

[www.pei.de](http://www.pei.de)

# **Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren von Narkolepsie in Deutschland**

**Paul-Ehrlich-Institut**

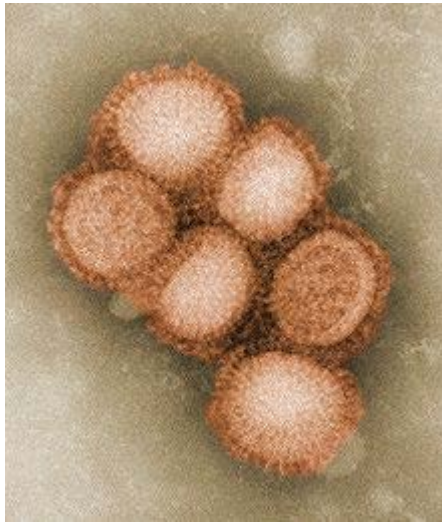
**Abt. Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten**

**Routinesitzung, Bonn 16.05.2017**



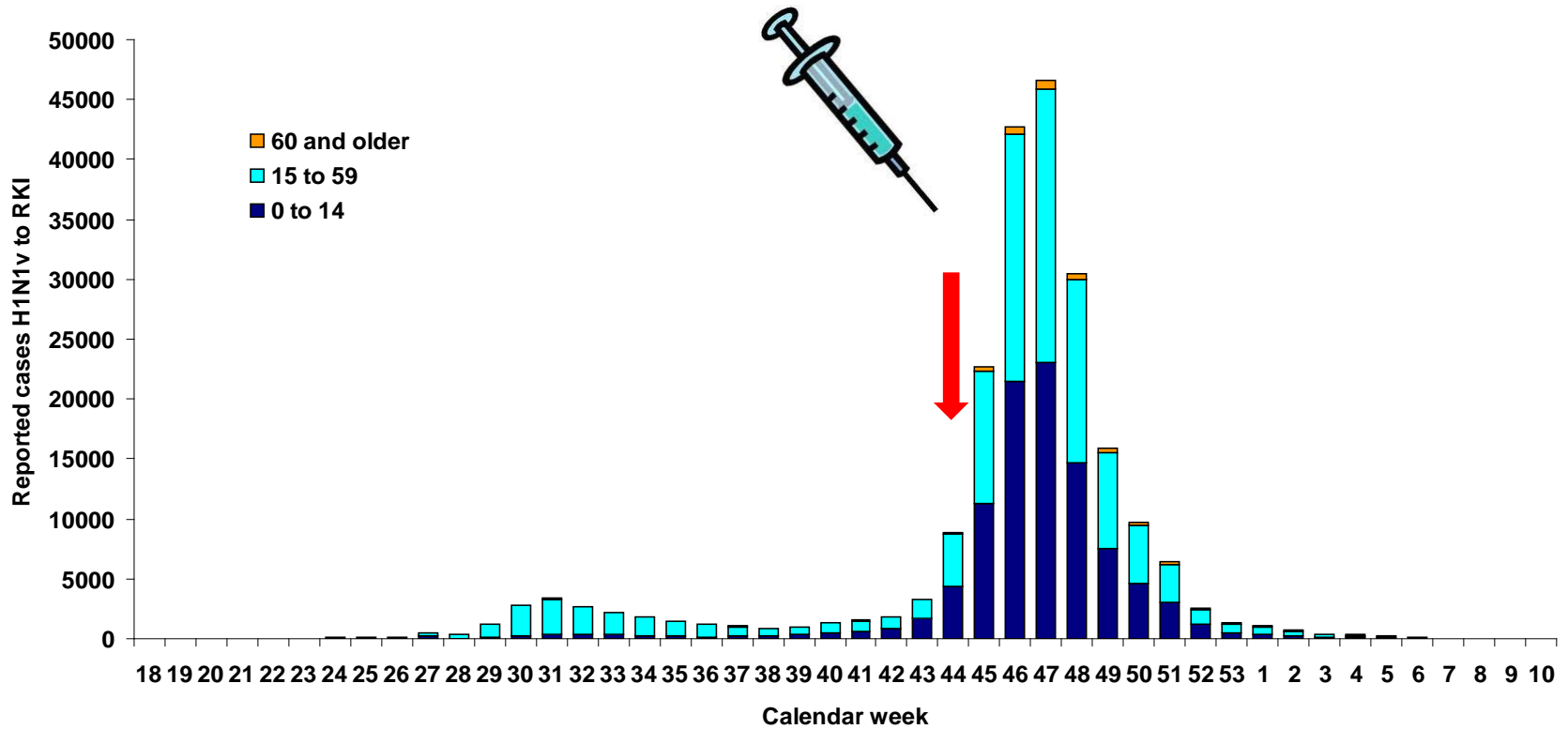
## Influenzapandemie 2009/10

- Im Jahr 2009 trat eine Influenza-Epidemie in Mexiko auf, hervorgerufen durch eine Influenzavirus-Variante des Subtyps A H1N1 (A/California/7/2009/H1N1).
- Wegen ihrer schnellen weltweiten Ausbreitung wurde sie von der Weltgesundheitsorganisation zur Pandemie erklärt.



Koloriertes, elektronenmikroskopisches Bild einiger Influenza-A (H1N1)-Viren (Quelle: CDC)

# Influenza A (H1N1)-Erkrankungen (RKI)



# Impfkampagne gegen die pandemische Influenza A (H1N1)

- Der in Deutschland am häufigsten eingesetzte Impfstoff war Pandemrix® von GlaxoSmithKline.
  - Inaktiviertes, adjuvantiertes Spaltvirus
  - Antigen: A/California/07/2009 (H1N1)-ähnl. Stamm NYMC X-179A
  - Adjuvans: AS03, bestehend aus Squalen (10,69 mg), DL- $\alpha$ -Tocopherol (11,86 mg) und Polysorbat 80 (4,86 mg)
  - Konservierungsmittel: Thiomersal 5  $\mu$ g





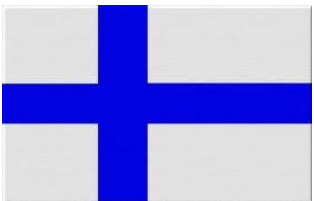
## Pandemische Influenza A (H1N1) – Impfrate (Walter et al. Vaccine 2011)

Alter (Jahren)	Impfrate (%)	95%-Konfidenzintervall (%)
≥14	8,1	7,4–9,8
14–24	5,0	3,7–6,7
25–59	7,7	6,9–8,6
>60	10,4	9,1–11,9
<14	7,8	6,1–10,0
Chronisch Kranke	12,3	10,8–14,1
Medizinisches Personal	15,9	13,0–19,3
Schwangere	8,8	3,1–22,7
Polizei/Feuerwehr	11,3	7,6–16,6

# Signal



- Die schwedische Arzneimittelbehörde hat im August 2010 darüber informiert, dass 6 Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–16 Jahren im zeitlichen Zusammenhang mit der Pandemrix®-Impfung gemeldet wurden.



- Parallel wurden finnische Forscher auf 15 Fälle von Narkolepsie nach Impfung mit Pandemrix® im Jahr 2010 bei Kindern bis 16 Jahren aufmerksam.

## Krankheitsbild Narkolepsie

- Narkolepsie ist eine Schlaf-Wach-Störung mit folgenden Symptomen:
  - Exzessive Tagesschläfrigkeit
  - Einschlafattacken
  - Kataplexie (akuter, reversibler Verlust des Muskeltonus), typische Auslöser sind Lachen, Freude, Ärger, Furcht
  - Schlaflähmung
  - Bereits in der Einschlafphase einsetzende, lebhaftes Traumaktivität (hypnagoge Halluzinationen)
  - Fragmentierter Nachtschlaf
  - Automatisches Verhalten
- Lebenslang andauernde Erkrankung, symptomatische Behandlung
- Variable Intensität der Symptome im Verlauf
- Keine erhöhte Mortalität



# Deutschlandweite Narkolepsie-Studie

- Epidemiologische Studie bestehend aus 2 Teilen:
  - Studie zur Erhebung der Narkolepsieinzidenz in Deutschland (Sponsor: BMG)
  - Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren von Narkolepsie in Deutschland (Sponsor: PEI)
- Durchführung in Kollaboration mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
- Studienleitung: Prof. Dr. med. Geert Mayer, Schwalmstadt-Treysa, Marburg
- Beginn: Mai 2011





# Studie zur Erhebung der Narkolepsieinzidenz

## Zielsetzung

- Valide Daten zur Hintergrundinzidenz
- Potenzielle Veränderung zwischen 2007 und 2011, insbesondere in den Jahren 2010 und 2011, d.h. im Zeitraum nach der Influenza A (H1N1)-Pandemie bzw. der Impfkampagne gegen die pandemische Influenza A (H1N1).
- Erhöhung der Inzidenz in bestimmten Altersgruppen in der postpandemischen Periode im Vergleich zur präpandemischen Periode?



# Altersstandardisierte (Europastandard 2013) adjustierte Inzidenzraten (Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervall) nach Periode (pro 100.000 Personenjahre)

Altersstandardisierte adjustierte Inzidenzraten	Gruppe						Gesamt		
	Kinder und Jugendliche			Erwachsene					
	$\hat{I}$	95%-KI		$\hat{I}$	95%-KI		$\hat{I}$	95%-KI	
Periode									
Jan/2007 bis Mär/2009	0,14	0,08	0,21	0,56	0,50	0,62	0,48	0,43	0,53
Apr/2009 bis Okt/2009	0,28	0,20	0,38	0,63	0,57	0,69	0,56	0,51	0,61
Nov/2009 bis Jun/2010	0,33	0,24	0,44	0,62	0,56	0,68	0,56	0,51	0,62
Jul/2010 bis Dez/2011	0,50	0,38	0,63	0,67	0,61	0,74	0,64	0,58	0,70

(Oberle et al. Sleep 2015)



# Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren

## Zielsetzung

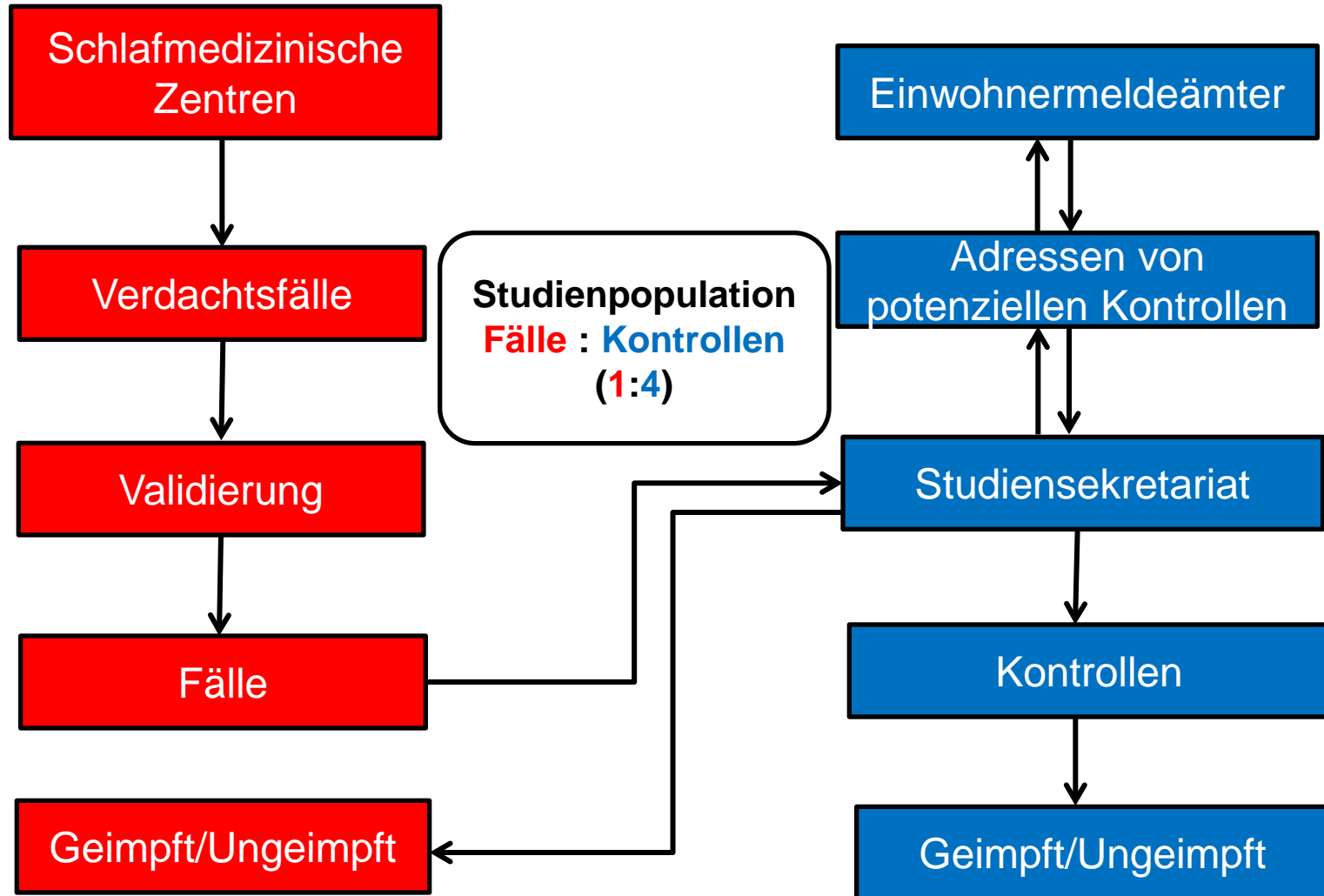
- Das Hauptziel der Studie bestand darin, Risikofaktoren für Narkolepsie zu identifizieren, vor allem hinsichtlich der Rolle von Impfungen (insbesondere der Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1) und Infektionen (saisonale und pandemische Influenza) und diese zu quantifizieren.
- Des Weiteren sollte untersucht werden, ob und, wenn ja, welche Unterschiede es zwischen exponierten und nichtexponierten Fällen von Narkolepsie gibt.

## Methoden

- In die deutschlandweite Studie einbezogen wurden Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, die im Zeitraum vom 1.4.2009 bis 31.12.2012 zur Abklärung (einschließlich MSLT – multipler Schlaflatenztest) an ein schlafmedizinisches Zentrum überwiesen worden waren.
- Ausgefüllte Erhebungsbögen wurden nach den Kriterien der Brighton Collaboration (BC) für Narkolepsie von zwei Experten für Schlafmedizin validiert.
- Bestätigte Fälle von Narkolepsie (Brighton Collaboration Level der diagnostischen Sicherheit 1–4a) wurden gematcht mit populationsbasierten Kontrollen nach Geburtsjahr, Geschlecht und Wohnort (Matching-Verhältnis 1:4).
- Informationen zu potenziellen Risikofaktoren inklusive Impfungen wurden im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews, das vom Studienpersonal des PEI geführt wurde, erhoben.

# Studiendesign

## Retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie



# Demographie der Studienpopulation Narkolepsiefälle (BC-Level 1–4a) und Kontrollgruppen

Merkmal	Fälle (n=103)	Populationsbasierte Kontrollen (n=264)	Test-negative Kontrollen (n=29)
<b>Geschlecht</b>	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Männlich</b>	44 (42.7)	94 (35.6)	11 (37.9)
<b>Weiblich</b>	59 (57.3)	170 (64.4)	18 (62.1)
		p=0.2063	p=0.6441
<b>Alter<sup>1</sup></b>	Median (Min – Max) 18.8 (6.0–55.1)	Median (Min – Max) 17.3 (5.3–55.2)	Median (Min – Max) 25.2 (9.8–72.3)
		p=0.9262	p=0.0012
<b>Altersgruppe<sup>1</sup></b>	n (%)	n (%)	n (%)
<b>0-17 Jahre</b>	48 (46.6)	137 (51.9)	6 (20.7)
<b>18 Jahre und älter</b>	55 (53.4)	127 (48.1)	23 (79.3)
		p=0.3623	p=0.0122
<b>BMI<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Median (Min – Max) 24.1 (15.0–52.1)	Median (Min – Max) 21.2 (13.8–50.0)	Median (Min – Max) 26.3 (16.4–37.0)
		p<0.0001	p=0.1534
<b>BMI<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) &gt;30 kg/m<sup>2</sup></b>	(n/N [%]) 17/102 (16.7)	(n/N [%]) 20/264 (7.6)	(n/N [%]) 6/29 (20.7)
		p=0.0097	p=0.6153
<b>Raucher<sup>2</sup></b>	(n/N [%]) 28/98 (28.6)	(n/N [%]) 34/261 (13.0)	(n/N [%]) 8/29 (27.6)
		p=0.0005	p=0.9176

n Anzahl exponierter Studienteilnehmer; N Anzahl von Studienteilnehmern mit verfügbarer Information; BC Brighton Collaboration; BMI Body-Maß-Index; <sup>1</sup> am primären Indexdatum (Überweisung zum Multiplen Schlaflatenz-test); <sup>2</sup> zum Zeitpunkt der Durchführung des standardisierten Telefoninterviews.

# Exposition gegenüber der Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) bei Fällen von Narkolepsie (BC Level 1–4a) und populations-basierten Kontrollen

Exposition gegenüber der Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1)	Fälle (n/N [%])	Populations-basierte Kontrollen (n/N [%])	c <sup>1</sup> OR (95%-KI)	a <sup>2</sup> OR (95%-KI)
<b>Gesamt</b>	19/103 (18,5)	16/260 (6,2)	3,9 (1,8–8,5)	4,5 (2,0–9,9)
<b>0-17 Jahre**</b>	11/48 (22,9)	11/138 (8,0)	3,5 (1,3–9,1)	4,0 (1,4–11,1)
<b>≥18 Jahre**</b>	8/55 (14,6)	5/122 (4,1)	4,9 (1,3–19,1)	5,7 (1,3–24,1)

n Anzahl exponierter Studienteilnehmer; N Anzahl von Studienteilnehmern mit verfügbarer Information; BC Brighton Collaboration; cOR rohes Odds Ratio; aOR adjustiertes Odds Ratio; 95%-KI 95%-Konfidenzintervall; <sup>1</sup>Kontrollen gematcht nach Geburtsjahr, Geschlecht und Wohnort (erste beiden Ziffern der Postleitzahl); <sup>2</sup>adjustiert für Rauchen und Adipositas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>); \*Fälle mit Symptombeginn vor der Impfung gingen als Nichtexponierte ins Modell ein; \*\*Alter zum Zeitpunkt der Überweisung zum multiplen Schlaflatenztest (MSLT).



# Limitationen

- Detection bias
  - Möglicherweise verkürztes Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose durch Bekanntwerden der Assoziation zwischen Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) und Narkolepsie?
  
- Differential exposure misclassification
  - Zeitpunkt des Symptombeginns kann von Patienten oft nur ungenau angegeben werden. Symptombeginn vor oder nach Impfung?
  - Informationen zum Symptombeginn wurden der Dokumentation des schlafmedizinischen Zentrums entnommen.





## Zusammenfassung

- Die Ergebnisse weisen auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza A (H1N1) verglichen mit Nichtexponierten bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen hin.
- Exponierte Fälle hatten im Vergleich zu nichtexponierten tendenziell ein schwereres Krankheitsbild.
- Die Resultate stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer europäischer epidemiologischer Studien zu dem Thema.
- Neben der Pandemieimpfung wurden keine anderen Risikofaktoren für Narkolepsie identifiziert.



## Beteiligte Institutionen und Mitarbeiter



Geert Mayer  
Peter Geisler  
Barbara Sauer



Irene Schmidtman



Brigitte Keller-Stanislawski  
Doris Oberle  
Jutta Pavel  
Ursula Drechsel-Bäuerle  
Dirk Mentzer



Finanzielle Förderung