

Registerstudie med fokus på neurologiska och immunrelaterade sjukdomar efter vaccination med Pandemrix

Läkemedelsverket i samarbete med Karolinska Institutet och sju landsting/vårdregioner

Sammanfattning

Studien är en registerbaserad epidemiologisk studie med över två års uppföljningstid. Den omfattar cirka 5,8 miljoner individer (61 % av den svenska befolkningen) som januari 2009 var bosatta i någon av de sju län/vårdregioner som ingår i studien. För perioden oktober 2009 - december 2011 inhämtades information om vårdtillfällen för utvalda diagnoser vilka jämfördes mellan vaccinerade och ovaccinerade individer.

Syfte

1. att bekräfta sambandet mellan vaccination med Pandemrix och insjuknande i narkolepsi hos individer ≤ 20 år samt undersöka och kvantifiera ett eventuellt samband hos unga vuxna/vuxna > 20 år;
2. att undersöka en eventuell riskökning för ett antal utvalda neurologiska och immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar och
3. att undersöka en eventuell riskökning för olika sjukdomar/tillstånd som rapporterats till Läkemedelsverket som misstänkta biverkningar efter vaccination med Pandemrix.

Resultat

- Studien visade en trefaldigt ökad risk för narkolepsi hos individer 20 år och yngre. Detta är en något lägre riskökning än i Läkemedelsverkets tidigare registerstudie, vilket kan bero på att antalet diagnostiserade fall av narkolepsi ökat också hos ovaccinerade individer ≤ 20 år, p.g.a. ökad uppmärksamhet om narkolepsi eller någon annan faktor.
- En trefaldig riskökning motsvarar omkring fyra extra narkolepsifall per 100 000 vaccinerade individer och år under studieperioden 1 oktober 2009 – 31 december 2011. Riskökningen kan räknas om till cirka 136 extra diagnostiserade fall av narkolepsi i Sverige hos individer ≤ 20 år under den aktuella studieperioden.
- Hos unga vuxna (21-30 år) sågs en tvåfaldigt ökad risk för narkolepsi medan riskökningen i åldersgruppen 31-40 år inte är säkerställd. Ingen riskökning noterades för individer över 40 år. Det är inte möjligt att närmare precisera en ålder då det inte längre finns en ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix.
- För alla övriga undersökta diagnoser, förutom för vaccinationsreaktioner, kunde inte något orsakssamband mellan Pandemrixvaccination och en ökad risk styrkas.

Slutsats

Studien bekräftar att vaccination med Pandemrix ökade risken för narkolepsi hos individer ≤ 20 år. Även hos unga vuxna (21-30 år) sågs en ökad risk för narkolepsi efter vaccinationen men i mindre grad. Det är inte möjligt att närmare precisera en ålder då det inte längre finns en ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix.

För några av de andra studerade utfallen sågs små riskökningar, men något orsakssamband mellan dessa och vaccination med Pandemrix kunde inte styrkas. Observationella studier av den här typen medger dock inte att små riskökningar helt kan uteslutas. Detta gäller även för en studie av betydande storlek som denna.

Bakgrund

Under perioden oktober 2009 till mars 2010 vaccinerades cirka 60 % av den svenska befolkningen med (A)H1N1 vaccinet Pandemrix som en följd av den av WHO deklarerade influensapandemin. Under våren och sommaren 2010 rapporterades ett oväntat högt antal fall av narkolepsi hos barn/ungdomar till Läkemedelsverket.

Två svenska epidemiologiska studier (1,2), liksom en studie från Finland (3), påvisade en ökad risk för narkolepsi hos individer < 20 år efter vaccination med Pandemrix. Ytterligare en studie, i Stockholmsregionen, jämförde förekomsten av ett antal utvalda neurologiska och immunrelaterade sjukdomar hos över en miljon vaccinerade och cirka 900 000 ovaccinerade individer (4). Studien visade ingen ökad risk för de flesta av de studerade sjukdomarna. Dock återfanns lätt förhöjda risktal för ansiktsnervförlamning (Bells pares), inflammatorisk tarmsjukdom (Ulcerös kolit och Crohns sjukdom) samt för rubbad känselörlimmelse (polyneuropati och paraestesi). Dessa fynd bedömdes bero på en högre förekomst av medicinska riskfaktorer hos vaccinerade individer.

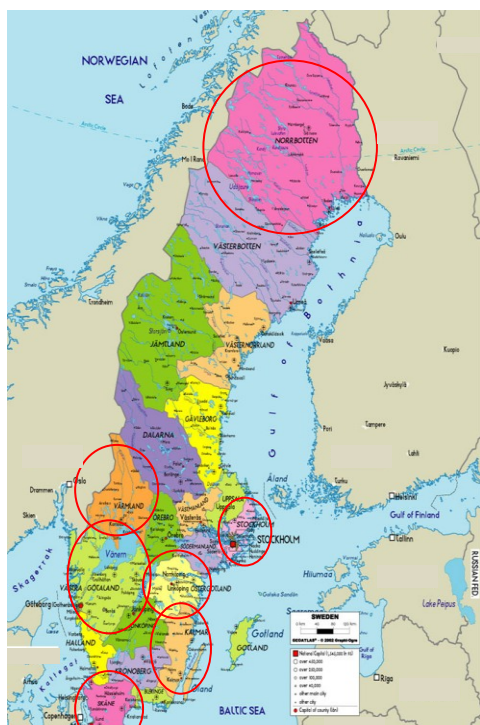
Andra uppföljningsstudier av H1N1-vacciner har inte visat entydiga resultat, vad gäller risk för Guillain-Barré syndrom (GBS) (5-7), Bells pares (8, 9) respektive epileptiska kramper (10, 11). För övriga sjukdomstillstånd finns ännu inte några systematiska studier.

Metodbeskrivning

Studiepopulation

Studien genomfördes i en population bestående av totalt cirka 5,8 miljoner individer (61 % av den svenska befolkningen), som i januari 2009 var bosatta i något av följande sju län/vårdregioner: Kalmar, Östergötlands, Stockholms, Värmlands och Norrbottens län eller Skåne och Västra Götalands vårdregioner. Se *Figur 1*.

Figur 1. Studiepopulationen hämtades från de sju länen/regionerna (inringade): Kalmar, Östergötlands, Stockholms, Värmlands och Norrbottens län, vårdregionerna Skåne och Västra Götaland.



Studiens design

För perioden 1 oktober 2009 t.o.m. 31 december 2011 inhämtades registerinformation om vårdtillfällen för utvalda diagnoser vilka jämfördes mellan cirka 3,3 miljoner vaccinerade och cirka 2,5 miljoner ovaccinerade individer. Uppgifter om vaccination, vilka erhöles från särskilda register i de sju länen/regionerna, och information om vårdtillfällen erhållna från centrala register vid Socialstyrelsen (Patient-, Cancer-, Dödsorsaks-, Medicinska födelse-, och Läkemedelsregistret) och vid Statistiska Centralbyrån (mantalsskrivning, flyttning, inkomst- och utbildningsnivåer, födelse-land) kopplades samman med hjälp av personnumret. Studien godkändes av Etikprövningsnämnden i Uppsala 2011.

Vaccinationstäckning

I Sverige uppskattas vaccinationstäckningen ha varit cirka 60% och i studiepopulationen var enligt registeruppgifterna täckningen totalt 57 %. Den var högst i åldersgruppen ≤ 19 år (63 %), lägst i gruppen 20-29 år (cirka 40 %), och i åldersgruppen ≥ 30 år något över 50%. Vaccination med Pandemrix startade i oktober 2009 och avslutades i mars 2010.

Egenskaper hos vaccinerade och ovaccinerade studiedeltagare

Enligt insamlade registeruppgifter skilde sig de vaccinerade individerna från de ovaccinerade individerna, t ex genom att en högre andel av de vaccinerade hade vårdats på sjukhus innan studieperioden, hade högre inkomst eller utbildningsnivå (för barn/ungdomar gäller uppgifter för föräldrarna) samt att en högre andel var födda inom Norden. Vidare fanns skillnader mellan individer som vaccinerats tidigt i perioden, dvs. inom 45 dagar, jämfört med de som vaccinerats senare, där de tidigt vaccinerade bl. a. hade fler sjukvårdstillfällen före vaccination.

Studerade sjukdomar

De utvalda diagnoserna i registerstudien innefattade mer än 50 sjukdomar/grupper av tillstånd (se *Tabell 1 i bilaga*) och därtill mortalitet. Diagnoserna identifierades genom ICD10-koder vilka

registrerats vid ett första vårdtillfälle vid sjukhus (som slutenvård eller specialistvård). Motsvarande registeruppgifter från primärvården var inte tillgängliga.

- Vaccinationsreaktioner, allergiska reaktioner
- Narkolepsi
- Andra neurologiska sjukdomar
- Immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar
- Diagnoser/tillstånd utifrån rapporterade misstänkta biverkningar

Statistiska bearbetningar

För att bedöma eventuella risksamband mellan vaccination och förekomst av sjukdom, utfördes ett antal statistiska analyser som undersökte grad av risksamband (s.k. Hazard Ratios, HR, där talet 1 innebär att risken är lika hos vaccinerade och ovaccinerade) och graden av osäkerhet i beräkningarna (95 % konfidensintervall, KI, som med sin bredd återspeglar osäkerheten i skattningen av HR). I de första analyserna jämfördes alla vaccinerade och ovaccinerade. Därefter undersöktes resultaten för olika undergrupper, baserade på ålder vid vaccination, tidpunkt för vaccination samt uppföljningstidens längd.

Metodologiska frågeställningar och tolkning av resultaten

För att nå så rättvisande resultat som möjligt var det nödvändigt att hantera några grundläggande problem i en studie av detta slag:

- 1) Att de som vaccinerats tidigt under perioden selekterats med avseende på olika sjukdomar, i enlighet med Socialstyrelsens rekommendation om vaccination av riskgrupper. Detta kan påverka de framräknade resultaten vad gäller risken för att få de sjukdomar som följs upp efter vaccinationen, d v s ett förhöjt riskmått kan förklaras av andra faktorer utöver vaccinet.
- 2) Att de studerade sjukdomarna kan ha ett långvarigt och varierande förlopp (t.ex. reumatoid artrit, Crohns sjukdom och astma) där den registrerade diagnosen kan ha föregåtts av tidigare yttringar av sjukdomen vilka inte resulterat i den valda slutliga diagnosen. Problemet blir då att fastställa om vaccinationen skett före eller efter sjukdomens debut. Viktigt i sammanhanget är att diagnoser i primärvården inte var tillgängliga i register på motsvarande sätt som för sjukhusvården.

De statistiska bearbetningarna inriktades på att minska inverkan av dessa felkällor, dels genom att ta hänsyn till olika riskfaktorer som kunde mätas i registren, t.ex. tidigare vårdkonsumtion och läkemedelsintag, socioekonomiska faktorer (inkomst och utbildning), etnicitet (födelseland), graviditeter, och dels genom att utesluta individer som enligt registerdata haft andra tillstånd som kan ha föregått den registrerade diagnosen.

Med dessa korrigeringar minskade felen och storleken på riskmåttarna för de flesta diagnoserna reducerades till låga nivåer.

I en observationell studie av detta slag finns inte information om alla faktorer som kan tänkas ha inverkan på resultatet. Begränsade riskökningar - där risktalen (HR) är på så låg nivå som 1.5 eller lägre - är därför osäkra eftersom de skulle kunna bero helt eller delvis på skillnader i okända faktorer. I situationen med en tydlig förhöjning av risken, som för narkolepsi (med två-tre gånger förhöjd risk), kan resultaten trots detta anses som tillförlitliga.

En ytterligare anledning till försiktighet i tolkningen av resultaten är att en mångfald av utfall undersökts, dvs. mer än ett 50-tal diagnoser och mortalitet. Ett antal falskt positiva samband kan

ha uppkommit av tillfälligheter, dvs. där ett förhöjt risktal är en effekt av slumpen och inte ett resultat av ett samband med vaccinet.

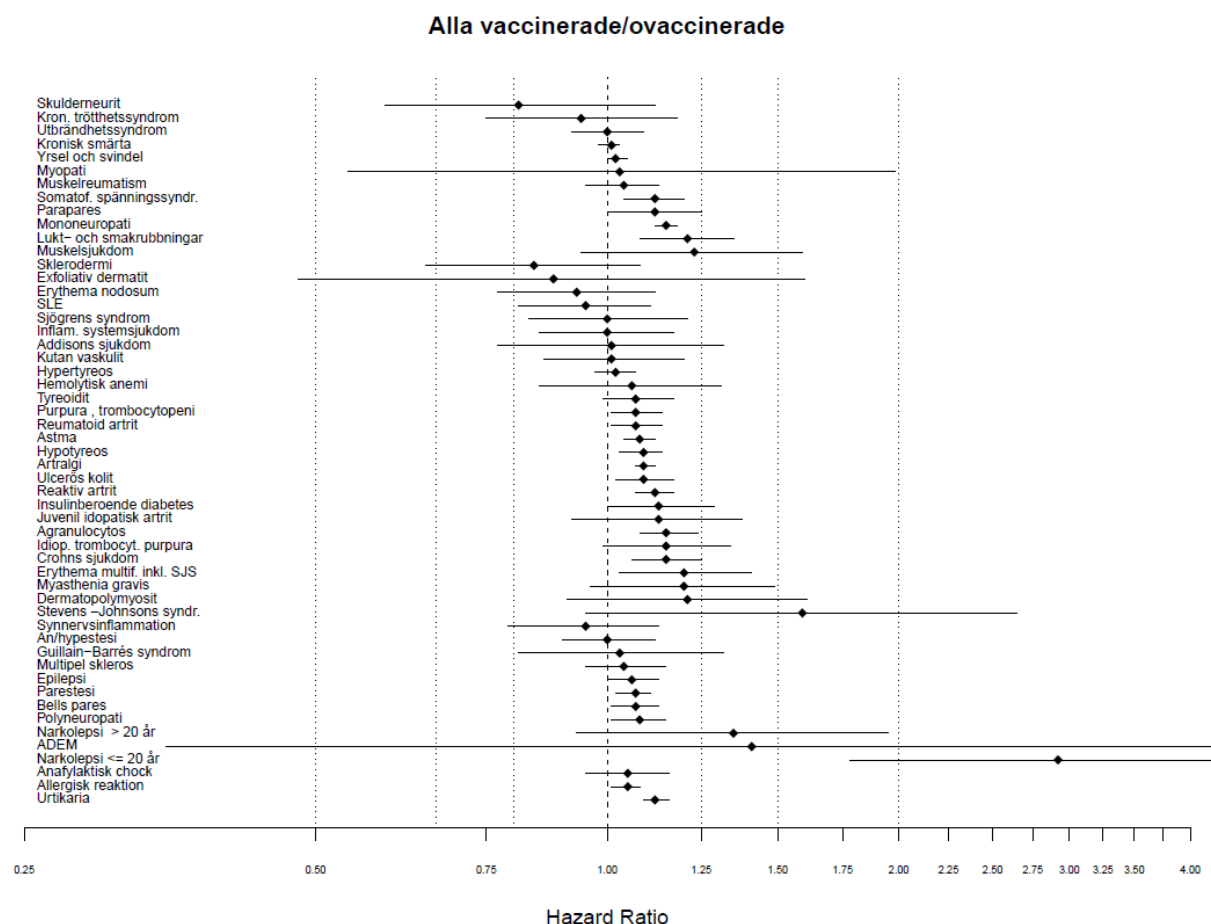
Resultat

Översikt över alla diagnoser

I nedanstående figur (*Figur 2a*) visas de övergripande riskmått för allergiska reaktioner, neurologiska sjukdomar, immunrelaterade/ autoimmuna sjukdomar samt diagnoser som illustrerar ett urval av misstänkta symptom som rapporterats in via biverkningsrapporterings-systemet.

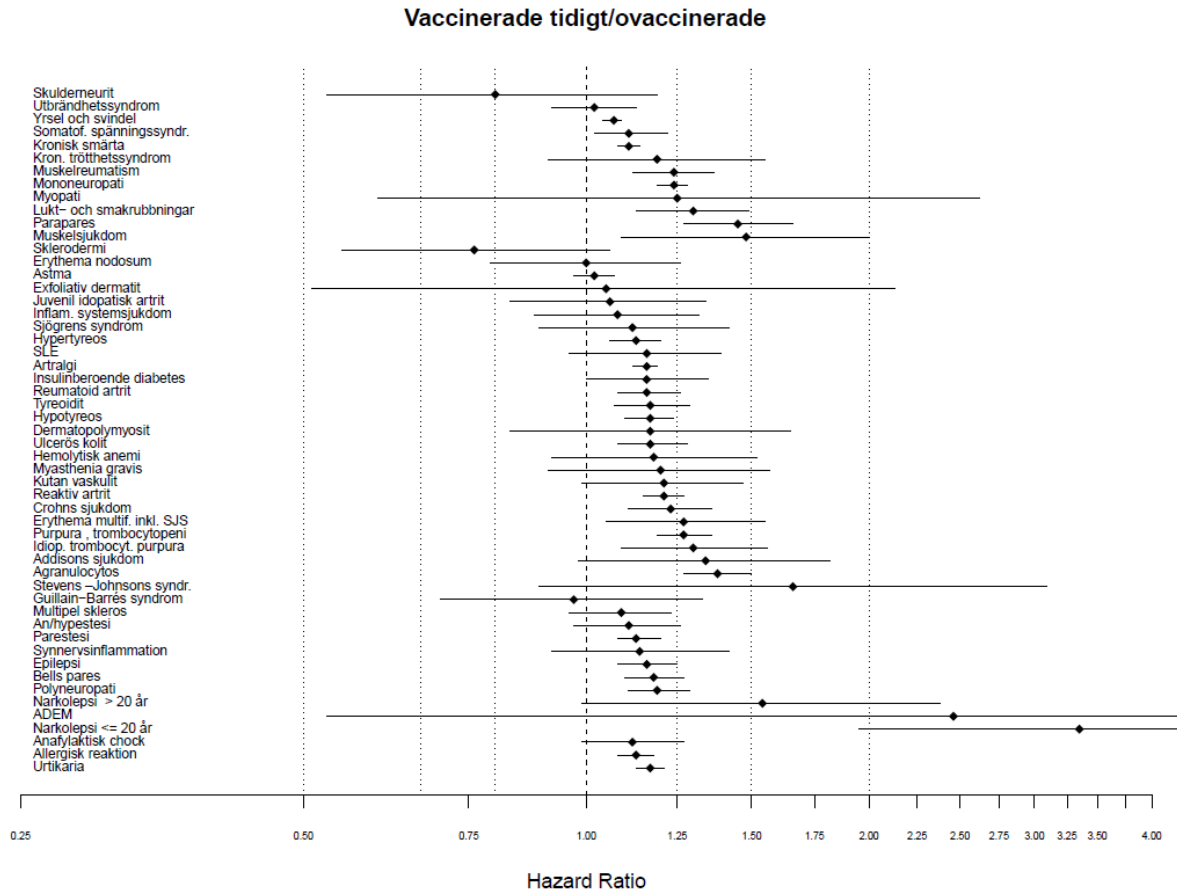
En detaljerad granskning av resultaten för enskilda sjukdomar visade - undantaget narkolepsi och vaccinationsreaktioner - allmänt låga nivåer för risktalen (*Figur 2a-c*). Detta tolkades som att ett orsakssamband mellan vaccinationer och en ändrad risk inte kunde fastställas för någon av dessa andra sjukdomar. Risktal (Hazard Ratio) nära 1.0 indikerar att risken kan vara densamma eller något lägre respektive högre i den vaccinerade och ovaccinerade gruppen.

Figur 2a. Övergripande risktal för alla utfall (exkl. vaccinationsreaktioner), enligt diagnosgrupper (Hazard Ratio, HR, vaccinerade mot ovaccinerade, justerade för riskfaktorer) med 95% konfidensintervall. (Se tabell 1 för HR för vaccinationsreaktioner).



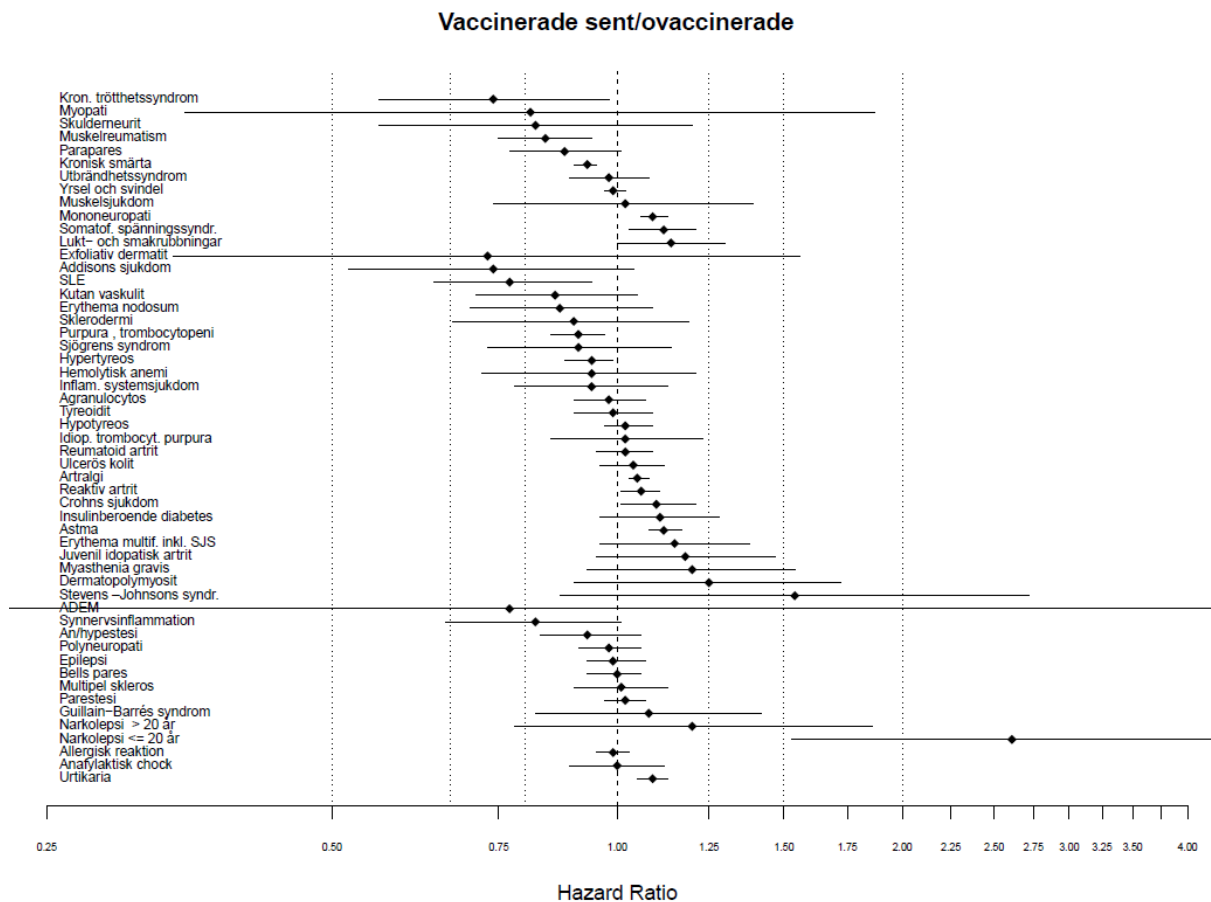
För dem som vaccinerats i den tidiga perioden (*Figur 2b*) var risktalen för flertalet utfall något högre, men fortfarande på en låg nivå; för åtta av de studerade utfallen var risktalet över 1.3.

Figur 2b. Risktal och konfidensintervall för alla utfall med jämförelse av tidigt vaccinerade (≤ 45 dagar efter start av vaccinationer) med ovaccinerade individer.



För dem som vaccinerats i den sena perioden (*Figur 2c*) var risktalen lägre vilket kan bero på att dessa individer i allmänhet var friskare än de som vaccinerades tidigt.

Figur 2c. Risktal och konfidensintervall för alla utfall med jämförelse av tidigt vaccinerade (> 45 dagar efter start av vaccinationer) med ovaccinerade individer.



Vaccinationsreaktioner

Som förväntat visade resultaten för denna diagnos en stor, cirka 20-faldig, riskökning under veckorna närmast efter vaccinationen. Att studien visade en riskökning för denna förväntade biverkan är viktigt eftersom det visar på studiens förmåga att fånga upp en symptomgrundad diagnos som rapporterats från sjukhus. Totalantalet är förhållandevis litet, 147 individer bland de vaccinerade, vilket troligtvis beror på att information i registren bara finns för uttalade symptom som krävt sjukhusvård.

Tabell 1. Vaccinationsreaktioner. Antal fall, förekomst (incidensrater, IR, per 100 000 person-år) och risktal (Hazard Ratio, HR) med osäkerhetsgränser (95 % konfidensintervall, KI).

Grupp	Antal fall ¹	IR ²	HR	95% KI
Ovaccinerade	37	0.6	1.00	REF.
Vaccinerade	147	2.1	6.14	(3.96-9.52)
Vaccinerade tidigt	84	3.0	6.14	(3.90-9.67)
Vaccinerade sent	63	1.5	6.14	(3.68-10.2)
Observationstid efter vaccination ≤ 6 veckor	92	26.8	19.6	(10.5-36.3)
Observationstid efter vaccination >6 veckor	55	0.8	1.33	(0.78-2.27)

¹ Antal inkluderade fall, ² Incidensrat per 100 000 person-år

Narkolepsi

Hos individer 20 år och yngre påvisades en cirka 3 gånger ökad risk för narkolepsi (Tabell 2). Riskökningen var lägre än i Läkemedelsverkets tidigare registerstudier, vilket främst kan bero på att antalet diagnostiserade fall av narkolepsi också ökat hos ovaccinerade barn/ungdomar i den senare delen av uppföljningsperioden (Figur 3). Denna ökning kan vara ett resultat av den ökade uppmärksamheten i media vad gäller narkolepsi efter vaccination med Pandemrix men kan även bero på andra okända faktorer.

Riskökningen i den här åldersgruppen motsvarar cirka 4 extra narkolepsifall per 100 000 vaccinerade individer och år för den aktuella studieperioden.

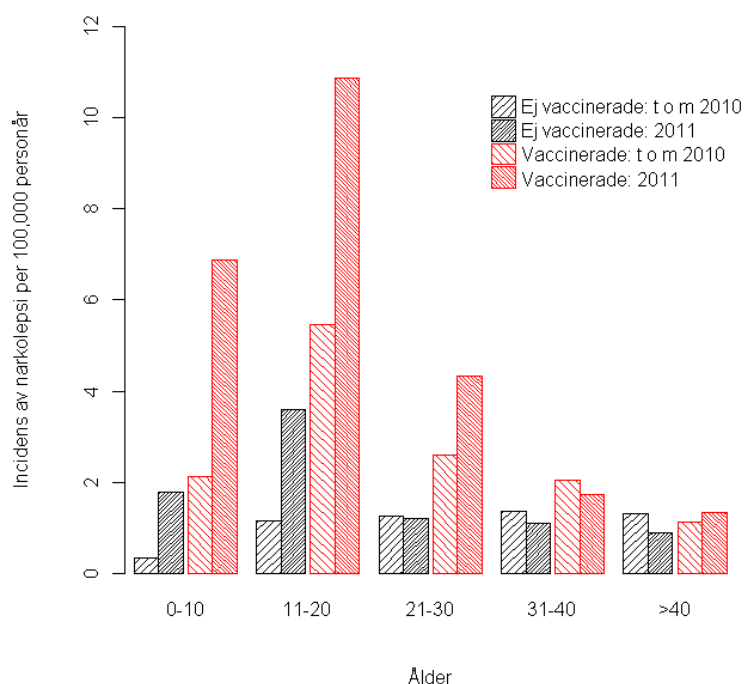
Riskökningen kan räknas om för att få en uppskattning av antalet extra fall i hela landet bland de vaccinerade individerna under studieperioden. Denna beräkning visade att cirka 136 extra fall med diagnosen narkolepsi skulle förväntas tillkomma hos individer ≤ 20 år som vaccinerats med Pandemrix.

Tabell 2. Narkolepsi ≤ 20 år. Antal fall, förekomst (incidensrater, IR, per 100 000 person-år) och risktal (Hazard Ratio, HR) med osäkerhetsgränser (95 % konfidensintervall, KI).

Grupp	Antal fall	IR	HR	95% KI
Ovaccinerade	20	1.7	1.00	REF.
Vaccinerade	126	6.0	2.92	(1.78-4.79)
Vaccinerade tidigt ¹	62	6.6	3.35	(1.95-5.76)
Vaccinerade sent	64	5.6	2.61	(1.53-4.44)

¹ Vaccinerade under de första 45 dagarna efter vaccinationsprogrammets start 2009-10-01, respektive senare t.o.m. 2010-03-30.

Figur 3. Förekomst av narkolepsi (incidensrater) per 100 000 person-år, för vaccinerade och ovaccinerade individer i åldersgrupper under uppföljningsperioden t.o.m. 2011, med en jämförelse mellan perioderna 2009-2010 och 2011.



För unga vuxna (21-30 år) sågs en tvåfaldigt ökad risk att insjukna i narkolepsi, med ett gränsvärde för konfidensintervallet vid 1. (Tabell 3a) Denna riskförhöjning skulle motsvara ett tillskott av cirka 2 fall per 100 000 vaccinerade och år under studieperioden, vilket motsvarar cirka 20 extra fall i hela landet t.o.m. 2011.

För vuxna i åldrarna 31-40 år (Tabell 3b) fanns en lägre riskökning (jämfört med den föregående åldersgruppen) som inte kunde säkerställas; för de äldre än 40 år (Tabell 3c) sågs ingen ökad risk. Någon ökning av förekomsten av narkolepsi mellan perioderna 2009-2010 respektive 2011 tycktes inte föreligga hos ovaccinerade individer 21 år och äldre (Figur 3).

Tabell 3a. Narkolepsi i åldersgruppen 21- 30 år

Grupp	Antal fall	IR	HR	95% CI
Ovaccinerade	12	1.2	1.00	REF.
Vaccinerade	23	3.5	2.18	(1.00-4.75)
Vaccinerade tidigt, ≤ 45 dagar	10	3.6	1.98	(0.78-5.06)
Vaccinerade sent, > 45 dagar	13	3.4	2.36	(0.98-5.71)

Tabell 3b. Narkolepsi i åldersgruppen 31-40 år

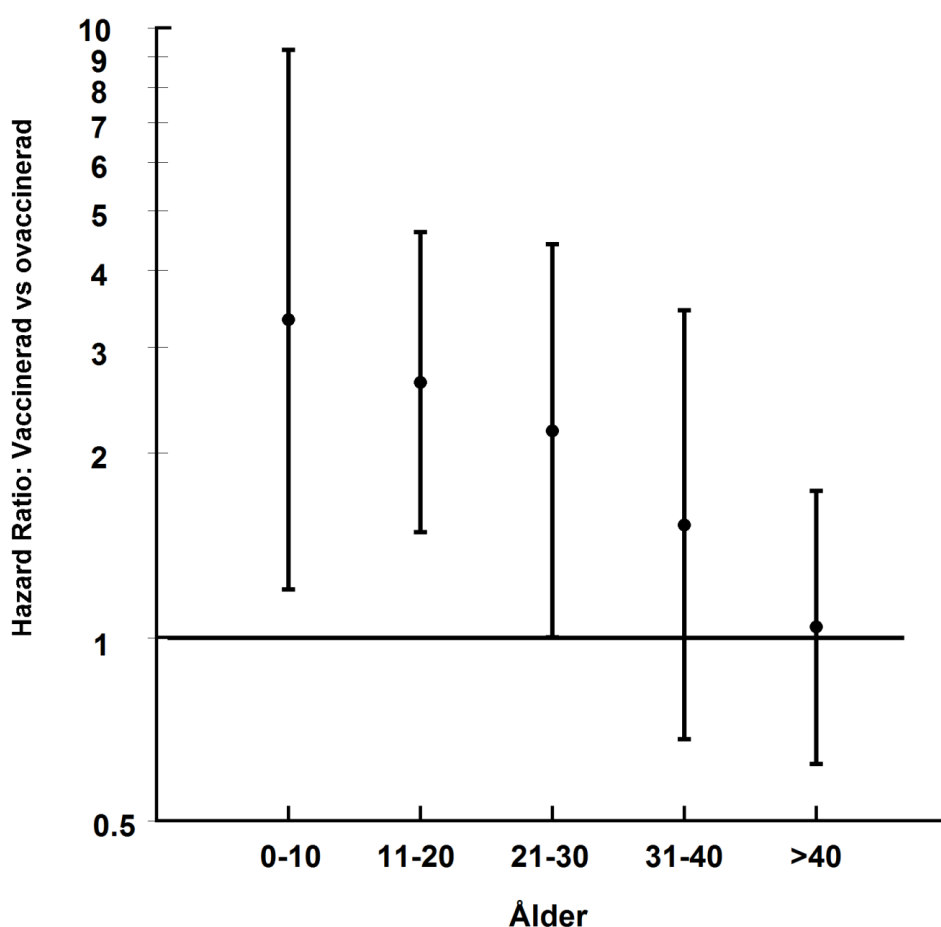
Grupp	Antal fall	IR	HR	95% CI
Ovaccinerade	11	1.3	1.00	REF.
Vaccinerade	18	1.9	1.53	(0.68-3.44)
Vaccinerade tidigt, ≤ 45 dagar	10	3.2	2.36	(0.95-5.89)
Vaccinerade sent, > 45 dagar	8	1.3	1.04	(0.39-2.74)

Tabell 3c. Narkolepsi i åldersgruppen >40 år

Grupp	Antal fall	IR	HR	95% CI
Ovaccinerade	34	1.1	1.00	REF.
Vaccinerade	40	1.2	1.06	(0.64-1.76)
Vaccinerade tidigt, ≤ 45 dagar	20	1.6	1.22	(0.67-2.23)
Vaccinerade sent, > 45 dagar	20	1.0	0.94	(0.51-1.72)

Graden av riskökning för narkolepsi varierade alltså med ålder vid vaccinationen, dvs. den var högst för barn/ungdomar och avtog med stigande ålder (*Figur 4*). Det är dock inte möjligt att närmare precisera vid vilken ålder riskökningen inte längre finns.

Figur 4. Risktal (HRs) efter ålder vid vaccination.



Neurologiska sjukdomar

Utöver de samband som beskrivits för narkolepsi observerades inga säkerställda risksamband avseende de andra neurologiska utfall som studerades. Detta inkluderar Bells pares, Guillain-Barrés syndrom (GBS), polyneuropati och parestesier, dvs. diagnoser som tidigare associerats med vaccinationer. För Bells pares, polyneuropati och parestesier skilde sig resultaten jämfört med den mindre studien i Stockholm, som visade små öknings för dessa tillstånd (27).

Beträffande GBS har tidigare studier gällande adjuvanterade H1N1-vacciner visat motsägande resultat med såväl öknings i en kanadensisk studie (22) som avsaknad av biverkan i europeiska studier (21, 23, 24) Denna avsevärt större studie kan inte konfirmera något av dessa fynd.

Risktalet var något förhöjt (se figur 2a-c) för akut disseminerande encefalomyelit (ADEM). Faktorer som talar emot ett risksamband är att det för ADEM, som är ett tillstånd med akut insjuknande, endast har observerats tre fall under de första 6 veckorna efter vaccination.

Immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar

För immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar (utöver vaccinationsreaktioner) sågs inte något säkert samband mellan vaccination och ökad risk för dessa tillstånd då de risktal som var förhöjda var på allmänt låg nivå.

De studerade sjukdomarna representerar en stor grupp autoimmuna och kroniskt inflammatoriska sjukdomar med varierande förlopp och olika patogenetiska mekanismer. För sjukdomar som reumatoid artrit och inflammatoriska tarmsjukdomar som Crohns sjukdom med ett typiskt kroniskt och fluktuerande sjukdomsförlopp med första symtom långt före fastställd diagnos blir det därför - baserat på registerdata - svårt att fastställa den exakta tidpunkten för sjukdomsdebut och därmed utesluta ett insjuknande som ligger före tiden för vaccination. Frånvaron av riskökning för typiskt autoimmuna sjukdomar som systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit, myasthenia gravis, autoimmun tyreodit etc. talar för en selektiv immunologisk mekanism bakom insjuknande i narkolepsi.

Risktalet för hudsjukdomen Stevens-Johnsons Syndrom (SJS) var något förhöjt (Se figur 2a-c). Faktorer som trots detta talar emot ett risksamband, är att det för SJS inte observerades några fall inom 6 veckor efter vaccinationen, dvs. inom den tid då en klinisk effekt skulle förväntas.

Diagnoser relaterade till biverkningsrapportering

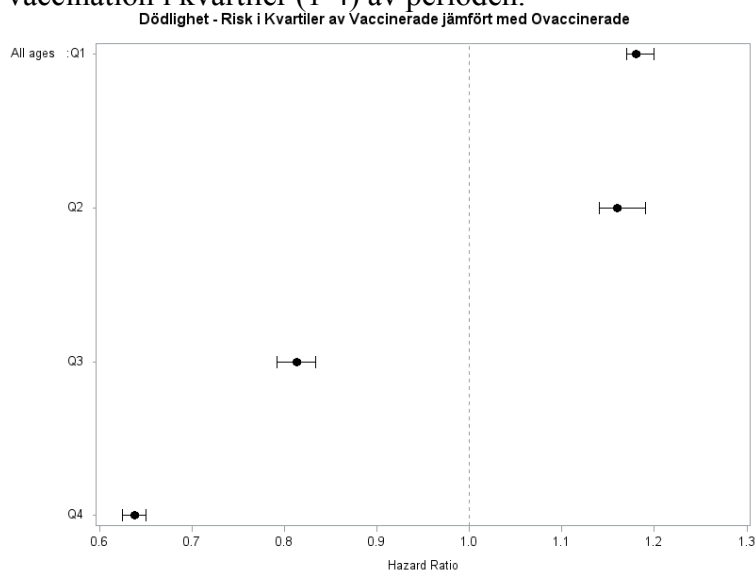
Ett antal diagnoser som avsågs spegla vissa biverkningar som rapporterats till det svenska biverkningsregistret (utöver narkolepsi) undersöktes också (se *Tabell 1* i bilaga). För inget av de studerade utfallen kunde ett orsakssamband med Pandemrix fastställas. Allmänt kan anmärkas att dessa symptomrelaterade och ibland ospecifika utfall kan vara svåra att studera med tillräcklig sensitivitet och specificitet vid användande av registerdiagnoser från sjukhus.

För lukt- och smakrubbingar sågs ett något förhöjt risktal (HR 1.21). Den lågradiga riskökningen förelåg i den tidiga vaccinationskohorten där annan sjuklighet och medicinering kan ha bidragit, vilket gör tolkningen osäker. För denna typ av utfall kan information från andra datakällor vara av särskilt värde.

Mortalitet

Individer som vaccinerades tidigt (inkluderande medicinska riskgrupper) uppvisade en ökad mortalitet jämfört med ovaccinerade medan de som vaccinerades i den sena fasen hade en lägre dödlighet (*Figur 5*). Denna observation är viktig eftersom den talar för inverkan av bakomliggande sjukdomar hos dem som vaccinerades i den tidiga vaccinationsfasen, snarare än för att det är vaccination med Pandemrix som orsakar detta mönster för mortalitet. Detta ger belägg för att det finns återstående 'residual confounding' som man inte lyckats korrigera helt för (genom de faktorer som tagits med). Detta understryker vikten av en försiktig tolkning av små skillnader i risk oberoende om de ligger över eller under 1. Det påverkar dock inte de slutsatser som kan dras avseende narkolepsi, eftersom dessa effekter är mer tydliga och konsistenta.

Figur 5. Mortalitet (Risken att dö, HR, fullständigt justerade) per tid i vaccinationsperioden, dvs. vaccination i kvartiler (1-4) av perioden.



Sammanfattning

Sammanfattningsvis bekräftar studien att vaccination med Pandemrix ökade risken för narkolepsi hos individer ≤ 20 år. Även hos unga vuxna (21-30 år) sågs en ökad risk för narkolepsi efter vaccinationen, men i mindre grad. Det är inte möjligt att närmare precisera en ålder då det inte längre finns en ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix.

Inga riskökningar sågs för något av de andra studerade utfallen som är i närheten av den stolek som sågs för narkolepsi och vaccinationsreaktioner. På grund av risktalens låga nivå för de övriga studerade utfallen kan inverkan av vaccinet inte särskiljas från inverkan av felkällor.

En epidemiologisk studie av denna storlek, kan varken helt utesluta små risker på gruppnivå eller fastställa kausala risksamband på individnivå.

Referenser

1. Medical Products Agency Sweden. A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency. <http://www.lakemedelsverket.se/>
2. Medical Products Agency Sweden. 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. June 30, 2011. <http://www.lakemedelsverket.se/>.
3. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavinen T, Sundman J, et al. AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(e33536–33723).
4. Bardage C, Persson I, Örtqvist Å, Bergman U, Ludvigsson J, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccine against pandemic influenza A(H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011; 33:d5956 doi: 10.1136/bmj.d5956:1-14.
5. Tokars J, Lewis P, DeStefano F, et al. The Risk of Guillain-Barré Syndrome after Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine and 2009-2010 Seasonal Influenza Vaccines: Results from Self-Controlled Analyses. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21:546-552.
6. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following H1N1 Influenza Vaccination in Quebec. *JAMA* 2012; 308(2):175-181.
7. Andrews N, Stowe J, Salman R, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series. *Vaccine* 2011;29:7878-7882.
8. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:505-10.
9. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Bell's palsy and parenteral inactivated influenza vaccine. *Hum Vaccine* 2006;2:110-2.
10. Stowe J, Andrews N, Bryan P, Seabroke S, Miller E. Risk of convulsions in children after monovalent H1N1 (2009) and trivalent influenza vaccines: A database study. *Vaccine* 2011; 29:9467-9472.
11. Arnheim-Dahlström L, Hällgren J, Weibull C, Sparén P. Risk of presentation to hospital with epileptic seizures after vaccination with monovalent AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine (Pandemrix): self controlled case series study. *BMJ* 2012;345:e7594 doi: 10.1136/bmj.e7594: 1-9.

Bilaga

Tabell 1: Definition av utfall i studien

Neurologiska sjukdomar, primära analyser

Utfall/ diagnos	ICD-10 koder för första identifiering av utfallet
Guillain-Barré Syndrom (GBS)	G61.0
Multipel skleros (MS)	G35-G37
Synnervsinflammation (opticus neurit)	H46
Akut dissiminerad encefalomyelit (ADEM)	G04.0
Bells pares (BP)	G51
Narkolepsi	G47.4
Polyneuropati	G62
Parestesi,	R20.2
An/hypestetesi	R20.0, R20.1
Epilepsi grand mal	G40.3

Immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar, primära analyser

Utfall/ diagnoser	ICD-10 koder för första identifiering av utfallet
Reumatoid artrit	M05, M06, M12.3
Juvenil artrit	M08
Crohn's sjukdom	K50
Ulcerös kolit	K51
Insulinberoende diabetes, Typ 1 Diabetes (T1 D)	E10, inläggning första gången före 30 års ålder

Immunrelaterade/autoimmuna sjukdomar, explorativa analyser

Utfall/ diagnoser	ICD-10 koder för första identifiering av utfallet
Reaktiva artrit	M02, M03, M13
Ledvärk	M25.5
Inflammatorisk systemsjukdom	M32, M33, M34, M35.0
- Sjögrens syndrom	M35.0
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)	M32
-Sklerodermi	M34
-Dermatopolymyosit	M33
Myasthenia gravis	G70
Tyreoidit	E06
Addison's sjukdom	E27.1, E27.2
Purpura och andra blödningstillstånd inkl. Henoch Schönlein	D69
Idiopatisk trombocytopen purpura (ITP)	D69.3
Agranulocytos	D70
Hemolytisk anemi inkl. hemolytiskt-uremiskt syndrom	D59.0-D59.3
Hypotyreos	E03
Hypertyreos	E05
Urtikaria (nässelfeber)	L50
Erytema multiforme inkl. Stevens-Johnsons Syndrom	L51
Exfoliativ dermatit	L26
Erythema nodosum	L52
Allergisk reaktion	T78
Anafylaktisk reaktion	T78.2
Vaccinationsreaktion	T88.1
Astma	J45-J46

Utfall relaterade till rapporter om misstänkta biverkningar efter vaccination med Pandemrix, explorativa analyser

Utfall/ diagnoser	ICD-10 koder för första identifiering av utfallet
Kronisk behandlingsresistent smärta	R52.1
Yrsel och svindel	R42
Smak och luktrubbningar	R43
Mononeuropati, mononeuropati multiplex	G56, G58
Myopati	G72.0
Skulderneurit	G54.4
Parapares	G82
Kroniskt trötthetssyndrom	G93.3
Utbrändhet	Z73.0
Andra specificerade somatoforma spänningssyndrom	F45.8
Muskel reumatism, ospecificerad	M79.0
Muskelsjukdom,ospecificerad	M62.9

Tillkännagivanden

Det här är en rapport från Läkemedelsverket. Arbetet har utförts i samarbete med Docent Fredrik Granath, Enheten för klinisk epidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet.

Ett särskilt tack riktas till följande representanter för Karolinska Institutet:

Docent Johan Askling, Institutionen för medicin, Enheten för reumatologi (reumatologi), docent Jonas Ludvigsson Enheten för klinisk epidemiologi, Institutionen för medicin (pediatrik, inflammatoriska sjukdomar), Professor Tomas Olsson, Institutionen neurovetenskaper (neurologi), Karolinska Institutet;

och till representanter för deltagande landsting:

Vårdregionen Skåne, docent Simon Werner, Västra Götalandsregionen, docent Per Follin, och landstingen i Kalmar län, docent Claes Söderström, Östergötlands län, docent Britt Åkerlind, Stockholms län, professor Åke Örtqvist, Värmlands län, docent Olle Wiik, och Norrbottens län, docent Anders Österlund.