Narkolepsie, eine Folge der H1N1-Grippeimpfung?

Johannes Mathis[a], Susi Strozzi[b]

Inselspital, Universität Bern
[a] Neurologische Universitätsklinik
[b] Universitäts-Kinderklinik

Zusammenfassung

Seit 2009/10 häufen sich weltweit Berichte, dass gesunde Jugendliche, welche sich gegen die pandemische H1N1-Influenza mit dem Wirkstoff Pandemrix® impfen liessen, in der Folge an Narkolepsie-Kataplexie erkrankt sind. Die ersten Fälle wurden in Schweden und in Finnland vermutet [1, 2], später auch in anderen Ländern [3]. In Europa erkrankten vor der Schweinegrippepandemie, also vor 2009, im Durchschnitt pro Jahr 0,3 bis 0,6 auf 100 000 Personen an Narkolepsie-Kataplexie [4, 5], wobei die Inzidenz in der Altersgruppe unter 20 Jahren in gewissen Ländern Werte bis 1,5 oder höher erreichte [6]. Seit 2009 wurde in den oben erwähnten Ländern eine Zunahme der Narkolepsieinzidenz hauptsächlich in der Altersgruppe der unter 20-Jährigen beobachtet, nicht aber bei älteren Personen. In anderen Ländern wie Norwegen, Deutschland und Grossbritannien wurde in keiner Altersgruppe eine Zunahme der Inzidenz beobachtet, trotz analoger Impfung mit Pandemrix®, und in wieder anderen Studien wurde die Zunahme auch beobachtet bei Personen, die nicht geimpft worden waren [1, 2, 7]. Aus China wurde eine Zunahme nach der Schweinegrippeerkrankung beobachtet, wobei die Impfung keine Rolle spielte [8].
Bei der Seltenheit der Diagnose könnte auch allein eine erhöhte Aufmerksamkeit bei den Ärzten zu einer starken Zunahme der Diagnosestellung führen, was als alternative Erklärung zu einem tatsächlichen kausalen Zusammenhang mit der H1N1-Impfung diskutiert wird.
Trotzdem haben diese Berichte dazu geführt, dass die europäische Arzneimittelagentur EMA ihre Empfehlungen für die Schweinegrippeimpfung angepasst hat [9], und Swissmedic plant, diese Empfehlungen zu übernehmen [10]. In der Schweiz werden zudem bereits seit 2010 die trivalenten Impfstoffe empfohlen, welche auch gegen die saisonale Grippe wirken, anstelle monovalenter Impfstoffe wie Pandemrix®.

Johannes Mathis

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Die wichtigsten Studien zur H1N1-Impfung

In drei grossen Schlafzentren (Montreal in Kanada, Stanford in den USA und Montpellier in Frankreich) wurden in einem Jahr *vor* der Einführung der H1N1-Impfung zwischen September 2008 und August 2009 nur gerade 9 Patienten mit neu aufgetretener Narkolepsie diagnostiziert. Im Jahr *nach* der ersten H1N1-Impfung von September 2009 bis August 2010 aber 31 neu aufgetretene Narkolepsiefälle [3]. Von diesen 31 Patienten hatten sich 14 impfen lassen, und zwei weitere waren an der H1N1-Grippe erkrankt. Bei den meisten Patienten trat die Kataplexie 2–8 Wochen nach der Impfung auf, bei anderen aber schon zwei Tage oder erst fünf Monate nach der Impfung. Trotz der verdächtigen Häufung neu diagnostizierter Narkolepsiefälle haben die Forscher auch selbstkritisch die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass die Aufmerksamkeit der Ärzte bezüglich einer Narkolepsiediagnose in den letzten Jahren besser geworden ist.
In Finnland und Schweden wurde die Impfung mit den verdächtigen Impfstoffen bei Personen unter 20 Jahren vorläufig ausgesetzt [11], nachdem die jährliche Inzidenz der Narkolepsieerkrankungen bei den Pandemrix®-Geimpften in dieser Altersgruppe um einen Faktor 4–9 von ca. 1,0 auf 4 in Schweden bzw. 9/100 000 in Finnland angestiegen ist [1, 2]. Die Inzidenz bei den Nichtgeimpften blieb bei ca. 1/100 000 konstant, im Vergleich zu der «historischen Inzidenz» in den Jahren vor 2009. Eine ähnliche Häufung wurde in den Niederlanden und in Island beobachtet, mit einer Zunahme der Inzidenz auf 9 pro 100 000 [2, 6]. Die Latenz zwischen der Impfung und der Narkolepsieerkrankung lag in Schweden zwischen 60 Tagen und 13 Monaten (Median = 261 Tage), in Finnland zwischen 1 Tag und 8 Monaten (Mittelwert = 52 Tage). Bei Personen über 20 Jahre wurde keine Änderung der Inzidenz im Vergleich zu früheren Jahren bzw. zwischen Geimpften und Nichtgeimpften beobachtet.
Von den 30 Ländern, welche hauptsächlich Pandemrix® oder Arepanix® (beide von GlaxoSmithKline) verwendeten, wurde die deutliche Zunahme nur in Finnland, Schweden, Island und den Niederlanden beobachtet, aber z.B. nicht in Norwegen, Grossbritannien, Deutschland, Italien, Spanien und vielen anderen. Somit ist es weiterhin nicht klar, ob diese Häufung wirklich eine häufigere Erkrankung oder nur eine bessere Diagnosestellung ist. Aus Ländern, welche hauptsächlich den Impfstoff Focetria® (Novartis) einsetzten (Italien, Griechenland), wurden bisher keine Änderungen der Inzidenz berichtet.
Es ergaben sich bisher auch keine Hinweise, dass die Unterschiede trotz des gleichen Impfstoffes Pandemrix® durch unterschiedliche «Lots» zustande gekommen wären. Auch ist die Impfpolitik in diesen nordeuropäischen Ländern bei den unterschiedlichen Altersklassen gut vergleichbar und erklärt kaum die Unterschiede. Theoretisch kämen auch ethnische Unterschiede in Frage. Bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen in Finnland fand sich in jedem Fall die typische HLA-Konstellation mit HLA DQB1*0602. Dieser HLA-Faktor findet sich in 25–28% bei nordeuropäischen Völkern (Finn-

land, Schweden, Grossbritannien, Deutschland), aber nur in 4–13% in südeuropäischen Populationen (Griechenland, Italien Slowenien). Es wurde kürzlich auch ein HLA-Allel (HLA DQB1*0603) beschrieben, welches vor der Erkrankung mit Narkolepsie zu schützen scheint [12]. Die Häufigkeit dieses Allels ist ebenfalls höher in Nordeuropa (7–8%) als in Südeuropa (1–4%), erklärt aber die Unterschiede zwischen nordeuropäischen Ländern nicht [2]. Auch der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und der H1N1-Grippeerkrankung war in den nordischen Staaten vergleichbar.

In einer neuen chinesischen Studie wurde eine 6,7fache Zunahme der Narkolepsieinzidenz im Frühling mit einem Maximum im April gegenüber dem Herbst mit einem Minimum im November festgestellt. Der Jahresvergleich ergab zusätzlich eine dreifache Zunahme für die Periode nach der H1N1-Pandemie. Die Autoren erachten aber den Einfluss der H1N1-Impfung als unwesentlich, da lediglich 5,6% der betroffenen Narkolepsiepatienten geimpft waren [8]. Zudem waren 69% der Fälle positiv für einen vor kurzem durchgemachten Streptokokkeninfekt, der schon früher als möglicher externer Trigger diskutiert worden war.

Ob die ähnliche Verteilung des Geburtszeitpunktes von Narkolepsiepatienten mit einem Maximum im März und einem Minimum im September [13] damit in Zusammenhang steht, ist unklar. Beide Beobachtungen sprechen für einen bisher noch unbekannten Umweltfaktor bei der Pathogenese der Narkolepsie-Kataplexie.

Die WHO hat im April 2011 festgehalten, dass der ursächliche Zusammenhang zwischen der Pandemrix®-Impfung und der Narkolepsieentstehung nicht gesichert sei, dass aber eine genaue Beobachtung der Situation angeordnet wurde. Es wird die Frage aufgeworfen, ob bisher nicht identifizierbare Faktoren für die Häufung in Finnland und Schweden verantwortlich sein könnten, weil sich das Phänomen in anderen Ländern nicht zeigt. Weil auch die H1N1-Erkrankung selbst und nicht nur die Impfung eine Narkolepsie auslösen könnte, wurde der Nutzen der Impfung von der EMA immer noch höher eingeschätzt als der mögliche Schaden. Die europäischen und internationalen Behörden untersuchen fortlaufend die Häufigkeit der Narkolepsiediagnosen und informieren auf verschiedenen Websites [7, 9].

Das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) hat im Auftrag der *European Medicines Agency* (EMA) eine transeuropäische Untersuchung begonnen, um diesen möglichen Zusammenhang zwischen H1N1-Impfung und Narkolepsie zu erforschen. Die Studie wird vom europäischen Forschungsnetzwerk *Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication* (VAESCO) geleitet und durch die *Brighton Collaboration* (www.brightoncollaboration.org) mit Sitz in Basel koordiniert. Die Studie beinhaltet sowohl eine retrospektive Untersuchung der Narkolepsieinzidenz als auch eine *Case-Control*-Gruppe. Dabei soll die Periode vor der Schweinegrippepandemie (2000–März 2009) mit der Pandemieperiode (April–September 2009) und mit der Impfperiode (Oktober 2009–Juni 2010) verglichen werden.

Die Situation in der Schweiz

Für die Schweiz existieren keine statistischen Zahlen, dafür wäre wohl die Erkrankungshäufigkeit von 0,3 bis 1,5 auf 100 000 pro Jahr je nach Altersgruppe viel zu klein. Für die ganze Schweiz lässt sich bei einer mittleren Inzidenz von 0,5/100 000 von spontan auftretenden Narkolepsie-Kataplexie-Fällen (über alle Altersgruppen) eine Zahl von ca. 40 Neudiagnosen pro Jahr errechnen. Während der Impfkampagne wurde schätzungsweise eine Million Pandemrix®-Dosen ausgeliefert. Bei Swissmedic wurden während und nach der Impfkampagne im Jahr 2009 bisher fünf Fälle mit Narkolepsie-Kataplexie nach H1N1-Impfung mit Pandemrix® im Sinne einer Arzneimittelnebenwirkung gemeldet. Darunter ein Kind unter zehn, zwei Jugendliche unter 20 und zwei junge Erwachsene zwischen 20 und 25 Jahren. Eine Meldung eines Jugendlichen zwischen 10 und 20 Jahren erfolgte nach einer Impfung mit Focetria®. Die Inzidenz für Narkolepsie wird damit als nicht erhöht interpretiert im Vergleich zu früheren Jahren.

Am Zentrum für Schlafmedizin in Bern wurden zwischen September 2009 und September 2010 zwei «neu» aufgetretene Fälle von Narkolepsie diagnostiziert. «Neu» bedeutet hier, dass die Kataplexie als pathognomonisches Symptom erst maximal ein Jahr vor der Diagnosestellung auftrat. Beide Patienten sind knapp über 20-jährig und liessen sich wenige Monate vor Beginn der Erkrankung gegen das H1N1-Virus impfen. Für die vorausgegangenen Jahre 2007 und 2008 konnten wir retrospektiv analysiert keine «neuen» Narkolepsiediagnosen eruieren, weil bei allen Patienten die Symptome über mehr als ein Jahr bestanden. Diese Zahlen sind aber viel zu klein, als dass man die Erfahrungen verallgemeinern dürfte. Die kurze Latenz bis zur Diagnosestellung hat auch bei anderen Experten die Vermutung geweckt, dass sich das klinische Bild der Narkolepsie nach H1N1 etwas anders präsentiere [1], beispielsweise in Form einer rascheren Progression oder mit frühem Auftreten der Kataplexien, welche die Diagnose rascher ermöglichen, als wenn über Monate oder gar Jahre lediglich eine Schläfrigkeit besteht im Sinne der monosymptomatischen Narkolepsie.

Diskussion und Empfehlungen

Der kausale Zusammenhang zwischen der Schweinegrippeerkrankung oder der entsprechenden H1N1-Impfung mit dem gehäuften Auftreten von Narkolepsie ist wahrscheinlich, lässt sich aber bisher trotzdem nicht sichern. In Schweden und Finnland wurde der kausale Zusammenhang zumindest als derart wahrscheinlich erachtet, dass die Impfung bei Personen unter 20 Jahren nicht mehr empfohlen wird. In anderen Zentren wurde eine «Zunahme» der Narkolepsiediagnosen beobachtet, unabhängig von der H1N1-Impfung oder der Erkrankung, weshalb der kausale Zusammenhang bezweifelt wird [3].

Die Forschungsresultate der letzten Jahre haben frühere Hypothesen bestärkt, dass die Degeneration der

Hypokretin-bildenden Zellen im lateralen Hypothalamus vermutlich durch einen Autoimmunprozess zustande kommt, wenn bei einer bestimmten genetischen Veranlagung ein zusätzlicher externer Realisationsfaktor dazukommt [14–17].

Die Narkolepsie beginnt am häufigsten im Alter zwischen 10 und 20 Jahren, was durch eine sich vom Erwachsenenalter unterscheidende Immunregulation bei Kindern erklärt sein könnte. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel besteht im Alter von 35 Jahren [18]. Obschon eine genetische Veranlagung wegen der Assoziation mit dem HLA-Marker DQB1*0602 vermutet wird [19], geht man davon aus, dass zusätzlich ein exogener Faktor nötig ist. Dafür spricht u.a. die Tatsache, dass weltweit nur gerade zwei Zwillingspaare mit konkordanter Narkolepsie [20, 21] beschrieben wurden und familiäre Fälle eher selten sind. Unter den externen Faktoren, welche diskutiert wurden, war eine Streptokokkeninfektion bisher am besten untermauert [22]. Schädelhirntraumata oder Stresssituationen wurden erst kürzlich in einer sehr sorgfältigen Studie bei Narkolepsie nicht häufiger gefunden als in der Kontrollgruppe [23].

Die WHO [24] und die EMA [9] kommen zum Schluss, dass der Benefit der H1N1-Impfung die Nachteile selbst in der Altersgruppe unter 20 Jahren noch überwiegt, umso mehr, als die H1N1-Erkrankung selbst möglicherweise auch Narkolepsie auslösen kann, wie die chinesische Studie vermuten lässt [8]. Wenig hilfreich ist allerdings die Aussage in der Produktinformation, dass «bei Gabe von Pandemrix® bei Kindern und Adoleszenten eine individuelle «Risk-Benefit-Berechnung» erfolgen sollte [25].

Swissmedic sieht vor, die Empfehlungen der EMA zu übernehmen [10]. Bereits seit Herbst 2010 wird der monovalente Impfstoff (Pandemrix®), welcher während der Impfkampagne im Jahr 2009 eingesetzt wurde, ersetzt durch die trivalenten Impfstoffe gegen die saisonale Grippe. Im Gegensatz zum Jahr 2009 werden heute in der Schweiz keine monovalenten Impfstoffe gegen H1N1 wie z.B. Pandemrix® empfohlen, ausser wenn die trivalenten Impfstoffe nicht zur Verfügung stehen. Für die Fachinformation für Pandemrix® hat Swissmedic bereits im April 2011 eine provisorische Anpassung verlangt, welche den Hinweis auf eine erhöhte Anzahl von Berichten über Narkolepsie bei jüngeren Geimpften unter 20 Jahren beinhaltet.

Eine höhere Sicherheit, nicht an Narkolepsie zu erkranken, haben sicher alle Personen, welche HLA-DQB1*0602-negativ sind. Allerdings würde es die Impfung massiv verteuern, wenn man bei jedem Patienten das HLA kontrollieren würde. In Familien mit anderen Narkolepsiebetroffenen wäre dies aber vertretbar.

Es ist auch nicht abschliessend geklärt, ob alle Impfstoffe gegen H1N1 diese Nebenwirkung haben könnten. Es bestehen Hinweise, dass es eher die Impfstoffe sind, die als Adjuvans zur Immunstimulation neben dem eigentlichen Impfstoff noch Streptokokkenproteine enthalten [3, 26]. Dies ist insofern interessant, als Streptokokkeninfektionen als möglicher Auslöser der Narkolepsie schon früher diskutiert wurden. Patienten mit Narkolepsie wurden gehäuft positiv getestet auf Streptokokkenantikörper [22]. Falls sich zeigen sollte, dass Impfstoffe ohne den Zusatz von Streptokokken weniger als Auslöser in Frage kommen, könnten sich HLA-DQB1-*0602-positive Personen mit solchen Impfstoffen evtl. gefahrloser impfen lassen.

Leider bestehen aber noch zu viele Unklarheiten, um allgemein gültige Empfehlungen bezüglich Pandemrix® abzugeben. Es bleibt nichts anderes übrig, als die Situation individuell mit dem behandelnden Arzt zu diskutieren und die aktuellsten Informationen der VAESCO-Gruppe, der EMA und der Swissmedic regelmässig im Internet zu verfolgen[1] [7, 9, 10]. Solange keine Hinweise auftreten, dass auch die trivalenten saisonalen Grippeimpfstoffe zu analogen Nebenwirkungen führen, sollte aber das Problem momentan durch die Impfung mit dieser Stoffgruppe entschärft sein.

Die ganze Situation erinnert an die Influenzapandemie in den Jahren 1918–1919, bei welcher neben Parkinsonismus als Hauptsymptom auch eine ausgeprägte Schläfrigkeit unter dem Begriff der Enzephalitis lethargica von Economo beschrieben wurde [27]. Allerdings lässt sich nur spekulieren, ob damals auch ein H1N1-Virus im Spiel war.

Korrespondenz:
Prof. Johannes Mathis
Zentrum für Schlafmedizin
Neurologische Klinik
Universität Bern
CH-3010 Bern
johannes.mathis[at]insel.ch

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/02/WC500102213.pdf
http://swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01528/index.html?lang=de

Narkolepsie, eine Folge der H1N1-Grippeimpfung? / La narcolepsie, une conséquence de la vaccination contre la grippe H1N1?

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Läkemedelsvert Medical Product Agency. 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/upload/nyheter/2011/PandemrixRegReport110328.pdf . 2011.

2. THL National Institute for Health and Welfare. National Narcolepsy Task Force Interim report. http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/dce182fb-651e-48a1-b018-3f774d6d1875 . 2011.

3. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. Sleep 2010; 33(11):1428-1430.

4. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. Sleep 2002; 25(2):197-202.

5. Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van BG. The epidemiology of narcolepsy. Sleep 2007; 30(1):13-26.

6. Sturkeboom M, on behalf of the VAESCO consortium. Infections, Vaccinations and Narcolepsy. 2011. 16-2-2011. Oral Communication, ECDC Advisory Forum 16.2.2011

7. VAESCO. VAESCO provided interim results on the possible association between Pandemrix and narcolepsy to ECDC and EMEA. http://vaesco.net/vaesco/news.html . 2011.

8. Han F, Lin L, Warby SC et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. Ann Neurol 2011; 70(3):410-417.

9. EMEA. European Medicine Agency reviews further data on narcolepsy and possible association with Pandemrix. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/02/WC500102213.pdf . 2011.

10. Swissmedics. Aktualisierte Information zum pandemischen (H1N1) 2009 Grippeimpfstoff (Pandemrix®) und Narkolepsie. http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01528/index.html?lang=de . 2011.

11. THL. National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations. http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=22930 . 2011.

12. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. Nat Genet 2010; 42(9):786-789.

13. Dauvilliers Y, Carlander B, Molinari N et al. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. Sleep 2003; 26(6):663-665.

14. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. Nat Genet 2011; 43(1):66-71.

15. Aude Deloumeau, Sophie Bayard, Quentin Coquerel et al. **Increased immune complexes of hypocretin autoantibodies in narcolepsy**. PLoS ONE 2011; 5(10):1-7.

16. Vesna Cvetkovic-Lopes, Laurence Bayer, Stéphane Dorsaz et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. The Journal of Clinical Investigation 2010; 120(3):713-719.

17. Fontana A, Gast H, Reith W, Recher M, Birchler T, Bassetti CL. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? Brain 2010; 133(Pt 5):1300-1311.

18. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. Neurology 2001; 57(11):2029-2033.

19. Mignot E, Thorsby E. Narcolepsy and the HLA system. N Engl J Med 2001; 344(9):692.

20. Douglass AB, Harris L, Pazderka F. Monozygotic twins concordant for the narcoleptic syndrome. Neurology 1989; 39(1):140-141.

21. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology 1998; 50(2 Suppl 1):S16-S22.

22. Aran A, Lin L, Nevsimalova S et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. Sleep 2009; 32(8):979-983.

23. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. J Sleep Res 2010; 19(1 Pt 1):80-86.

24. WHO. Statement on narcolepsy and vaccination. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement/en/index.html . 2011.

25. Watts G. New findings on H1N1 vaccine prompt revised prescribing advice. British Medical Journal 2011; 342:d2524 doi.

26. Mignot E, Dauvilliers Y, Montplaisir J. Comment on the Letter to the Editor by Dr.Marcus on the association between narcolepsy and H1N1 exposure. Sleep 2011; 34(6):689-690.

27. Montastruc JL, Durrieu G, Rascol O. Pandemrix degrees , (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. Vaccine 2011; 29(11):2010.