

Kansallisen narkolepsiatyöryhmän väliraportti 31.1.2011

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

PL 30 (Mannerheimintie 166)

00271 Helsinki

Telephone: 020 610 6000

www.thl.fi

Sisällys

1. Selvityksen tausta ja toimeksianto	3
2. Taustatietoja narkolepsiasta.....	4
2.1. Narkolepsian oireet ja kliininen kuva, erityisesti lapsilla ja nuorilla.....	4
2.2. Narkolepsian epidemiologiaa kirjallisuuden valossa.....	4
3. H1N1 2009 -pandemian torjuntaan käytetyt rokotteet.....	5
3.1. Koostumukseltaan kausi-influenssarokotteen kaltaiset rokotteet	5
3.2. Kokovirusrokotteet	5
3.3. Adjuvanttia eli tehosteainetta sisältävät rokotteet.....	6
4. Pandemiarokotusten ikäryhmittäinen toteutuminen Suomessa	7
5. Narkolepsian ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2006-2010	8
6. Suomen rokotusten haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut Pandemrix-rokottamisen jälkeen ilmenneet narkolepsiatapaukset.....	9
7. Pandemrix/Arepanrix-rokottamisen jälkeen ilmoitetut narkolepsiatapaukset Suomessa ja maailmalla	10
8. Liittyikö Pandemrix-rokotuksen saamiseen 5-19-vuotiailla lisääntynyt riski sairastua narkolepsiaan?.....	12
9. Pandemrix-rokotusten ja narkolepsian välisen yhteyden tarkempi selvittäminen	13
9.1. Liittyikö narkolepsian ilmeneminen tiettyihin rokote-eriin?.....	13
9.2. Perintötekijöiden merkitys	14
9.3. Immuunivasteen merkitys	15
9.4. Kansainväliset epidemiologiset tutkimukset	16
9.4.1. Onko rokotteeseen liittyvä lisääntynyt narkolepsiariski vain suomalainen ilmiö?	16
9.4.2. Kahden ajallisen tekijän yhteisvaikutus.....	16
9.4.3. Sekoittavien tai myötävaikuttaneiden tekijöiden mahdollinen vaikutus eurooppalaisen tapaus- verrokkitutkimuksen avulla	17
10. Yhteenveto ja johtopäätökset	18
11. Kirjallisuusluettelo	20
Liitteet	22

1. Selvityksen tausta ja toimeksianto

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) pääjohtaja asetti 13.10.2010 työryhmän, jonka tehtävänä on selvittää, onko Suomessa vuoden 2010 aikana havaitulla lasten narkolepsiatapausten lisääntymisellä ja syksystä 2009 alkaen Pandemrix-rokotteella toteutetun pandemiarokotuskampanjan välillä syy-yhteyttä. Pääjohtaja pyysi Suomen unitutkimusseuraa ja Suomen Lastenneurologiyhdistystä ehdottamaan jäsenistöstään sopivia asiantuntijoita työryhmän jäseniksi. Näiden ehdotusten perusteella työryhmään kutsuttiin seuraavat THL:n ulkopuoliset henkilöt, jotka suostuivat tehtävään: LT Päivi Olsén, Oulun yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä, dosentti Christer Hublin, Työterveyslaitoksen Aivot ja työ tutkimuskeskuksesta, dosentti Sari-Leena Himanen, Päijät-Hämeen sairaanhoitopiirin Kliinisen neurofysiologian yksiköstä, dosentti Turkka Kirjavainen Helsingin yliopistollisen keskussairaalan Naisten- ja lastentautien tulosyksiköstä, dosentti Markku Partinen Helsingin uniklinikalta ja lääketieteen tohtori Outi Saarenpää-Heikkilä Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä. Sosiaali- ja terveysministeriön edustajana ryhmässä toimi lääkintöneuvos Merja Saarinen 31.12.2010 asti. THL:n tutkijoista pääjohtaja nimesi työryhmän puheenjohtajaksi dosentti Terhi Kilven THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osastolta, sihteeriksi lääketieteen tohtori Hanna Nohynek THL:n Rokotusohjelmayksiköstä, ja muiksi jäseniksi filosofian tohtori Jukka Jokisen THL:n Rokotetutkimusyksiköstä, tutkimusprofessori Ilkka Julkusen THL:n Virusinfektioyksiköstä sekä tutkimusprofessori Outi Vaaralan THL:n Immuunivasteyksiköstä.

Työryhmän tuli kuulla alan asiantuntijoita ja sillä oli lupa työskennellä myös jaostoina. Työryhmää pyydettiin tekemään ehdotuksia asian selvittämiseksi tehtävistä kansallisista ja kansainvälisistä tutkimuksista sekä seuraamaan THL:n asian selvittämiseksi tekemien tutkimusten etenemistä ja lisäksi seuraamaan ja arvioimaan THL:n, lääkeviranomaisten ja tutkijoiden pandemiarokotteista ja narkolepsiasta sekä näiden mahdollisesta yhteydestä tuottamaa tietoa.

Asettamiskirjeen mukaisesti työryhmän tuli antaa THL:n pääjohtajalle väliraportti työnsä etenemisestä ja päätelmistään 31.1.2011 mennessä sekä loppuraportti työn valmistuttua, viimeistään 31.8.2011.

2. Taustatietoja narkolepsiasta

2.1. Narkolepsian oireet ja kliininen kuva, erityisesti lapsilla ja nuorilla

Narkolepsia on oireyhtymä, jonka keskeinen ja vallitseva oire on unihäiriö, jolle on luonteenomaista päiväaikainen väsymys ja katapleksia. Katapleksia tarkoittaa tunnereaktioihin liittyviä äkillisiä lihasvoiman menetyskohtauksia. Väsymys on voimakasta ja se ilmenee tahattomana nukahteluna myös esimerkiksi leikkiessä, koulussa, syödessä tai muussa tilanteessa, jossa lapsi tai nuori ei tavallisesti nukahda. Kataplexiakohtaukset ilmenevät etenkin nauraessa esimerkiksi leikkiessä tai katsottaessa jotakin hauskaa videota tms. Myös jännitys tai pelästyminen saattavat aiheuttaa kataplexiakohtauksen. Etenkin lapsilla kataplexian oireita esiintyy tyypillisesti kasvoissa (kasvojen ilmeiden muuttuminen, suun aukeaminen, kielen työntyminen ulos suusta, pään nyökähtäminen, kaksoiskuvat). Polvien notkahtelu, jalkojen heikkouden tunne ja jalkojen pettäminen on myös tavallista. Kataplexiakohtauksen aikana lapsi tai nuori voi lypsähtää maahan. Erotuksena epileptisestä kohtauksesta kaatuminen ei yleensä ole äkillinen eivätkä henkilöt yleensä loukkaa itseään pahasti kaatumisten yhteydessä. Muita narkolepsian oireita ovat nukahtamis- tai heräämishetkeen liittyvät näköharhat (hallusinaatiot), unihalvaukset ja levoton yöuni. Lasten narkolepsia alkaa usein voimakkaammin oirein kuin aikuisilla. Lapset ovat hyvin väsyneitä ja oirekuvaan voi liittyä myös poikkeavaa ja aggressiiviseksi koettua käyttäytymistä. Kataplexioita voi esiintyä runsaasti etenkin sairauden alkuvaiheissa. Narkolepsiaoireiden voimakkuus ilmenee myös unitutkimuksissa. Nukahtamisviivetestissä (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) nukahtamisviive on lyhyt ja normaalista poiketen usein nukahdetaan lyhyellä aikaviiveellä REM-uneen. Narkolepsiaa sairastavat lapset näkevät usein painajaisia, heidän yönensä on levotonta ja he näkevät erilaisia harhoja. Narkolepsiaan liittyy myös muita oireita kuten ruokahalun ja aineenvaihdunnan säätelyn häiriöitä.

2.2. Narkolepsian epidemiologiaa kirjallisuuden valossa

Narkolepsian esiintyvyys lapset ja aikuiset yhteenlaskettuna on keskimäärin 0.05 % eli yksi kahdesta tuhannesta sairastuu elämänsä aikana narkolepsiaan. Eri tutkimuksissa esiintyvyys vaihtelee huomattavasti maiden välillä. Suomessa esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 0.026 % eli yksi neljästä tuhannesta sairastuu narkolepsiaan elämänsä aikana. Alle 10 vuotiailla lapsilla narkolepsia on ollut erittäin harvinainen. Aikaisempien tutkimusten mukaan narkolepsian ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 1.4 sairastunutta potilasta 100 000 henkilöä kohti vuodessa lapset ja aikuiset yhteenlaskettuna. Tämä tarkoittaa, että Suomessa on sairastunut vuosittain noin 60-70 henkilöä narkolepsiaan. Tyypillisesti narkolepsia esiintyy satunnaisesti, joskin noin yhdellä kymmenestä tapauksesta myös jollakin sukulaisella on narkolepsia. Sairauden alku ajoittuu lapsuudesta yli 60 vuoden ikään. Oireiden alkamisaika vaikuttaa kaksihuippuiselta siten, että suurin huippu ajoittuu 15 ikävuoden ikään ja pienempi huippu noin 36 ikävuoteen.

Kaksostutkimusten mukaan ympäristötekijöillä on erittäin merkittävä osuus narkolepsian synnyssä perinnöllisten tekijöiden lisäksi. Maailmassa on raportoitu vain kaksi identtistä kaksosparia, joissa

molemmat kaksoset ovat sairastaneet narkolepsiaa. Narkolepsiaan sairastuneet kaksoset ovat lähes aina epäidenttisiä ja identtisistä kaksosista yleensä vain toisella on diagnosoitu narkolepsia. Suomalaisessa tutkimuksessa yli 11 000 kaksosesta kolmella diagnosoitiin narkolepsia. Kaikki kolme potilasta olivat epäidenttisiä kaksosia ja narkolepsian suhteen diskordantteja, eikä kenenkään lähisukulaisilla esiintynyt narkolepsian oireita.

Narkolepsiaa laukaisevina tekijöinä on kuvattu erilaisia infektioita, mm. streptokokki-infektio ja virusinfektiot. Muita kuvattuja laukaisevia tekijöitä ovat allergiset reaktiot, tulehdukselliset sairaudet, muut autoimmunisairaudet, aivovamma, kilpirauhasen toiminnan häiriöt sekä voimakkaat psyykkiset traumat. Kuitenkaan mitään näistä tekijöistä ei ole voitu varmentaa narkolepsian aiheuttajaksi.

3. H1N1 2009 -pandemian torjuntaan käytetyt rokotteet

Maailmassa käytettiin influenssapandemian torjuntaan erilaisia rokotteita, jotka voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Näistä kahdella adjuvanttia sisältävällä rokotteella ja yhdellä kokovirusrokotteella oli syksyllä 2009 Euroopan lääkeviraston myöntämä myyntilupa.

3.1. Koostumukseltaan kausi-influenssarokotteen kaltaiset rokotteet

Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa käytetyt kausi-influenssarokotteet ovat 1970-luvulta saakka sisältäneet joko tapettua, pilkottua influenssavirusta tai pelkästään influenssaviruksen hemagglutiniini (H) ja neuraminidaasi (N) -pintarakenteita. Näiden rokotteiden valmistuksessa käytetään alkuperäisen taudinaiheuttajaviruksen ja harmittoman influenssaviruksen yhdistelmävirusta. Tämän tyyppin pandemiarokotteita käytettiin mm. Yhdysvalloissa ja Australiassa. Yhdysvalloissa rokotetta sai noin 80 miljoonaa henkilöä, joista 29 miljoonaa oli lapsia. Euroopassa tämän tyyppistä pandemiarokotetta oli saatavilla vain harvassa maassa, sitä käytettiin pieniä määriä Ranskassa ja Espanjassa.

3.2. Kokovirusrokotteet

Kausi-influenssarokotteet 1940-luvulta 1970-luvulle saakka sisälsivät kokonaisia tapettuja influenssaviruksia. Rokotteiden teho oli hyvä mutta niiden käytöstä kausi-influenssarokotteina luovuttiin sittemmin pääasiassa niiden aiheuttamien kuume- ja paikallisreaktioiden vuoksi. Kokonaan uudenlaista influenssavirusta vastaan tämäntyyppinen, itse taudinaiheuttajaviruksesta valmistettu rokote arvioitiin hyödylliseksi. Euroopassa oli syksyllä 2009 käytössä yksi tällainen rokote, lääkeyhtiö Baxterin valmistama Celvapan®. Rokotetta käytettiin useissa Euroopan maissa mutta huomattavasti pienempiä määriä kuin kahta muuta pandemiarokotetta. Unkarissa oli kansallisessa käytössä yhdistelmäviruksesta valmistettu alumiinidjuvantillinen kokovirusrokote.

3.3. Adjuvanttia eli tehosteainetta sisältävät rokotteet

Rokotteissa on vuosikymmeniä käytetty tehosteaineita parantamaan immuunivastetta ja siten rokotteen tautia vastaan antamaan suojaa. Tavallisimmin käytettyjä tehosteaineita ovat olleet eri alumiiniyhdisteet. Euroopan alueella Unkarissa oli talvella 2009-10 sikäläisen yrityksen Omninvesti kansalliseen käyttöön tuottama kokovirusokote Fluval P®, jossa tehosteaineena oli alumiinifosfaatti.

Ennen pandemiaa ns. aihiorokotteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa skvaleenia sisältävät uuden polven adjuvantit osoittautuivat tehokkaiksi immuunivasteen parantajiksi. Novartiksen valmistamaa MF59C.1-adjuvanttia ja influenssaviruksen pintarakenteita sisältävää Focetria®-rokotetta sekä GlaxoSmithklinen AS03-adjuvanttia ja pilkottua influenssavirusta sisältävää Pandemrix®-rokotetta käytettiin kumpaakin runsaasti Euroopassa. Pandemrixia käytettiin Suomen lisäksi mm. muissa Pohjoismaissa, Britanniassa, Irlannissa, Saksassa, Ranskassa, Hollannissa ja Espanjassa, Focetriaa lähinnä Italiassa, Hollannissa ja Kreikassa. Kanadassa käytetyllä GlaxoSmithklinen Arepanrixilla® on täysin sama koostumus kuin Pandemrixillä. Rokotteiden koostumus ilmenee Taulusta 1.

Taulu 1

Euroopan lääkeviraston myyntiluvan syksyllä 2009 saaneet pandemiarokotteet

	Pandemrix (Arepanrix)	Focetria	Celvapan
Antigeeni	Inaktivoitu pilkottu influenssavirus A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltainen kanta (X-179A)	Influenssaviruksen pintarakenteita A/Kalifornia/07/2009 (H1N1)-johdettu kanta (NYMC X-181)	Koko virus, A/Kalifornia/07/2009 (H1N1)v -viruskanta
Hemagglutiini	3,75 µg	7,5 µg	7,5 µg
Tuotettu	Kananmunissa		Nisäkäsperäisessä Verosolulinjassa
Adjuvantti	AS03	MF59C.1	ei
DL- α -tokoferoli	11,86 mg	-	-
Skvaleeni	10,96 mg	9,75 mg	-
Polysorbaatti 80	4,86 mg	1,175 mg	-
Sorbitaanitrioleaatti		1,175 mg	-
Muut apuaineet			
Tiomersaali	5 µg	-	-

4. Pandemiarokotusten ikäryhmittäinen toteutuminen Suomessa

Kun kansallista varautumissuunnitelmaa A(H1N1) -pandemian torjumiseksi laadittiin, pandemiarokottamisen pääasialliseksi tavoitteeksi syksyllä 2009 asetettiin sikainfluenssan aiheuttamien kuolemantapausten ja taudin vakavien muotojen estäminen. Tämän periaatteen mukaan Kansallinen rokotusasiantuntijatyöryhmä suositteli sikainfluenssarokotteiden antamisen porrastamista seuraavasti: 1. Infektiopotilaita tai infektioille alttiita potilaita hoitava terveydenhuollon ja sosiaalihuollon sekä sairaankuljetuksen henkilöstö sekä apteekkien asiakaspalvelussa toimivat henkilöt; 2. Raskaana olevat naiset; 3. Sairautensa vuoksi riskiryhmään kuuluvat puolivuotiaista 64-vuotiaiksi (tähän ryhmään kuuluvat henkilöt, joilla on säännöllistä lääkitystä vaativa sydänsairaus tai keuhkosairaus, aineenvaihduntasairaus, krooninen maksan tai munuaisten vajaatoiminta, vastustuskykyä heikentävä tauti tai hoito, krooninen neurologinen sairaus tai hermolihastauti); 4. Terveet 6-35 kuukauden ikäiset lapset; 5. Terveet 3-24 -vuoden ikäiset lapset ja nuoret sekä varusmiehet; sekä 6. Sairautensa vuoksi riskiryhmään kuuluvat 65 vuotta täyttäneet. Tämän jälkeen rokotettiin muuta väestöä.

Rokottaminen toteutettiin suositellussa järjestyksessä sitä mukaa kun rokotteita saatiin maahan. Tieto annetuista rokotteista kirjattiin terveyskeskusten sähköisiin potilastietojärjestelmiin. Koska Suomessa ei ole valtakunnallista rokotusrekisteriä, rokotustiedot työryhmän selvitystä varten kerättiin syksyn 2010 aikana kaikista julkisen perusterveydenhuollon toimipisteistä yhteistyössä potilastietojärjestelmätoimittajien kanssa. Kaikkiaan rokotetta annettiin 2,6 miljoonaa annosta. Rokotuskattavuus oli koko maassa noin 50 %, mutta se vaihteli huomattavasti eri ikäryhmissä. Rokotuskattavuuden vaihtelu ikäryhmittäin on esitetty Taulussa 2.

Taulu 2: Ikäryhmittäinen pandemiarokotuskattavuus. Iät esitetty 5 vuoden jaksoissa.

Ikäryhmä	Rokotetut	Populaatio	Kattavuus (%)
0-4	208686	298114	70.0
5-9	215496	287786	74.9
10-14	232704	302423	76.9
15-19	178920	334636	53.5
20-24	99848	324472	30.8
25-29	104958	344634	30.5
30-34	127378	337970	37.7
35-39	124262	310768	40.0
40-44	142291	358754	39.7
45-49	152718	378341	40.4
50-54	161148	378037	42.6
55-59	181278	388165	46.7
60-64	211039	396886	53.2
65-69	142332	258319	55.1
70-74	125737	225043	55.9
75-79	97188	179671	54.1
80-	116481	247408	47.1
Yhteensä	2622464	5351427	49.0

Lähde: kunnallisen terveydenhuollon potilastietojärjestelmät

5. Narkolepsian ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2006-2010

Narkolepsian kansainväliseen tapausmäärittelykseen tehtiin oleellisia muutoksia vuoden 2005 alussa. Muuttunut tapausmäärittely otettiin käyttöön asteittain vuonna 2005. Tätä ennen käytössä olleet narkolepsiadiagnoosit eivät ole täysin yhteneväisiä ja siten vertailukelpoisia vuoden 2005 jälkeen tehtyjen diagnoosien kanssa. Siksi narkolepsian ilmaantuvuus Suomessa ennen havaittua signaalia taudin kasvusta päädyttiin selvittämään vuodesta 2006 lähtien. Siihen käytettiin THL:n ylläpitämään hoitoilmoitusrekisteriin kirjattujen ICD-10 koodin G47.4 ensimmäistä kertaa saaneiden potilaiden tietoja. Narkolepsian ilmaantuvuus 2006-2009 on vähitellen lisääntynyt: vuonna 2006 diagnosoitiin yhteensä 44 tapausta, ja v.2009 yhteensä 68 tapausta.

Koska vuoden 2010 hoitoilmoitusrekisterin tiedot on käytettävissä vasta vuoden 2011 jälkipuolella, THL lähetti pyynnön sairaanhoitopiireihin sekä yksityisille uniklinikoille 19.10.2010 sekä toistamiseen 16.12.2010 saadakseen mahdollisimman ajantasaisen tiedon siitä, kuinka monta uutta narkolepsiadiagnoosia (ICD-koodi G47.4) kussakin sairaalassa oli asetettu vuosien 2009-10 aikana. Tällä tavoin kerätyn tiedon katsottiin parhaiten mahdollistavan kaikkien Suomessa näinä vuosina diagnosoitujen narkolepsiatapausten löytymistä riippumatta siitä olivatko kyseiset potilaat saaneet Pandemrix-rokotteen vai eivät. Näiden tietopyyntöjen tuloksena työryhmän käytettävissä oli tammikuun puolessa välissä erikoissairaanhoidossa asetetut G47.4-diagnoosit varsin kattavasti myös vuodelta 2010. Narkolepsiatapausten ikäkohtaiset lukumäärät vuosina 2006-2010 on esitetty Taulussa 3.

Taulu 3: Narkolepsiadiagnoosit (G47.4) iän (vuosina) ja kalenterivuoden mukaan

Ikäryhmä	2006	2007	2008	2009	2010
0-4	0	0	0	1	0
5-9	0	1	0	0	18
10-14	2	1	5	3	29
15-19	3	4	9	6	15
20-24	3	10	6	14	3
25-29	2	8	4	7	7
30-34	5	5	4	8	2
35-39	1	3	6	5	4
40-44	6	3	3	3	4
45-49	4	6	3	4	4
50-54	2	4	3	3	0
55-59	3	6	4	3	3
60-64	3	4	6	1	5
65-69	3	2	4	3	6
70-74	3	1	1	3	2
75-79	2	1	2	2	0
80-	2	0	0	2	0
Yhteensä	44	59	60	68	102

Ikä diagnoosipäivänä.

Lähde: THL Valtakunnallinen Hoitoilmoitusrekisteri (2006-2009); sairaaloiden hoitoilmoitusrekisterit (2010).

6. Suomen rokotusten haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut Pandemrix-rokottamisen jälkeen ilmenneet narkolepsiatapaukset

Ensimmäinen narkolepsiatapaus, jonka epäiltiin liittyvän Pandemrix-rokottamiseen, ilmoitettiin THL:n ylläpitämään rokotusten haittavaikutusrekisteriin toukokuussa 2010. Tämän jälkeen ilmoituksia alkoi kertyä tasaiseen tahtiin elokuussa 2010 sen jälkeen kun Ruotsin Lääkelaitos oli 15.8.2010 julkistanut Ruotsissa havaitun Pandemrix -rokottamiseen ajallisesti liittyvän narkolepsiarypään sekä Kansallisen rokotusasiantuntijatyöryhmän (KRAR) ja THL:n otettua 24.8.2010 kantaa Suomessa samaan aikaan narkolepsiaa hoitavien lääkäreiden havaitsemaan narkolepsian lisääntymiseen lasten ja nuorten keskuudessa. THL suositteli KRAR:a kuultuaan, ettei Pandemrix-rokotetta toistaiseksi annettaisi ilman erillistä hoitavan lääkärin riskinarviota, kunnes lisätietoa rokotteen ja narkolepsian välisestä yhteydestä oli käytettävissä.

Vuoden 2011 tammikuun 24. päivään mennessä THL:lle oli ilmoitettu yhteensä 57 narkolepsia- ja/tai katapleksiatapauksesta epäiltynä rokotushaittana. Näistä 55:lla oli narkolepsia- ja katapleksiaoireisto, kahdella selvimpänä oireena katapleksia-kohtaukset. Ilmoitetuista 57 narkolepsia-katapleksiatapauksista 33 oli tyttöjä/naisia, 24 poikia/miehiä. Tapauksien keski-ikä oli 12 vuotta, mediaani 11 vuotta. Nuorin tapauksista oli 4 vuotias, vanhin 37-vuotias. Keskimääräinen aika rokottamisesta poikkeavan päiväväsyysoireen tai katapleksian ilmaantumiseen oli 52 vuorokautta. Lyhin aika oli samana päivänä, pisin aika oli 8 kuukautta. Valtaosalla tapauksista narkolepsiadiagnoosi on varmistettu unirekisteröinnillä ja univiivetutkimuksella, osalla diagnostisia testien tekemistä vielä odotetaan. Lisäksi osassa tapauksia oli muiden neurologisten tautien mahdollisuus suljettu pois aivojen sähkökäyrä-, MRI- ja muilla tutkimuksilla. Lähes kaikilla potilailla taudinkuva on klassinen narkolepsia, jolle on tyypillistä pakonomainen päiväsaikainen nukahtelu, katapleksia-kohtaukset, erilaiset unen häiriöt yhdistyneenä mm. ruokahalun ja aineenvaihdunnan muutoksiin. Katapleksia-kohtauksissa tapahtuu lihasjänteiden äkillistä heikkenemistä tyypillisesti voimakkaiden tunnetilojen kuten nauramisen laukaisemana. Tämä ilmenee mm. pään nyökähtelyinä, sekä jalkojen ja käsien lihasvoiman pettämisenä.

7. Pandemrix/Arepanrix-rokottamisen jälkeen ilmoitetut narkolepsiatapaukset Suomessa ja maailmalla

Rokotusten haittavaikutusrekisteriin 24.1.2011 mennessä ilmoitetuista 57 narkolepsiatapauksesta 54 ilmeni 4-19-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Sairaaloiden potilasrekisterien mukaan Suomessa todettiin vuosina 2007-2009 keskimäärin 59-68 narkolepsiatapauksia vuodessa, joista 6-14 tapauksia 4-19-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Vuonna 2010 narkolepsiadiagnoseja on sairaalarekisteritiedon

perusteella tehty 102, näistä 62 tapausta 4-19-vuotiailla. Narkolepsiaa on siis vuonna 2010 ilmennyt merkittävästi aiempaa enemmän juuri 4-19-vuotiailla, kun taas sitä vanhemmilla henkilöillä narkolepsiaa todettiin samana vuonna jopa hieman keskimääräistä vähemmän.

Niistä 30 maasta, joissa Pandemrix tai Arepanrix -rokotetta käytettiin syyskuun 2009-10, Suomen lisäksi vain Ruotsissa ja Islannissa on havaittu narkolepsian lisääntyneen verrattuna aiempien vuosien narkolepsiatapausten ilmaantuvuuslukuihin. Islannissa narkolepsiaa on havaittu odotettua enemmän myös rokottamattomissa. Taulussa 4 on esitetty Suomen, Ruotsin, Islannin, Saksan, Englannin ja Kanadan viranomaisten rokotteiden haittavaikutus seurannan tietoon tulleista narkolepsiamääristä siinä ikäryhmässä, jossa tapausten lisääntyminen 24.1.2011 mennessä on havaittu.

Taulu 4.

Pandemrix/Arepanrix-rokotuksen saaneilla 4-19-vuotiailla ilmoitetut narkolepsiatapaukset 24.1.2011 mennessä

Maa	Ilmoitettuja tapauksia	4-19-vuotiaita rokotettuja	Tapauksia / 100 000 rokotettua
Islanti	3	31 958	9,4
Suomi	54	668 000	8,1
Ruotsi	58	1 193 000	4,9
Norja	8	510 000*	1,6
Britannia	2	295 000**	0,7
Saksa	5	928 000***	0,5
Kanada	2	~ 2 000 000	0,1

*5-18-vuotiaita

**5-16-vuotiaita

*** 0-17-vuotiaita

8. Liittyikö Pandemrix-rokotuksen saamiseen 5-19-vuotiailla lisääntynyt riski sairastua narkolepsiaan?

Varmistaakseen erikoissairaanhoidon rekistereistä kerätyn diagnoositiedon oikeellisuuden, THL pyysi sairaaloista rekistereihin merkittyjen narkolepsiatapausten sairaskertomustiedot vuosilta 2009 ja 2010. Haittavaikutusrekisteristä saadun signaalin perusteella tarkempi potilasasiakirjojen tarkastelu rajattiin 1990 jälkeen syntyneisiin. Kaksi työryhmään kuuluvaa narkolepsia-asiantuntijaa arvioivat toisistaan riippumattomasti narkolepsiatapausten diagnoosit kansainvälisesti sovittujen niin kutsuttujen Brighton-kollaboraation kriteereiden perusteella (Liite 1). Niiltä osin, joilta nämä kaksi arviota olivat eriäviä, kolmen työryhmään kuuluvan narkolepsia-asiantuntijan raati arvoi tapaukset vielä erikseen ja varmensi diagnoosin. Narkolepsiaoireiden alkamisen ajankohta haluttiin määrittää mahdollisimman tarkasti. Tähän käytettiin sekä sairaaloista että perusterveydenhuollosta saatuja potilasasiakirjoja. Perusterveydenhuoltoon katsottiin kuuluvaksi kouluterveydenhuolto, terveyskeskukset sekä yksityiset lääkäriasemat. Narkolepsian alkamisajankohta määriteltiin sen perusteella, milloin potilastiedoissa oli terveydenhoitajan, sairaanhoitajan tai lääkärin tekemä ensimmäinen merkintä potilaan poikkeuksellisesta väsymyksestä.

Tammikuun 25. päivään mennessä saadun rekisteritiedon sekä potilasasiakirjojen tarkastelun perusteella vuosina 2009-2010 Suomessa sairastui narkolepsiaan 60 iältään 5-19-vuotiasta lasta ja nuorta. Näistä 52:lla (87 %) narkolepsiaoireet ilmenivät pandemiarokotuksen jälkeen. Rokotuskattavuus tässä ikäryhmässä oli 70 %. Narkolepsiaan sairastumisen riskiä arvioitiin retrospektiivisessä kohorttitutkimusasetelmassa. Pääasiallinen seuranta-aika määriteltiin etukäteen kirjatus tutkimusprotokollan mukaan välille 1.1.2009 - 16.8.2010. Seuranta-ajan rajaaminen elokuuhun 2010 tehtiin siltä varalta, että narkolepsiasignaalin synnyttämä julkisuus olisi lisännyt diagnoosierkkyyttä, ja synnyttänyt täten arviointiin mahdollisesti harhaa. Tehdyn herkkyyksianalyysin mukaan seuranta-ajan määrittelyllä muulla tavoin ei kuitenkaan todettu olevan suurta merkitystä.

Taudin ilmaantuvuus laskettiin jakamalla tapausten lukumäärä seuranta-ajalla. Rokottamattomien seuranta-aika muodostui kaikkien seurattavien ajasta ennen rokotuskampanjaa, sekä rokottamattomien ajasta rokotuskampanjan jälkeen. Rokotettujen seuranta-aika laskettiin ajasta jälkeen rokotuksen. Näin määriteltynä narkolepsian ilmaantuvuus tutkimuksen seuranta-aikana oli rokotetuilla 9.2-kertainen rokottamattomiin nähden (95%:n luottamusväli 4.5-21.4). Havaittu ilmaantuvuuden lisääntyminen rokotuksen jälkeen on merkittävä, joskin tulosta tulee pitää alustavana, sillä osalla tapauksista oireiden alkamisajan määrittämiseen ei ole toistaiseksi käytettävissä riittävästi tietoa. THL tulee lähikuukausina keräämään lisätietoa tapauksista ja varmentamaan nyt esitetyt tulokset. On myös syytä todeta, että nyt analysoidusta 4-19 -vuotiaiden kohortista on saatavilla ainoastaan narkolepsia- ja rokotetiedot. Täten tällä aineistolla ei voida arvioida mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta lisääntyneeseen riskiin.

Aikuisilla tehtyjä narkolepsiadiagnooseja vuonna 2010 todettiin 40, joka on jopa hieman alhaisempi määrä kuin aiempina vuosina. Näistä rokotettuja oli 22. Rokotuskattavuus tässä ikäryhmässä oli 43%. Koska on oletettavaa, että elokuussa alkunsa saanut julkisuus narkolepsian osalta on pikemminkin herkistänyt tunnistamaan narkolepsiatautia, mikään ei viittaa siihen, että narkolepsiatapaukset olisivat lisääntyneet yli 20-vuotiailla ylipäätään, tai erityisesti rokotetuilla aikuisilla henkilöillä.

9. Pandemrix-rokotusten ja narkolepsian välisen yhteyden tarkempi selvittäminen

Sekä Suomessa että Ruotsissa havaittu Pandemrix-rokottamisen ja narkolepsian välinen yhteys saattaa johtua useasta eri tekijästä, joko yksin tai liittyen samanaikaisesti tiettyyn aikajaksoon. Työryhmä esitti erilaisia työhypoteeseja, joiden todentamiseen tai hylkäämiseen selvitykset erikseen kohdistuivat. Yksi työhypoteesi oli, että ilmiö voisi johtua tietyistä viallisista rokote-eristä, joita näihin maihin mutta ei muualle oli toimitettu. Toisen työhypoteesin mukaan tietyssä aikaikkunassa annettu rokote suhteessa juuri sairastettuun tai kohta sairastettavaan A(H1N1) -viruksen aiheuttamaan infektiin nähden voisi laukaista narkolepsian perinnöltään alttiilla henkilöillä. Kolmannen työhypoteesin mukaan jokin aivan muu sekoittava tekijä on havainnon taustalla. Näitä eri vaihtoehtoja esitellään alla.

9.1. Liittyykö narkolepsian ilmeneminen tiettyihin rokote-eriin?

Suomeen saapuneita Pandemrix-rokotteen tuotantoeriä oli yhteensä 28 kpl, kaikkiaan 5 286 000 annosta. Yksi tuotantoerä voi koostua noin puolesta yhteen miljoonaan annoksesta. Vuoden 2009 aikana Suomeen toimitettiin kustakin erästä keskimäärin vain n. 100 000 annosta. Rokotteita samoista eristä on toimitettu tiettävästi ainakin Ruotsiin, Tanskaan, Hollantiin, Ranskaan ja Belgiaan.

Suomessa varmistettuja 5-19-vuotiaita narkolepsiaan sairastuneita oli rokotettu yhdeksällä erällä. Kyseisiä eriä jaettiin yhteensä 1 472 000 annosta ja niillä rokotettiin yli puoli miljoonaa 5-19 vuotiasta. Varmistettujen narkolepsiatapausten jakaantuminen rokote-eriin vastasi muun samanikäisen rokotetun väestön rokote-eräjakaumaa.

Ruotsissa ja Suomessa on käytetty 21 identtistä rokote-erää. Narkolepsiaan liittyviä haittavaikutusilmoituksia sekä Suomessa että Ruotsissa on tehty vain neljästä yhteisestä erästä. Yhdestätoista yhteisestä erästä on yksittäisiä ilmoituksia vain joko Suomessa tai Ruotsissa. Ruotsissa haittavaikutusilmoitusryväs (17 tapausta) liittyi kahteen rokote-erään, joita ei ole jaettu Suomessa.

Rokotettujen narkolepsiatapausten jakautuminen useisiin rokote-eriin viittaa siihen, ettei havaittu taudin lisääntyminen johdu yhdestä tai muutamasta viallisesta rokote-erästä.

9.2. Perintötekijöiden merkitys

Narkolepsiaan sairastuneista valkoihoisista ja aasialaisista yli 95 %:lla esiintyy sama perintötekijä, ns. HLA (human leucocyte antigen) DQB1*0602 alleeli. Tämän HLA II luokan alleelin tehtävänä on esitellä antigeenisia rakenteita ns. CD4 eli auttaja T-lymfosyyteille ja siten ko. alleeli säätelee valkosolujen toimintaa. Tämä perintötekijä esiintyy noin 28 %:lla suomalaisista lapsista ja sen esiintyvyys vaihtelee eurooppalaisessa väestössä 4 - 28 % välillä. Pohjois-eurooppalaisessa väestössä (Suomi, Ruotsi, Englanti, Saksa) narkolepsian riskiperimä löytyy 25-28 %:lla väestöstä, kun taas Etelä-Euroopassa (Kreikka, Italia, Slovenia) riskiperimä esiintyy 4-13 %:lla väestöstä. Narkolepsialta näyttää suojaavan puolestaan ns. HLA DQB1*0603 alleelin esiintyminen. Tämän suojaavan alleelin esiintyminen noudattaa em. jakaumaa Pohjois- ja Etelä-Euroopan maissa eli korkein esiintyvyys on pohjois-eurooppalaisilla (7-8 %) ja alhaisin etelä-eurooppalaisilla (1-4 %). Narkolepsian HLA-riskiperimä on hyvin samankaltainen Pohjois-Euroopan maissa eikä HLA DQB1*0602 -riskiperimän tai HLA DQB1*0603-suojatekijän esiintyvyydellä voida selittää narkolepsian yleistymistä Pandemrix-rokotteeseen liittyen suomalaisilla lapsilla.

Tähän mennessä HLA II luokan riskialleeli, HLA DQB1*0602, on esiintynyt kaikilla narkolepsiaan sairastuneista lapsista, joilta se on tutkittu (n=22) ja jotka on ilmoitettu THL:n haittavaikutusrekisteriin. Tämän hetkisen tiedon valossa näyttää siltä, että Pandemrix-rokotteeseen liittynyt lasten ja nuorten narkolepsia ei eroa perinnölliseltä taustaltaan tavallisesta narkolepsiasta. Jatkotutkimuksissa on tarkoitus selvittää Pandemrix-rokottamiseen liittyvän narkolepsian ilmaantumisen perinnöllistä taustaa vielä tarkemmin.

HLA II luokan geenipolymorfismi liittyy immuunivälitteisiin tauteihin, joissa taudin syntyyn johtaa poikkeava valkosolujen toiminta. Tällaisia tauteja ovat monet autoimmuunitaudit, kuten tyypin 1 diabetes, nivelreuma ja MS-tauti. Näissä taudeissa valkosolujen toiminta, joko vasta-aineet tai soluvälitteinen reaktio, johtaa kehon oman kudoksen osittaiseen tai täydelliseen tuhoutumiseen. Narkolepsiaan sairastuneilla potilailla tuhoutuu aivojen hypotalamuksen hypokretiinia/oreksiinia tuottavia soluja, minkä seurauksena hypokretiini/oreksiini-pitoisuus paikallisesti on alhainen. Tämä voidaan havaita tutkimalla selkäydinnesteen hypokretiini/oreksiini-pitoisuus. Tämä hypokretiini/oreksiini-tuotannon vaje aiheuttaa narkolepsian moninaiset oireet kuten poikkeavan väsymyksen, nukahtelualttiuden, katapleksiakohtaukset ja hallusinaatioita. Hypokretiini/oreksiinin puutos selittää myös ruokahalun säätelyyn ja aineenvaihduntaan liittyviä oireita, joiden seurauksena narkolepsiapotilailla on alttius painon nousuun. Narkolepsian voimakas liittyminen HLA DQB1*0602 alleeliin viittaa siihen, että hypokretiinia/oreksiinia tuottavien hermosolujen tuhoutuminen on valkosolujen toimintahäiriön aiheuttama ja että tauti syntyy immunologisin mekanismein. Valkosolujen toimintahäiriön lisäksi narkolepsian syntyyn voivat vaikuttaa myös muut mekanismit. Mitään yksittäistä syytä narkolepsiaan ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta. Kuitenkin vain selvästi alle sadasosa narkolepsian riskiperimää kantavista henkilöistä sairastuu elinaikanaan narkolepsiaan. Muita samaan riskiperimään liittyviä autoimmuunisairauksia ovat Goodpasturen oireyhtymä ja MS-tauti.

9.3. Immuunivasteen merkitys

Narkolepsian katsotaan syntyvän immunologisten mekanismien välittämänä eli valkosolujen aiheuttaman hypokretiinia/oreksiinia tuottavien hermosolujen tuhoutumisen vuoksi. Tämä perustuu siihen, että tauti liittyy voimakkaasti HLA DQB1*0602 alleeliin esiintymiseen. Muita valkosolujen toiminnan häiriön puolesta puhuvia havaintoja ovat T-lymfosyyttien T-solureseptorin (antigeenin tunnistus) ja purinergisen reseptorin (solutoiminnan säätely) perinnöllisten varianttien liittyminen narkolepsian riskiin. Lisäksi noin kolmanneksella narkolepsiapotilaista on todettu taudin diagnoosivaiheessa ns. autovasta-aineita kehon omaa valkuaisainetta ns. TRIBBLES-proteiinia kohtaan. Tämän autovasta-aineen esiintyminen ei ole rajoittunut narkolepsiaan vaan sitä esiintyy myös autoimmuunipohjalta syntyneessä silmän sidekalvon tulehduksessa (uveiitti), joten sitä ei voida pitää vain narkolepsialle tyypillisenä merkkiaineena. Nämä havainnot tukevat kuitenkin käsitystä siitä, että narkolepsia on ns. autoimmuunitauti, jossa immuunijärjestelmä hyökkää kehon omia kudoksia kohtaan. Narkolepsian syntymekanismia tai taudinaiheuttajaa ei tunneta, mutta infektiota on esitetty taudin laukaisijaksi. Näyttö perustuu suhteellisen vähäisiin tutkimuksiin ja tulokset esimerkiksi Streptokokki-A-ryhmän bakteeri-infektioiden liittymisestä ovat ristiriitaisia. Tähän mennessä kaikilla Pandemrix-rokotteeseen liitettyillä narkolepsiaan sairastuneilla, joilta HLA-riskiperimä on tutkittu, esiintyy HLA DQB1*0602 alleeli. Rokottamiseen liittyvä tauti muistuttaa ns. klassista, immunologisin mekanismein välittyvää narkolepsiaa. Tämän vuoksi immuunivasteen ominaisuuksien selvittäminen Pandemrix-rokotetta ja H1N1-virusta kohtaan on keskeistä.

THL:n Immuunivasteyksikössä on aloitettu immunologiset tutkimukset, joiden tarkoituksena on selvittää yhteyttä narkolepsian ilmaantumisen ja Pandemrix-rokotteen välillä. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää aiheuttiko Pandemrix-rokote ja/tai A(H1N1)-virusinfektio poikkeavan immuunivasteen narkolepsiaan sairastuneilla potilailla. Vuonna 2009-2010 narkolepsiaan sairastuneiden lasten ja nuorten immuunivaste, vasta-aineet ja soluvälitteinen vaste, tutkitaan, jotta ymmärrettäisiin onko se poikkeava Pandemrix-rokotteen eri osia (adjuvanttia eli tehosteainetta ja virusproteiinia) ja/tai A(H1N1)-virusta kohtaan. Tässä selvityksessä huomioidaan myös HLA riskiperimän vaikutus kyseisiin immuunivasteisiin. Siksi myös verrokkeina toimivilta lapsilta ja nuorilta tutkitaan narkolepsian riskiperimä ja kyseiset immuunivasteet. Lisäksi narkolepsiaan liitetyn HLA riskiperimän vaikutus rokote- ja H1N1 virusvasteisiin tutkitaan aikuisilla, jotka ovat saaneet Pandemrix-rokotteen. Nämä tutkimukset ovat parhaillaan meneillään. Tutkimustulokset auttavat arvioimaan sitä onko mahdollinen poikkeava immuunivaste myötävaikuttanut taudin syntyyn. Tulokset valmistuvat vuoden 2011 aikana.

Rokotteen anto lapsille ja nuorille oli ajallisesti hyvin lähellä tai seurasi juuri Suomessa esiintynyttä H1N1-virusinfektioepidemiaa. Immunologisissa tutkimuksissa on hyvin hankala erottaa rokotteen ja virusinfektion aiheuttamaa reaktiota toisistaan, mutta menetelmiä on pyritty kehittämään myös tätä varten. Tutkimuksiin kuuluu myös streptokokkia kohtaan esiintyvän immuunivasteen kuvaaminen.

9.4. Kansainväliset epidemiologiset tutkimukset

9.4.1. Onko rokotteeseen liittyvä lisääntynyt narkolepsiariski vain suomalainen ilmiö?

Koska narkolepsian yleistyminen oli niin voimakas sekä Suomessa että Ruotsissa, heräsi ajatus tehdä useamman maan kattava kansainvälinen retrospektiivinen kohorttitutkimus eli samanlainen tutkimus kuin mitä nyt yllä on Suomen osalta kuvattu, useamman maan yhteistyönä. Sellaisia maita, joissa tutkijoilla on pääsy rekisteripohjaiseen sairastumis- ja rokotustietoon ovat Suomen lisäksi ainakin Ruotsi, Norja Tanska ja Kanada. THL viimeisteli tällaisen tutkimussuunnitelman ja haki sille riippumattomat kansainväliset tieteelliset neuvonantajat (Peter Smith, LSHTM; Stephen Evans, LSHTM joka toimii myös EMAn tilastollisena neuvonantajana, sekä Brigitte Keller-Stanislawski, Paul Erlich Instituutti). Yhteistutkimuksen käynnistyminen on toistaiseksi viivästynyt Suomen oman selvityksen aiheuttamien kiireiden vuoksi ja koska yhteiseurooppalainen taustailmaantuvuuden sekä tapausverrokkitutkimus (ks. 9.4.3.) ovat jo käynnissä.

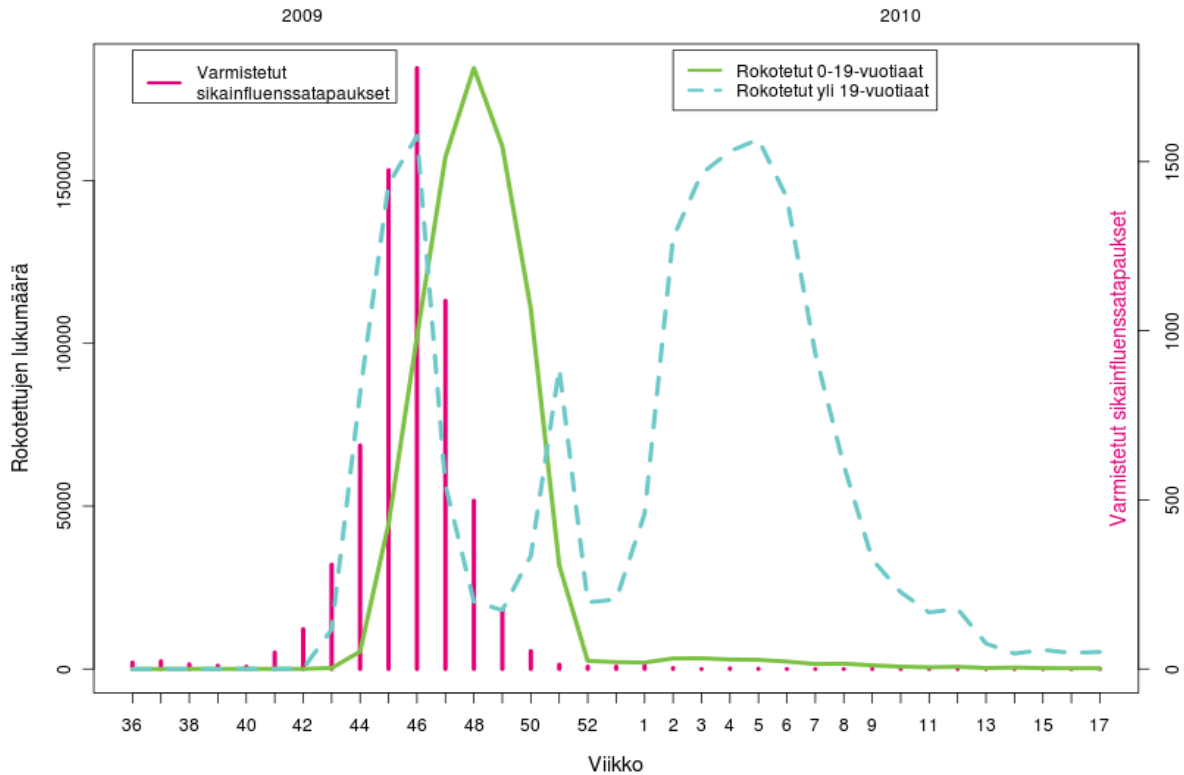
9.4.2. Kahden ajallisen tekijän yhteisvaikutus

Sikainfluenssan aiheuttama epidemia levisi Suomessa nopeasti suurimman tautitapausten määrän ja oli korkeimmillaan viikoilla 43-49, 2009. Kuvan 1 pystyviivat kuvaavat laboratoriovarmistettujen sikainfluenssatapausten jakaantumista kalenteriviikottain. (Lähde: THL Tartuntatautirekisteri). Pohjoismaista Suomen kaltainen epideeminen tilanne oli ajallisesti nähtävissä sekä Ruotsissa että Tanskassa. Norjassa ja Islannissa epidemia alkoi muutamaa viikkoa aikaisemmin .

Rokottamisen aikataulua määräsi kussakin maassa rokotteiden saatavuus, annetut ohjeet rokotettavien ryhmien priorisoinnista sekä väestön mielipiteet rokotteiden tarpeellisuudesta ja hyväksyttävyydestä. Epidemian ja rokottamisen ajoittuminen vaihteli jonkin verran maittain. Kuvassa 1 on sikainfluenssatapausten lisäksi esitetty myös rokotettujen määrät ikäryhmittäin ja kalenteriviikottain. Alle 19-vuotiaiden rokotukset annettiin pääosin viikoilla 45-50.

Työryhmä spekuloi, olisiko rokotuksen ja sikainfluenssan sattuminen samaan aikaan voinut myötävaikuttaa lisääntyneeseen narkolepsian ilmaantuvuuteen. Vastaavanlainen sikainfluenssan ja rokotusten ajallinen tarkastelu tehtiin Norjassa, Islannissa, ja osassa Ruotsia. Sikainfluenssaepidemia ja rokotukset olivat samalla tapaa ajallisesti lähekkäin kaikissa tarkastelluissa maissa. Koska Norjassa vastaavaa narkolepsiasignaalia ei ole havaittu, sikainfluenssan ja rokotusten ajallinen läheisyys on epätodennäköinen selitys narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntymiseen.

Kuva 1: Sikainfluenssaepidemia ja rokotusten toteutuminen kalenteriviikoittain



9.4.3. Sekoittavien tai myötävaikuttaneiden tekijöiden mahdollinen vaikutus eurooppalaisen tapaus-verrokkitutkimuksen avulla

Euroopan tartuntatautivirasto (European Center for Disease Control, ECDC) käynnisti syyskuussa 2010 Euroopan lääkelaitoksen (European Medical Agency, EMA) pyynnöstä Euroopan laajuisen Pandemrix-rokottamisen ja narkolepsiaan sairastumisen välisen yhteyden selvitystyön, jota johtaa ns. VAESCO-konsortio. VAESCO-konsortiota vetää alankomaalainen tutkimusryhmä. VAESCO tekee saumatonta yhteistyötä rokotusten haittavaikutusten määrittelyjen standardisaatioon keskittyneen Brighton Collaborationin kanssa (brightoncollaboration.org/public) sekä narkolepsian suhteen myös alankomaalaisvetoisen European Narcolepsy Networking -tutkimusverkoston kanssa. Muut narkolepsian eurooppalaiseen tutkimukseen osallistuvat maat ovat Suomen ja Alankomaiden lisäksi Espanja, Italia, Iso-Britannia, Norja, Ranska, Ruotsi, ja Tanska.

Tutkimukseen kuuluu kaksi osiota: 1. narkolepsian ilmaantuvuuden kartoittaminen ennen Pandemrix-rokottamista jäsenmaissa sekä 2. tapaus-verrokkitutkimus mahdollisten sekoittavien tai myötävaikuttaneiden tekijöiden selville saamiseksi. Suomesta THL on osallistunut tähän selvitykseen alusta lähtien. Tutkimuksella on ollut tärkeä merkitys myös narkolepsian

tapausmäärityksen standardoinnissa. On haluttu varmistua siitä, että maiden välisessä vertailussa käytettävät narkolepsian diagnostiset kriteerit ovat samanlaisia ja siten takaavat taudin ilmaantuvuustietojen vertailukelpoisuuden.

Tammikuun 2011 loppuun mennessä tutkimussuunnitelmat oli viimeistelty. Kuudessa maassa, Suomi mukaan lukien, tutkimussuunnitelmat ovat jo eettisten toimikuntien lopullisesti tai osin hyväksymiä. Tutkimuksessa kerätään narkolepsiatapauksilta ja ikä- ja sukupuolikaltaistetuilta verrokeilta pandemiarokottamisen ja narkolepsia-katapleksiaoireiden lisäksi tietoja muista neurologisista ja kroonisista sairauksista, erityisesti muista autoimmuunitaudeista sekä potilaalla että hänen lähiomaisillaan, sekä erilaista altistustietoa: aiemmat sairastetut infektiot, käytetyt mikrobi- ja muut lääkkeet sekä saadut muut rokotteet, käytetyt anestesia-aineet, tupakointi, kuukautisten alkamisajankohta, raskaudet ja keskenmenot, narkolepsialle altistavat perintötekijät sekä suomalaiset sukujuuret. Tutkimuksen otoskoko on 250 sairastunutta ja 1-4 verrokkaa kullekin sairastuneelle. Tutkimuksessa ei keskitytä pelkästään 4-19 vuotiaisiin vaan otokseen otetaan sairastuneita ja ikävakioituja verrokkeja kaikista ikäryhmistä.

Eurooppalainen tutkimus valmistuu narkolepsian taustailmaantuvuuden osalta helmikuun loppuun mennessä. Silloin yhdeksän EU-jäsenmaan osalta voidaan tarkastella ikäryhmäkohtaisia narkolepsian ilmaantuvuuslukuja kuukausittain. Kolme eri ajanjaksoa on tarkastelun kohteena: 1. Ajanjakso ennen pandemian alkamista eli 2000-luvun puolesta välistä maaliskuun 2009 loppuun asti; 2. Pandemian ajanjakso ennen rokotusten alkamista eli huhtikuusta 2009 syyskuulle 2009; sekä 3. Ajanjakso siitä milloin rokottaminen alkoi siihen kun narkolepsialöydös tuli narkolepsiaa tutkivien ja hoitavien tietoisuuteen eli lokakuusta 2009 kesäkuun loppuun 2010, mahdollisesti myöhempäänkin riippuen siitä kuinka pitkiä viiveitä diagnoosin teossa on ollut hoitoon pääsyn viivästytyä eri maissa. Näissä ajanjaksoissa havaittujen narkolepsiapotilaiden kerätyt tiedot tarkistetaan, jotta voidaan olla varmoja että tapaukset täyttävät kansainvälisesti sovitut narkolepsia-katapleksian diagnostiset kriteerit.

Tapaus-verrokkitutkimuksen tulosten arvioidaan valmistuvan huhti-toukokuussa 2011.

10. Yhteenveto ja johtopäätökset

Suomessa sairastui vuosina 2009-10 narkolepsiaan 60 iältään 4-19-vuotiasta lasta ja nuorta. Luvut perustuvat sairaaloista ja perusterveydenhuollosta kerättyihin tietoihin vuosina 2009-10 narkolepsiaan sairastuneista sekä neurologien ja unitutkijoiden asiantuntijaraadin tekemään potilasasiakirjojen tarkastukseen. Yhdistettäessä nämä tiedot perusterveydenhuollosta saatuihin pandemiarokotustietoihin ilmeni, että sairastuneista 52 eli lähes 90 prosenttia oli saanut Pandemrix-rokotteen, kun rokotuskattavuus koko ikäryhmässä oli 70 prosenttia. Alustavien, vielä tarkentuvien tulosten mukaan Pandemrix-rokotteita saaneiden 4 -19-vuotiaiden riski sairastua narkolepsiaan oli yhdeksänkertainen samanikäisiin rokottamattomiin verrattuna. Selvintä lisääntyminen oli 5-15-vuotiailla. Alle 4-vuotiailla ei ole todettu yhtään tapausta. Yli 19-vuotiailla ei myöskään ole havaittu

narkolepsian lisääntymistä eikä merkkejä rokotuksen vaikutuksesta sairastumisriskiin. Kaiken kaikkiaan havaittu yhteys rokotteen ja narkolepsian välillä on 4 -19-vuotiaiden ikäryhmässä niin selvä, että mikään muu taustalla vaikuttava ns. sekoittava tekijä tuskin voi kokonaan selittää taudin lisääntymistä.

Vuonna 2009 Suomen kanssa samanlaista pandemiarokotetta käyttäneissä maissa narkolepsian lisääntymistä lapsilla ja nuorilla on todettu Suomen lisäksi ainoastaan Ruotsissa ja Islannissa. Toisin kuin Suomessa, Islannissa narkolepsiaa on todettu tavallista selvästi enemmän myös rokottamattomilla lapsilla ja nuorilla. Norjassa, Britanniassa, Saksassa ja Kanadassa arviolta yhteensä 3.5 miljoonaa 4-19-vuotiasta lasta on rokotettu samanlaisella rokotteella kuin Suomessa eikä heillä ole havaittu narkolepsian lisääntymistä. Tähänastisen selvityksen perusteella ei ole viitteitä siitä, että narkolepsiaan sairastuminen johtuisi Suomessa ja Ruotsissa käytetyistä rokote-eristä. Narkolepsiaan sairastuneet ovat saaneet 9 eri rokote-erää Suomessa ja 17 rokote-erää Ruotsissa, päällekkäisiä näistä on ollut vain 4. Suomessa erien jakauma sairastuneissa vastaa koko ikäryhmän saamien erien jakaumaa.

Yhteys narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välillä vaatii paljon lisäselvityksiä. Lähikuukausina Suomessa varmistetaan nyt esitetyt rekisteripohjaisen tutkimuksen alustavat tulokset. Suurta huomiota kiinnitetään jatkotutkimuksissa rokotuksen kanssa ajallisesti lähekkäin osuneiden infektioiden ja muiden ärsykkeiden tunnistamiseen sekä mahdollisten yhteisvaikutusten merkityksen selvittämiseen. Lisäksi epidemiologisissa, immunologisissa ja geneettisissä tutkimuksissa selvitetään narkolepsian puhkeamiseen vaikuttaneita lisätekijöitä. Immunologisten tutkimusten keskeisin tavoite on selvittää, eroavatko narkolepsiaan sairastuneiden tai perimältään narkolepsian riskiryhmään kuuluvien lasten ja nuorten immuunivasteet Pandemrix-rokotteelle, sen aineosille ja sikainfluenssavirukselle muiden lasten ja nuorten immuunivasteista. Erittäin tärkeää on selvittää, onko yhteys havaittavissa muuallakin kuin Suomessa. Suomi osallistuu myös yhdeksässä EU-maassa toteutettavaan tapaus-verrokkitutkimukseen, jossa selvitetään pandemiarokotteen ja muiden riskitekijöiden osuutta narkolepsian puhkeamiseen.

Tähän mennessä tekemänsä selvitystyön perusteella työryhmä pitää todennäköisenä, että talvella 2009-10 annettu Pandemrix-rokotus myötävaikutti Suomessa 4-19-vuotiailla havaittuun narkolepsian lisääntymiseen. Koska narkolepsian lisääntymistä on havaittu vain muutamassa Pandemrix-rokotetta laajasti käyttäneessä maassa, työryhmä pitää todennäköisimpänä, että rokote on Suomessa lisännyt narkolepsiaa ns. yhteisvaikutuksessa jonkin perinnöllisen ja/tai ympäristötekijän kanssa.

11. Kirjallisuusluettelo

- Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S., Maret, S., Pradervand, S., Dauvilliers, Y., Lecendreux, M., Lammers, G. J., Donjacour, C. E., Du Pasquier, R. A., Pfister, C., Petit, B., Hor, H., Muhlethaler, M. & Tafti, M. (2010) Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 120, 713-9.
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I. & Mignot, E. (2007) Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 369, 499-511.
- Dauvilliers, Y., Montplaisir, J., Molinari, N., Carlander, B., Ondze, B., Besset, A. & Billiard, M. (2001) Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 57, 2029-33.
- Douglass, A., Harris, L. & Pazderka, F. (1989) Monozygotic twins concordant for the narcoleptic syndrome. *Neurology* 39, 140-141.
- Hallmayer, J., Faraco, J., Lin, L., Hesselson, S., Winkelmann, J., Kawashima, M., Mayer, G., Plazzi, G., Nevsimalova, S., Bourgin, P., Hong, S. S., Honda, Y., Honda, M., Hogl, B., Longstreth, W. T., Jr., Montplaisir, J., Kemlink, D., Eiben, M., Chen, J., Musone, S. L., Akana, M., Miyagawa, T., Duan, J., Desautels, A., Erhardt, C., Hesla, P. E., Poli, F., Frauscher, B., Jeong, J. H., Lee, S. P., Ton, T. G., Kvale, M., Kolesar, L., Dobrovolna, M., Nepom, G. T., Salomon, D., Wichmann, H. E., Rouleau, G. A., Gieger, C., Levinson, D. F., Gejman, P. V., Meitinger, T., Young, T., Peppard, P., Tokunaga, K., Kwok, P. Y., Risch, N. & Mignot, E. (2009) Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 41, 708-11.
- Honda, M., Honda, Y., Uchida, S., Miyazaki, S. & Tokunaga, K. (2001) Monozygotic twins incompletely concordant for narcolepsy. *Biol Psychiatry* 49, 943-7.
- Hor, H., Kotalik, Z., Dauvilliers, Y., Valsesia, A., Lammers, G. J., Donjacour, C. E., Iranzo, A., Santamaria, J., Peralta Adrados, R., Vicario, J. L., Overeem, S., Arnulf, I., Theodorou, I., Jennum, P., Knudsen, S., Bassetti, C., Mathis, J., Lecendreux, M., Mayer, G., Geisler, P., Beneto, A., Petit, B., Pfister, C., Burki, J. V., Didelot, G., Billiard, M., Ercilla, G., Verduijn, W., Claas, F. H., Vollenwider, P., Waeber, G., Waterworth, D. M., Mooser, V., Heinzer, R., Beckmann, J. S., Bergmann, S. & Tafti, M. (2010) Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 42, 786-789.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M. & Koskenvuo, M. (1995) Narcolepsian epidemiologia Suomessa. *Duodecim* 111, 1141-1147.
- Khatami, R., Maret, S., Werth, E., Retey, J., Schmid, D., Maly, F., Tafti, M. & Bassetti, C. L. (2004) Monozygotic twins concordant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 363, 1199-200.

Kornum, B.R., Kasashima M, Faraco J, ym. (2011). Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genetics* 43; 66-71.

Lyytikäinen O, Kuusi M, Snellman M, ym. (2010). Influenssa A(H1N1)v epidemian valtakunnalliset seurantatulokset. *Suom Lääkäril* 65, 1995-2001.

Partinen, M. & Hublin, C. (2011) Epidemiology of sleep disorders. IN Meir Kryger, T. R., Wc Dement (Ed.) *Principles and practice of sleep medicine*. 5th Edition ed. St. Louis, Elsevier Saunders: 694-715.

Silber, M. H., Krahn, L. E., Olson, E. J. & Pankratz, V. S. (2002) The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 25, 197-202.

Liitteet

1. Narkolepsian tapausmääritelmän kriteerit Brighton collaboration ja European Narcolepsy Network-verkoston mukaan määritelyinä

Narkolepsia on oireyhtymä, jonka keskeinen ja vallitseva oire on unihäiriö, jolle on luonteenomaista päiväaikainen väsymys ja katapleksia. Narkolepsiaoireiden voimakkuus ilmenee myös unitutkimuksissa. Nukahtamisviivetestissä (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) nukahtamisviive on lyhyt ja normaalista poiketen usein nukahdetaan lyhyellä aikaviiveellä REM-uneen. Tyypillistä narkolepsialle on myös aivojen selkäydinnesteen hypokretiini/oreksiinipitoisuuden alhaisuus.

Narkolepsiatapaukset on sovittu luokiteltavaksi kolmeen määrittelytasoon riippuen siitä, minkälaisia oireita ja löydöksiä on osoitettavissa, ja mitä tietoja näistä löydöksistä on käytettävissä.

Taso 1.

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia

JA

Kriteeri 2: Aivoselkäydinnesteen hypokretiini-1 / oreksiinipitoisuuden puutos

Taso 2.

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia

JA

Kriteeri 2: Varma katapleksia

JA

Kriteeri 3: Ensimmäisen tai toisen tason MSLT muutokset

Taso 3.

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia

JA

Kriteeri 2: Ensimmäisen tason MSLT muutokset

JA

Kriteeri 3: muut narkolepsiaa muistuttavien tautien mahdollisuus on poissuljettu.