



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Jukka Jokinen
Hanna Nohynek
Outi Vaarala
Terhi Kilpi

Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys

Vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneisiin rekisteri-
tietoihin perustuva seurantaraportti

TYÖPAPERI

Työpaperi 23/2014

Jukka Jokinen, Hanna Nohynek, Outi Vaarala, Terhi Kilpi

Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys

**Vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneisiin rekisteritietoihin perustuva
seurantaraportti**



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

Taitto: Raili Silius

ISBN 978-952-302-255-3 (verkkojulkaisu)
ISSN 2323-363X (verkkojulkaisu)
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-255-3>

Helsinki, 2014

Selvityksen taustaa

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) pääjohtajan syyskuussa 2010 asettama narkolepsian ja Pandemrix-rokottamisen (sikainfluenssa) välistä yhteyttä selvittävä työryhmä on aiemmin osoittanut, että talvella 2009–2010 annettu Pandemrix-rokotus myötävaikutti Suomessa 4–19-vuotiailla havaittuun narkolepsiatapausten määrän kasvuun (1). Samoin on osoitettu, että Pandemrix-rokotteen saaneilla alle 65-vuotiailla aikuisilla oli samanikäisiin rokottamattomiin verrattuna kohonnut riski sairastua narkolepsiaan rokotusta seuraneiden kuukausien aikana (2).

THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osasto on jatkanut edelleen narkolepsian ja sikainfluenssarokotusten välisen yhteyden tutkimista. Narkolepsiaan sairastuneiden tietoja on kerätty paikallisista ja valtakunnallisista rekistereistä sekä potilasarkistoista. THL:n ulkopuoliset unitutkijat ovat potilastietojen avulla arvioineet diagnoosien oikeellisuuden kansainvälisiä kriteerejä käyttäen. Rokottamista koskevat tiedot perustuvat THL:n jo aiemmin julkisen perusterveydenhuollon toimipisteistä keräämiin tietoihin sekä rokotusten oikeellisuutta selvittäneiden validointitutkimusten tuloksiin. Tässä raportissa julkaistaan vuoden 2012 loppuun mennessä hoitoilmoitusrekisteriin merkittyjä uusia ja asiantuntijoiden edelleen varmistamia narkolepsiatapauksia koskevia tuloksia. Tiedon lähteet ja tiedon varmistusprosessi ovat samat kuin aiemmin raportoiduissa rekisteritutkimuksissa (1,2).

Tämän tutkimuksen toteuttamisessa ovat olleet mukana raportin kirjoittajien lisäksi THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osaston henkilöstö sekä THL:n ulkopuolinen arviointiryhmä, jonka tehtävänä oli tarkastaa narkolepsiadiagnoosien oikeellisuus. Arviointiryhmään kuuluvat dosentti Christer Hublin Työterveyslaitokselta, dosentti Markku Partinen Helsingin uniklinikalta, dosentti Turkka Kirjavainen Helsingin yliopistollisen keskussairaalan Naisten- ja lastentautien tulosyksiköstä, dosentti Sari-Leena Himanen Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Kuvantamiskeskusliikelaitoksen Kliinisen neurofysiologian yksiköstä, LT Outi Saarenpää-Heikkilä Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä ja LT Päivi Olsén Oulun yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä.

Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsiaan sairastumisen riskin välisen yhteyden selvittämiseksi tehdyt tutkimukset

Raportissa, joka käsittelee aikuisten riskiä sairastua narkolepsiaan Pandemrix-rokottamisen jälkeen, esitetään kattava yhteenveto kevääseen 2013 mennessä Suomessa ja muissa maissa tehtyjen epidemiologisten tutkimusten tuloksista (2). Kesän 2013 jälkeen uusia vertaisarvioituja tieteellisiä raportteja Pandemrixin ja narkolepsian välisestä yhteydestä on julkaistu Ranskasta (3), Norjasta (4), Ruotsista (5) ja Irlannista (6). Näiden lisäksi on julkaistu useita yhteydestä kertovia yleiskatsausartikkeleja sekä yhteyden taustalla olevia biologisia mekanismeja käsitteleviä artikkeleita (7–12). Aiemmin sekä tieteellinen yhteisö että kansanterveydestä vastaavat viranomaiset muissa kuin pohjoismaissa suhtautuivat havaintoon Pandemrixin ja narkolepsian välisestä yhteydestä hyvinkin kriittisesti ja jopa epäilevästi. Nyt tilanne on oleellisesti muuttunut. Kun syy-yhteyden merkittävyyttä osoittavia epidemiologisia raportteja on vertaisarvioinnin jälkeen julkaistu useasta maasta, myös kansainvälinen tiedeyhteisö on hyväksynyt ilmiön olemassaolon.

Narkolepsian ilmaantuvuus hoitoilmoitusrekisterin tietojen mukaan

Taulukossa 1 esitetään THL:n ylläpitämän kansallisen Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisterin (Hilmo) tietoihin perustuvat narkolepsiadiagnoosit iän ja diagnoosivuoden mukaan jaoteltuna. Mukana ovat uudet tapaukset, joille on asetettu päädiagnoosiksi kansainvälisen ICD-10 luokituksen mukaisesti narkolepsiadiagnoosi (G47.4). Sairaaloissa annetut diagnoositiedot päivittyvät hoitoilmoitusrekisteriin kerran vuodessa siten, että edellisen vuoden diagnoositiedot ovat saatavissa seuraavan vuoden syksyllä.

Taulukko 1. Narkolepsiadiagnoosit ikä- ja kalenterivuositain

Ikäryhmä*	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
0–4	0	0	0	0	0	1	0
5–9	0	0	0	0	20	10	6
10–14	2	1	4	4	33	27	15
15–19	3	4	9	5	16	27	28
20–24	3	9	4	14	2	19	6
25–29	2	8	3	7	6	7	5
30–34	5	5	4	7	2	6	3
35–39	1	3	4	5	3	3	4
40–44	6	3	3	3	4	5	4
45–49	2	4	3	3	4	2	6
50–54	2	4	3	3	2	4	2
55–59	3	5	4	2	4	3	4
60–64	3	2	6	1	5	3	0
65–69	3	2	2	3	5	3	0
70–74	0	0	1	0	2	1	3
75–79	1	1	1	2	1	1	2
80–	2	0	0	2	0	0	1
Yhteensä	38	51	51	61	109	122	89

*Ikä diagnoosipäivänä

Lähde: THL hoitoilmoitusrekisteri (ICD-10 koodi G47.4)

Narkolepsiadiagnoosien varmistus

Kaikista vuosina 2009–2012 hoitoilmoitusrekisterin perusteella ensimmäistä kertaa narkolepsiadiagnoosin saaneista tapauksista pyydettiin sairaaloiden arkistoista potilasasiakirjat. Kaksi narkolepsiaan ja unihäiriöihin erikoistunutta asiantuntijaa arvioi toisistaan riippumatta diagnoosien oikeellisuuden. Samalla asiantuntijat selvittivät potilasasiakirjoista, oliko kyseessä henkilön ensimmäistä kertaa saama diagnoosi sekä milloin taudin oireet olivat alkaneet potilaan itse tai hänen vanhempiensa kertomana (esitiedot). Niissä tapauksissa, joissa arvioijien mielipiteet olivat eriäviä, kolmen unihäiriöihin erikoistuneen asiantuntijan raati teki lopullisen arvion diagnoosin oikeellisuudesta.

Oireiden alkamisajankohdan määrittely ja validointi

Oireiden alkamisajankohdan lisäksi potilaiden sairaskertomusmerkinnöistä selvitettiin milloin potilas oli saanut ensi kertaa lähetteen erikoislääkärille narkolepsiaoireiden vuoksi sekä missä terveydenhuollon toimipaikassa potilas oli ensi kertaa käynyt poikkeuksellisen päiväväsyyksensä vuoksi. Jälkimmäisistä toimipaikoista pyydettiin vielä potilastiedot, jotta saatiin määriteltyä ensimmäinen poikkeuksellisen päiväväsyyksensä vuoksi otettu, dokumentoitu kontakti terveydenhuoltoon.

Narkolepsian oireet voivat kehittyä hitaasti ja oirekuva voi vaihdella ajan myötä. Siksi potilaan voi olla vaikeaa muistaa tarkkaan, milloin taudin oireet ovat ensimmäisen kerran ilmenneet. Tämä tarkoittaa sitä, että potilasasiakirjoihin kirjatusta esitiedoista ei useinkaan voida määrittää oireiden alkamisen tarkkaa päivämäärää. Potilasasiakirjoihin perehtyneitä asiantuntijoita pyydettiin siksi arvioimaan oireiden alkamisaikaan liittyvä epävarmuus päivissä: esimerkiksi 30 päivää tarkoittaa, että oireiden alkupäivämäärä voitiin määrittää kuukauden tarkkuudella. Taulukossa 2 esitetään yhteenveto asiantuntijoiden tekemistä oireiden alkamisajankohdan määrittämiseen liittyneistä epävarmuusarvioista. Aikuispotilaat on jätetty tämän tarkastelun ulko-

Taulukko 2. Arvioituun oireiden alkamisajankohtaan liittyvä epävarmuus diagnosivuosittain lapsilla ja nuorilla* (päiviä).

Diagnosivuosi (varmistettujen tapausten lukumäärä)	Minimi	Alakvartiili	Mediaani	Yläkvartiili	Maksimi
2010 (N = 64)	0	14	30	60	1460
2011 (N = 52)	0	27.5	30	67.5	730
2012 (N = 40)	20	60	90	120	2048

*Mukana tarkastelussa 1991–2005 syntyneet

puolelle, sillä heillä viive oireiden alun ja diagnosin välillä voi olla vuosia (2), minkä vuoksi oireiden alkua ja siihen liittyvää epävarmuutta voi olla joissain tapauksissa lähes mahdotonta määrittää.

Taulukon 2 yhteenvedo oireiden alkamisajankohdan epävarmuudesta osoittaa, että vuonna 2012 diagnosoitujen oireiden alkamisaika on ollut haastavampi määrittää kuin aiempina vuosina. Keskimääräinen epävarmuus oireiden alkamispäivän arvioissa vuonna 2012 diagnosoiduilla on 90 päivää, kun aiemmin vuosina 2010 ja 2011 diagnosoiduilla se on 30 päivää. Huomattava epävarmuus oireiden alun määrittämisessä monimutkaistaa narkolepsiariskin ja rokottamisajan välisen yhteyden selvittämistä. Tämän vuoksi aikaikkunatarkastelussa keskityttiin terveydenhuollon ensikontaktipäivään eikä potilaan ilmoittamaan oireiden alkamispäivään. Vaikka potilaan oireet lähes poikkeuksetta olivat alkaneet ennen tätä päivämäärää, ensikontaktipäivän katsottiin antavan vertailukelpoisempaa tietoa eri diagnosivuosien välillä. Terveydenhuollon ensikontaktipäivää käytettiin ensisijaisena narkolepsian alkamispäivänä myös narkolepsiatyöryhmän loppuraportin analyysissä (1).

Analyyssisuunnitelma ja -menetelmät

Jotta narkolepsian ilmaantuvuutta voitiin arvioida suhteessa Pandemrix-rokottamiseen, rokotettujen seuranta-aika määriteltiin alkamaan rokottamishetkestä. Narkolepsian katsottiin ilmaantuneen rokottamisen jälkeen, jos terveydenhuollon ensikontaktipäivä oli myöhäisempi kuin rokotuspäivä. Seuranta-aika määriteltiin päätymään joulukuun lopussa 2012, johon saakka THL:llä oli käytettävissään asiantuntijaraadin varmistamat valtakunnalliset diagnosiotiedot. Yli 90 % Suomessa annetuista Pandemrix-rokotteista annettiin marraskuun 2009 ja helmikuun 2010 välisenä aikana, joten rokotettujen seuranta-aika oli keskimäärin kolme vuotta.

Rokottamattomiksi katsottiin ne narkolepsiaan sairastuneet, jotka olivat olleet ensimmäistä kertaa yhteydessä terveydenhuoltoon poikkeuksellisen väsymyksen vuoksi vuosina 2010–2012 joko ennen kuin heidät oli rokotettu tai ilman että heitä koskaan rokotettiin. Rokottamattomien seuranta-ajaksi määriteltiin vuodet 2010–2012 siten, että myös aika ennen rokottamista laskettiin mukaan seuranta-aikaan. Täten rokottamattomien ja rokotettujen seuranta-ajat osuivat pääosin samaan kalenteriaikaan. Narkolepsian ilmaantuvuutta ajan funktiona rokottamisesta tarkasteltiin koko väestössä. Ilmaantuvuutta rokotettujen ja rokottamattomien välillä vertailtiin kahdessa ikäryhmässä samalla tapaa kuin aiemmissa raporteissa (1,2), sillä aikuisten rokotustiedoissa oli havaittu jonkin verran puutteita (2). Ennen aikuisten ilmaantuvuuden arviointia seuranta-aikoihin tehtiin korjaus aikuisten rokotustietojen validointitutkimuksen tulosten mukaisesti (2).

Rokotettujen ja rokottamattomien eroa ja sen merkittävyyttä narkolepsian ilmaantuvuudessa vertailtiin Poisson-regressiomallilla.

Tulokset

Tutkimuksessa seurattiin yhteensä 4,643,910 vuosina 1936–2005 syntynyttä suomalaista. THL:n rokotusrekisterin mukaan heistä 2,357,272 (51 %) rokotettiin Pandemrix-rokotteella. Tätä nuoremmissa tai vanhemmissa syntymäkohorteissa ei havaittu seuranta-aikana yhtään narkolepsiatapausta. Vuosina 1991–2005 syntyneissä lapsissa ja nuorissa todettiin 146 varmistettua narkolepsiatapausta. Vuosina 1970–1990 syntyneissä nuorissa aikuisissa varmistettuja tapauksia oli 31 ja vuosina 1945–1969 syntyneissä määrä oli 9. Lisäksi tätä vanhemmissa (1936–1945 syntyneet) havaittiin seuranta-aikana yksi uusi varmistettu narkolepsiatapaus. Tämä potilas ei ollut saanut Pandemrix-rokotetta. Tulokset ovat yhdenmukaisia aiemmin raportoitujen tulosten kanssa, joiden mukaan narkolepsian ilmaantuminen on selvästi yleisintä 5–20-vuotiailla ja taudin puhkeaminen yli 50 vuoden iässä on hyvin harvinaista (2).

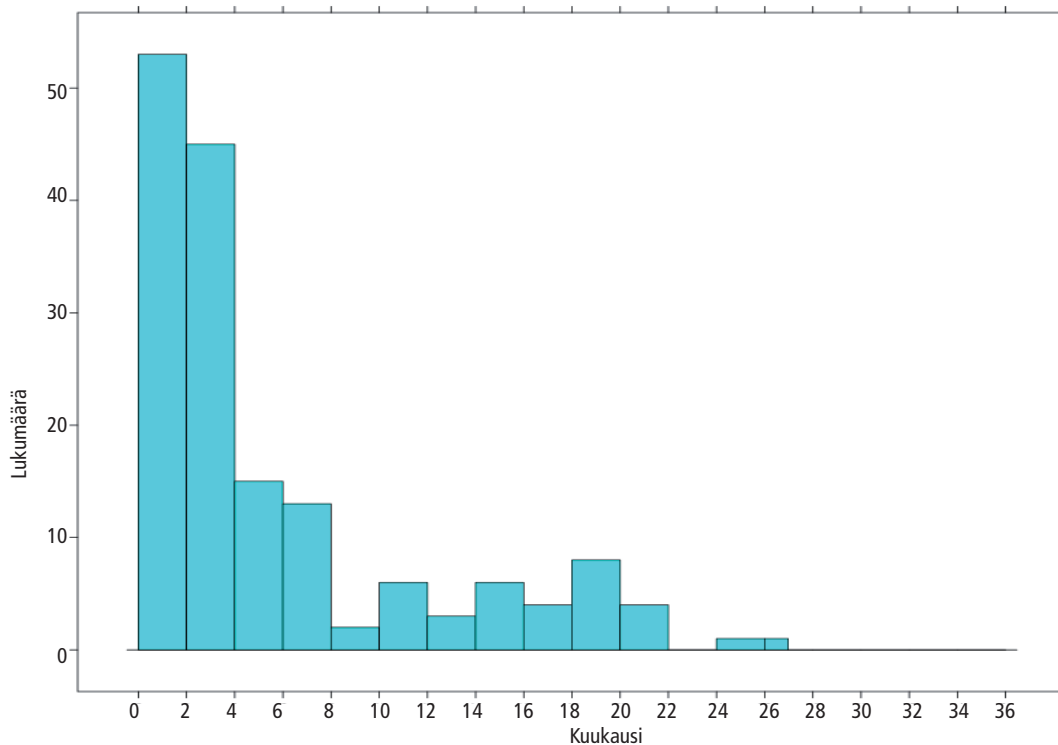
Kuviossa 1 esitetään Pandemrix-rokotuksen saaneiden, seuranta-aikana havaittujen narkolepsiatapausten oireiden alkamisajankohdan jakauma kuukausina rokottamisesta.

Valtaosalla tapauksista oireet alkoivat neljän kuukauden kuluessa rokottamisesta. Mutta kuten yllä on todettu, oireiden alkamiskohdan arvioon liittyy huomattava määrä epävarmuutta.

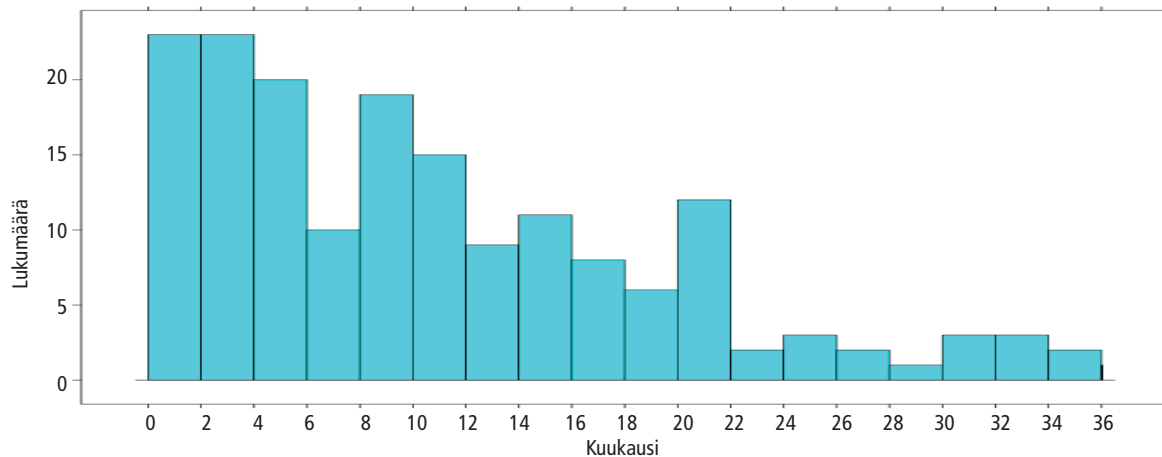
Kuviossa 2 on esitetty sama narkolepsiatapausten jakauma aikana rokottamisesta terveydenhuollon ensikontaktiin poikkeuksellisen väsymyksen vuoksi.

Valtaosa vuoden 2012 loppuun mennessä diagnosoiduista ja asiantuntijaraadin varmistamista narkolepsiapotilaista hakeutui hoitoon poikkeuksellisen väsymyksen vuoksi ensimmäisen vuoden aikana rokottamisesta. Toisena vuonna rokottamisen jälkeen narkolepsian vuoksi hoitoon hakeutuneita oli myös jonkin verran enemmän kuin kolmantena vuonna rokottamisesta.

Jotta narkolepsiariskin muutoksia voitiin tarkastella ajassa, verrattiin narkolepsian vuotuista ilmaantuvuutta rokotettujen ja rokottamattomien välillä vastaavana kalenteriaikana. Terveydenhuollon ensikontaktipäivää käytettiin määrittämään aikaa rokottamisesta sairastumiseen (kuvio 2). Taulukossa 3 on esitetty narkolepsiatapausten määrät ja ilmaantuvuus vuosina rokottamisesta. Koska rokotuskattavuus vaihteli iän mukaan ja koska aikuisten rokotustiedoissa on havaittu jonkin verran puutteita, ilmaantuvuudet on laskettu erikseen aiemmissa tutkimuksissa määritellyille ikäryhmille (1,2). Viimeisellä rivillä on myös rokottamattomien nar-



Kuvio 1. Rokotettujen narkolepsiatapausten määrä: aika rokotuksesta oireiden alkun



Kuvio 2. Rokotettujen narkolepsiatapausten määrä: aika rokotuksesta terveydenhuollon ensikontaktiin

kolepsia ilmaantuvuus vuosina 2010–2012. Taulukossa 4 esitetään narkolepsian riski eri seurantajaksoina verrattuna rokottamattomiin.

Taulukossa 3 raportoiduista 187 narkolepsiatapauksesta kuusi oli saanut THL:n rokotusrekisterin mukaan kausi-influenssarokotuksen tutkimuksen seuranta-aikana. Kaikki kuusi oli myös rokotettu Pandemrix-rokotteella. Kolmessa tapauksessa kausi-influenssarokotus oli annettu samassa yhteydessä kuin Pandemrix-rokote ja kahdessa tapauksessa narkolepsiaoireet olivat ilmenneet ennen kausi-influenssarokotusta.

Taulukko 3. Narkolepsian ilmaantuvuus eri seurantajaksoina terveydenhuollon ensikontaktin perusteella

Seurantajakso	1991–2005 syntyneet			1936–1990 syntyneet		
	Tapaukset	Seuranta- vuodet	Ilmaantu- vuus/100 000 henkilövuotta	Tapaukset	Seuranta- vuodet*	Ilmaantu- vuus/100 000 henkilövuotta
Ensimmäinen vuosi rokottamisesta	93	687 092	13.5	17	1 840 674	0.92
Toinen vuosi rokottamisesta	33	687 092	4.80	15	1 840 674	0.81
Vähintään kaksi vuotta rokottamisesta	13	751 092	1.73	2	1 824 611	0.11
Rokottamattomat 2010–2012	7	692 230	1.01	7	5 802 260	0.12

* Seurantavuodet korjattu rokotustietojen validointitutkimuksen perusteella.

Taulukko 4. Narkolepsian riski eri seurantajaksoina verrattuna rokottamattomiin terveydenhuollon ensikontaktin perusteella

Seurantajakso	1991–2005 syntyneet		1936–1990 syntyneet	
	Riskisuhde	95 % luottamus- väli	Riskisuhde	95 % luottamus- väli
Ensimmäinen vuosi rokottamisesta	13.4	6.7–31.8	7.7	3.3–19.8
Toinen vuosi rokottamisesta	4.7	2.2–11.7	6.8	2.8–17.7
Vähintään kaksi vuotta rokottamisesta	1.7	0.7–4.6	0.9	0.1–3.8

Yhteenveto ja johtopäätökset

Vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneiden rekisteritietojen perusteella narkolepsiaan sairastuminen oli Pandemrix-rokotetuilla yleisempää kuin rokottamattomilla kahden vuoden ajan rokottamisesta. Vuonna 1991 ja sen jälkeen syntyneillä narkolepsiariski oli ensimmäisenä vuonna 13-kertainen ja toisena vuonna viisinkertainen. Ennen vuotta 1991 syntyneillä lisääntynyt riski ensimmäisen kahden vuoden aikana oli noin seitsenkertainen. Kun rokotuksesta oli kulunut vähintään kaksi vuotta, narkolepsiariski ei eronnut merkitsevästi rokottamattomien riskistä kummassakaan ikäryhmässä. Riskiarviota varten rokotettuja seurattiin 7,6 miljoonaa seurantavuotta ja rokottamattomia 6,5 miljoonaa seurantavuotta. Kaikkiaan narkolepsiatapauksia seuranta-aikana havaittiin 187.

Narkolepsiaoireiden alkamisajan määrittely potilasasiakirjojen esitietojen pohjalta osoittautui huomattavan vaikeaksi. Tämän vuoksi riskiarviota varten narkolepsian katsottiin puhjenneen päivänä, jolloin potilas ensi kertaa hakeutui hoitoon poikkeuksellisen päiväväsyyden vuoksi. Vaikka tämä päivä on lähes poikkeuksetta myöhäisempi kuin oireiden alkamisaika, katsottiin sen olevan vertailukelpoisempi tutkimuksen seuranta-aikana. Samaa oireiden alkamispäivän määrittelyä on käytetty myös aiemmissa narkolepsian riskiä arvioineissa raporteissa.

Rekisteritutkimustiedon perusteella kausi-influenssarokotukset eivät ole lisänneet narkolepsiariskiä. Kohonnut narkolepsiariski liittyy vain Pandemrix-rokotukseen, jota käytettiin pandemiatilanteessa ja joka ei ole enää käytössä. THL jatkaa rekisteriseurantaa tulevana vuosina tarkentaakseen nyt julkaistun narkolepsiariskin arviota Pandemrix-rokotuksen jälkeen. Lisäksi THL jatkaa immunologisia tutkimuksia selvittääkseen Pandemrix-rokotteen ja narkolepsian synnyn välisiä tautimekanismeja.

Pandemrix-rokotetta käytettiin talvella 2009–2010 sikainfluenssaepidemian torjuntaan. Noin puolet suomalaisista otti rokotuksen. Rekisteritietojen perusteella tehtyjen arvioiden mukaan rokotusta seuranneen vuoden aikana rokote esti noin 80 000 sikainfluenssatartuntaa sekä noin 50 sikainfluenssasta johtuvaa kuolemantapausta.

Lähdeluettelo

1. Kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportti 31.8.2011. THL julkaisu 44/2011.
2. Jokinen J, Nohynek H, Honkanen J, Vaarala O, Partinen M, Hublin C, Kilpi T. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys aikuisilla - Varmennettuihin rekisteritietoihin perustuva tutkimus. THL Työpäpaperi 17/2013.
3. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A; Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. 2013 Aug;136(Pt 8):2486-96. doi: 10.1093/brain/awt187.
4. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Storsaeter J. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med*. 2013 Sep;14(9):867-71. doi: 10.1016/j.sleep.2013.03.020.
5. Persson I, Granath F, Askling J, Ludvigsson JF, Olsson T, Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med*. 2014 Feb;275(2):172-90. doi: 10.1111/joim.12150. Epub 2013 Nov 10.
6. O Flanagan D, Barret A, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, Lynch B, Sweeney B, Johnson H, McCoy B, Purcell E. Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. *Euro Surveill*. 2014 May 1;19(17). pii: 20789.
7. van der Most R, Van Mechelen M, Destexhe E, Weten-dorff M, Hanon E. Narcolepsy and A(H1N1)pdm09 vaccination: Shaping the research on the observed signal. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Dec 16;10(3). [Epub ahead of print]
8. Barker CI, Snape MD. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *Lancet Infect Dis*. 2014 Mar;14(3):227-38. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70238-X. Epub 2013 Dec 19.
9. Fugger L, Steinman L. A scientific sequel to Stieg Larsson: relationship between Pandemrix - pandemic influenza vaccine - and the subsequent development of narcolepsy. *J Intern Med*. 2014 Feb;275(2):195-7. doi: 10.1111/joim.12158. Epub 2013 Nov 29.
10. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*. 2014 May;50:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.033. Epub 2014 Feb 19.
11. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):600-613. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70075-4.
12. De la Herrán-Arita AK, Kornum BR, Mahlios J, Jiang W, Lin L, Hou T, Macaubas C, Einen M, Plazzi G, Crowe C, Newell EW, Davis MM, Mellins ED, Mignot E. CD4+ T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. *Sci Transl Med*. 2013 Dec 18;5(216):216ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.3007762.