



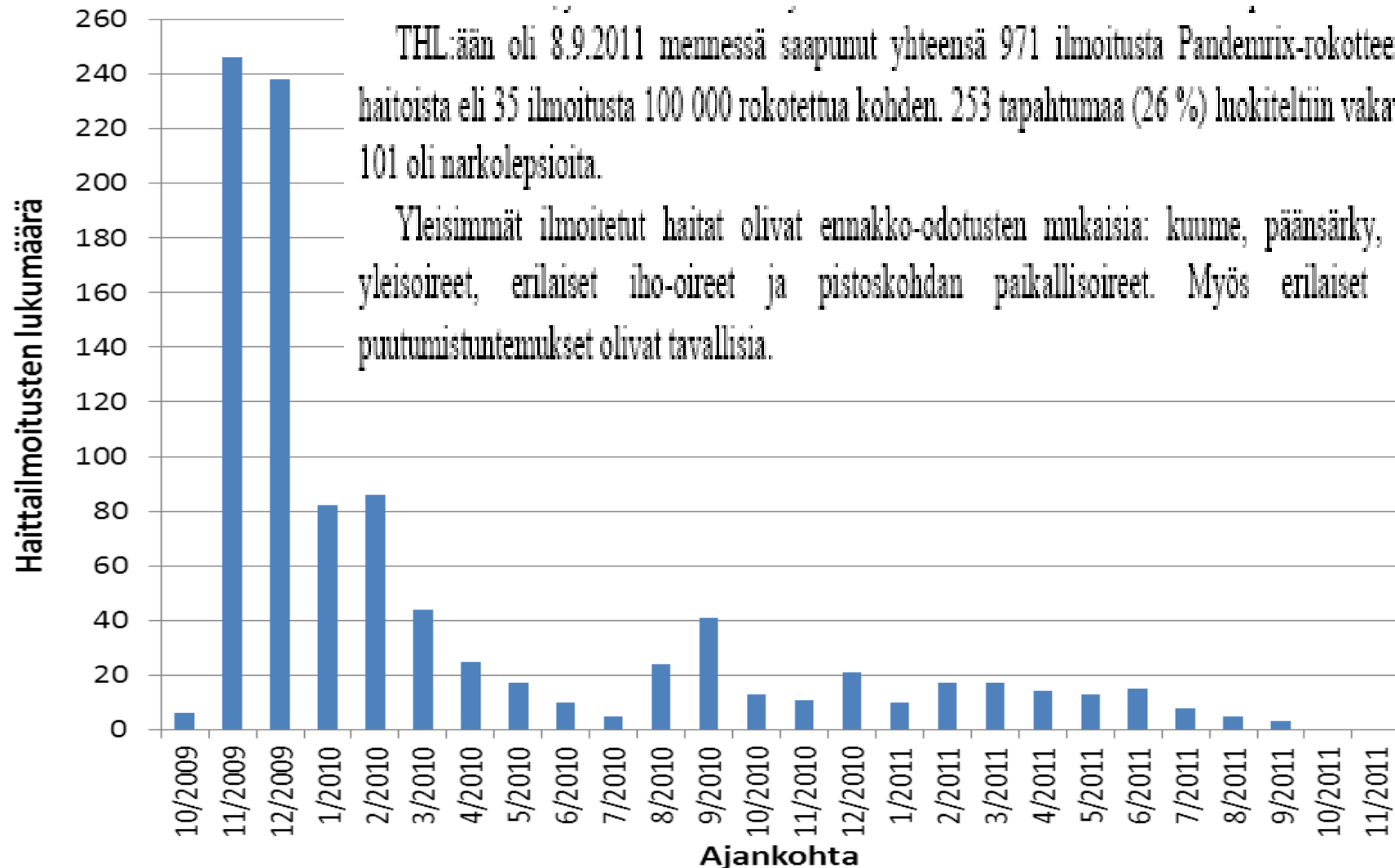
TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

Sikainfluenssarokote ja narkolepsia

Hanna Nohynek

XXIV Valtakunnalliset tartuntatautipäivät, 1.11.2011

THL:lle ilmoitetut Pandemrix rokottamiseen liittyvät haitat 8.9.2011 mennessä



Suomen tilanne 1.11.2011

- THL:n rokotusten haittailmoitusrekisteri saanut yhteensä **105** ilmoitusta narkolepsian puhkeamisesta Pandemrix-rokotuksen jälkeen
- Valtaosa todettu lapsilla ja nuorilla (4-19v; mediaani-ikä 12 v 3 kk)
- Valtaosalla (90%) klassinen narkolepsia/katapleksia taudinkuva
- Oireet alkaneet keskimäärin 2,8 kk kuluttua Pandemrix –rokottamisesta (vaihteluväli 1 vrk – 16 kk)



Narkolepsia-katapleksia

ICSD-2 2005

- A. Poikkeava päiväväsytys lähes päivittäin >3 kk.
- B. Katapleksia (= tunnetilojen laukaisema äkillinen, ohimenevä lihasjänteiden menetys)
- C. Diagnoosi varmistettu polysomnografialla ja univiivetestillä
Vaihtoehtoisesti Li-hypokretiini 1 (oreksiini) -pitoisuus
≤110 pg/mL
- D. Ei muuta oireita paremmin selittävää syytä.



Narkolepsia-oireyhtymän muodot

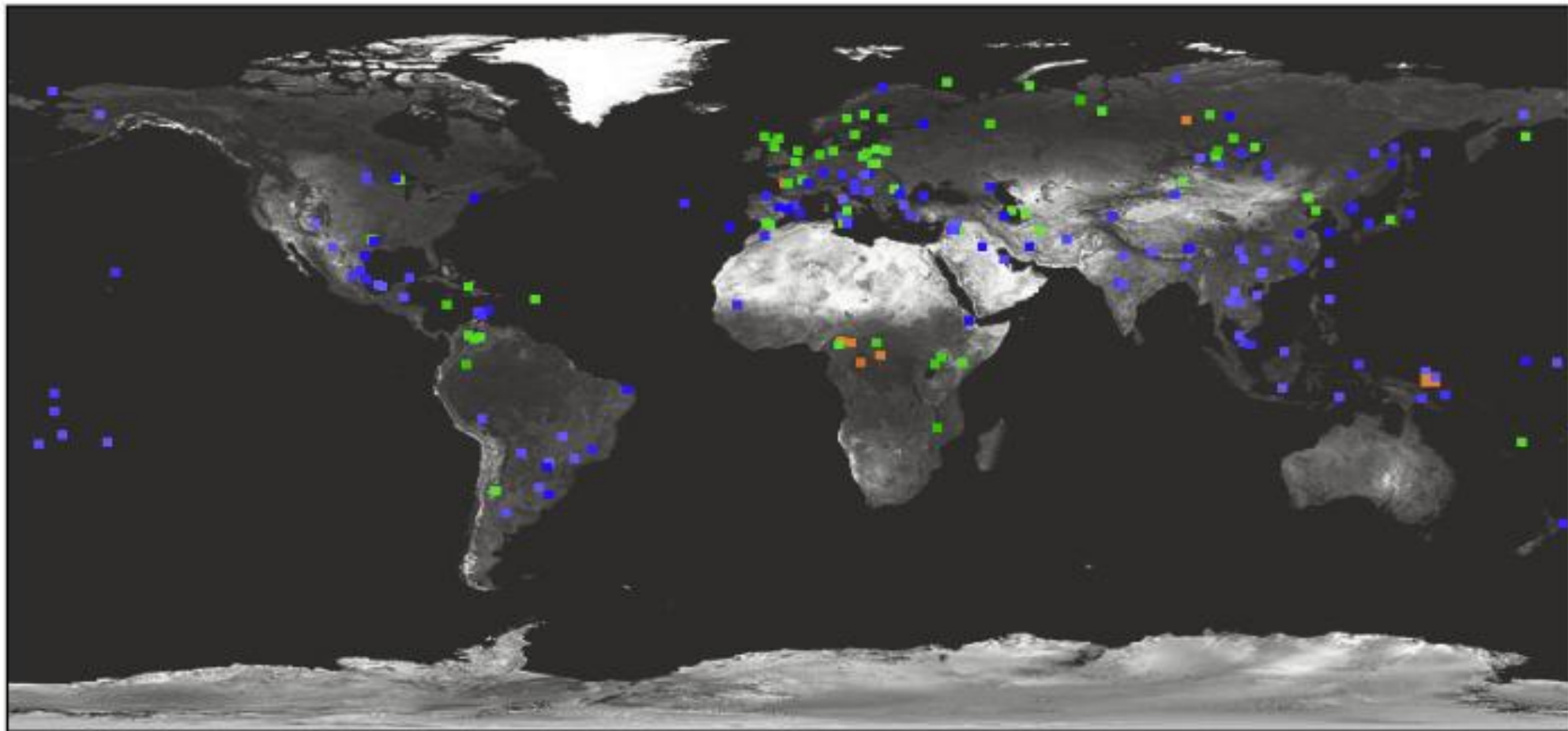
	Yleisyys	HLA DQB1*0602 positiivinen	Li-hypokretiini alhainen
Narkolepsia- katapleksia	>50 % potilaista	> 90 %	> 90 %
Narkolepsia ilman katapleksiaa	10-50 % potilaista	41 %	10-21 %
Symptomaattinen narkolepsia ¹	116 potilasta (katsaus)	17 %	useimmilla
Väestö	-	18-35 %	0

ICSD-2 2005; ¹Nishino ja Kanbayashi 2005; Knudsen ym. 2010; Ritchie ym. 2010



HLA DQB1*06:02 esiintyvyys maailmalla

Allele: DQB1*06:02



Mitä oikein tapahtui Suomessa ?



H5N1 sijasta tulikin H1N1

Minkälainen se on, miten se tulee käyttäytymään ?



AH1N1 maihautui Suomeen 12.5.2009



Useissa EU-maissa käytetyt pandemiarokotteet

Celvapan®, Baxter

- Tapettua kokonaista virusta sisältävä rokote
- Apuaine mm. polysorbaatti 80

Pandemrix®, GlaxoSmithKline

- Pilkottua influenssavirusta sisältävä rokote
- AS03-adjuvantti: skvaleeni, polysorbaatti 80, DL- α - tokoferoli
- Apuaine mm.tiomersaali

Focetria®, Novartis

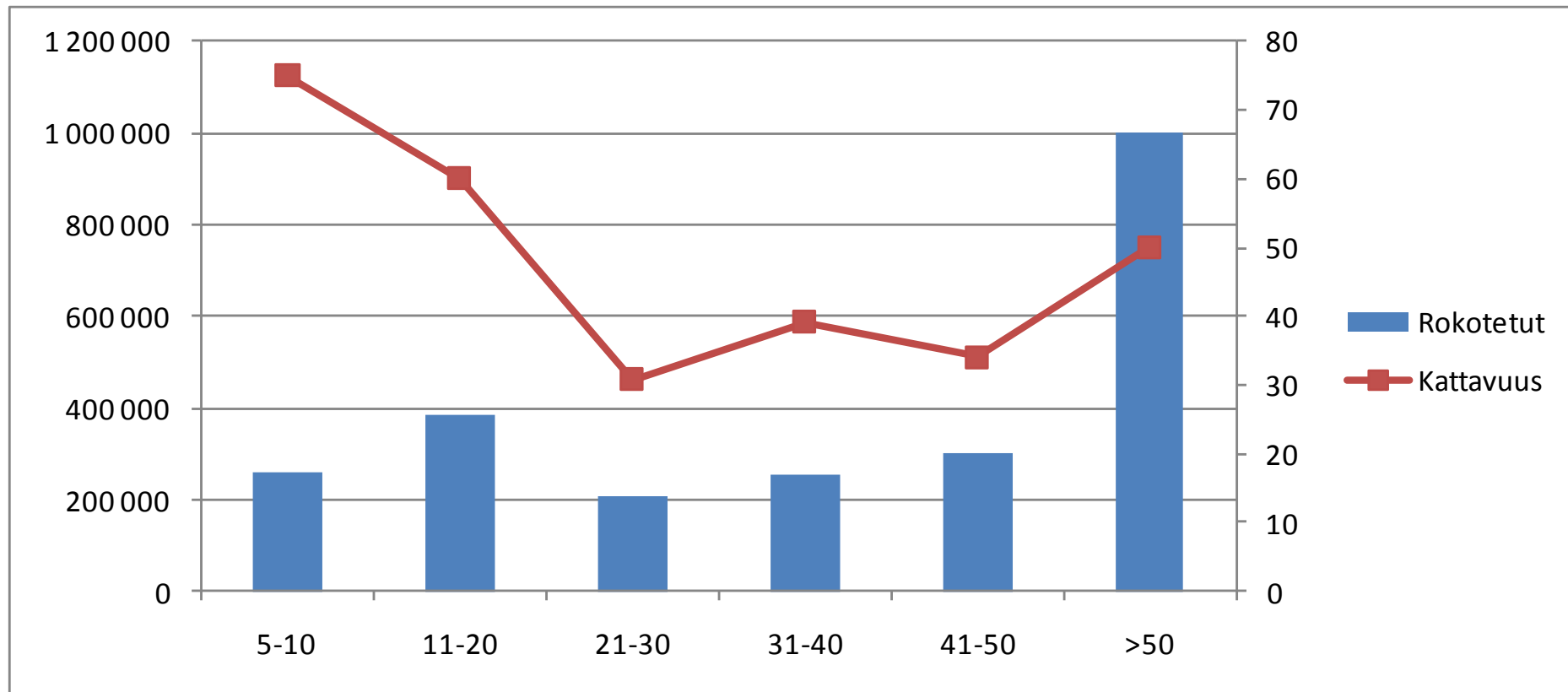
- Influenssaviruksen pinta-antigeenia sisältävä rokote
- MF59-adjuvantti: skvaleeni, polysorbaatti 80, sorbitaanitrioleaatti

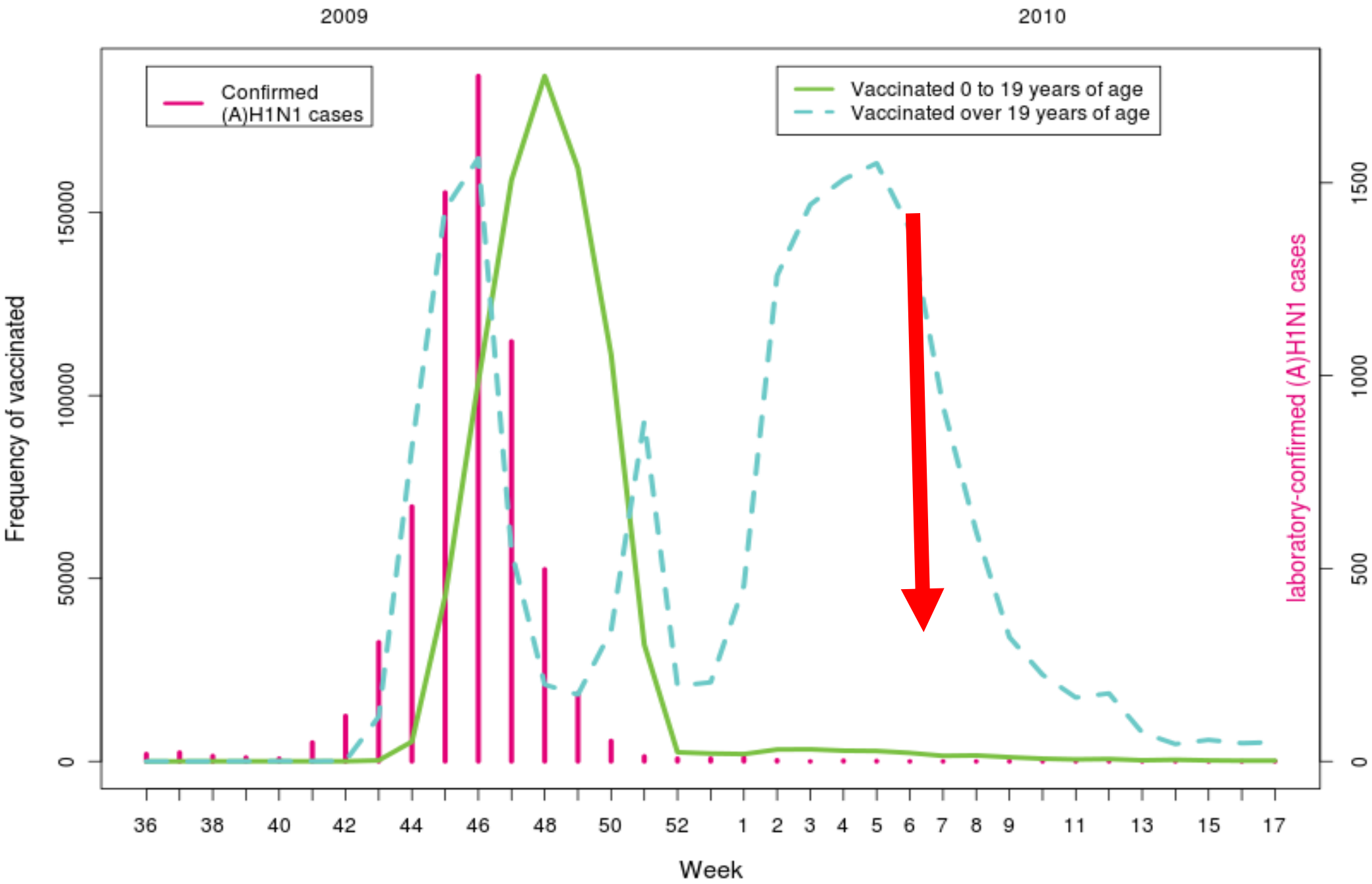


Pandemrix-rokotettujen määrä Suomessa

Rokotettujen määrä

Rokotuskattavuus, %





16.8.2010

Sweden opens inquiry into suspect flu vaccine

(AFP) – 1 day ago

STOCKHOLM — Sweden's Medical Products Agency opened an inquiry Wednesday into vaccinations for swine flu made by British pharmaceutical company GlaxoSmithKline, suspected of provoking narcolepsy.

"The MPA has received six reports from health care professionals regarding narcolepsy as suspected adverse drug reaction following Pandemrix flu vaccination," it said in a statement.

"The agency will, in consultation with external experts, assess the possible relationship between the vaccination and the reported reactions."





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 August 2010
EMA/543435/2010
Press Office

Press release

European Medicines Agency starts review of Pandemrix

Agency is investigating whether there is a link between vaccine and cases of narcolepsy

The European Medicines Agency has launched a review of Pandemrix on the request of the European Commission to investigate whether there is a link between cases of narcolepsy and vaccination with Pandemrix. A limited number of cases was reported, all collected through spontaneous reporting systems, mainly in Sweden and Finland. Pandemrix, an influenza vaccine, has been used since September 2009 for vaccination against H1N1 influenza in at least 30.8 million Europeans.

THL:n pääjohtaja nimitti kansallisen narkolepsiatyöryhmän 10.9.2010



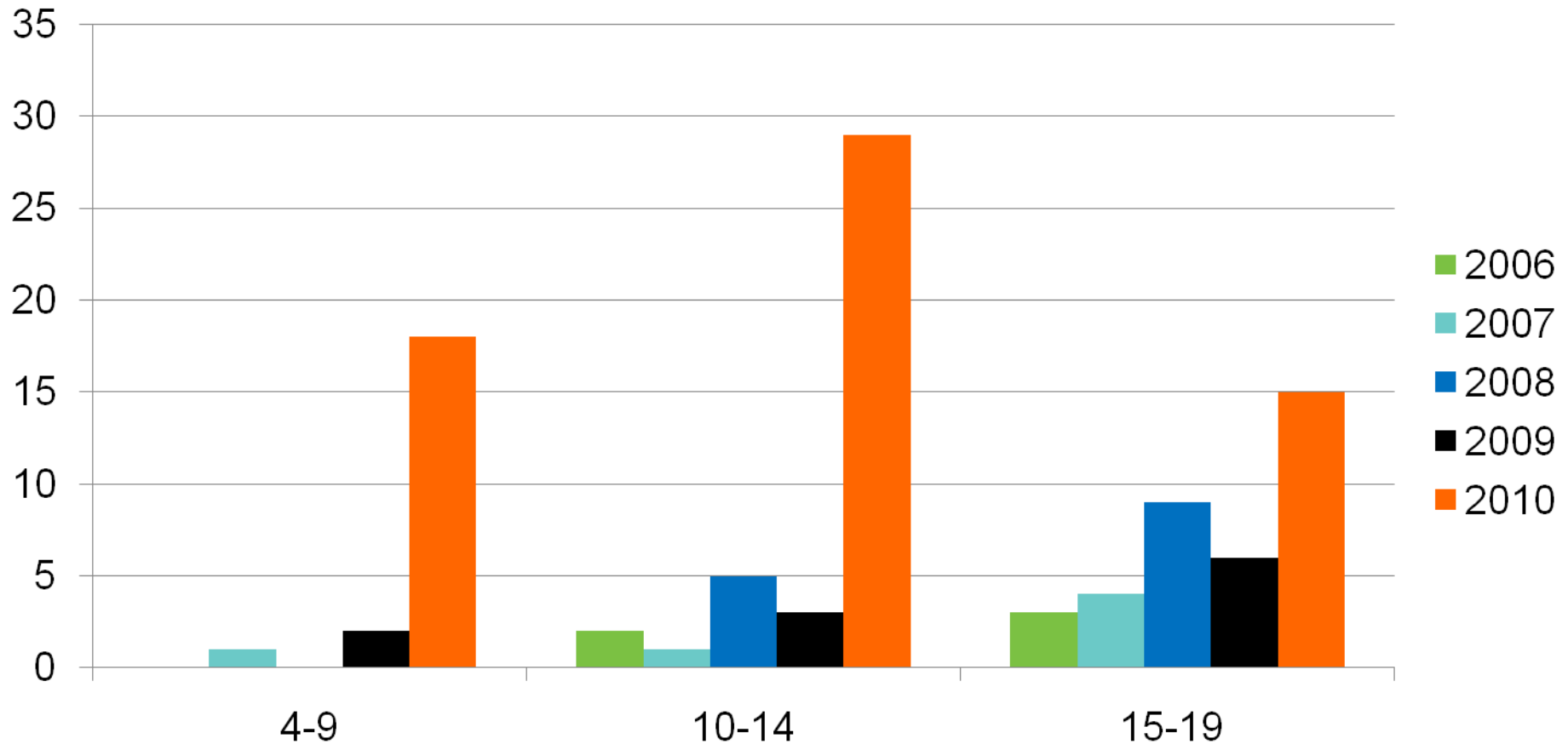
Tutkimusalueet

- Epidemiologia
- Virustutkimukset
- Perimä
- Immuunivaste

Onko narkolepsiatapauksia ilmennyt tavallista enemmän?



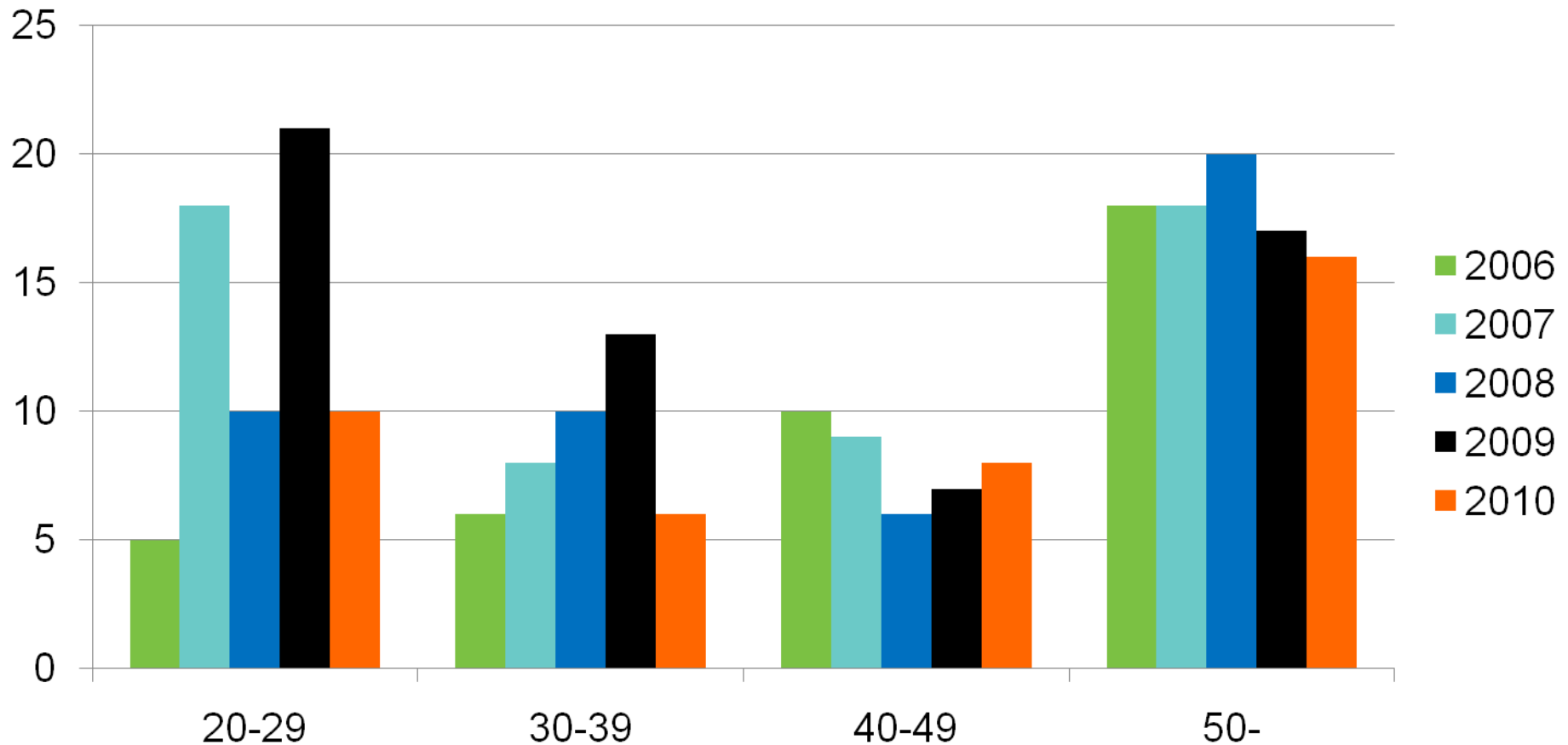
Lasten ja nuorten uudet narkolepsiatapaukset rekisteritiedon perusteella 2006-2010



Ikä



Aikuisten uudet narkolepsiatapaukset rekisteritiedon perusteella 2006-2010



Ikä



Yhteenveto tilanteesta syksyllä 2010

Uusien narkolepsiatapausten odotettu määrä vuodessa 4-19-vuotiailla

- Vuosina 2006-2009 todettu
 - 5-16 tapausta
 - N. 1 tapaus / 100 000 henkilöä
- Vuonna 2010 Pandemrix-rokotteen saaneilla todettu
 - 54 tapausta
 - 8,1 tapausta / 100 000 rokotettua

Onko narkolepsia yleisempää rokotetuilla kuin rokottamattomilla?



Passiivisen haittaseurantajärjestelmän perusongelma

	Haittatapaus	Terve
Rokotettu	a	b
Rokottamaton	c	d

Tahtotila = rekisteripohjaisen tautitiedon hyödyntävään haittaseurantaan siirtyminen



Kuinka Suomen retrospektiivinen kohorttitutkimus tehtiin?

- Tarkastelussa huomioitiin kaikki 1.1.1991 tai sen jälkeen syntyneet Suomessa kirjoilla olevat henkilöt
- Pääanalyysissä tarkasteluaika 1.1.2009-16.8.2010
- Tarkasteltiin kahta tapahtumaa
 - Pandemrix-rokotus
 - Sairastuminen narkolepsiaan
- Kaikkien suomalaisten rokotustiedot kerättiin perusterveydenhuollon tietojärjestelmistä

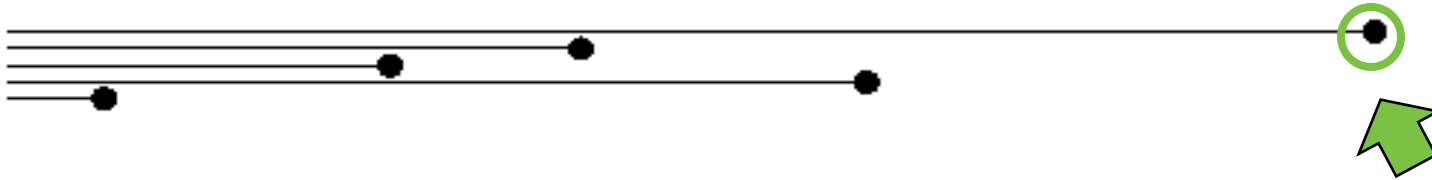


Kuinka tutkimus tehtiin?

- THL pyysi erikoissairaanhoidon rekistereihin vuosina 2009-10 merkittyjen uusien narkolepsiatapausten tiedot (ICD-koodi G47.4)
- Kaksi narkolepsia-asiantuntijaa arvioi toisistaan riippumatta diagnoosien paikkansapitävyyden kansainvälisiin kriteereihin perustuen
- Jos kahden asiantuntijan luokitukset poikkesivat toisistaan, kolmen muun asiantuntijan raati teki päätöksen lopullisesta arviosta
- Taudin alkamisajankohdan määrittäminen 4 eri tavalla. Pääanalyysi perusterveydenhuollon merkintöjen pohjalta, i.e. ensimmäinen th-kontakti EDSn vuoksi



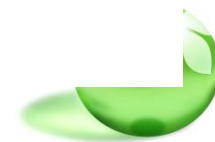
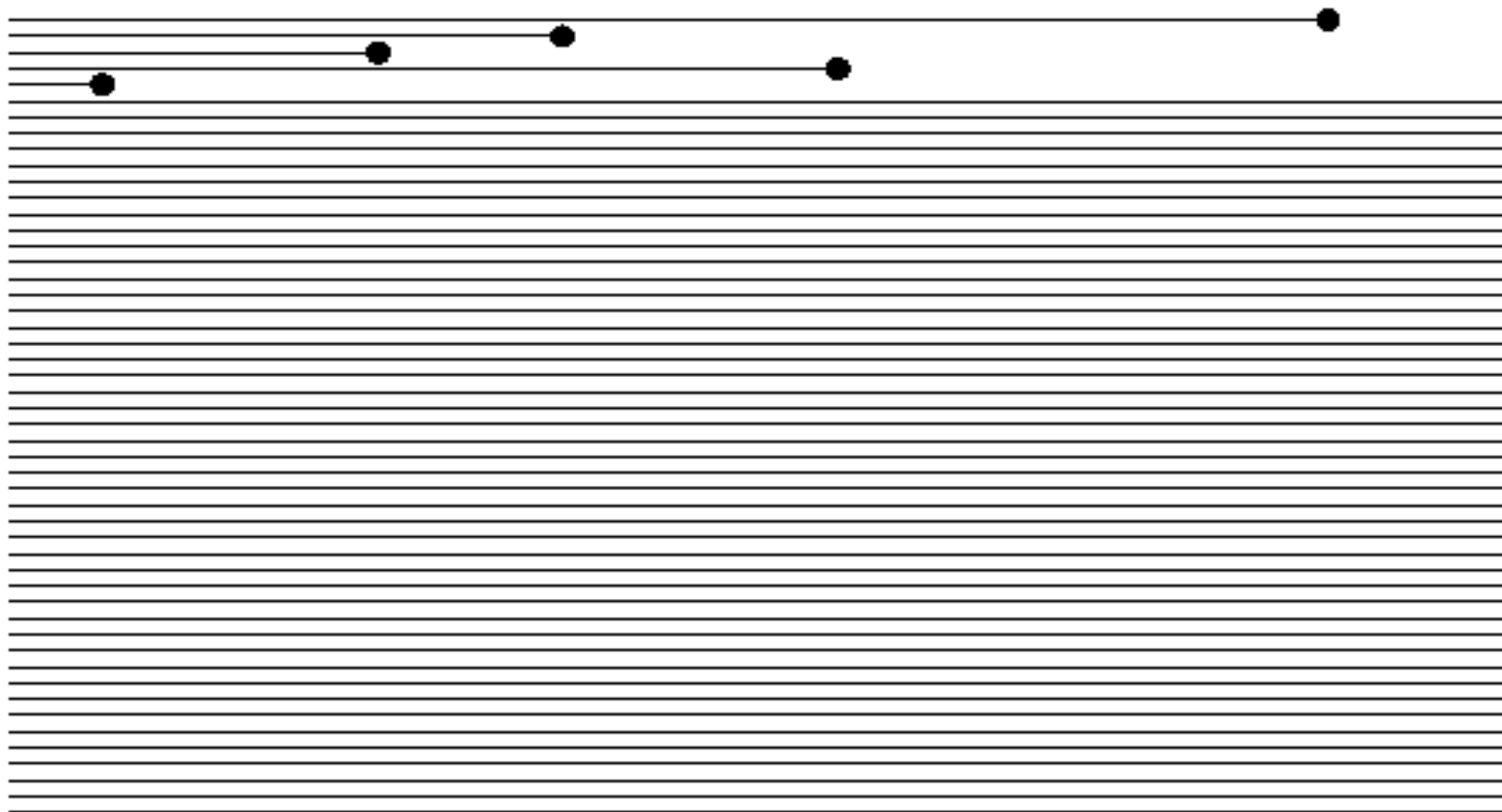
Kohorttitutkimus



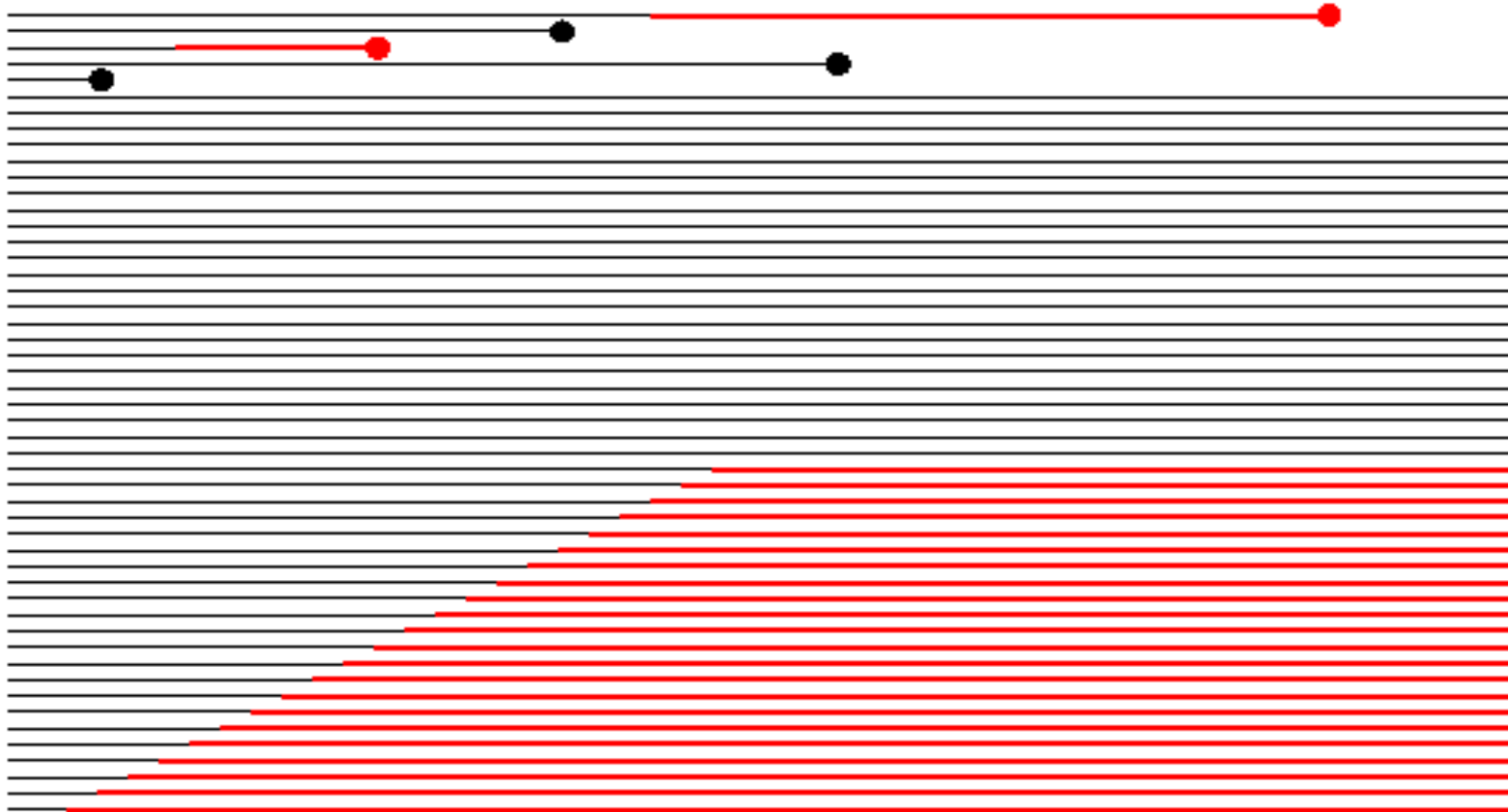
Hakeutuu hoitoon
narkolepsian oireiden
vuoksi (EDS)



Kohorttitutkimus



Kohorttitutkimus



$$\text{Riskisuhde} = \frac{\text{Narkolepsiatapaukset / henkilövuodet rokotetuissa}}{\text{Narkolepsiatapaukset / henkilövuodet rokottamattomissa}}$$

Pääanalyysin tulokset (seuranta-aika 1.1.2009-16.8.2010)

	Ei saanut koskaan Pandemrix-rokotetta	Sai rokotteen tarkasteluaikana
Henkilöitä	227 288	688 566

Mukana 2005-1991 syntyneet

	Rokottamattomat	Rokotetut
Narkolepsiaan sairastuneet	7	46
Henkilövuosia	986 195	510 845

Rokotettujen riski / rokottamattomien riski = **12.7** (95% CI 6.1-30.8)

Pandemrix-rokottamiseen liittynyt lisääntynyt riski oli 6 tapausta /100 000 rokotettua.



VIRUSTUTKIMUKSET

Aiheuttiko itse H1N1 infektio narkolepsian puhkeamisen ?

- Virologinen selvitysryhmä:
- Virusinfektioyksikkö, Erikoistutkijat Mari Strengell, Krister Melen, Jaana Pirhonen, Lab.mestari Riitta Santanen ja Tutkimusprofessori Ilkka Julkunen
- Immuunivasteyksikkö, Lab.mestari Kaisa Jousimies, Tutkimusprofessori Outi Vaarala ja kliinikot ja narkolepsiaselvitystyöryhmä



Pandemrix-rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneiden sikainfluenssasairastavuus

- Sikainfluenssarokotteen ja luonnon infektion aikaansaama immuniteetti eivät ole erotettavissa toisistaan perinteisin menetelmin analysoituna (HI- tai NT-testi)
- Influenssaviruksissa on kuitenkin ns. NS1-proteiini, jota ei ole rokotteessa
- Eri influenssavirustyyppien NS1-proteiinit ovat erilaisia
- Viruksen infektoimat solut tuottavat runsaasti NS1-proteiinia

< 10%lla tutkituista narkolepsiapotilaista oli NS1 vasta-aineita



MIKÄ ON PERIMÄN ROOLI ?

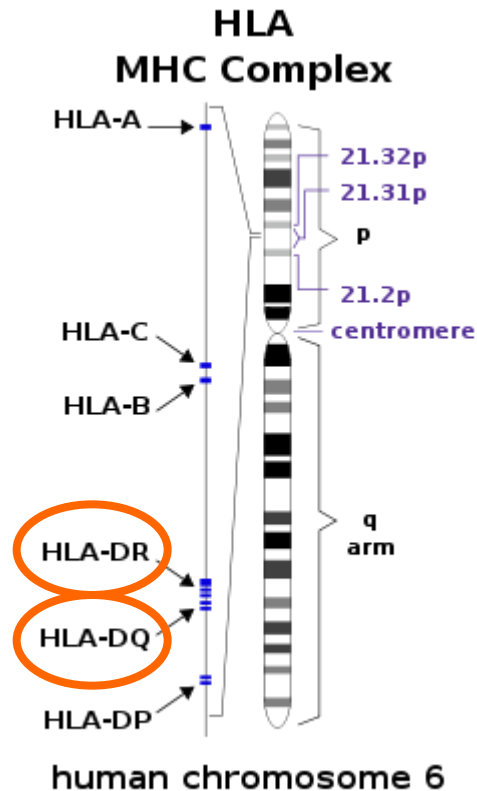


Perimä säätelee immuunivastetta: HLA DQ ja DR

- antigeeneja esittelevien solujen pinnalla olevia proteiineja
- sitovat antigeenisia epitooppeja
- määrittävät, kuinka antigeeni esitellään T-soluille



HLA DR ja DQ –alueen geenien alleeleilla yhteys autoimmuunitauteihin



- Diabetes mellitus, tyyppi 1
 - HLA DQB1*0302 ja HLA DQB*02 ↑
- MS-tauti
 - HLA DRB1*1501 ↑
- Keliakia
 - HLA-DQA1*05 ja HLA-DQB1*02 ↑
- Narkolepsia
 - **HLA DQB1*0602 ↑**

Kaikilla tutkituilla narkolepsiapotilailla oli narkolepsian riskiperimä



IMMUUNIVASTE ADJUVANTILLE

Outi Vaarala



Aiempi tieto skvaleenipitoisten adjuvanttien vaikutuksesta immuunijärjestelmään

- Adjuvantti tehostaa vasta-ainemuodostusta jolloin pienemmälle virusproteiinimäärällä rokotteessa saadaan hyvä vasta-ainemuodostus
- Skvaleenipitoiset adjuvantit eivät aiheuta vasta-ainemuodosta, haittavaikutukset vähäisiä ihmisillä
- Eläinmalleissa skvaleeni aiheuttaa niveltulehduksen ja SLE:hen liittyviä autovasta-aineita

Noin neljänneksellä tutkituista narkolepsiapotilaista oli korkeita ASO3 vasta-ainepitoisuuksia



Yhteenveto virologisista ja immunologisista tutkimuksista

- Kaikilla tutkituilla Pandemrix-rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneilla lapsilla ja nuorilla oli narkolepsian riskiperimä.
- Noin neljänneksellä narkolepsiaan sairastuneista oli rokotteen AS03-tehosteaineeseen sitoutuvia vasta-aineita – **merkitys ?**
- Sikainfluenssainfektioilla ei näytä olevan merkittävää roolia tai yhteisvaikutusta Pandemrix-rokotteen kanssa narkolepsian synnyssä.



Suomen narkolepsiatyöryhmän johtopäätökset 31.8.2011

- Todennäköistä, että talvella 2009-10 annettu Pandemrix-rokote **myötävaikutt**i Suomessa 4-19-vuotiailla havaittuun narkolepsian lisääntymiseen.
- Todennäköisintä, että rokote on Suomessa lisännyt narkolepsiaa ns. **yhteisvaikutuksessa** jonkin perinnöllisen ja/tai ympäristötekijän kanssa.
- Havaittu yhteys on niin selvä, että mikään muu taustalla vaikuttava ns. sekoittava tekijä tuskin voi yksin selittää taudin lisääntymistä.



Narkolepsia vs. Pandemrix muissa maissa

- **Ruotsi**

- 121 ilmoitettua tapausta (rekisteritutkimus julkaistu 28.3.2011; case inventory julkaistu 30.6.2011), riskisuhde **4.19** (95% CI 1.76-12.1)

- rokottamiseen liittynyt lisääntynyt riski 3/ 100 000

- **Norja**

- 23 ilmoitettua tapausta, joista 19 lapsilla (tiedote 12.7.2011)

- **Ranska, Saksa ja Irlanti**

- Odotettua enemmän narkolepsiatapauksia Pandemrix-rokotuksen jälkeen

- **Kanada ja Britannia**

- Signaalia ei ole havaittu toistaiseksi

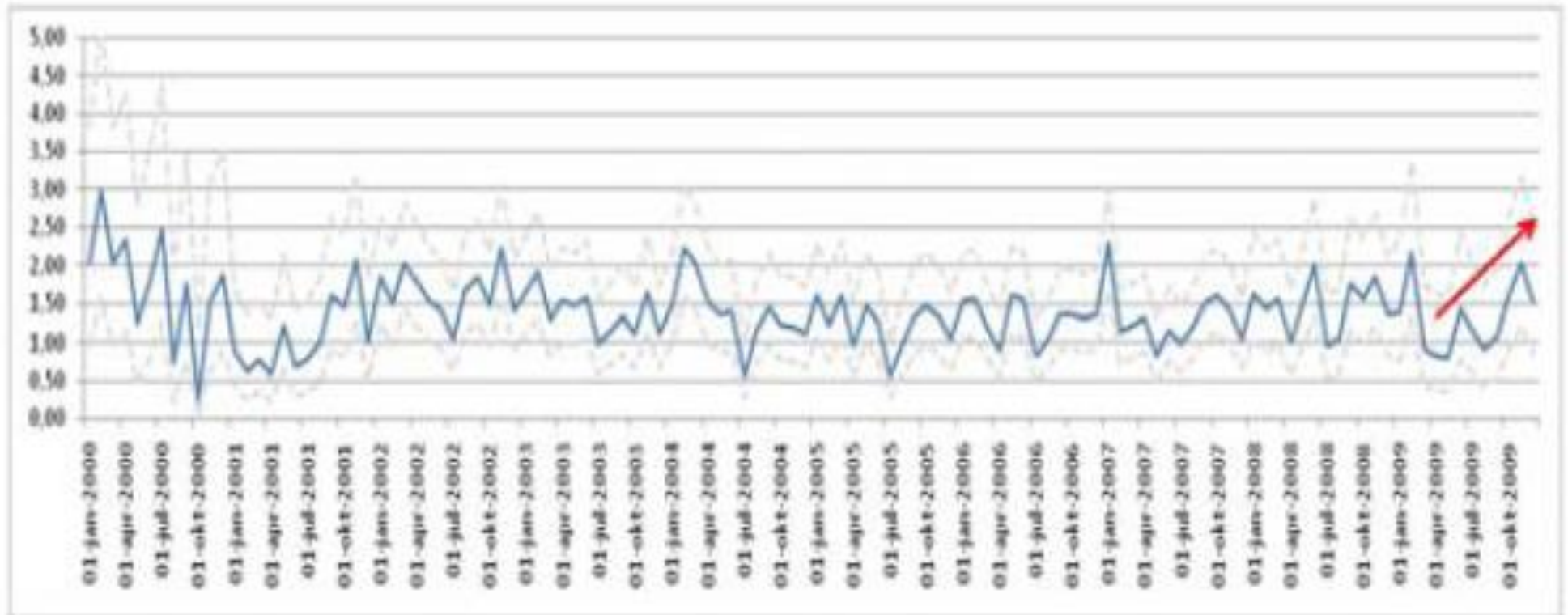


Miten suomalainen haittasignaali ja tutkimustulokset on otettu vastaan muualla maailmassa ?



VAESCO = 9 eurooppalaisen maan narkolepsian ilmaantuvuus vuosina 2000-9

Figure 3: Pooled incidence rates and secular trends over last 10 years in Europe



Euroopan lääkelaitoksen johtopäätös asiantuntijoita kuultuaan heinäkuussa 2011



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 July 2011
EMA/CHMP/568830/2011 corr*¹
Press Office

Press release

European Medicines Agency recommends restricting use of Pandemrix

In persons under 20 years of age Pandemrix to be used only in the absence of seasonal trivalent influenza vaccines, following link to very rare cases of narcolepsy in young people. Overall benefit-risk remains positive.

LVVP päätös lääkevahingosta

5.10. 2011



**Olisiko tästä riskistä voitu tietää
etukäteen ?**

**Olisiko narkolepsian puhkeaminen ollut
vältettävissä ?**



Miten tutkimuksen voima ja kyky löytää haittatapahtuman kaksinkertaistuminen liittyvät toisiinsa ?

Tarvittava tutkittavien määrä	5->10 %	1->2 %	0.1->0.2 %
1 000	0.82	0.17	0.05
5 000	0.99+	0.80	0.07
10 000	0.99+	0.98+	0.17
50 000	0.99+	0.99+	0.79



Montako lasta ja nuorta olisi pitänyt
rokottaa jotta narkolepsiahaitta
1 / 100 000 -> 6 / 100 000
olisi tullut esille ennen rokotteen
rekisteröimistä ?

Yli 3 miljoonaa



Miten / mihin tämä narkolepsiailmiö vaikuttaa ?

- Kausi-influenssarokottamiseen ?
- Adjuvantillisten rokotteiden käyttöön ?
- Rokottamiseen ylipäänsä ?
 - rokotustietojen keruuseen ja hyödyntämiseen
 - haittavaikutusten seurantaan
 - kriittisyyteen
 - kattavuuteen
- Rokotustutkimuksiin osallistumiseen ?
- Adjuvanttien kehittämiseen ?



Työryhmän kokoonpano

- Puheenjohtaja: Dos **Terhi Kilpi**, THL / Rokotusten ja immuunisuojan osasto
- LT **Päivi Olsen**, OYS/ lastenneurologian yksikkö
- Dos. **Christer Hublin**, TTL / Aivot ja työ tutkimuskeskus
- Dos. **Sari-Leena Himanen**, PSHP / Kliinisen neurofysiologian yksikkö
- FT **Jukka Jokinen**, THL/ Rokotetutkimusyksikkö
- Tutkimusprofessori **Ilkka Julkunen**, THL/ Virusinfektioyksikkö
- Dos. **Turkka Kirjavainen**, HUS/ Lastentaudit
- Sihteeri: LT **Hanna Nohynek**, THL/ Rokotusohjelmayksikkö
- Dos. **Markku Partinen**, Helsingin uniklinikka
- LT **Outi Saarenpää-Heikkilä**, TAYS/ lastenneurologian yksikkö
- Lääkintöneuvos **Merja Saarinen**, STM (31.12.2010 asti)
- Tutkimusprofessori **Outi Vaarala**, THL/ Immuunivasteyksikkö

