
Risken för narkolepsi och vaccinet Pandemrix

OUTI VAARALA

Narkolepsi betraktas som en autoimmun sjukdom förknippad med en HLA-riskgenotyp där hypokretinproducerande nervceller i hypotalamus förstörs. Detta leder till att sömn och vakenhet störs och vid typ 1-narkolepsi också till att kataplexi utvecklas.

Epidemiologiska undersökningar har obestridligen visat att risken för narkolepsi är kopplad till vaccinet Pandemrix som användes för att bekämpa H1N1-pandemin influensasäsongen 2009–2010. Denna risk har kunnat ses i alla länder som gav betydande mängder Pandemrix-vaccinationer. De som insjuknat i Finland har nästan utan undantag riskgenotypen HLA-DQ6, och risken att insjukna är av storleksordningen 1/2000 för vaccinerade personer med denna genotyp.

Risk för narkolepsi har inte kunnat kopplas till övriga H1N1-vacciner, och vår forskning tyder på att narkolepsirisken har att göra med tillverkningsprocessen för vaccinet Pandemrix. Pandemrix har inte observerats öka risken för andra autoimmuna sjukdomar. I denna översikt beskriver jag den narkolepsiforskning som fick sin början i denna beklagliga och ovanliga biverkning av vaccinet.

Hur utvecklas narkolepsi?

Vid narkolepsi är regleringen av sömn och vakenhet störd och patienter med narkolepsi är dagtid ovanligt trötta och tenderar att somna. Till typ 1-narkolepsi hör också kataplexi, alltså plötslig förlust av muskelstyrka i samband med starka känslreaktioner. Diagnostiska kriterier för narkolepsi finns i tabell I. Orsaken till sjukdomen finns i centrala nervsystemet: brist på transmittorsubstansen hypokretin, vilket kan konstateras genom att mäta hypokretinhalten i cerebrospinalvätskan. Hos narkolepsipatienter är antalet hypokretinutsöndrande celler i hypotalamus nedsatt, antagligen på grund av destruktion

förmedlad av autoimmuna mekanismer (1).

Risken för narkolepsi är ärftlig och den är starkt förknippad med HLA klass II-vävnadsantigenet HLA-DQ6, som förekommer hos nästan alla som insjuknat i typ 1-narkolepsi (1). HLA-DQ6 presenterar antigena strukturer (målmolekyler) för T-lymfocyter som sedan reagerar mot strukturerna. Vid narkolepsi reagerar T-lymfocyterna alltså mot ett antigen bundet till HLA-DQ6-molekylen som är starkt förknippad med uppkomsten av sjukdomen. Man vet dock inte vilket antigen det är och vad som orsakar narkolepsi. Det man vet är att narkolepsi är en immunförmedlad sjukdom, eftersom HLA-DQ6 så starkt bestämmer risken för sjukdomen. Också andra kända riskgener för narkolepsi är gener som reglerar immunsystemets funktion, såsom genen för T-cellsreceptorn och den purinergiska receptorn (2–3).

Vid sidan av ärftliga faktorer inverkar också miljöfaktorer på uppkomsten av narkolepsi. Man har misstänkt att narkolepsi har samband med streptokockinfektioner eftersom narkolepsipatienter i flera undersökningar har konstaterats ha förhöjda nivåer av streptokockantikroppar (4–5).

Utgående från dessa forskningsresultat anses narkolepsi vara en autoimmun sjukdom för-

SKRIBENTEN

Outi Vaarala är professor i pediatrik immunologi och VP of Translational Science på AstraZeneca R & D i Mölndal, Sverige. Hon är också forskningsledare vid HU, Clincium. Hon ledde de immunologiska studierna av narkolepsi på Institutet för hälsa och välfärd (THL) innan hon började arbeta på AstraZeneca 1.8.2014.

Tabell 1. Diagnostic Criteria of Narcolepsy according to the International Classification of Sleep Disorders version 3 (ICSD-3).

Type 1 Narcolepsy (G47.411)

Criteria A and B must be met

- A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least three months.
- B. The presence of one or both of the following:
 - 1. Cataplexy (as defined under Essential Features) and a mean sleep latency of ≤ 8 minutes and two or more sleep onset REM periods (SOREMPs) on an MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT.
 - 2. CSF hypocretin-1 concentration, measured by immunoreactivity, is either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay.

Notes

- 1. In young children, narcolepsy may sometimes present as excessively long night sleep or as resumption of previously discontinued daytime napping.
- 2. If narcolepsy type 1 is strongly suspected clinically but the MSLT criteria of B1 are not met, a possible strategy is to repeat the MSLT.

Type 2 Narcolepsy (G47.419)

Criteria A-E must be met

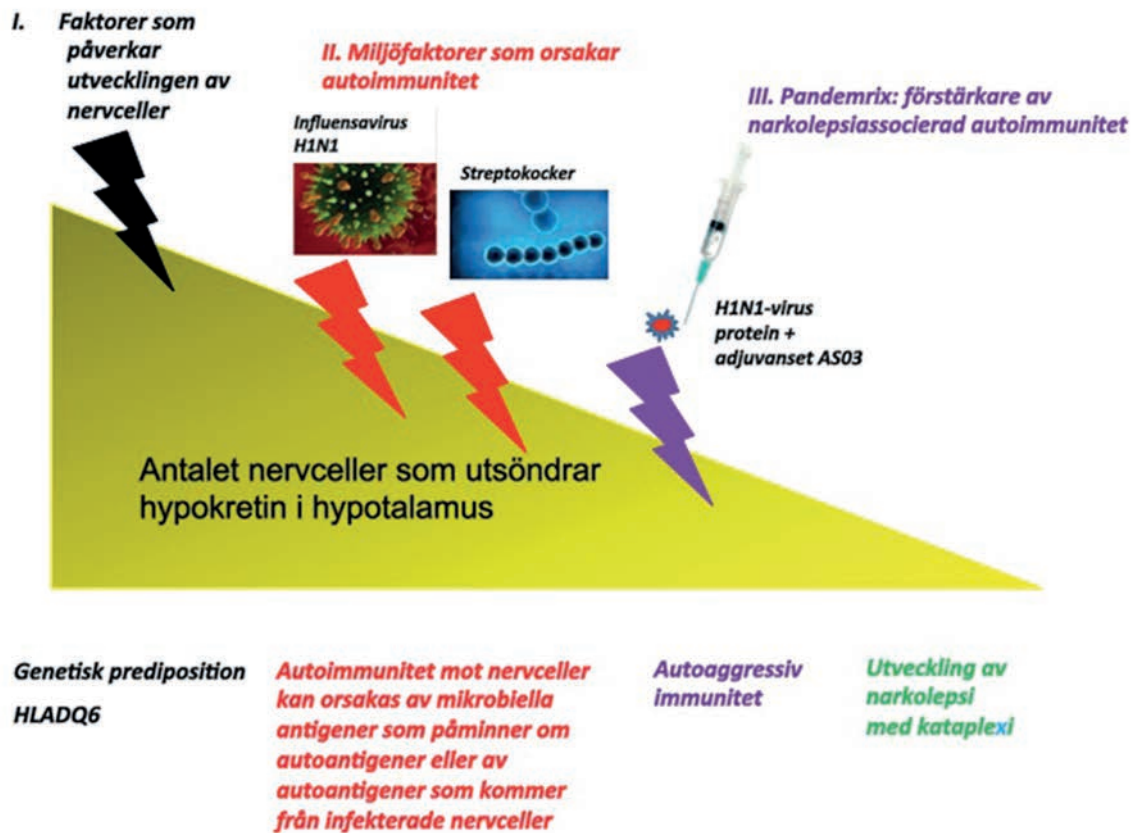
- A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least three months.
- B. A mean sleep latency of ≤ 8 minutes and two or more sleep onset REM periods (SOREMPs) are found on a MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT.
- C. Cataplexy is absent.
- D. Either CSF hypocretin-1 concentration has not been measured or CSF hypocretin-1 concentration measured by immunoreactivity is either > 110 pg/mL or $> 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay.
- E. The hypersomnolence and/or MSLT findings are not better explained by other causes such as insufficient sleep, obstructive sleep apnea, delayed sleep phase disorder, or the effect of medication or substances or their withdrawal.

Notes

- 1. If cataplexy develops later, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1.
- 2. If the CSF Hcrt-1 concentration is tested at a later stage and found to be either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same assay, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1.

REM = rapid eye movement.

MSLT = multiple sleep latency test. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.⁶ Reproduced by permission from the American Academy of Sleep Medicine.



Figur 1. Hypotesen om uppkomsten av narcolepsi.

knippad med en HLA-riskgenotyp där hypocretinproducerande nervceller i hypotalamus förstörs. Detta leder till störningar i rytmen av sömn och vakenhet och i vissa fall också till att kataplexi utvecklas. Man antar att uppkomstmekanismen liknar den vid typ 1-diabetes, där en HLA-riskgenotyp och autoimmunitet mot bukspottkörtelns insulinproducerande celler leder till att insulinproduktionen upphör. Narcolepsiforskarna har med ljus och lykta sökt efter autoantikroppar och cellförmedlad autoimmunitet, men än så länge har man hittat varken autoantikroppar eller autoreaktiva T-celler som kunde användas vid diagnostiken av sjukdomen. Enstaka rapporter om hypocretinantikroppar eller hypocretinreaktiva T-celler vid narcolepsi har inte kunnat upprepas (6) och målet för autoimmuniteten har således inte identifierats. Hypotesen om utveckling av narcolepsi visas i figur 1.

Pandemi, Pandemrix och narcolepsi

Under influensasäsongen 2009–2010 orsakade ett nytt A-virus av subtyp H1N1 en

pandemi och i många länder rustade man sig för pandemin med massvaccinationer. Bland annat i Finland och Sverige vaccinerades befolkningen med vaccinet Pandemrix, som vid sidan av H1N1-viruskomponenten innehåller adjuvanset AS03. Detta förstärkande ämne utvecklades särskilt för pandemivaccinet och hade tidigare testats inför H5N1-influensan (fågelinfluensan). Adjuvanset gjorde det möjligt att använda en mindre mängd virusantigen i vaccinet, vilket är viktigt i en pandemisituation där det snabbt och globalt behövs väldiga mängder vaccin. Pandemrix visade sig vara ett effektivt vaccin som gav utmärkt skydd mot H1N1-influensan. Vaccinationskampanjen sköttes raskt i Finland utgående från prioriteringar: först vaccinerades riskgrupper hösten 2009, sedan vaccinerades barn och unga fram till slutet av 2009 och till sist fick vuxna Pandemrix i början av 2010. De första misstankarna om ett samband mellan Pandemrix och narcolepsi väcktes våren 2010 när barnneurologerna förvånades över det kraftigt ökande antalet narcolepsifall hos barn. Förr om åren hade bara enstaka

fall påträffats hos finländare under 15 år; nu kom flera fall av narkolepsimisstänke in för diagnostisk utredning under vårens lopp. I augusti 2010 inrättade Institutet för hälsa och välfärd (THL) en narkolepsiarbetsgrupp med uppgift att inleda epidemiologiska och immunologiska undersökningar på grund av den biverkningsmisstänke som kopplats till Pandemrix.

Hittills publicerade epidemiologiska undersökningar har visat att narkolepsirisken utan tvekan är förknippad med vaccinet Pandemrix. Det förekommer cirka 15 fall av narkolepsi per 100 000 vaccinerade barn och unga. De som insjuknat i Finland har nästan utan undantag riskgenotypen HLA-DQ6, och risken att insjukna är av storleksordningen 1/2000 för vaccinerade personer med denna genotyp. Narkolepsirisken i samband med Pandemrixvaccinationer har kommit fram i alla länder där vaccinationerna har getts i betydande utsträckning, såsom Finland, Sverige, Norge, Irland, Storbritannien och Frankrike (7–12). Risken verkar vara störst hos vaccinerade barn och unga i åldern 5–15 år och hos dem är risken mer än tio gånger så stor som hos icke-vaccinerade (7). Risken är ökad också hos unga vuxna och medelålders personer, men lägre än hos barn och unga (13). Det kan bero på att Pandemrix gav ett kraftigt immunsvår särskilt hos barn och unga. Narkolepsi har inte setts i lika stor utsträckning hos barn under fem år, vilket kan bero på skillnader i immunsystemets utvecklingsgrad i olika åldersgrupper. Narkolepsirisken hos vaccinerade har sjunkit med tiden och verkar nu nära sig risknivån för icke-vaccinerade (14).

H1N1-infektion och narkolepsi

Sambandet mellan narkolepsi och vaccinet Pandemrix väckte naturligtvis frågan om också en H1N1-infektion kunde orsaka sjukdomen. Professor Emmanuel Mignot vid Stanfordsuniversitetet undersökte frågan tillsammans med kinesiska forskarkolleger och rapporterade att det fanns en tidsmässigt ökad förekomst av narkolepsi i samband med H1N1-pandemin i Kina (15–16). I Finland har narkolepsi inte ökat i någon större utsträckning hos icke-vaccinerade, som naturligtvis har genomgått H1N1-infektion eftersom den sedan 2009 har ingått i influensasäsongen. I epidemiologiska undersökningar i Sydkorea kunde man inte bekräfta det i Kina sedda sambandet mellan H1N1-infektion och narkolepsi (17). Under pandemisäsongen 2009–

2010 lät hälsovårdsmyndigheterna i Polen bli att köpa in H1N1-vaccin, vilket ledde till att befolkningen på mer än 38 miljoner invånare exponerades för viruset och en betydande del fick H1N1-infektion. Enligt polska myndigheter (National Influenza Center) har man inte konstaterat någon betydande ökning av narkolepsiincidensen (18).

I Finland spreds H1N1-infektionen parallellt med vaccinationskampanjen och det är teoretiskt möjligt att H1N1-infektion tillsammans med vaccinet kan ha påverkat narkolepsirisken. I vår undersökning på THL, som leddes av professor Ilkka Julkunen, utreddes förekomsten av H1N1-infektion hos barn som insjuknat i narkolepsi 2009 och 2010 (19). Bara två av 45 undersökta barn som drabbats av narkolepsi hade antikroppar som tydde på infektion. H1N1-infektion kan alltså inte anses vara en bidragande faktor till Pandemrixrelaterad narkolepsi.

Ett samband mellan H1N1-infektion och narkolepsi är möjligt, men ovannämnda data visar att risken i samband med naturlig infektion måste vara betydligt mindre än i samband med Pandemrix.

Narkolepsirisken har samband med viruskomponenten i Pandemrix

Våra immunologiska studier har bekräftat misstanken att det uttryckligen är viruskomponenten i vaccinet Pandemrix som ökar narkolepsirisken. Tillverkaren GSK har framhållit att de europeiska epidemiologiska observationernas tillförlitlighet bör klarläggas i Kanada, där motsvarande H1N1-vaccin med AS03-adjuvans har använts under handelsnamnet Arepanrix (20). Från Kanada har det inte kommit några uppgifter om ökad förekomst av narkolepsi. Riskgenotypen HLA-DQ6 är nästan lika vanlig i Kanada som i Finland, så skillnaden kan inte förklaras med olika ärftlighet för narkolepsi i befolkningen. Arepanrix som användes i Kanada innehöll samma adjuvans, alltså kunde inte heller adjuvanset AS03 ensam förklara narkolepsirisken. Mitt intresse gällde vaccinets viruskomponent och jag studerade produktbeskrivningarna för Arepanrix och Pandemrix för att hitta en förklaring (20–22). Jag lade märke till att viruskomponenten i Pandemrix hade en annan detergentsammansättning än i Arepanrix. Så jag begärde att få viruskomponenten i Arepanrix av hälsomyndigheterna i Kanada för immunologisk jämförelse och det visade sig att virusantigenerna i Pandemrix och Arepanrix

är olika (22). De vaccinerade barnens antikroppar binder sig på olika sätt till virusantigenerna i Pandemrix respektive Arepanrix (23). Jag kontaktade Marc Bauman vid Helsingfors universitet och proteinkemiska analyser som han gjorde avslöjade att Pandemrix innehöll mera polymert nukleoprotein och neuramidas från H1N1-viruset än Arepanrix (23). Nu stod det klart att pandemivaccinen som hade ansetts vara likadana inte var det, vilket kunde förklara att risken för narkolepsi också var olika vaccinerna emellan. Det polymeriserade nukleoproteinet var först på listan över misstänkta eftersom polymerisering av ett protein ändrar dess immunogenicitet. I samarbete med professor Seppo Meri och Tobias Freitag kunde vi visa att Pandemrix orsakade en kraftig antikroppsproduktion mot nukleoproteinet i möss till vilka man överfört människans gen HLA-DQ6 som presenterade antigenerna (23).

Samtidigt hade forskare vid Novartis i Italien och en forskare vid Stanford i Förenta staterna undersökt eventuella likheter mellan H1N1-vaccinets antigener och hypokretin och hypokretinreceptorn. Under mitt forskarbäsk på Stanford sommaren 2014 träffade jag professor Lawrence Steinman som berättade att de hade observerat att hypokretinreceptorn har en kort aminosyrasekvens som påminner om H1N1-vaccinets nukleoprotein. Jag berättade för honom om de skillnader mellan vaccinerna som vi hade upptäckt och vi tyckte det vore intressant att tillsammans utreda hur antikroppar korsreagerar med nukleoproteiner och hypokretinreceptorn hos finländska narkolepsibarn. Undersökningarna visade att antikroppar som binds till hypokretinreceptorn förekommer i blodet hos barn med narkolepsi och att de också binds till nukleoproteiner, men fenomenet ses inte bara vid narkolepsi utan också friska barn har sådana antikroppar (24). Observationen är intressant, men kommande undersökningar får visa om immunsvaret mot hypokretinreceptorn verkligen har betydelse för uppkomsten av narkolepsi.

Vi har fortsatt med immunologiska undersökningar för att klarlägga den cellbundna immunitet mot peptider i H1N1-virusproteinerna som förekommer vid narkolepsi. Vi har identifierat HLA-DQ6-specifika T-cellsepitoper både i neuramidaserna och i nukleoproteinerna, som största delen av barnen med narkolepsi, men betydligt mer sällan friska vaccinerade barn, har immunsvaret mot. Undersökningarna är ännu inte slutförda, men

de preliminära resultaten är påfallande intressanta och kan belysa sjukdomsmekanismerna på ett nytt sätt.

Vad lär vi oss av allt detta?

De överraskande observationerna om sambandet mellan Pandemrix och narkolepsi visar utan tvivel att en enstaka exponering för en miljöfaktor, i detta fall H1N1-vaccinantigenen, kan göra att sjukdomsalstrande leukocyter aktiveras och en autoimmun sjukdom bryter ut (narkolepsi). Det är beaktansvärt att narkolepsi i flera fall bröt ut påfallande snabbt efter vaccinationen, vilket visar att en slumrande autoimmunitet sannolikt redan tidigare hade utvecklats och aktiverades av vaccinet. Hos en forskare i autoimmuna sjukdomar väcks frågan om fenomenet kan fungera i motsatt riktning, det vill säga att man kan förhindra utbrottet av en autoimmun sjukdom genom att i rätt stund "vaccinera" med rätt antigen.

Tidvis har man misstänkt ett samband mellan vacciner och autoimmuna sjukdomar, men tydlig forskningsevidens har saknats. Många infektioner aktiverar immunsystemet och kan på så sätt leda till att autoimmunsvaret förstärks. Den aktivering av immunsvaret och den inflammatoriska reaktion som de flesta vacciner orsakar är betydligt svagare än vid själva infektionen. Vacciner är således ett säkrare alternativ än infektion för personer med autoimmuna sjukdomar. I fallet Pandemrix verkar det vara fråga om en mycket exceptionell situation där tillverkningsprocessen gjorde att virusantigenet förändrades.

Risk för narkolepsi har inte kopplas till övriga H1N1-vacciner, och våra forskningsresultat tyder på att narkolepsirisken vid Pandemrix har att göra med tillverkningsprocessen. Denna risk kunde inte förutses eftersom det inte var känt vad som utlöser narkolepsi. Det gick inte heller att i förväg se något problem med hur H1N1-antigenet påverkades av framställningsprocessen för Pandemrix. Epidemiologiska utredningar har inte visat att Pandemrix ökar risken för andra immunologiska sjukdomar (25).

Slutligen vill jag tacka barn med narkolepsi och deras familjer för samarbete.

Outi Vaarala
outi.vaarala@helsinki.fi

Bindningar: VP för Translational Science, AstraZeneca R & D, Mölndal, Sverige

Referenser

1. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, et al. (2014) Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 13: 600–6132.
2. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, et al. (2009) Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 41: 708–11.
3. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, et al. (2011) Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 43: 66–71.
4. Billiard M, Laaberki C, Reygrobellet C, Seignalet J, Brissaud L, et al. (1989) Elevated antibodies to streptococcal antigens in narcoleptic subjects. *Sleep Res* 18: 201.
5. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, et al. (2009) Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 32: 979–83.
6. De la Herra'n-Arita AK, Kornum BR, Mahlios J, Jiang W, Lin L, et al. (2013) CD4+ Tcell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. *Sci Transl Med* 5: 216ra176.
7. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, et al. (2012) AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 7: e33536.
8. Läkemedelsverkets webbplats. Tillgänglig på: <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2011/Report-from-an-epidemiological-study-in-Sweden-on-vaccination-with-Pandemrix-and-narcolepsy/> Avläst 21.11 2014
9. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, et al. (2013) Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 14: 867–71.
10. Health Protection Surveillance Centre website. Available: Tillgänglig på: <http://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Influenza/PandemicInfluenza/PandemicInfluenzaH1N12009/Vaccination/File,13379,en.pdf>. Avläst 21.11 2014
11. Tillgänglig på: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-pandemiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Resultats-de-l-etude-europeenne-et-de-l-etude-cas-temoins-francaise-Point-d-information>. Avläst 21.11 2014
12. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, et al. (2013) Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 346: f794.
13. THL:s webbplats. Tillgänglig på: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/104482/URN_ISBN_978-952-245-921-3.pdf?sequence=1
14. THL:s webbplats. Tillgänglig på: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/116234/URN_ISBN_978-952-302-255-3.pdf?sequence=1
15. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, et al. (2011) Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 70: 410–417.
16. Han F, Lin L, Li J, Dong XS, Mignot E (2012) Decreased incidence of childhood narcolepsy 2 years after the 2009 H1N1 winter flu pandemic. *Ann Neurol* 73: 560.
17. Choe YJ, Bae GR, Lee DH (2012) No association between influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and narcolepsy in South Korea: an ecological study. *Vaccine* 30: 7439–42.
18. <http://www.thenews.pl/1/9/Artykul/124936,Pandemrix-antiswine-flu-vaccine-%E2%80%98not-used-in-Poland%E2%80%99>
19. Europeiska läkemedelsmyndigheten Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): International non-proprietary name: pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) A/California/7/2009 (H1N1) v Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500157550.pdf. Avläst 21.11 2014
20. Webbplatsen för Health Canada. Tillgänglig på: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/prodinfo-vaccin-eng.pdf. Avläst 21.11 2014.
21. Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500157550.pdf. Avläst 21.11 2014
22. Europeiska läkemedelsmyndigheten Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134716.pdf. Avläst 21.11 2014
23. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, Baumann M, Freitag TL, Meri S, Saavalainen P, Jauhainen M, Soliymani R, Kirjavainen T, Olsen P, Saarenpää-Heikkilä O, Rouvinen J, Roivainen M, Nohynek H, Jokinen J, Julkunen I, Kilpi T. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemics-associated narcolepsy risk. *PLoS One*. 2014 Dec 15;9(12):e114361.
24. Ahmed SS, Volkmath W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, Karle A, Rigat F, Rappuoli R, Narasimhan V, Julkunen I, Vuorela A, Vaarala O, Nohynek H, Pasini FL, Montomoli E, Trombetta C, Adams CM, Rothbard J, Steinman L. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015 Jul 1;7(294):294ra105
25. Persson I, Granath F, Askling J, Ludvigsson JF, Olsson T, et al. (2014) 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* 275: 172–190.

Summary

Narcolepsy and Pandemrix vaccine

Narcolepsy is considered an autoimmune disease linked to the HLA-risk genotype and to be caused by destruction of hypocretin-secreting neurons in the hypothalamus. This results in disturbances in sleep-wakefulness regulation, and, in type 1 narcolepsy, and causes cataplexy. This risk of narcolepsy linked to Pandemrix vaccine has been demonstrated in all the countries using Pandemrix on a large scale during the H1N1-influenza pandemic in 2009-2010. In Finland, among vaccinated individuals with the HLA-DQ6 risk genotype, narcolepsy developed in about 1/ 2000. Our immunological studies suggest that the manufacturing process of the Pandemrix virus antigen contributed to this risk.