



**LÄKEMEDELSVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • c  
efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • ho  
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medic  
narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • sci  
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communicat  
competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines •  
harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory

# Studie av tidsförhållanden mellan Pandemrix-vaccination och narkolepsi

## Rapport från LäkeMedelsverket

Dnr: 1.1.1-2016-050830

Datum:2016-06-30



# Sammanfattning

---

Läkemedelsverket har, på uppdrag av Socialdepartementet, tillsammans med Karolinska Institutet och Uppsala Clinical Research Center genomfört en forskningsstudie för att belysa tidsförhållanden mellan vaccination med Pandemrix och debut av symptom på narkolepsi. Sju län/vårdregioner med cirka 5,8 miljoner innevånare, utgjorde befolkningsunderlaget för studien. Från register och journaler kunde 201 väldokumenterade fall av narkolepsi identifieras i ålder 0-39 år och med symtomdebut under perioden 1 oktober 2009 till 31 december 2013.

För att besvara studiens huvudfråga beräknades hur antalet som årligen insjuknar i narkolepsi förändrats under studieperioden bland vaccinerade jämfört med ovaccinerade. Olika sätt att definiera insjuknandetidpunkt har använts nämligen tidpunkt för första patientrapporterade symptom, första specialistvårdskontakt respektive för diagnos i register. Som underlag för studien användes därför dels data över specialist- och sjukhusvård från Patientregistret för att identifiera diagnosdatum, dels data som strukturerat extraherades från journalanteckningar med hjälp av en expertgrupp för att fastställa datum för första symptom och för specialistvårdskontakt.

## Resultat

- De flesta fallen rapporterar första symptom på narkolepsi under första året efter vaccination men i viss utsträckning också under år två. Detta resulterar i en markant riskökning jämfört med ovaccinerade under första året.
- Tidsintervallet mellan patientens rapporterade första symptom och diagnos i patientregistret, är långt, i genomsnitt 67 veckor och mycket varierande mellan individer. Denna fördröjning tycks vara likartad mellan vaccinerade och ovaccinerade och ses under hela studieperioden.
- Riskökningen mätt från diagnosdatum är tydlig redan tidigt i studieperioden, vilket talar för att den inte betingats av ökad uppmärksamhet hos sjukvården och patienterna. Riskökning mätt med utgångspunkt från diagnosdatum är fortsatt tydligt förhöjd även efter andra året. Detta är förväntat mot bakgrund av den långa fördröjningen mellan första symptom och diagnos.
- Det finns sannolikt individer som haft sina första symptom inom studieperioden men som på grund av den långa tiden till diagnos i Patientregistret inte fångats i studien.
- Den kvarstående osäkerhet som finns kring resultaten betingas framför allt av det begränsade antal individer i studiepopulationen som utvecklat narkolepsi utan att ha vaccinerats med Pandemrix.

## Slutsatser

Om första rapporterade symptom används som tidpunkt för insjuknande så är riskökningen hos vaccinerade markant under det första året för att sedan avta och inte vara mätbar efter andra året. Studien indikerar därför att huvuddelen av narkolepsifall hos vaccinerade individer debuterar inom en tidsperiod av cirka två år efter vaccination. Studien visar tydligt på att tiden mellan första symptom på narkolepsi och diagnos registrerad i Patientregistret är lång och varierande, oavsett om man vaccinerats eller inte. För hälften av fallen är tiden längre än ett år och tre månader och för en fjärdedel är den längre än två år. Detta innebär att riskökningen mätt från diagnosdatum i registret kommer att vara betydligt mer utdragen över tid och alltså kvarstår även efter de första två åren.

Medial uppmärksamhet, förändrat mönster för att söka vård, förändrad tid för handläggning och förbättrad diagnostik av misstänkta narkolepsifall är faktorer som kan vara av betydelse

för risken att insjuknande i narkolepsi över tid och variera mellan individer, men har inte studerats specifikt i denna studie. Att sjukdomens uppkomstmekanism i huvudsak är okänd, möjligen en autoimmun process med varierande förlopp, komplicerar också bedömningen av tidssamband. Beräkningarna av risken för narkolepsi i olika tidsintervall efter vaccination innehåller fortfarande osäkerhet som t.ex. beror på svårigheten för patienten att vid en sjukdom med ett smygande insjuknande och symptom av typen trötthet dagtid i efterhand fastställa ett tydligt datum för symptomdebut. Dessutom kvarstår osäkerhet i beräkningarna p.g.a. risken för slumpmässig inverkan på de beräknade relativa riskerna.

Sammanfattningsvis bedöms studien, med beaktande av redovisade metodologiska problem, ge rimligt säkra och informativa svar på de frågor som den haft att besvara.

# Innehållsförteckning

---

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>3</b>
Resultat.....	3
Slutsatser .....	3
<b>1. Uppdraget</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Samråd</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Bakgrund</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Genomförandet av uppdraget</b> .....	<b>7</b>
<b>5. Metodbeskrivning</b> .....	<b>7</b>
5.1. Studiepopulation .....	7
5.2. Identifiering av fall med narkolepsi i Patientregistret .....	8
5.3. Vaccination med Pandemrix .....	8
5.4. Validering av narkolepsidiagnosen.....	8
5.5. Bedömning av tidpunkt för insjuknande i narkolepsi .....	9
5.6. Statistiska metoder .....	9
5.7. Etikgodkännande.....	10
<b>6. Resultat</b> .....	<b>10</b>
6.1. Karakteristika för de studerade fallen. ....	10
6.2. Tidpunkt för insjuknande .....	12
6.3. Tidsfördröjning från vaccination till registrerad diagnos.....	13
6.4. Insjuknande över kalendertid .....	14
<b>7. Diskussion och slutsatser</b> .....	<b>15</b>
<b>8. Referenser</b> .....	<b>17</b>

# 1. Uppdraget

Läkemedelsverket har i Regleringsbrev för 2015\* fått i uppdrag av Socialdepartementet att genomföra en vetenskaplig studie angående vaccination med Pandemrix och narkolepsi. Datum för slutrapportering har på grund av ändrade förutsättningar för studien senarelagts till 30 juni 2016.

\*Ur Regleringsbrev för Läkemedelsverket 2015

## 3. Narkolepsistudie

Läkemedelsverket ska koordinera en studie för att belysa tidsförhållanden från vaccinationen med Pandemrix till debut av symtom på narkolepsi. Myndigheten har sedan 2010 arbetat med att belysa sambandet mellan vaccination av Pandemrix och narkolepsi såväl genom egna studier som genom samordning av olika externa projekt. Vissa kvarstående frågor bedöms särskilt angelägna att utreda vidare, såsom tidsförhållanden från vaccination med Pandemrix till debut av symtom på narkolepsi. Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 31 december 2015.

De slutsatser som kan dras från studien är tillämpliga endast på gruppnivå och någon bedömning av enskilda individers rätt till ersättning inte ingår i uppdraget. Detta förhållande har särskilt framhållits i etikansökan för studien (EPN dnr 2011/47, tillägg godkänt 2015-02-10).

# 2. Samråd

Socialdepartementet har informerats fortlöpande och specifikt vid tre gemensamma möten om studiens progress. Narkolepsiföreningen har informerats underhand samt vid ett gemensamt möte i april 2016.

# 3. Bakgrund

I samband med A(H1N1) influensapandemin (svininfluensa) 2009-2010 genomfördes en nationell vaccinationskampanj som resulterade i en täckningsgrad av ca 60% av befolkningen. I Sverige användes vaccinet Pandemrix (AS03 adjuvanterat A(H1N1) pandemivaccin) från GSK. Vaccinationen pågick från oktober 2009 tom mars 2010. En biverkningssignal om ökat antal fall av narkolepsi bland vaccinerade barn och ungdomar upptäcktes under sommaren i Sverige och ungefär samtidigt i Finland. Stöd för ett möjligt samband mellan vaccination med Pandemrix och insjuknande i narkolepsi gavs av epidemiologiska studier i dessa båda länder.(1,2,3) Efter viss initial tveksamhet i några EU-länder kunde studier från bl a Frankrike, Irland, UK bekräfta signalen med påvisande av olika grad av riskökning.

Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som antas hos patienter med narkolepsi av typ 1 bero på brist på ett signalämne i hjärnan, orexin eller hypocretin. De mest typiska symptomen är extrem dagtrötthet och kataplexi (plötslig förlust av muskeltonus) men även andra symptom som hypnagoga eller hypnopompa hallucinationer, sömnparalys, fragmenterad nattsömn med mardrömmar och uppvaknanden samt ofta markant och oväntad viktuppgång och psykiatriska symptom. Diagnosen baseras förutom på de kliniska symptomen på neurofysiologiska undersökningar (främst s.k. MSLT-undersökning) och analys av orexin/hypocretin i ryggmärgsvätska. Låga orexinvärden ger stöd för diagnosen. I den aktuella studien har de

kriterier för diagnos som har publicerats av American Academy of Sleep Medicine använts.  
(4)

I en registerstudie utförd av Läkemedelsverket och Karolinska Institutet tillsammans med ett antal landsting och regioner avseende tidsperioden oktober 2009 tom december 2011 noterades en riskökning på ca tre gånger i åldersgruppen 0-20 år.(5) I åldern 20-30 sågs en två gånger ökad risk och i högre åldrar ingen säkerställd riskökning. I denna studie kunde inga säkerställda riskökningar för andra neurologiska eller autoimmuna sjukdomar påvisas. Ett antal studier, med LV som koordinator, har också genomförts för att belysa möjliga mekanismer bakom insjuknande i narkolepsi.(6) Dessutom har tillverkaren av vaccinet (GSK) ålagts att genomföra studier för att belysa möjliga orsakssamband.

Läkemedelsverket har i Regleringsbrev för 2015 fått i uppdrag att studera tidsförhållanden från vaccination med Pandemrix till insjuknande i narkolepsi. En nyligen beslutad lag som reglerar ersättning till drabbade patienter har lett till ökad uppmärksamhet kring frågan om bedömning av vaccination med Pandemrix och insjuknande i narkolepsi. Den aktuella studien har genomförts med den uttalade avsikten, tydliggjord i ansökan till Etikprövningsnämnden, att individuella patientdata som insamlas i studien inte får användas för bedömning av enskilda rätt till ersättning.

För Läkemedelsverket är det angeläget att följa upp hur den riskökning som konstaterats i tidigare studier utvecklats över tid varför denna frågeställning också inkluderats i studien.

Efterhand har internationella studier tillkommit som understryker de metodologiska svårigheter som är förknippade med studier av narkolepsi relaterad till vaccination. (7,8,9) Detta har lett till ifrågasättande av i vilken utsträckning man med epidemiologisk metodik kan påvisa tids- och orsakssamband. Denna rapport begränsar sig i diskussionen av möjliga stör- och förväxlingsfaktorer till vad som bedöms relevant för att kunna redovisa de frågeställningar som studerats.

## **4. Genomförandet av uppdraget**

Studie har genomförts som ett samarbete med Uppsala universitet och dess Uppsala Clinical Research Centre (UCR), Karolinska Institutet (KI) och LV. Detaljer i samarbetet har reglerats i särskilda avtal.

I huvudsak har UCR ansvarat för insamling av journaldata, granskning med stöd av kliniska experter, validering och kvalitetskontroll av data och sammanställning av databas för leverans till KI och LV. Den statistiska analysen inklusive vissa kvalitetskontroller har utförts av Enheten för klinisk epidemiologi, Institutionen för Medicin, KI. LV har utövat det övergripande projektansvaret och medverkat vid analys och tolkning av studiens resultat samt rapportskrivning. Insamling och kvalitetssäkring av journaldata har varit mer komplicerad och tidskrävande än ursprungligen beräknat, vilket krävt förlängning av projekttiden.

## **5. Metodbeskrivning**

### **5.1. Studiepopulation**

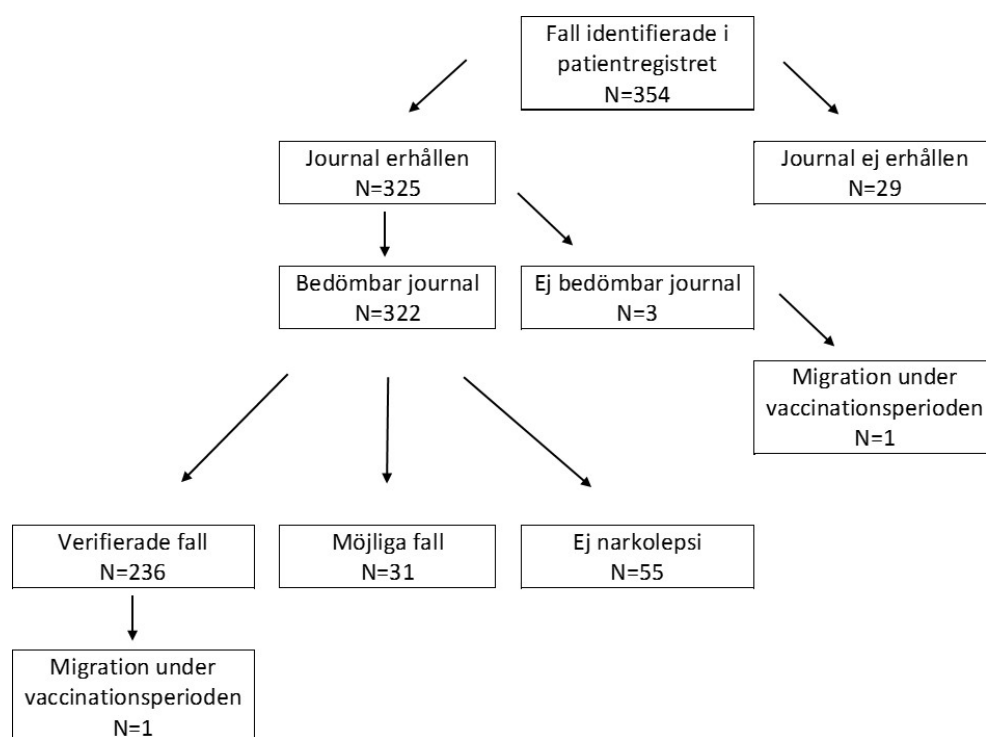
Underlaget för studien utgjordes av en befolkning av totalt cirka 5,8 miljoner individer (61 % av den svenska befolkningen), som i januari 2009 var bosatta i något av följande sju

län/vårdregioner: Kalmar, Östergötlands, Stockholms, Värmlands och Norrbottens län, Region Skåne eller Västra Götaland. Detta var samma geografiska omfattning som i tidigare registerstudie. (5) Studiepopulationen avgränsades till personer, folkbokförda i dessa regioner/län vid studiens start och födda 1970 eller senare. Denna avgränsning gjordes eftersom tidigare studier inte gett hållpunkter för en riskökning efter 40 års ålder och den egentliga studiepopulationen kom därmed att uppgå till 2,9 miljoner individer.

## 5.2. Identifiering av fall med narkolepsi i Patientregistret

Studien består av två huvuddelar, en registerstudie och en journalstudie, där fallen först identifierades i Patientregistret (PAR) varefter journal begärdes från berörd vårdgivare. Detta gällde för de fall som identifierats i PAR med födelseår från 1970 och framåt och med en första huvuddiagnos av narkolepsi (ICD-10 G 47.4) under perioden 1 oktober 2009 tom 31 december 2013.

**Figur 1.** Flödesschema över identifierade fall i Patientregistret och efter expertbedömning



## 5.3. Vaccination med Pandemrix

Vaccination med Pandemrix startade i oktober 2009 och avslutades i mars 2010. Data inhämtades från vaccinationsregister i de aktuella landstingen/regionerna. I Sverige uppskattas vaccinationstäckningen ha varit cirka 60 % och i studiepopulationen var enligt registeruppgifterna täckningen totalt 57 %. I studiepopulationen var andelen vaccinerade högst i gruppen födda 2008-1990 (71 %) och lägst i gruppen födda 1980-1989 (41 %) och i gruppen födda 1970-79 var den 55 %.

## 5.4. Validering av narkolepsidiagnosen

Med användande av tillgänglig journalinformation klassificerades fallen avseende diagnosen narkolepsi i kategorierna "yes", "no" eller "possible", utgående från American Academy of Sleeps kriterier.(4) Dessa delades i granskningsmallen in i huvud- respektive bikriterier.



Huvudkriterier var dagtrötthet och kataplexi. Fragmenterad nattsömn, hypnagoga hallucinationer, sömnparalys, oväntad viktuppgång, övriga sömnabnormiteter, samt psykiatriska symptom utgjorde bikriterier. Laboratorieresultat som kunde understödja narkolepsidiagnosen eftersöktes också, i första hand MSLT-undersökning, HLA-typning och analys av hypocretin/orexin i ryggmärgsvätska och i andra hand annan klinisk information av relevans för diagnosen.

Två kliniska experter bedömde oberoende av varandra utifrån journaldokumentationen diagnosens validitet. När dessa experter gjorde olika bedömningar (s.k. ”major disagreements”) genomfördes ett möte med minst 3 experter närvarande där beslut fattades baserat på koncensus. Vid s.k. ”minor disagreements” avgjorde en extra bedömare oenighet mellan de två primära bedömningarna.

I tabell 1 framgår experternas klassificering av fallen avseende narkolepsidiagnosen i säker, möjlig eller ej narkolepsi. Andelen där den bedömda första vårdkontakten ligger före studiens start är låg och samtliga dessa fall har också sin symptomdebut före studiens start.

**Tabell 1.** Alla diagnosticerade fall med journal tillgänglig (n=322)

Variabel	Kategori	Födelseår 1990-2008		Födelseår 1970-1989	
		Antal	(%)	Antal	(%)
Total antal		230	(100)	92	(100)
Diagnos	Säker (Yes)	183	(79.6)	53	(57.6)
	Möjlig (Possible)	18	(8.0)	13	(14.1)
	Förkastad (No)	29	(12.6)	26	(28.3)
Symptomdebut	Symptomdebut före 1 okt 2009	25	(10.9)	41	(44.6)
	Saknas	1	(0.4)	3	(3.3)
Första vårdkontakt	Vårdkontakt före 1 okt 2009	7	(3.0)	4	(4.3)
	Saknas	0	(0.0)	2	(2.2)

### 5.5. Bedömning av tidpunkt för insjuknande i narkolepsi

Fastställande av tidpunkt för debut av på narkolepsi gjordes av de kliniska experterna på två sätt, dels via journaltextens beskrivning av när första symptom inträffat, dels via vårdadministrativa uppgifter om tidpunkten för första bedömning på specialistklinik. De granskande experter identifierade tidpunkten för debut av huvudsymptomen, abnorm dagtrötthet och/eller kataplexi. Vid oenighet, som starkt divergerande angivelser av tidpunkter eller avsaknad av tidsangivelse hos någon eller båda primärbedömarna utfördes ytterligare bedömning enligt principen för s.k major respektive minor disagreements (se ovan). Bikriterierna för diagnos bedömdes också för att om möjligt öka precisionen gällande tidpunkt för sjukdomsdebut. Datum för diagnos i Patientregistret användes också i analyserna av tidpunkt för insjuknande i förhållande till vaccination.

### 5.6. Statistiska metoder

Uppföljningen startar 1 oktober 2009 och studiekohorten följs till den 31 december 2013. Risken för narkolepsi bland sjukdomsfall som bedömts som verifierade eller möjliga och har sin symptomdebut under uppföljningstiden har analyserats med avseende på tiden för

symptomdebut och första specialistvårdkontakt som hämtats från medicinska journaler samt det första datum med narkolepsidiagnos i det nationella patientregistret. Incidensen av narkolepsi inom det första, andra året och efter mer än två år efter vaccination har jämförts med incidensen hos de ovaccinerade genom Poissonregression och relativa risker har beräknats tillsammans med 95-procentiga konfidensintervall.

Tiden mellan symptomdebut och diagnos skulle kunna påverka riskbedömningen om den ökade uppmärksamheten kring vaccinationens samband till narkolepsi leder till att vaccinerade sjukdomsfall får sin diagnos avsevärt snabbare än ovaccinerade sjukdomsfall. På grund av studiens design där fallen identifierats genom diagnoser i patientregistret skulle detta leda till att relativt sett fler vaccinerade sjukdomsfall skulle komma till vår kännedom under studieperioden och därmed riskera att överskatta den vaccinationsrelaterade risken. För att undersöka detta jämfördes tiden mellan symptomdebut och diagnos bland vaccinerade och ovaccinerade sjukdomsfall som fått sin diagnos i patientregistret efter 1 augusti 2010, vilket är den tidpunkt då sambandet fick medial uppmärksamhet. Antalet veckor som förflutit mellan symptomdebut och diagnos när 25, 50 och 75 procent av de vaccinerade och ovaccinerade sjukdomsfallen erhållit sin diagnos beräknades.

Risken att få en narkolepsidiagnos i patientregistret hos vaccinerade och ovaccinerade undersöktes också under det första, andra och efter mer än två år efter uppföljningstidens start.

## **5.7. Etikgodkännande**

Studien godkändes av Etikprövningsnämnden i Uppsala i februari 2015.

## **6. Resultat**

### **6.1. Karakteristika för de studerade fallen.**

I studiepopulationen identifierades 201 individer där minst två experter oberoende av varandra vid granskning av journaluppgifter bedömt fallet som verifierad eller möjlig narkolepsi men utan symptom före 1 oktober 2009. Karakteristika för individerna i den egentliga analyspopulationen framgår av Tabell 2. Majoriteten av analyspopulationen utgörs av individer födda efter 1989 som vaccinerats med Pandemrix. Endast få individer är födda före 1990 och ovaccinerade. Detta förvårar analysen och ger dålig precision i resultaten särskilt för den äldre åldersgruppen. MSLT-undersökning, som ger starkt stöd för diagnosen är utförd i över 90 % av fallen, medan hypokretinvärden saknas hos en huvuddel. Kataplexi förekom hos 90 % av de vaccinerade och i lägre andel hos de ovaccinerade men det låga antalet ovaccinerade fall gör det inte möjligt att bedöma om sjukdomen har andra egenskaper hos vaccinerade jämfört med ovaccinerade.

**Tabell 2.** Karakteristika för alla verifierade och möjliga fall av narkolepsi (n=201) efter att prevalenta fall (dvs. de med symptom före 1 oktober 2009) exkluderats

Variabel	Kategori	Födelseår 1990-2008		Födelseår 1970-1989	
		Vaccinerade Antal (%) N=166	Ovaccinerade Antal (%) N=10	Vaccinerade Antal (%) N=19	Ovaccinerade Antal (%) N=6
<b>Ålder 2010</b>	-9 år	44 (26.5)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10-19 år	122 (73.5)	7 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20-29 år	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (68.4)	4 (66.7)
	30- år	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (31.6)	2 (33.3)
<b>Kön</b>	Man	92 (55.4)	4 (40.0)	10 (52.6)	6 (100)
	Kvinna	74 (44.6)	6 (60.0)	9 (47.4)	0 (0.0)
<b>Län</b>	Stockholm	39 (23.5)	6 (60.0)	6 (31.6)	2 (33.3)
	Östergötland	14 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Kalmar	9 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Skåne	41 (24.7)	2 (20.0)	10 (52.6)	0 (0.0)
	Västra Götaland	52 (31.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	1 (16.7)
	Värmland	8 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
	Norrbottn	3 (1.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Falltyp</b>	Säker	154 (92.8)	8 (80.0)	19 (100)	4 (66.7)
	Möjlig	12 (7.2)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
<b>MSLT</b>	Nej	3 (1.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Ja	163 (98.2)	9 (90.0)	19 (100)	5 (83.3)
<b>HLA DQB1*0602</b>	Ej testat	71 (42.8)	4 (40.0)	11 (57.9)	4 (66.7)
	Positiv	93 (56.0)	5 (50.0)	8 (42.1)	1 (16.7)
	Negativ	2 (1.2)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
<b>Hypokretin</b>	Nej	107 (64.5)	6 (60.0)	18 (94.7)	4 (66.7)
	Positiv	57 (34.3)	4 (40.0)	1 (5.3)	1 (16.7)
	Negativ	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
<b>Kataplexi</b>	Nej	13 (7.8)	3 (30.0)	2 (10.5)	2 (33.3)
	Ja	153 (92.2)	7 (70.0)	17 (89.5)	4 (66.7)
<b>Symptomdebut</b>	Symptomdebut efter okt 2009	165 (99.4)	10 (100)	18 (94.7)	4 (66.7)
	Saknas	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (33.3)
<b>Först vårdkontakt</b>	Vårdkontakt efter 1 okt 2009	166 (100)	10 (100)	19 (100)	6 (100)

## 6.2. Tidpunkt för insjuknande

I tabell 3 redovisas risken att insjukna definierad som rapporterad symptomdebut, som första specialistvårdskontakt eller första diagnos narkolepsi i Patientregistret. Det framgår att med definitionen symptomdebut är insjuknanderisken kraftigt förhöjd år 1 med en 26 gånger förhöjd risk jämfört med ovaccinerade. Under år 2 sjunker denna överrisk markant och efter år 2 ses inte längre någon överrisk. När analysen istället grundas på första specialistvårdskontakt är skillnaden i relativ risk mellan år 1 och 2 obetydlig (RR 10.8 respektive 10.9) och kvarstår även efter 2 år men på lägre nivå. Med första patientregisterdiagnos som definition är överrisken som störst år 2 och det kvarstår en tydligt förhöjd risk (RR 6.6) även för tidsperioden efter år 2.

**Tabell 3.** Risk för insjuknande i narkolepsi när insjuknande definieras som symptomdebut\*, första vårdkontakt eller första patientregisterdiagnos i relation till tid sedan vaccination.

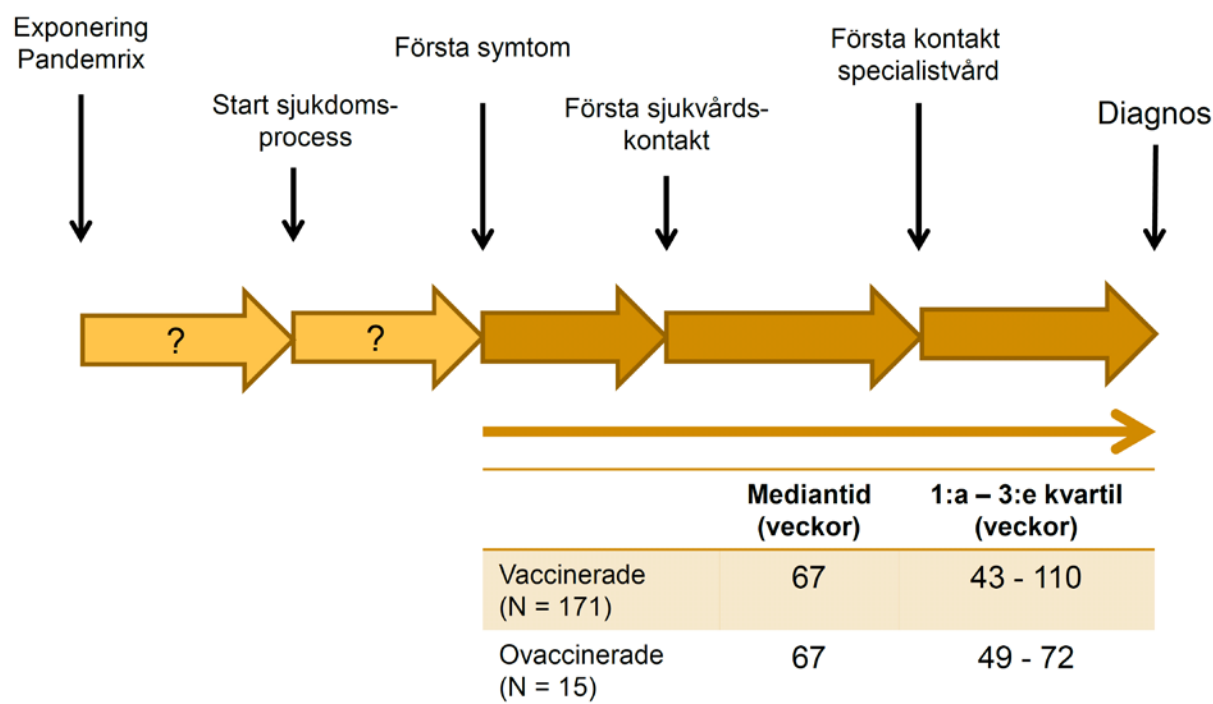
Tid sedan vaccination	Födelseår 1989-2008				Födelseår 1970-1989			
	Antal fall	Incidens	Relativ risk	95% CI	Antal fall	Incidens	Relativ risk	95% CI
<b>Symptomdebut*</b>								
Ovaccinerad	10	5.8	Ref.	Ref.	4	1.2	Ref.	Ref.
År 1	142	152.4	<b>26.1</b>	(13.7-49.5)	18	24.5	21.0	(7.10-62.0)
År 2	19	20.4	<b>3.49</b>	(1.62-7.51)	0	0.0	0.00	n.a.
>2 år	4	2.0	<b>0.34</b>	(0.11-1.10)	0	0.0	0.00	n.a.
<b>Första vårdkontakt</b>								
Ovaccinerad	10	5.8	Ref.	Ref.	6	1.8	Ref.	Ref.
År 1	59	63.3	<b>10.8</b>	(5.54-21.2)	3	4.1	2.33	(0.58-9.32)
År 2	59	63.4	<b>10.9</b>	(5.55-21.2)	9	12.3	7.01	(2.49-19.7)
>2 år	48	24.2	<b>4.14</b>	(2.09-8.18)	7	4.5	2.57	(0.86-7.64)
<b>Första patientregisterdiagnos</b>								
Ovaccinerad	10	5.8	Ref.	Ref.	6	1.8	Ref.	Ref.
År 1	26	27.9	<b>4.78</b>	(2.30-9.90)	3	4.1	2.33	(0.58-9.32)
År 2	63	67.7	<b>11.6</b>	(5.95-22.6)	6	8.2	4.67	(1.51-14.5)
>2 år	77	38.8	<b>6.64</b>	(3.43-12.8)	10	6.4	3.67	(1.33-10.1)

\*I den yngre gruppen saknas uppgift för 1 och i den äldre för 2 ovaccinerade och 1 vaccinerat fall.

### 6.3. Tidsfördröjning från vaccination till registrerad diagnos

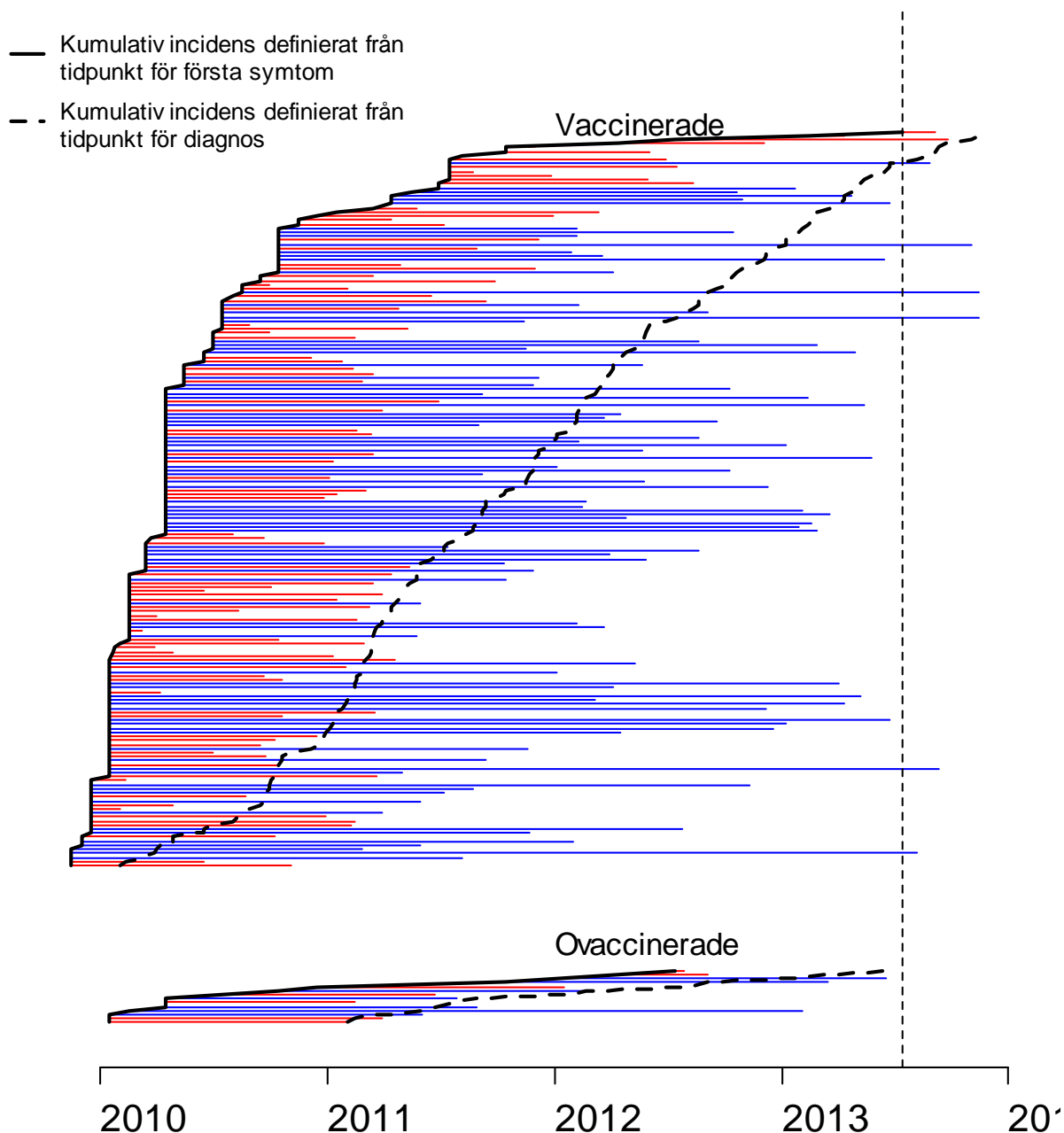
För att kunna mäta hur risk för narkolepsi förändras över tid i relation till vaccination med Pandemrix så måste en specifik tidpunkt definieras för narkolepsiinsjuknandet. Den tidpunkten är idealt när sjukdomsprocessen initieras men den tidigaste tidpunkt som är mätbar i praktiken är när första symptom noteras av patienten (Fig 2). Det finns för de studerade fallen, som framgår av tabellen i figuren, en betydande fördröjning från patientens första symptom till specialistvårdskontakt/diagnos i patientregistret. Skillnaden mellan vaccinerade och ovaccinerade tycks i det avseendet vara liten.

**Figur 2.** Tidsförlopp för sjukdomsutveckling av narkolepsi i relation till olika milstolpar avseende vårdkontakt. Tabellen visar tidsintervall mellan symptomdebut och tidpunkt för diagnos i Patientregistret.



De flesta insjuknade under första året efter vaccination men i viss utsträckning också under år två (Tabell 3). I figur 3 visas de faktiska tidsintervallen mellan första symptom och diagnos för varje enskild patient i studien, uppdelat på om man vaccinerats eller inte. De har sorterats efter datum för första symptom vilket ger en kurva som visar kumulativ incidens, alltså hur nya insjuknanden ansamlas över tid. Den kurvan illustrera hur nya fall fr.a. identifieras under det första året för att ökningstakten sedan efter två år markant avtagit och liknar den för ovaccinerade fall. Tidsintervallet mellan första symptom och diagnos kan som framgår av figuren vara mycket långa men fördelningen mellan längre och kortare intervall tycks inte uppenbart ha förändrat sig över tid och vara likartade mellan vaccinerade och ovaccinerade. Bland de fall som haft första symptom sent under studieperioden ses enbart kortare tidsintervall eftersom de med lång fördröjning ännu inte hunnit få sin diagnos och därför inte finns med i studien. I figuren visas också hur den kumulativa incidensen ser ut om man istället väljer diagnosdatum som tidpunkt för att identifiera respektive narkolepsifall. Den kurvan illustrerar då den fördröjda identifieringen av nya fall som är en följd av den långa och variabla tiden mellan första symptom och diagnos. Denna fördröjning leder också till den kvarstående riskökning som ses för första registerdiagnos efter två år (Tabell 3).

**Figur 3.** Tidsintervall mellan symptomdebut och tidpunkt för diagnos i Patientregistret för varje enskild individ i studiepopulationen. Intervalen har sorterats efter datum för första symptom och redovisas separat för vaccinerade och ovaccinerade. Röda tidsintervall är kortare än mediantiden mellan symptomdebut och diagnos, medan längre tidsintervall är blå. Den vertikala streckade linjen anger tidpunkt för vaccinerad individ med senaste datum för första symptom. Figuren illustrerar också kumulativ incidens definierad från första symptom och jämför denna med kumulativ incidens definierad från datum för registerdiagnos.

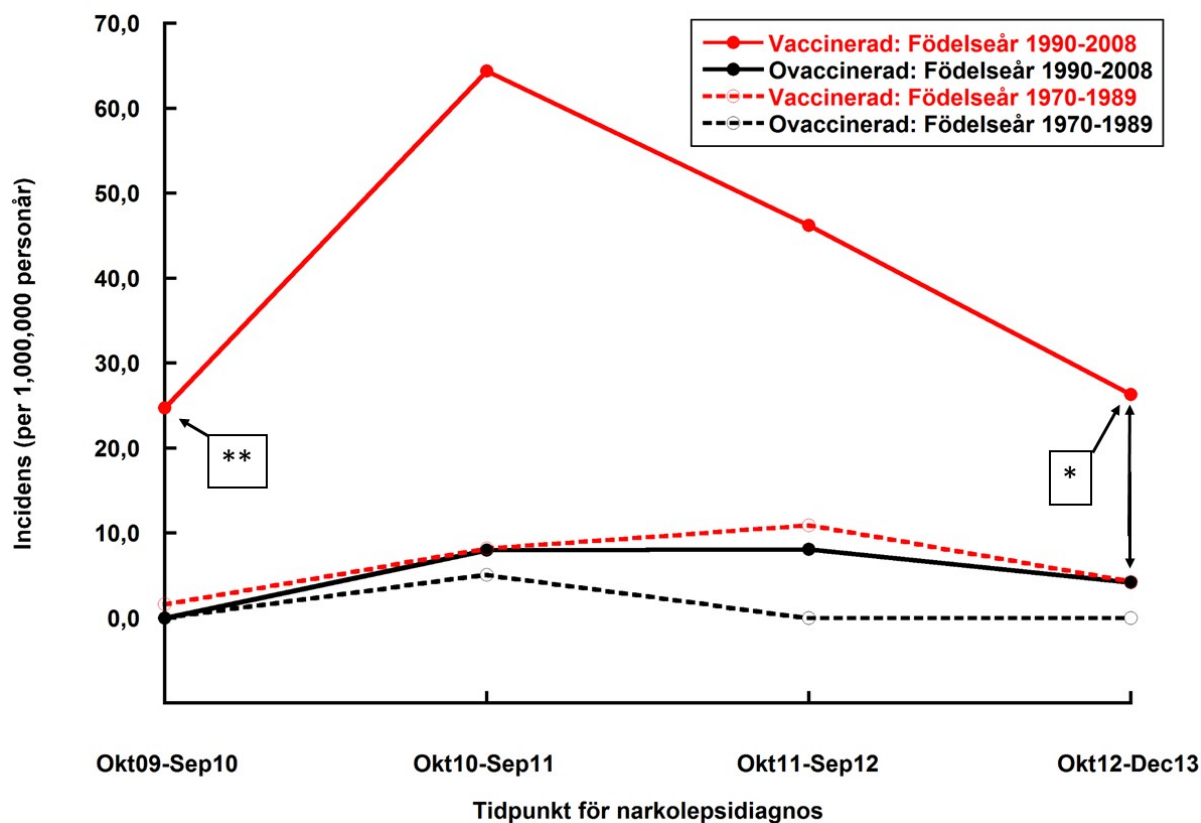


#### 6.4. Insjuknande över kalendertid

Fig 4 visar att när insjuknande definieras som diagnosdatum i Patientregistret och mäts över kalendertid finns en kvarstående förhöjning synlig vid slutet av studieperioden, ca fem gånger högre (markerat med \* i figuren) bland vaccinerade än bland ovaccinerade. Bilden ger därmed

intryck av en kvardröjande förhöjd insjuknandefrekvens, som dock snarare betingas av studiens avgränsning i tid än av reellt ökat insjuknande. Den illustrerar också tydligt den tidiga incidensökning (markerat med \*\* i figuren) som ligger före den större rapporteringen i media och därmed motsäger en ren ”uppmärksamhetseffekt”.

**Figur 4.** Incidens enligt diagnosdatum i Patientregistret



## 7. Diskussion och slutsatser

Studiens resultat visar att största delen av de narkolepsifall som bedömts i studien insjuknar inom två år efter vaccination. En betydande och individuellt varierande fördröjning gällande tid från första symptom till diagnos, försvårar bedömningen. Den kvarstående riskskillnad mellan vaccinerade och ovaccinerade som observeras vid studieperiodens slut när man utgår från diagnosdatum är en följd av långa tidsintervall mellan första symptom och diagnos. Att tiden från symptom till man får sin diagnos är likartad för vaccinerade och ovaccinerade sjukdomsfall som fått sin diagnos efter den ökade uppmärksamheten talar för att denna uppmärksamhet inte lett till att den vaccinationsrelaterade risken överskattas. Beräkningarna av risken för narkolepsi i olika tidsintervall efter vaccination innehåller fortfarande osäkerhet som t.ex. beror på svårigheten för patienten att vid en sjukdom med ett smygande insjuknande och symptom av typen trötthet dagtid i efterhand fastställa ett tydligt datum för symptomdebut. Dessutom kvarstår osäkerhet i beräkningarna p.g.a. risken för slumpmässig inverkan på de beräknade relativa riskerna.

För att kunna studera sällsynta biverkningar är det avgörande att data finns tillgängliga från tillräckligt stora grupper av såväl fall som kontroller. Trovärdigheten för vår studie stärks av att uppgifter om exponering (vaccination) och utfall (narkolepsi) hämtas från av varandra oberoende källor. Studien baseras också på ett omfattande befolkningsunderlag. Dock

reduceras antalet fall tillgängliga för analys avsevärt efter kvalitetskontroll av uppgifter i Patientregistret och expertgranskning av journaler. Exempelvis är det betydelsefullt för riskanalysen av patientregisterdata att av alla fall med journal så bedömdes inte diagnosen tillräckligt väl dokumenterad för studiens syfte för 13 % av de unga fallen och 28 % av de äldre fallen. Och av alla verifierade och möjliga fall hade 12 % av de unga och 62 % av de äldre information som indikerade insjuknande före vaccinationsperioden. Detta har särskilt för den äldre gruppen betydelse för tolkningen av Patientregisterdata. En annan form av bortfall i studien betingas av svårigheten att samla in kompletta journaluppgifter. Det saknas journaluppgifter för totalt 32 fall (9 %), 24 vaccinerade och 8 ovaccinerade. Av dessa var 15 (6 %), 12 vaccinerade och 3 ovaccinerade, bland de yngre och 17 (15%), 12 vaccinerade och 5 ovaccinerade, bland de äldre. Bortfallet är relativt stort i den äldre gruppen, och även ett fåtal extra fall i den ovaccinerade gruppen kan förändra riskuppskattningen. Man bör dock beakta att andelen med förkastade diagnoser eller med symptomdebut före vaccinationsperioden i denna ålders grupp är stor, vilket gör att man kan förvänta sig att majoriteten av dessa fall inte borde ingå i riskanalysen.

Erfarenheterna från studien understryker betydelsen av att förbättra möjligheterna att skapa tillräckligt stora grupper av patienter/fall för att kunna studera angelägna frågor om vaccinsäkerhet. De uppgifter om vaccinationstidpunkt som använts i studien kommer från ett begränsat antal landsting/regioner. Trots att det alltså inte gällde uppgifter från hela landet var inhämtandet av data för studien tids- och resurskrävande. Ett nationellt vaccinationsregister som kan användas för registrering av säsongsvaccination mot influensa generellt, särskilt vid en pandemi är därför angeläget. Biverkningsrapporter kan generera signaler men bekräftande epidemiologiska studier är nödvändiga och kräver såväl exponerings- (dvs vaccination) som utfallsdata som är lätt tillgängliga i register.

Studien har planerats och genomförts för att i enlighet med uppdraget i Regleringsbrevet belysa frågan om tidsförhållanden mellan vaccination med Pandemrix och insjuknande i narkolepsi. Med beaktande av sjukdomens naturalförlopp och de svårigheter som insamling och analys av register- och journaldata erbjuder bedöms resultaten ge rimligt säkra och informativa svar.



## 8. Referenser

1. 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).
2. 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/>
3. 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/>.
4. Darien, IL, 2014. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of Sleep Disorders*, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine.
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. Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, Andersson M, Arnheim-Dahlström L, Bergman P, Granath F, Adori C, Hökfelt T, Kühlmann-Berenzon S, Liljeström P, Maeurer M, Olsson T, Örtqvist Å, Partinen M, Salmonson T, Zethelius B. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):335-53. doi: 10.1111/joim.12391. Epub 2015 Jun 30. Review.
7. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med*. 2014 May;15(5):502-7. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.015.
8. Taddei RN, Werth E, Poryazova R, Baumann CR, Valko PO. Diagnostic delay in narcolepsy type 1: combining the patients' and the doctors' perspectives. *J Sleep Res*. 2016 May 6.
9. Wijnans L, Dodd C, de Ridder M, Romio S, Weibel D, Overeem S, Lammers JG, Bonhoeffer J, Black S, Sturkenboom M (2016) Pandemic influenza vaccine & narcolepsy: simulations on the potential impact of bias, *Expert Review of Vaccines*, 15:5, 573-584.

## **Underlag till studien**

Smittskyddsläkarna i de sju landsting/regioner (Kalmar, Östergötlands, Stockholms, Värmlands och Norrbottens län, Region Skåne och Västra Götaland) som ingått i studien har välvilligt bidragit till att tillgängliggöra de vaccinationsdata som använts. Representanter för berörda sjukhus har tillhandahållit begärda journaler för den aktuella studien.





approvals • authorization • clinical trials • communication • compliance • cosmetics •  
database • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation •  
health economics • health • homeopathic • information • inspection/laboratory analy-  
ses • market surveillance • medicinal products • medical devices • nanotech • public  
health • quality • registration • regulations • reliability • reimbursement • safety • scientific •  
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorization • clinical trials •

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala  
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42  
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66  
E-post: [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)  
Internet: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)