,6	3,1 – 14,5	1
Norja	4-19	Rekisteri-kohortti	Oireiden alkaminen potilaan kertomana	1.10.2009 – 30.6.2010	11,6		4
Irlanti	5-19	Rekisteri-kohortti	Yhteydenotto terveydenhuoltoon	1.4.2009 – 31.12.2010	13,0	4,6 – 34,7	5
Ranska	≤19	Tapaus-verrokki	Erikoissairaanhoidon lähete MSLT - tutkimuksiin	1.4.2009 – 30.4.2011	5,1	2,1 – 12,3	6
Englanti	4-18	Tapaus-peittävyys	Oireiden alku lääkärin kirjaamana (potilas tiedon lähteenä)	1.1.2008 – 31.7.2011	16,2	3,1 – 84,5	7
VAESCO, signaali-maat Ruotsi ja Suomi		Tapaus-verrokki	Erikoissairaanhoidon lähete MSLT - tutkimuksiin	1.4.2009 - 30.6.2010	14,2	2,5 – inf	8
VAESCO, ei-signaali-maat		Tapaus-verrokki	Erikoissairaanhoidon lähete MSLT - tutkimuksiin	1.4.2009 - 30.6.2010	1,6	0,5 – 6,1	8

2.2 Aiemmat epidemiologiset selvitykset aikuisilla

Aikuisten riskiä sairastua narkolepsiaan pandemiarokotusten jälkeen on seurattu Suomen, Ruotsin, Irlannin ja Ranskan terveysviranomaisten suorittamissa tutkimuksissa. Lisäksi VAESCO -tutkimus käsitti kaikki ikäryhmät. Tutkimustulokset ja yhteenvedo tutkimusaineistoista eri maiden tutkimuksista on esitetty taulukossa 2.

Ruotsin lääkevalvontavirasto LMV julkaisi maaliskuussa 2011 väli raportin lisääntyneiden narkolepsiatapausten ja Pandemrix-rokotusten välisestä yhteydestä. Suomessa THL julkaisi kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportin elokuussa 2011 Pandemrix-rokotusten ja narkolepsiatapausten välisestä yhteydestä. Molemmissa raporteissa todettiin, että yli 20-vuotiaiden aikuisten narkolepsiaan sairastumisen riski ei ollut lisääntynyt Pandemrix-rokotusten jälkeen (taulukko 2.). Myös Irlannin terveysviranomaiset selvittivät omassa tutkimuksessaan lisääntykö aikuisten yli 20-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan Pandemrix-rokotusten jälkeen. Irlannissa pandemiarokotusten jälkeen narkolepsiaan sairastui neljä yli 20-vuotiaasta ihmistä. Narkolepsiaan sairastuneita aikuisia oli lukumääräisesti niin vähän (yhteensä 4, joista 2 oli rokotettu Pandemrixillä ja yksi Celvapanilla), että Pandemrix-rokotusten ja narkolepsiaan sairastumisen välistä yhteyttä aikuisilla oli mahdoton arvioida tilastollisesti luotettavalla tavalla (5). Syyskuussa 2012 Ranskan terveysviranomaiset julkaisivat alustavan raporttinsa Pandemrix-rokotusten ja narkolepsian välisestä yhteydestä. Ranskalaisten tapaus-verrokkiasetelmaan pohjautuvan tutkimuksen mukaan yli 20-vuotiaiden aikuisten riski sairastua narkolepsiaan oli nelinkertainen rokottamattomiin verrattuna (6) (taulukko 2.). Tutkimuksen heikkouksina todettiin, että tutkittavien rokotustiedot olivat varmistamatta ulkopuolisista lähteistä, ja että tutkimukseen valitut verrokkit eivät välttämättä olleet edustava otos väestöstä. Ranskalaistutkimusta jatketaan näiden heikkouksien korjaamiseksi. Maaliskuussa 2013 Ruotsin lääkevalvontalaitos LMV julkisti viimeisimmät tuloksensa, jotka perustuvat rekisteripohjaisiin diagnoositietoihin, joiden osuvuutta asiantuntijat eivät ole erikseen varmistaneet. Raportin mukaan rokotettujen 21-30-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan oli kaksinkertainen rokottamattomiin verrattuna (9) (Taulukko 2.). Rokotettujen yli 30-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan oli sama kuin rokottamattomilla.

Taulukko 2. Pandemrix-rokotusten ja aikuisten lisääntyneiden narkolepsiatapausten välisen yhteyden selvittämiseksi eri maissa tehdyt tutkimukset.

Maa	Ikäryhmä vuosia	Tutkimusasetelma	Indeksi-päivämäärä	Seuranta-aika	Riskisuhde	95% luottamusväli	Viite
Suomi	≥20	Rekisteri-kohortti	Yhteydenotto terveydenhuoltoon	1.1.2009 – 15.8.2010	0,9	0 – 5,4	2
Irlanti	≥20	Rekisteri-kohortti	Yhteydenotto terveydenhuoltoon	1.4.2009 – 31.12.2010	ei luotettavaa arviota	-	5
Ruotsi (1)	≥20	Rekisteri-kohortti	Diagnoosi	1.10.2009 – 31.12.2010	1,2	0,67 – 2,2	1
Ruotsi (2)	21--30	Rekisteri-kohortti	Diagnoosi	1.10.2009 – 31.12.2011	2,2	1,0 – 4,75	9
Ranska	≥19	Tapaus-verrokki	Erikoissairaanhoidon lähete MSLT -tutkimuksiin	1.4.2009 – 30.4.2011	3,9	1,4 – 11,0	6

2.3 Immunologiset ja virologiset tutkimukset

Narkolepsiaa pidetään immuunivälitteisenä sairautena, jossa elimistön oma puolustusjärjestelmä tuhoaa aivojen hypokretiiniä tuottavat solut. Narkolepsian syntymekanismia tai aiheuttajaa ei tunneta. Immuunijärjestelmän osallisuudesta sairauden syntymisessä antaa viitteitä immuunijärjestelmän toimintaa ohjaavien HLA-geenien tiettyjen muotojen voimakas yhteys narkolepsiaan: narkolepsiaan, johon liittyy katapleksia, sairastuneilla valkoihoisilla ja aasialaisilla yli 95%:lla esiintyy HLA-DQB1*0602-geenimuoto, kun taas toinen geenimuoto HLA-DQB1*0603 puolestaan suojaa narkolepsialta (10). HLA-geenien lisäksi narkolepsiaan on liitetty myös muita puolustusjärjestelmän toimintaa sääteleviä geenejä, kuten TCR-alpha geeni (11). Osana lisääntyneiden narkolepsiatapausten ja Pandemrix-rokotusten välistä yhteyttä selvittävää tutkimusta THL:n immuunivasteyksikkö määritteli HLA riskiperimän 47:ltä narkolepsiaan sairastuneelta lapselta tai nuorelta. Kaikilla tutkituilla Pandemrix-rokotusten jälkeen narkolepsiaan sairastuneilla oli narkolepsialle altistava riskitekijä HLA-DQB1*0602. Yhdelläkään tutkituista ei ollut narkolepsialta suojaavaa perinnöllistä tekijää (HLA-DQB1*0603). Pandemrix-rokotteeseen liitetty narkolepsia on siten tunnetun HLA riskiperimän suhteen samanlainen kuin ilman rokotteelle altistumista puhkeava narkolepsia.

Riskiperimän lisäksi influenssavirusten, streptokokki-infektioiden ja enterovirusten on epäilty liittyvän narkolepsian puhkeamiseen. Narkolepsian ilmaantuvuuden on raportoitu Kiinassa jonkin verran lisääntyneen H1N1-pandemian jälkeen (12). H1N1-viruksen aiheuttama influenssapandemia esiintyi Suomessa kahdessa aallossa. Ensimmäinen influenssa-aalto ajoittui loka-marraskuulle 2009 ja toinen tammi-helmikuulle 2011. THL:n Virologian yksikössä on tutkittu liittyikö luonnollinen H1N1-virusinfektio narkolepsiatapausten lisääntymiseen loppuvuoden 2009 ja vuoden 2010 aikana. Narkolepsiaan sairastuneiden 5-18-vuotiaiden lasten ja nuorten verinäytteistä tutkittiin vasta-aineiden esiintyminen H1N1-influenssaviruksen sellaista rakennetta kohtaan, jota ei ollut Pandemrix-rokotteessa (ns. NS1 proteiini). Tulosten mukaan alle 5 %:lla narkolepsiaan sairastuneilla lapsilla esiintyi luonnolliseen H1N1-influenssainfektiioon liittyviä vasta-aineita. Nämä havainnot viittaavat siihen, että H1N1-influenssaviruksella ei näyttäisi olevan merkittävää roolia narkolepsiatapausten lisääntymisessä loppuvuoden 2009 ja vuoden 2010 aikana vaan narkolepsiaan sairastumisen riskin kasvu näyttää liittyvän Pandemrix-rokotuksiin (13).

Tähän asti tehdyt immunologiset ja virologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Pandemrix-rokotusten jälkeen ilmaantuneet narkolepsiatapaukset ovat perinnöllisen riskitekijän suhteen yhtenevät rokottamattomilla ilmaantuneiden narkolepsiatapausten kanssa eikä H1N1-influenssainfektiolla näyttäisi olevan merkitystä narkolepsian syntymisessä vaan narkolepsiaan sairastumisen riskin kasvu näyttää liittyvän Pandemrix-rokotuksiin.

2.4 EU-viranomaisten tekemät toimenpiteet ja päätelmät

Ruotsin narkolepsian ja Pandemrix -rokottamisen välisen yhteyden tultua ilmi EU-lääkevalvontaviranomaiset ottivat käyttöön ns. artikla 20 (1.08/2010: EMA EC No 726/2004 article 20), mikä velvoitti kaikkia Pandemrixia käyttäneitä maita käynnistämään selvitystyön omassa maassaan. Lisäksi EMA oli aloitteellinen yhteiseurooppalaisen VAESCO -tutkimuksen käynnistämisessä. EMA on arvioinut uusia tutkimustuloksia sitä mukaa kun ne ovat valmistuneet. Heinäkuussa 2011 EMAn CHMP arvioi kaikki siihen mennessä valmistuneet tutkimukset. Yhteenvedossaan EMA totesi varovaisuusperiaatteen nojaten, että vaikka Pandemrix -rokotteen hyödyn ja haitan välinen suhde oli edelleen hyödyn puolella, Pandemrix -rokotteen käyttöä ei pitäisi suositella alle 20-vuotiaille mahdollisen narkolepsia-riskin vuoksi.

3 Narkolepsian ilmaantuvuus ja kliininen kuva aikuisilla Suomessa

3.1 Aikuisten narkolepsian ilmaantuvuus, kliininen kuva ja diagnosointi Suomessa

Poikkeava väsymys (uneliaisuus) on narkolepsian pääoire: vireystila vaihtelee usein muutaman tunnin sykleissä ja päivittäin tai lähes päivittäin esiintyy vastustamatonta nukahtelua. Narkoleptikon väsymystä on verrattu olotilaan, jossa terve ihminen on valvottuaan yhtäjaksoisesti 2-3 vuorokautta. Nukahtamista edeltää tavallisesti väsymyksen lisääntyminen, unta voi ainakin jonkin aikaa siirtää esimerkiksi pinnistelemällä tai kävelemällä, ja yleensä lyhyehkön unijakson (<30 min) jälkeen potilas herää virkistyneenä. Nukahtaminen paikallaan ollessa tai virikkeettömässä tilanteessa on lähes säännönmukaista, mutta tyypillisiä ovat nukahtamiset odottamattomissa tilanteissa (esim. kesken puhumisen tai syömisen), joissa terve ihminen ei poikkeuksellisen väsyneenä yleensä nukahda.

Kansainvälisessä unihäiriöluokituksessa (14) on kolme diagnoosiluokkaa: narkolepsia-katapleksia, narkolepsia ilman katapleksiaa, ja symptomaattinen (muun sairauden aiheuttama joka on hyvin harvinaista) narkolepsia. Klassisen muodon toinen pääoire on katapleksia - äkillinen lihasjänteyden alentuminen voimakkaan, tyypillisesti positiivisen tunnetilan yhteydessä. Se voi olla rajoitettu (esim. lihasnykäyksiä kasvoissa, lihasvoiman alentuminen niskassa ja/tai yläraajoissa) tai johtaa luurankolihasjen jänteyden häviämiseen, jolloin potilas voi lyyhistyä maahan. Voimien heikentyminen alkaa yleensä asteittain ja on harvinaista että potilas loukkaisi itsensä. Katapleksia kestää tavallisesti sekunneista minuuttiin, mutta joillakin potilailla selvästi pidempään. Esiintymistiheys voi vaihdella muutamasta koko elämän aikana jopa kymmeneen päivässä. Lieväasteisen katapleksian erottaminen fysiologisista tuntemuksista, joita terveilläkin voi esiintyä esim. voimakkaan naurun yhteydessä, ei aina ole helppoa (15).

Suomalaisessa aikuisväestössä narkolepsia-katapleksian esiintyvyys on 26 tapausta 100.000 henkeä kohti (16). Aikuisten narkolepsiadiagnoosien ilmaantuvuus Suomessa on ollut vuosina 2002-2009 ennen pandemiaa noin 0.89 uutta diagnoosia 100 000 asukasta kohti vuodessa (17). Se on ollut siis suunnilleen samaa luokkaa (narkolepsia kaikkiaan 1.37 ja narkolepsia-katapleksia 0.74 uutta tapausta 100.000 henkilövuotta kohti) kuin yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa, jossa esiintyvyyshluvut olivat Suomen luokkaa (narkolepsia kaikkiaan 56 ja narkolepsia-katapleksia 36 tapausta 100.000 henkeä kohti (18). Tavallisin ensioire on lisääntynyt väsymys ja nukahtamisalttius, mutta muutamalla prosentilla oireisto alkaa katapleksialla. Yleensä oireisto kehittyy vähitellen kuukausien tai muutaman vuoden aikana, mutta pienellä osalla alku voi olla melko äkillinen. Narkolepsia voi alkaa missä iässä tahansa, mutta tavallisimmin 15-25-vuotiaana.

Diagnoosi perustuu oireiden tarkkaan kartoitukseen, neurologiseen tutkimukseen ja laboratoriokokeisiin. Ensin pyritään sulkemaan pois oireiden muut mahdolliset syyt. Diagnoosin varmistamiseksi käytetään unirekisteröintejä: unipolygrafia ja seuraavan päivän univiivetestin eli MSLT. Näin voidaan myös sulkea pois muita unihäiriöitä, jotka voisivat aiheuttaa samankaltaisia oireita. Paras tapaa varmistaa narkolepsia-katapleksian diagnoosi on määrittää aivoselkäydinnesteen hypokretiini- pitoisuus potilailla, joilla on HLA DQB1*0602 alleeli (14,19,20,21). Suomessa osassa narkolepsiaa diagnosoivista yksiköistä etenkin aiempina vuosina on näistä suosituksista poikettu eikä unipolygrafiaa ole tehty MSLT-tutkimusta edeltävänä yönä, mikä merkittävästi lisää diagnostista epävarmuutta etenkin niiden narkolepsia-muotojen osalta, joissa ei ilmaannu katapleksiaa. Selkäydinnesteen määrityksiä on myös tehty vain osalle potilaista, jolloin hypokretiinin puutteesta ei voi olla varma.

3.2 THL:n ylläpitämään valtakunnalliseen rokotusten haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut haittaepäilyt Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian välisestä yhteydestä

THL ylläpitää valtakunnallista rokotusten haittavaikutusrekisteriä, johon tallennetaan terveydenhuollon ammattilaisten tekemät ilmoitukset rokotusten todetuista tai epäilyistä haittavaikutuksista. THL lähettää tiedot kaikista haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle, joka on ylin lääkevalvontaviranomainen Suomessa. Fimea puolestaan raportoi haittavaikutuksista edelleen myyntiluvan haltijoille ja Maailman terveysjärjestölle (WHO). Kaikista vakavista haittavaikutuksista lähetetään tiedot Euroopan lääkevirastolle (EMA).

Pandemian aikana terveydenhuollon ammattilaisia pyydettiin erityisen valppaasti ilmoittamaan pandemiarokottamiseen liittyviä haittaepäilyjä, koska Pandemrix -rokotteesta ei ollut laajojen tehotutkimusten tuomaa käyttökokemusta. Ammattilaisten ohjeistuksessa otettiin huomioon EMAn suositus erityistarkkailua vaativista tautitiloista. Ammattilaisia pyydettiin ilmoittamaan mm. vakavista allergisista reaktioista, aivokalvontulehduksista, hermotulehduksista kuten Guillan Barren syndrooma, ja demyelinoivista sairauksista.

THL:lle lähetettiin haittailmoituksia pandemiarokotteeseen liittyvistä narkolepsiatapauksista vuoden 2010 toukokuusta lähtien. Toukokuun 8.päivään 2013 mennessä THL on ottanut vastaan yhteensä 153 ilmoitusta rokottamisen jälkeisestä narkolepsian puhkeamisesta. Näistä ilmoituksista 53 tehtiin vuonna 2010, 63 vuonna 2011, 34 vuonna 2012 ja 3 kuluvan vuoden toukokuun 8 päivään mennessä. Ilmoitetuista sairastumisista 121 oli tapauksia, joilla oli sekä narkolepsian että katapleksian taudinkuva, 32:ssa tapauksessa narkolepsia ilman katapleksiaa. Ilmoituksista valtaosa, 132 tapausta (86%), koski lapsia ja nuoria, 21 tapauksessa (14%) sairastunut oli aikuinen. Yhteensä 17 aikuisella 21:sta ilmoituksessa oli maininta viiveestä rokottamisen ja oireiden alkamisen välillä. Näissä tapauksissa se oli keskimäärin 4 kuukautta.

THL:n haittavaikutusrekisteri on pääasiallisesti signaalinhavaitsemisjärjestelmä, johon ilmoitetaan vain rokottamisen jälkeen ilmaantuneita tapauksia. Sen sijaan narkolepsiatapaukset, jotka ovat ilmaantuneet muulloin kuin rokottamisen jälkeen eivät rekisteröidy. On myös otettava huomioon, että kaikki haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut narkolepsiatapaukset eivät välttämättä täytä narkolepsiadiagnoosin asettamiseen soveltuvia kansainvälisiä kriteereitä. Tämän vuoksi narkolepsian ja Pandemrix -rokottamisen välisen yhteyden tutkimiseen on käytettävä muita tietolähteitä.

4 Pandemrix-rokotuksen ja aikuisten narkolepsian syy-seuraus-suhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset

Syy-seuraussuhteen selvittämiseksi tutkimusta varten kerättiin valtakunnalliset tiedot sekä narkolepsiaan sairastuneista että rokotuksista, jonka jälkeen narkolepsian ilmaantuvuutta verrattiin rokotetuissa ja rokotamattomissa. Tutkimusasetelma, tietolähteet sekä tiedon varmistusprosessi olivat samat kuin Narkolepsia-työryhmän aiemmin raportoimassa lasten ja nuorten tutkimuksessa (2).

4.1 Narkolepsian ilmaantuvuus aikuisilla hoitoilmoitusrekistereihin tietojen mukaan

Taulukossa 3 esitetään THL:n ylläpitämän kansallisen hoitoilmoitusrekisterin tietoihin perustuvat uudet tapaukset, jotka ovat saaneet päädiagnoosinaan kansainvälisen ICD-10 luokituksen mukaisen narkolepsiadiagnoosin (G47.4) iän ja diagnoosivuoden mukaan jaoteltuna. Kansallinen hoitoilmoitusrekisteri on perustettu vuonna 1994 ja se sisältää kaikkien Suomen sairaaloiden poistoilmoitusdiagnoositiedot. Vuodesta 1998 saakka hoitoilmoitusrekisteri on pitänyt sisällään myös sairaaloiden avohoitodiagnoosit. Narkolepsiadiagnoosi asetetaan tyypillisimmin erikoissairaanhoidon avohoitokäynnillä. Sairaaloissa annetut diagnoositiedot päivittyvät hoitoilmoitusrekisteriin kerran vuodessa siten, että edellisen vuoden diagnoositiedot ovat saatavissa seuraavan vuoden syksyllä.

Taulukko 3. THL ylläpitämään hoitoilmoitusrekisteriin ilmoitetut ICD-10-luokituksen mukaiset narkolepsiadiagnoosit (G47.4) iän ja diagnoosivuoden mukaan jaoteltuna.

Ikäryhmä*	2006	2007	2008	2009	2010	2011
0 - 4	0	0	0	0	0	1
5 - 9	0	0	0	0	20	10
10 - 14	2	1	4	4	33	27
15 - 19	3	4	9	5	16	27
20 - 24	3	9	4	14	2	19
25 - 29	2	8	3	7	6	7
30 - 34	5	5	4	7	2	6
35 - 39	1	3	4	5	3	3
40 - 44	6	3	3	3	4	5
45 - 49	2	4	3	3	4	2
50 - 54	2	4	3	3	2	4
55 - 59	3	5	4	2	4	3
60 - 64	3	2	6	1	5	3
65 - 69	3	2	2	3	5	3
70 - 74	0	0	1	0	2	1
75 - 79	1	1	1	2	1	1
80 -	2	0	0	2	0	0
Yhteensä	38	51	51	61	109	122

***Ikä diagnoosipäivänä**

Hoitoilmoitusrekisterin kattavuus on todettu erittäin hyväksi, ja tiedon laatu yleisesti ottaen vähintäänkin tyydyttäväksi (22). Erityisesti tunnistettu ongelma rekisterin tietoja käytettäessä narkolepsian kaltaisen kroonisen taudin tutkimukseen on, että tapaukset, jotka ovat saaneet diagnoosin ennen vuotta 1998 ja joille on merkitty diagnoosi esim. kontrollikäynnillä vuoden 1998 jälkeen näyttäytyvät tilastoissa uusina tapauksina. Tämä tarkoittaa, että taudin ilmaantuvuutta tarkastellessa erityisesti vanhemmissa ikäluokissa tilastoihin sekoittuu sekä uusia että vanhoja diagnooseja. Lisäksi aiemman kirjallisuuden perusteella on oletettavaa, että potilaan oireet ovat voineet alkaa jopa vuosia ennen diagnoosia. Mm. näistä syistä hoitoilmoitusrekisterin perusteella asetetut uudet narkolepsiadiagnoosit vuosina 2009-2011 arvioitiin kunkin potilaan kohdalta (ks. kohta 4.3) ja oireiden alkuaika määritettiin sairaskertomustietojen ja muiden terveydenhuollon merkintöjen perusteella (ks. kohta 4.4).

4.2 Pandemiarokotuskattavuus ja rokotustietojen validointi

Pandemiarokotukset toteutettiin pääosin marraskuun 2009 ja helmikuun 2010 välisenä aikana. Rokotuksista vastasivat kuntien terveyskeskukset. Vuoden 2010 aikana kunnilla oli mahdollisuus edelleen jakaa rokotteita annettavaksi myös yksityisessä terveydenhuollossa, pääosin työterveyshuollossa, kuitenkin edellyttäen, että merkintä rokotuksesta päättyi kunnallisiin potilastietojärjestelmiin.

Pandemiarokotustiedot kerättiin syksyn 2010 ja kevään 2011 aikana kaikista julkisen perusterveydenhuollon toimipisteistä yhteistyössä potilastietojärjestelmätoimittajien kanssa. Rokotustietojen kattavuus lasten ja nuorten osalta varmistettiin erillisellä validointitutkimuksella (2). Vuoden 2011 aikana diagnosoitujen aikuisnarkolepsiatapausten joukosta löytyi kolme sellaista tapausta, joiden rokotustiedot pystyttiin varmentamaan rokotustoimipaikasta, mutta joiden tiedot puuttuivat THL:een kerätystä rokotusrekisteristä. Tämä viittasi siihen, että ohjeistuksesta huolimatta kaikki rokotustietomerkinnot eivät olleet päätyneet kunnallisiin potilastietojärjestelmiin.

Selvittääkseen pandemiarokotustietojen kattavuutta ja luotettavuutta aikuisilla THL suoritti syksyn 2012 ja kevään 2013 aikana rokotustietojen validaatiotutkimuksen. Tätä varten väestörekisterikeskuksesta poimittiin 2000 aikuisen otos, joiden rokotustiedot tarkastettiin rokotusrekisteristä. Koska oli etukäteen tiedossa, että narkolepsian esiintyminen keskittyy nimenomaan nuoriin aikuisiin, kyselytutkimuksessa painotettiin 20-40-vuotiaita (1970-1990-syntyneet). Niille, joille ei rekisteristä löytynyt merkintää rokotuksesta, lähetettiin kirjeitse kysely ovatko he saaneet vuosina 2009-2010 pandemiarokotteen, sekä pyydettiin nimeämään toimipaikka jossa rokotus oli annettu. Kyselyyn oli mahdollista vastata kirjeitse, verkkolomakkeella, tekstiviestitse sekä puhelimitse. Vastauksia saatiin tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa n. 30%:lta. Tiedon luotettavuuden maksimoimiseksi kyselyyn vastaamattomille lähetettiin vielä muistutuskirje sekä niille joiden puhelinnumero oli tiedossa muistutustekstiviesti. Lopuilta vastaamattomilta rokotustietoa tiedusteltiin vielä puhelimitse. Näiden lisätoimenpiteiden ansiosta kyselyn vastausprosentiksi saatiin 67%, jonka vuoksi kyselytutkimuksen tuloksia voidaan pitää verrattain luotettavana. Tiedon laadun lisävarmistukseksi THL tarkastaa parhaillaan löytyvätkö kyselytutkimukseen osallistuneiden rokotusmerkinnät heidän ilmoittamistaan toimipaikoista.

4.3 Narkolepsiadiagnoosien varmistus

Kaikista vuosina 2009-2011 hoitoilmoitusrekisterin perusteella ensimmäistä kertaa narkolepsiadiagnoosin saaneista tapauksista pyydettiin sairaaloiden arkistoista potilasasiakirjat. Kaksi narkolepsiaan ja unihäiriöihin erikoistunutta asiantuntijaa arvioivat toisistaan riippumatta diagnoosien oikeellisuuden. Samalla asiantuntijat selvittivät potilasasiakirjoista, oliko kyseessä henkilön ensimmäistä kertaa saama diagnoosi sekä milloin henkilön itse kertomana taudin oireet olivat alkaneet. Niissä tapauksissa, joissa arvioijien mielipiteet olivat eriäviä, kolmen unihäiriöihin erikoistuneen asiantuntijan raati teki lopullisen arvion diagnoosin oikeellisuudesta.

4.4 Oireiden alkamisajankohdan määrittely ja validointi

Koska aiemman kirjallisuuden perusteella tiedetään, että viive oireiden alkamisesta diagnoosiin voi olla jopa vuosia, erityistä huomiota kiinnitettiin oireiden alkamisajan määrittämiseen. Potilaiden sairaskertomusmerkinnöistä selvitettiin milloin potilas oli saanut ensi kertaa läheteen erikoislääkärille diagnoosin varmistumiseen johtaviin tutkimuksiin, sekä ne terveydenhuollon toimipaikat, joissa potilas oli ensi kertaa käynyt poikkeuksellisen päiväsymyksen vuoksi. Jälkimmäisistä toimipaikoista pyydettiin vielä potilastiedot, jotta saatiin määriteltyä ensimmäinen poikkeuksellisen päiväsymyksen vuoksi tehty, dokumentoitu kontakti terveydenhuollossa. Neljästä mahdollisesta oireiden alkamisajan määrittelystä (a. potilaan oma muistikuva, b. terveydenhuollon ensikontakti, c. erikoislääkärin läheteen kirjoituspäivämäärä, d. diagnoosipäivämäärä) pääanalyysissä käytettiin potilaan omaa muistikuvaa.

4.5 Analyysisuunnitelma ja -menetelmät

Seuranta-aika määriteltiin välille 1.1.2009 - 31.12.2011. Narkolepsiatyöryhmän loppuraportissa (2) pääasiallinen seuranta-aika rajattiin elokuuhun 2010 siltä varalta, että narkolepsiasignaalin synnyttämä julkisuus olisi lisännyt diagnoosiherkkyttä erityisesti rokotettujen joukossa ja siten synnyttänyt arviointiin harhaa. Toisin kuin lapsilla, käytännössä kaikki rokotetut aikuisnarkolepsiatapaukset hakeutuivat hoitoon vasta mediahuomion jälkeen. Jotta nämä tapaukset voitiin ottaa mukaan riskitarkasteluun, mahdollista julkisuusharhaa arvioitiin herkkyyssanalyysillä, joka otti huomioon tavanomaista alhaisemman ilmaantuvuuden rokottamattomissa, ks. alla.

Tutkimuksessa seurattiin vuosina 1945-1990 syntyneitä aikuisia, joita oli yhteensä 3,285,550. Näistä THL:n rokotusrekisterin mukaan 1,412,822 rokotettiin Pandemrix-rokotteella. Validaatiotutkimuksen perusteella n. 150,000 aikuista jotka olivat myös saaneet rokotuksen puuttuivat tästä rekisteristä. Analyysiä varten rokotettujen ja rokottamattomien seuranta-ajan osuus korjattiin perustuen kyselytutkimuksen tuloksiin. Rokottamattomien seuranta-aika muodostui kaikkien 3,285,550:n seurattavien ajasta ennen marraskuuta 2009 sekä noin 1,7:n miljoonan rokottamattoman ajasta marraskuun 2009 jälkeen. Rokotettujen seuranta-aika muodostui n. 1,6:n miljoonan rokotetun ajasta jälkeen rokotuksen riippuen heidän rokotusajan kohdastaan. Seuranta-ajan korjaukseen liittyvä otosepävarmuus huomioitiin analyysissä käyttäen moni-imputointimenetelmää (23).

Rokotettujen ja rokottamattomien eroa ja sen merkitsevyyttä narkolepsian ilmaantuvuudessa vertailtiin Poisson-regressiomallilla. Pandemiarokotustietoa käytettiin mallissa aikariippuvana altisteena, tarkoittaen, että tutkittava siirtyi ei-altistuneesta (ts. ei ole saanut Pandemrix -rokotetta) altistuneeseen (ts. on saanut Pandemrix -rokotteen) tilaan rokotushetkellä. Narkolepsiaoireiden alkamismäärittelystä riippuen (ks. 4.4) narkolepsiatapaukset ryhmiteltiin rokotettuihin ja rokottamattomiin sen perusteella olivatko tapaukset rokotettuja vai eivät narkolepsiaoireiden alkamishetkellä. Rokotettujen ja rokottamattomien seuranta-aikaa käytettiin mallissa painokertoimena. Rokotteeseen liitetty lisääntynyt narkolepsiariski laskettiin pääanalyysin perusteella saadusta kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta rokotetuilla, josta vähennettiin kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka olisi ollut odotettavissa samana seuranta-aikana ilman rokotuksia.

Jotta voitiin ottaa huomioon narkolepsiaan ja rokottamiseen liittyneen mediahuomion mahdollinen vaikutus siihen että nimeomaan rokotetut hakeutuivat hoitoon ja saivat diagnoosin ennen rokottamattomia, suoritettiin herkkyyssanalyysi, jossa rokottamattomien mahdollinen aliraportointi korjattiin lisäämällä tapauksia rokottamattomien ryhmään. Lisättävien tapausten määrä kunkin oireiden alkamisaikamäärittelyn osalta arvioitiin rokottamattomien vuoden 2009 ilmaantuvuuden perusteella. Ilmaantuvuus rokottamattomissa vuosina 2010 ja 2011 oli keskimäärin kolmannes siitä mitä vuonna 2009.

5 Tulokset

Taulukossa 4 raportoidaan vuosina 2009-2011 todetut varmistetut narkolepsiatapaukset jaettuna rokotettuihin ja rokottamattomiin sekä riskisuhteet rokotettujen ja rokottamattomien välillä. Riski rokotetuilla on 3-5-kertainen riippuen mitä määritelmää käytetään oireiden alkamisaikana. Kaikki riskisuhteet ovat tilastollisesti merkitseviä 5% merkitsevyystasolla. Pääanalyysin (ts. oireiden alkuaika potilaan oma muistikuva) perusteella laskettu rokotteeseen liitetty lisääntynyt riski oli 0.94 tapausta sataa tuhatta rokotettua kohden (95% luottamusväli 0.39-1.5).

Taulukko 4. Vuosina 2009-2011 diagnosoidut varmistetut aikuisnarkolepsiatapaukset jaettuina rokotettuihin ja rokottamattomiin

Oireiden alkamisajan määrittely	Narkolepsiatapaukset		Seurantavuodet		Riskisuhde (rokotetut/rokottamattomat)		
	Ei rokotettu	Rokotettu	Ei rokotettu	Rokotettu	Riskisuhde	95%lv alaraja	95%lv yläraja
Potilaan oma muistikuva	7	18	6705173	3151477	5.5	2.4	14.1
Terveystuollon ensikontakti	14	24	6705173	3151477	3.6	1.9	7.2
Lähetä erikoislääkärille	16	24	6705173	3151477	3.2	1.7	6.1
Diagnoosi	21	28	6705173	3151477	2.8	1.6	5.1

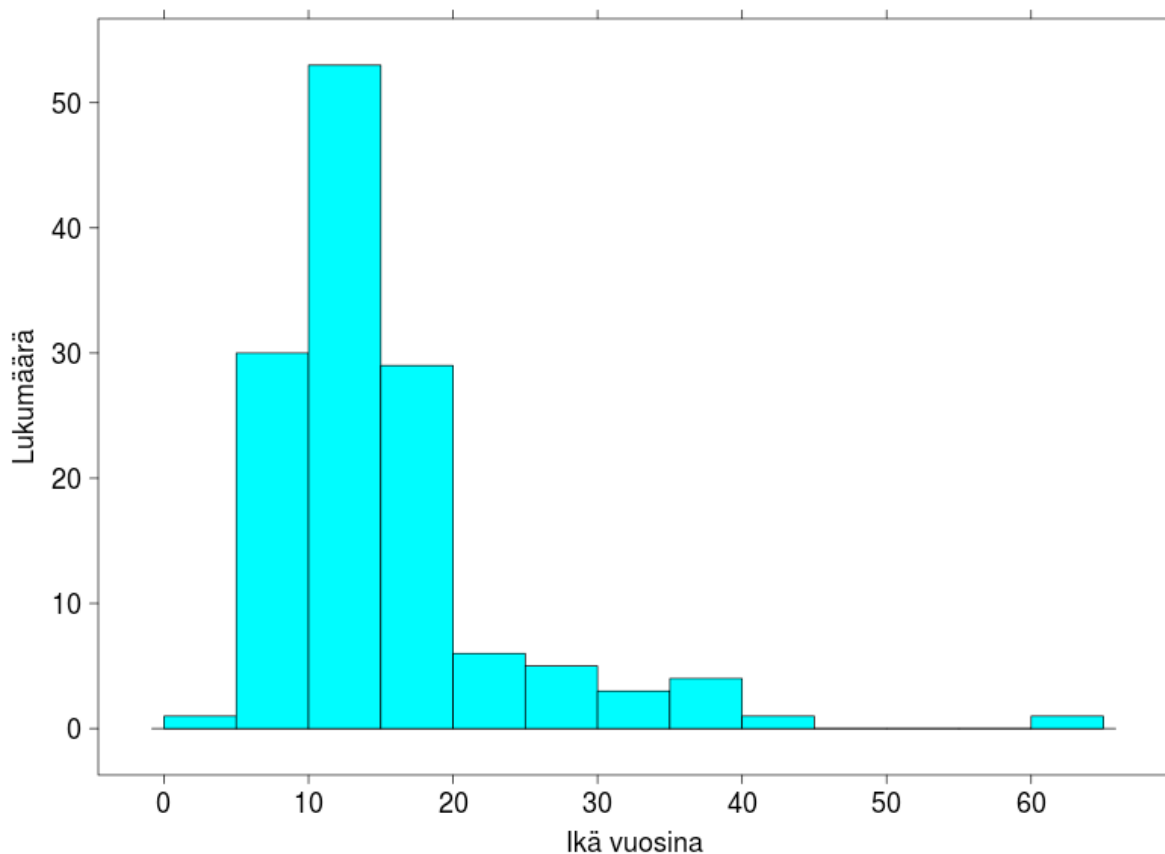
Herkkyysanalyysi, joka ottaa huomioon mahdollisen aliraportoinnin rokottamattomissa on esitetty taulukossa 5. Riskisuhteet ovat alhaisempia kuin taulukossa 4 (2-3) mutta ovat edelleen kaikki tilastollisesti merkitseviä.

Taulukko 5. Vuosina 2009-2011 diagnosoidut varmistetut aikuisnarkolepsiatapaukset jaettuina rokotettuihin ja rokottamattomiin: herkkyysanalyysi

Oireiden alkamisajan määrittely	Narkolepsiatapaukset		Seurantavuodet		Riskisuhde (rokotetut/rokottamattomat)		
	Ei rokotettu	Rokotettu	Ei rokotettu	Rokotettu	Riskisuhde	95%lv alaraja	95%lv yläraja
Potilaan oma muistikuva	11	18	6705173	3151477	3.5	1.7	7.6
Terveystuollon ensikontakti	19	24	6705173	3151477	2.7	1.5	5.0
Lähetä erikoislääkärille	23	24	6705173	3151477	2.2	1.2	4.0
Diagnoosi	31	28	6705173	3151477	1.9	1.1	3.2

Potilasasiakirjojen tarkastelun perusteella rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneet olivat saaneet rokotuksensa lokakuun 2009 ja elokuun 2010 välisenä aikana. Valtaosalla näistä oireet olivat alkaneet muutaman viikon tai kuukauden sisällä rokotuksesta. Vähintään kahdeksan kuukautta rokottamisesta narkolepsian ilmaantuvuus rokotetuilla vastasi ilmaantuvuutta ennen rokottamista (0.14 ja 0.16 sataa tuhatta seurantavuotta kohden).

Kuvassa 1 esitetään vuosina 2009-2011 varmistettujen narkolepsiatapausten ikäjakauma, jossa ovat mukana myös lapset ja nuoret.



Kuva 1. Vuosina 2009-2011 varmistettujen uusien narkolepsiatapausten ikäjakauma. Kuvassa on mukana myös lapset ja nuoret.

6 Yhteenveto ja johtopäätökset

Pandemrix-rokotteen saaneilla alle 65-vuotiailla aikuisilla oli kohonnut riski sairastua narkolepsiaan rokotusta seuraavien kuukausien aikana verrattuna samanikäisiin rokottamattomiin. Analyysissä käytetyistä oletuksista riippuen Pandemrix-rokotteita saaneiden 20-64-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan oli 3-5 -kertainen samanikäisiin rokottamattomiin verrattuna. Valtaosa Suomessa vuosina 2009-11 narkolepsiaan sairastuneista aikuisista olivat alle 40-vuotiaita. Rokottamiseen liittynyt lisääntynyt riski aikuisilla oli yksi narkolepsiatapaus 100 000 rokotettua kohden, kun aiemmin julkaistun narkolepsiaselvityksen mukaan lapsilla se oli 6 tapausta 100 000 rokotettua kohden (2). Pandemrix-rokotuksen jälkeen ilmennyt lisääntynyt riski sairastua narkolepsiaan oli palautunut rokotuksia edeltävälle tasolle kahdeksan kuukauden kuluttua rokotuksesta.

Rokottamiseen liittynyttä riskiä selvitettiin takautuvassa kohorttitutkimusasetelmassa keräämällä sairaaloiden potilasrekistereistä tieto kaikista vuosina 2009-11 narkolepsiaan sairastuneista ja yhdistämällä sairastumistiedot perusterveydenhuollosta saatuihin pandemiarokotustietoihin. Lisäksi narkolepsiatapausten oikeellisuus ja oireiden alkamisaika varmistettiin potilasasiakirjoista sekä rokotustietojen kattavuus selvitettiin erillisellä validaatiotutkimuksella.

Toisin kuin lasten ja nuorten tapauksessa, rokotteen jälkeen oireita saaneet aikuiset hakeutuivat hoitoon pääosin vasta elokuun 2010 eli narkolepsiaan liittyneen mediahuomion jälkeen. Taudin liittäminen rokotuksiin on saattanut aiheuttaa sen, että rokotetut tapaukset ovat tulleet diagnosoiduksi rokottamattomia nopeammin. Tähän mm. viittaa se, että rokottamattomien ilmaantuvuus pandemian jälkeen on ollut alhaisempi kuin ennen pandemiaa. Tämän nk. diagnostisen harhan tutkimiseksi suoritettiin herkkyysanalyysi, jonka perusteella rokottamiseen liittynyt riski oli alhaisempi, mutta edelleen korkeampi kuin rokottamattomilla.

On tärkeää jatkaa edelleen narkolepsian ilmaantuvuuden seuranta jotta voidaan mm. varmistua siitä, ettei diagnostinen harha ole vääristänyt nyt raportoituja tuloksia. Lisäksi tulevien vuosien seurantatietojen avulla voidaan määrittää tarkemmin sitä, mille aikavälille rokotuksen jälkeen kohonnut riski on liitettävissä. Epidemiologisten tutkimusten lisäksi THL jatkaa Pandemrix-rokotuksen vaikutusmekanismien selvittämistä narkolepsian lisääntymisessä.

Lähteet

- (1) Läkemedelsverket. Narcolepsy – Case inventory study in Sweden 2009-2010 1(20) MPA June 30, 2011 Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009–2010.
- (2) Kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportti 31.8.2011. THL julkaisu 44/2011.
- (3) Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.
- (4) Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Strosaeter J. Narcolepsy in Norwegian children and adolescents after Pandemrix vaccination. First Nordic Narcolepsy Meeting, helmikuu 2013, Helsinki.
- (5) National Narcolepsy Study Steering Committee. Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010. Health Service Executive, Ireland. April 19, 2012.
- (6) NarcoFlu VAESCO-France. Influenza Vaccination, Influenza and Narcolepsy : French contribution to the European Case Control Study. 2012.
- (7) Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, Verity C. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013 Feb 26;346:f794.
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination – a multi-country European epidemiological investigation. 2012.
- (9) Läkemedelsverket. Registry study confirms increased risk of narcolepsy after vaccination with Pandemrix in children and adolescents and shows an increased risk in young adults. 2013.
- (10) Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraïta Adrados R, Vicario JL, Overeem S, Arnulf I, Theodorou I, Jennum P, Knudsen S, Bassetti C, Mathis J, Lecendreux M, Mayer G, Geisler P, Benetó A, Petit B, Pfister C, Bürki JV, Didelot G, Billiard M, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Vollenweider P, Waeber G, Waterworth DM, Mooser V, Heinzer R, Beckmann JS, Bergmann S, Tafti M. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*. 2010 Sep;42(9):786-9.
- (11) Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 2009 Jun;41(6):708-11.
- (12) Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011 Sep;70(3):410-7.
- (13) Melén K, Partinen M, Tynell J, Sillanpää M, Himanen S-L, Saarenpää-Heikkilä O, Hublin C, Olsen P, Ilonen J, Nohynek H, Syrjänen R, Kilpi T, Vuorela A, Kirjavainen T, Vaarala O, Julkunen I. No Serological Evidence of Influenza A H1N1pdm09 Virus Infection as a Contributing Factor for Childhood Narcolepsy After Pandemrix Vaccination Campaign in Finland. *Käsikirjoitus*.
- (14) American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2, International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual.2005.
- (15) Hublin C. Narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian uudistunut diagnostiikka ja lääkehoito. *Duodecim* 2008; 124: 759-67.
- (16) Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, Guilleminault C. The prevalence of narcolepsy: an epidemiologic study in the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 1994; 35: 709-16.
- (17) Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Julkunen I, Linna M, ym.. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy observed after the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland *Plos ONE*. 2012;7 (3): e33723.
- (18) Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25: 197-202.
- (19) Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y ym. EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035-48.
- (20) Andlauer O, Moore Ht, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2012;35:1247-55.
- (21) Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, et al. Narcolepsy as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*. 2013;31:994-1007.
- (22) Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: A systematic review. *Scand J Public Health* 2012 40: 505
- (23) Rubin D.B. Multiple imputation after 18+ years. *Journal of the American Statistical Association* 1996, 91, 473-489.