

Työpaperi 27/2023

Koronarokoteturvallisuus Yhteenvetoraportti ajalta 1.1.2021–31.12.2022

Kooste Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen lakisääteisen
tehtävän toteuttamisesta

Petteri Hovi, Tuomo Nieminen ja Miia Artama

Yhteenvetoraportti

Päivämäärä	Työvaihe
17.10.2022 – 28.10.2022	Sisällysluettelo, kirjoittajien vastualueet
1.11.2022	Julkaisualustaksi ehdotetaan THL raportit
10.1.2023	Vaihdetaan muodoksi Työpaperi
24.5.2023	Kirjoitustyö valmis
1.6.2023	Kommenttikierros työryhmän jäsenillä ohi, linjajohdon käsittelyyn
16.6.2023	Käsittelyn pohjalta korjattu versio

Lukijalle

Koronapandemian aikana Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksessa (THL) toteutettiin lukuisia koronapandemian edellyttämiä toimintoja työryhmissä, joihin osallistui THL:n asiantuntijoita myös infektio- ja rokottamiseen liittyvän työn ulkopuolelta. Yksi THL:n lakisääteisistä tehtävistä on rokotteiden haittavaikutusten selvittäminen. Koronarokotusten alettua Suomessa loppuvuodesta 2020 THL:ssä perustettiin työryhmä, joka sai tehtäväkseen tämän viranomaisvelvollisuuden toteuttamisen koronarokotusten osalta.

Tässä yhteenvetoraportissa kuvataan koronarokoteturvallisuustyöryhmän työtä 1.1.2021 – 31.12.2022 väliseltä ajalta keskittyen kuvailemaan työtapoja sekä saavutettuja tuloksia.

Tiivistelmä

Petteri Hovi, Tuomo Nieminen ja Miia Artama. Koronarokoteturvallisuus - Yhteenvetoraportti ajalta 1.1.2021-31.12.2022. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Työpaperi 27/2023. 27 sivua. Helsinki 2023. ISBN 978-952-408-125-2 (verkkojulkaisu)

Koronarokotteiden tultua markkinoille niiden turvallisuuden seuranta jatkettiin Suomessa. Yhtenä osana tätä lakisäätöistä seuranta THL teki kansallisiin rekistereihin perustuvia haittatapahtumien analyyskejä. Kansallisten rekisterien tietoja koottiin koronaepidemian seuranta varten siten, että käytettävissä oleva tieto oli monipuolista ja lähes reaaliaikaista.

Kun rokotusten haittavaikutusepäilyjä ilmeni, tavoite oli selvittää rekisteritiedon avulla, ilmeneekö rokotamisen jälkeen tapahtumia todennäköisemmin kuin ilman rokotusta. Selvitystä tehtiin esimerkiksi analysoimalla, kuinka paljon vastaavia terveysongelmia olisi rokotettuja vastaavan ryhmän ollut oletettavaa saada ilman rokotusta.

Eri haittavaikutusepäilyissä sopivat selvitysmenetelmät valittiin mm. sen perusteella, kuinka kyseinen haittavaikutus oli rekisteritietoihin perustuen määriteltävissä ja kuinka harvinaisia ajateltiin rokotteisiin ajallisesti yhdistettyjen tapahtumien olevan.

Osa tuloksista julkaistiin englannin kielellä vertaisarvioituissa lehdissä, kun arvioitiin, että tuloksilla oli laajaa kansainvälistä merkitystä. Tietoa välitettiin myös välittömästi asiaankuuluville viranomaisille niin Suomessa, EU:ssa, kuin maailmanlaajuisesti sellaisista analyyseistä, joissa arveltiin viranomaisten näitä tietoja tarvitsevan toiminnassaan heti.

Tärkeisiin tuloksiin kuuluivat verihiutaleiden vähyyden ja harvinaisten laskimotukosten ilmaantuminen Vaxzevria-rokotteen antamisen jälkeen ja sydänlihastulehdusten ilmaantuminen Comirnaty- ja Spikevax-rokotteiden antamisen jälkeen. Äkillinen kuulonalenema rokotuksen jälkeen on esimerkkinä haittavaikutusepäilyistä, jonka ilmaantuminen rokotuksen jälkeen ei ollut taustailmaantuvuutta korkeampi.

Koronarokoteturvallisuusryhmän toiminnalla saavutettiin merkittäviä koronarokotusohjelmaan vaikuttavia tuloksia. Pandemian aikaisessa kiireisessä työtahdissa pystyttiin panostamaan myös infrastruktuurin kehittämiseen siten, että toiminta palveli myös rokoteturvallisuustoimintaa jatkossa.

Abstract

Petteri Hovi, Tuomo Nieminen, and Miia Artama. Koronarokoteturvallisuus - Yhteenvetoraportti ajalta 1.1.2021-31.12.2022 [Vaccine safety – Report concerning time from Jan 1st, 2021, to Dec 31st, 2022]. Finnish institute for health and welfare (THL). Discussion Paper 27/2023. 27 pages. Helsinki, Finland 2023. ISBN 978-952-408-125-2 (online publication)

Investigations on the safety of COVID-19 vaccinations were performed prior to marketing permits and were continued afterwards. One part of this post-marketing safety surveillance was the analysis of data on the national health registers by THL. THL gathered this data during the COVID-19 pandemic in a continuous and near real time manner.

For any given adverse effect suspected to be possibly caused by COVID-19 vaccination, an important aim of the epidemiological safety surveillance analyses was to estimate the expected incidence of such a health problem in an unvaccinated population.

The methodology for each analysis was based on, e.g., how the health problem could be detected in register data, and on its expected frequency.

The results were published in international peer-reviewed medical journals when their relevance so indicated. Information was also immediately sent to the relevant administrative/controlling bodies when they were presumed to need it.

One of the most important findings was the occurrence of sinusthrombosis with thrombocytopenia after vaccination with Vaxzevria and the occurrence of myocarditis and pericarditis after vaccination with Comirnaty and Spikevax. Sudden hearing loss was an example of a health problem that was not more likely than expected following vaccination.

The impact of the analyses performed during the vaccination campaign was markable. Despite the sometimes great work load during the COVID-19 pandemic a number of long term improvements in the infrastructure of vaccine safety work were achieved as well.

Sammandrag

Petteri Hovi, Tuomo Nieminen och Miia Artama. Koronarokoteturvallisuus - Yhteenvetoraportti ajalta 1.1.2021-31.12.2022 [Vaccinsäkerhet – Rapport angående tid 1.1.2021-31.12.2022]. Institutet för hälsa och välfärd (THL). Diskussionsunderlag 27/2023. 27 sidor. Helsingfors 2023. ISBN 978-952-408-125-2 (nätpublikation)

Säkerhetsundersökningar genomfördes innan COVID-19-vaccinerna fick försäljningstillstånd men också efteråt. En del av uppföljande undersökningarna var de registerbaserade analyser som THL genomförde. Data för dessa kom från våra nationella hälsoregister och var aktuell.

För varje hälsoproblem som man misstänkte att hände p.g.a. vaccinationer var ett viktigt forskningssyfte att ta reda på om dylika problem hade uppkommit ifall vaccinationen inte hade skett.

Analysmetoden baserade sig bland annat på hur hälsoproblemet kunde hittas med registerdata och hur sällsynt det var.

Resultat som var av stor betydelse publicerades i internationella vetenskapliga tidningar. Också kontrollerande myndigheter fick informationen omedelbart, vid behov.

Ett av de viktigaste fynden var kombinationen av en låg nivå av blodplättar och sinustrombos (mycket sällsynt intrakraniell trombos) efter Vaxzevria och myokardit eller perikardit efter Comirnaty och Spikevax. Plötslig hörselnedsättning efter vaccination var ett exempel av hälsoproblem som inte var mer sannolikt efter vaccination jämfört med utan vaccination.

Betydelsen av de analyser som genomfördes under pandemitiden var märkbar. Dessutom var det möjligt att förbättra infrastrukturen gällande vaccinationernas säkerhetsforskning.

Sisällys

Lukijalle/Esipuhe	2
Tiivistelmä	3
Abstract	4
Sammanfattning	5
Sisällys	6
1 Johdanto	7
2 Toiminnan organisointi, yhteistyötahot, asiantuntijayhteistyö	9
3 Haittatapahtumien epidemiologisten selvitysten menetelmät	10
3.1 Käytetyt tutkimusasetelmat ja tilastolliset menetelmät	10
3.2 Tietolähteet	11
3.3 Haittatapahtumien tunnistaminen rekistereistä	12
3.4 Analyysiympäristö	12
3.5 Selvitysajan allokointi	12
4 Raportoidut tulokset	14
4.1 Anafylaksiat	15
4.2 Kuoleminen mistä tahansa syystä	15
4.3 Sinustromboosi ja trombosytopenia	16
4.4 Sepelvaltimotauti, veren hyytymishäiriöt, aivoverenkiertohäiriöt	16
4.5 Myokardiitti ja perikardiitti	17
4.6 Myokardiitti – lyhyt seuranta tutkimus	17
4.7 Myokardiitti tehosteannoksen jälkeen	18
5 Havainnot kehityskohteista ja kehitys ideat	19
5.1 Tietolähteet	19
5.2 Prosessi	19
5.3 Kansainvälinen yhteistyö	20
5.4 Tulosten arviointi ja raportointi	21
6 Rahoituslähteet	22
7 Pohdintaa ja yhteenveto	23
Liite 1	24
Liitetaulukko 1. Anafylaksiatapaukset sataatuhatta annettua rokoteannosta kohden.	24
Ote kysymysvastausparista 24.2.2021 (www.thl.fi -sivuilla):	25
Raskaana olevien analyysin kehityskohde	26
Lähteet	27

1 Johdanto

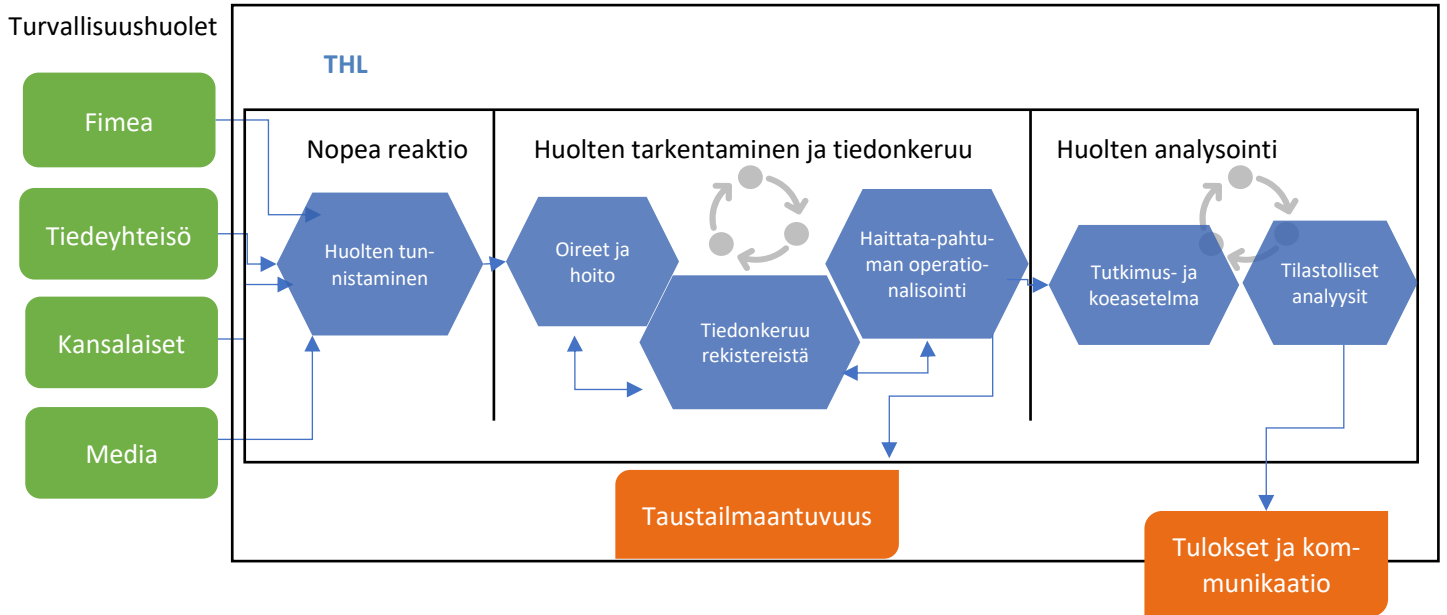
Koronapandemian alettua lääkeyhtiöt alkoivat kehittämään rokotteita koronavirusta ja sen aiheuttamaa tautia vastaan. Kehitystyötä nopeutettiin suorittamalla sekä kehitysprosessin että lääkeviranomaisen vaatimia eri vaiheita rinnakkain, ja rokotteiden kehitys eteni erittäin nopeasti.¹

Rokotteelle voidaan myöntää joko tavallinen tai ehdollinen myyntilupa. Kaikilla lääkkeillä, mukaan lukien rokotteet, voi olla myös haitallisia vaikutuksia. Ehdollisen myyntiluvan saaneita lääketuotteita koskevat samanlaiset turvallisuusvaatimukset kuin myyntiluvallista rokotetta. Rokotteiden haittavaikutuksia arvioidaan myyntilupaa edeltävissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioidaan myös rokotteen tehoa eli hyötyä. Rokotevalmisteen hyötyjen pitää olla aina tiedossa olevia haittoja suuremmat myyntiluvan tyyppistä riippumatta. Rokotteiden kohdalla vaatimukset ovat tiukat, koska valtaosa rokotteista annetaan terveille ihmisille.

Pandemiatilanteessa otettiin käyttöön niin sanottu rullaava arviointiprosessi, joka mahdollisti rokotteiden myyntiluvan hyväksymisen normaalia huomattavasti nopeammalla aikataululla. Normaalisti kaikki lupahakemusta puoltavat tiedot on toimitettava arviointimenettelyn alussa, mutta rullaavassa arvioinnissa tietoja arvioidaan sitä mukaa, kun niitä valmistuu.² Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) myönsi ehdolliset myyntiluvat eri koronarokotteille seuraavasti: BioNTech Pfizerin kehittämä mRNA -rokote Comirnaty 21.12.2020, Modernan kehittämä mRNA-rokote (Spikevax) 6.1.2021, Oxfordin yliopiston ja AstraZenecan adenovirusvektorirokote (Vaxzevria) 29.1.2021. Johnson & Johnsonin adenovirusvektorirokote sai myyntiluvan 11.3.2021 ja Novavaxin Nuvaxovid-proteiiniadjuvanttirokote 20.12.2021. BioNTechin ja Pfizerin Comirnaty-varianttirokotteet saivat myyntiluvat 1.9. ja 12.9.2022, sekä Modernan Spikevax BA.1-varianttirokote 1.9.2022.³ Kaikki Comirnaty- ja Spikevax-rokotteet saivat tavallisen myyntiluvan lokakuussa 2022.⁴

Rokotteiden vaikutuksia ja niiden käyttöön liittyviä suosituksia tulee jatkuvasti arvioida kokonaisuutena myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen, huomioiden rokotteiden hyödyt ja haitat. THL:n lakisäätöisiin tehtäviin kuuluu myyntiluvallisten, rokotusohjelmaan sisältyvien rokotteiden haittavaikutusten selvitystyö. Suomen lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) hallinnoi lääkkeiden ja rokotteiden haittavaikutusrekisteriä, jonka kautta voidaan tunnistaa rokotteisiin liittyviä turvallisuussignaaleja.⁵ THL hallinnoi väestön kattavia terveystietorekistereitä ja rokotusrekisteriä, joiden avulla voidaan tehdä väestötasoisia epidemiologisia selvityksiä liittyen tunnistettuihin turvallisuussignaaleihin. Turvallisuussignaaleja voidaan haittavaikutusrekisterin lisäksi havaita esimerkiksi mediasta tai tieteellisistä julkaisuista.⁶

Kun paljon ihmisiä rokotetaan pienen ajan sisällä, on rokotusten mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseen oltava välitön valmius. Selvityksiä on kyettävä tuottamaan nopeasti, jotta esimerkiksi rokotussuosituksia voidaan tarvittaessa muuttaa uuden tiedon perusteella. Näistä lähtökohdista THL perusti loppuvuodesta 2020 koronarokotusten turvallisuustyöryhmän, jonka tehtävänä oli tuottaa epidemiologisia selvityksiä koronarokotuksiin liittyvistä turvallisuushuolista kansallisten prioriteettien mukaisesti. Lähtökohtana oli reaktiivinen toiminta, jossa selvityksiä priorisoitiin ensisijaisesti epäiltyjen haittavaikutusten vakavuuden ja turvallisuussignaalin vahvuuden perusteella, joista jälkimmäisen tulkintaan vaikutti esimerkiksi muista maista saatavilla oleva tieto sekä haittavaikutusilmoitusten lukumäärä suhteutettuna haittavaikutusta vastaavan sairauden tai oireen yleisyyteen väestössä. Epidemiologisten analyysien tuloksia voidaan hyödyntää, kun arvioidaan kuinka paljon rokottaminen lisää rokottamiseen ajallisesti yhteydessä olevien oireiden tai tautitilojen riskiä.



Kuva 1. Turvallisuussignaalin selvitystyön prosessikuva.

2 Toiminnan organisointi, yhteistyötahot, asiantuntijayhteistyö

Rokotteiden haittavaikutuksien ilmoittaminen tapahtuu haittavaikutusilmoituksella Fimeaan. Ilmoituksen voi tehdä terveydenhuollon ammattilainen, rokotettu tai hänen omaisensa. Koronarokotusten aikana Fimean ja THL:n yhteistyö on ollut tiivistä. Jo 2010-luvun alussa sikainfluenssarokotusten ja narkolepsiahaitan selvityksen kokemusten pohjalta perustettu, rokotteen turvallisuuteen keskittynyt Fimea-THL-asiantuntijaryhmä ryhtyi valmistautumaan mahdollisiin turvallisuusselvityksiin ennen koronarokotteiden saamista jakeiluun. Tämän ryhmän keskeisenä tavoitteena on ollut COVID-19-pandemian aikana ajantasainen tiedonjako liittyen haittavaikutusilmoituksiin ja THL:n tekemiin turvallisuusanalyysiin, rokotusohjelman muutoksiin, sekä linjakkaaseen tiedottamiseen. Tieto uusista haittavaikutusilmoituksista saatiin vähintään viikoittain myös THL:n koronarokoteturvallisuusryhmän (jäljempänä ”turvallisuusryhmän”) tietoon. Yhtenä yhteistyön tavoitteena oli mahdollistaa päätökset haittavaikutusten epidemiologisten selvitysten priorisoinneista.

Turvallisuusryhmään tuli haittavaikutustietoja myös kansainvälisen rokote-epidemiologiayhteistyön ja rokoteohjelmayhteistyön sekä kliinisten lääkkeiden ja rokottajien toimesta (kuva 1). Turvallisuusryhmän jäsenten viikkotuntimäärä vaihteli, ennalta suunniteltuun kokoukseen ryhmä kokoontui vähintään viikoittain. Ryhmä päätti, mitkä epidemiologiset selvitykset tuli toteuttaa ja missä järjestyksessä (Katso jäljempänä ”3.5 Selvitysajan allokointi”, [linkki](#)). Analyysien suunnittelu tehtiin moniammatillisena yhteistyönä, jossa osaamisalueina olivat oireiden ja sairauksien esiintyminen, niiden patofysiologia ja epidemiologia, asiaan liittyvät tiedot kansallisissa rekistereissä, tietojen hallinta ja yhdistäminen, tilastollisten analyysien suunnittelu ja tekeminen, tulosten tulkinta ja niiden merkityksen arviointi. Turvallisuusryhmässä toimineita asiantuntijalääkäreitä tarvittiin erityisesti analyysien priorisointiin ja suunnitteluun, sekä määrittämään epäiltyä haittatapahtumaa vastaavat hoitotapahtumat kansallisista terveystietorekistereistä. Erikoisaloita kliinisen tutkimuksen asiantuntijoita yliopistosairaaloista tarvittiin määrittelyn avuksi usean haittavaikutuksen kohdalla. Epidemiologista ja tilastotieteellistä osaamista tarvittiin eri asetelmien ja tilastollisten menetelmien valinnassa ja toteuttamisessa. Merkittävässä asemassa olivat myös laajojen tietoaisteistojen siirron ja käsittelyn osaaminen (tiedonhallinnan asiantuntijat), viestintä, THL:n johdon portaat sekä rokotusohjelma-asiantuntijat.

Työryhmän aiempien ja uusien muodostettujen kansainvälisten kontaktien avulla muiden maiden viranomaisten toiminnasta pysyttiin selvillä. Perusteet haittavaikutusten epidemiologisten selvitysten tekemiseksi Suomea laajemmassa mittakaavassa ovat olemassa, jos tutkitaan erittäin harvoin ilmaantuvia rokotehaittoja, etenkin jos niitä tutkitaan hyvin pienessä altistuneiden ryhmässä, kuten esimerkiksi tehtiin tutkittaessa koronarokotteella rokotettujen sydänlihastulehduksen (myokardiitti) riskiä nuorisoi-kaissä. Kuten kaikessa THL:n toiminnassa, onnistunut osallistuminen säännöllisesti kansainväliseen yhteistyöhön projektien johdossa ja aktiivisessa osallistujan roolissa tuovat laitokselle nopeat kanavat tietämyksen ja osaamisen jakoon sekä rahoitusta, näkyvyyttä ja alakohtaista uskottavuutta.

3 Haittatapahtumien epidemiologisten selvitysten menetelmät

Epidemiologisissa haittatapahtuma-analyyseissa arvioidaan koronarokottamisen ajallista yhteyttä kiinnostuksen kohteena olevan haitallisen tapahtuman todennäköisyyteen. Eri rekisterien yksilötason tiedot yhdistetään henkilötunnuksen avulla, jonka johdosta on mahdollista selvittää, kunkin Suomessa rokotetun osalta, tapahtuiko rokottamisen jälkeen kiinnostuksen kohteena olevaa tapahtumaa vai ei. Lisäksi voidaan arvioida, millä todennäköisyydellä vastaava tapahtuma olisi ilmaantunut ilman rokottamista. Arviointi ei yleensä ole suoraviivaista, sillä siinä tulee ottaa huomioon mahdolliset sekoittavat tekijät, jotka saattavat vaikuttaa sekä rokottamiseen että kiinnostuksen kohteena olevaan tapahtumaan (esimerkiksi ikä). Mikäli viitteitä rokotteen myötävaikutuksesta haittatapahtumaan löydetään, arvioidaan rokottamiseen liittyvän haitan määrää myös absooluuttisesti, esimerkiksi arvioimalla sitä, kuinka monta rokotusta tarvitaan tuottamaan yksi ylimääräinen haittatapahtuma.

3.1 Käytetyt tutkimusasetelmat ja tilastolliset menetelmät

Haittavaikutussignaaliin liittyy yleensä myös tarkempi epäily ajallisesta yhteydestä rokottamisen ja tapahtuman välillä. Tällaista aikaa kutsutaan riskiajaksi tai riski-ikkunaksi. Epidemiologisten analyysien avulla selvitetään tyypillisesti haittavaikutuksen ilmaantuvuutta tällaisessa ennalta tiedossa olevassa riski-ikkunassa ja ilmaantuvuutta verrataan suhteessa ilmaantuvuuteen jossakin vertailuaikaikkunassa tai vertailujoukossa. Mikäli kiinnostuksen kohteena olevan tapahtuman ilmaantuvuus on suurempi rokottamisen jälkeisessä riski-ikkunassa kuin vertailuaikana tai vertailujoukossa, voidaan rokottamisen olettaa myötävaikuttavan tapahtumaan.

Yksi luonnollinen vertailujoukko rokotusten haittatapahtumien analyyseissa ovat rokottamattomat. Tästä syystä haittavaikutusten epidemiologiset analyysit kohdistuvat usein kaikkiin Suomessa vakituisesti asuviin henkilöihin, eivätkä pelkästään rokotettuihin. Rokotetut ja rokottamattomat ovat kuitenkin usein erilaisia, ja riippuen tarkasteltavasta tapahtumasta, voi vertailujoukoksi olla soveliaampaa valita jokin toinen ryhmä, kuten esimerkiksi jonkin toisen rokotteen saaneet tai jopa rokotetut itse. Turvallisuusryhmän epidemiologisissa selvityksissä käytettiin seuraavia tutkimusasetelmia (esimerkkianalyysi suluissa):

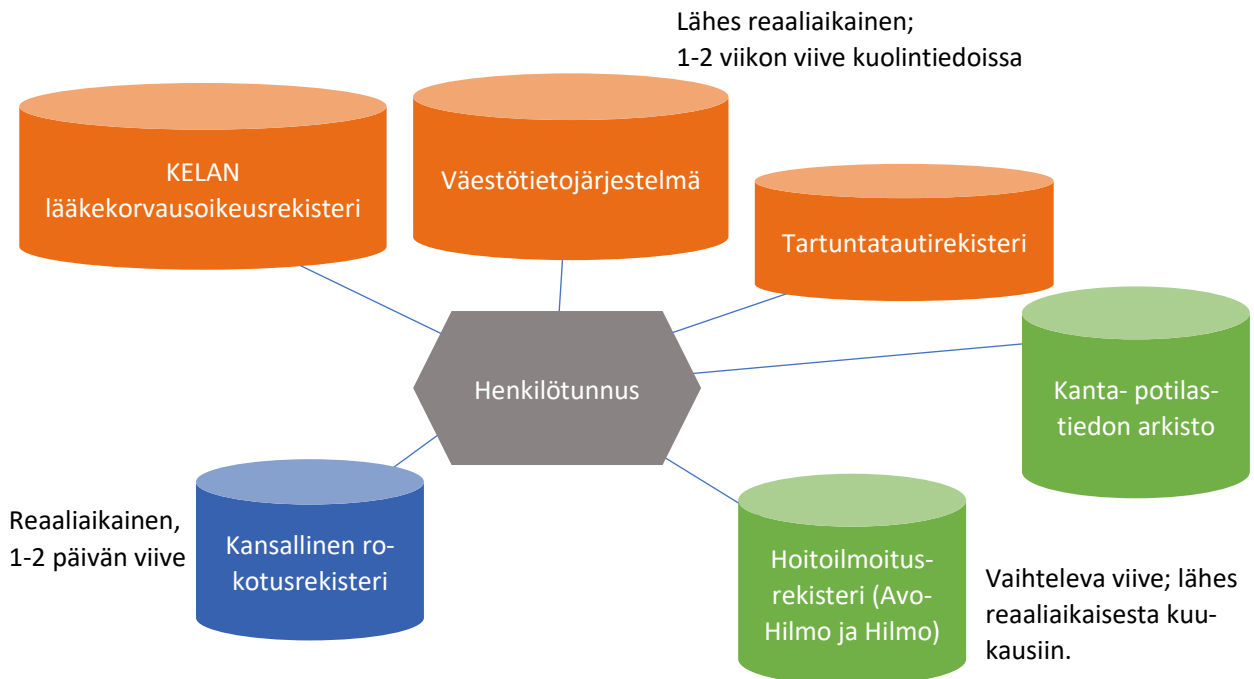
1. Tapausosuuksien vertailu, vertailutilanteena influenssarokotus (anafylaksia)
2. Rokottamisen jälkeisen haittatapahtuman ilmaantuvuuden vertaaminen ilmaantuvuuteen rokottamattomana aikana koko tutkimuksen ajalta (sydänlihastulehdus)
3. Rokottamisen jälkeisen haittatapahtuman ilmaantuvuuden vertaaminen ilmaantuvuuteen aikana ennen koronaepidemiaa (äkillinen kuulonalenema)
4. Haittatapahtuman ilmaantuvuuden vertaaminen eri aikaikkunoissa suhteessa rokotukseen, huomioiden vain ne henkilöt, joilla oli sekä rokotus että kiinnostuksen kohteena oleva tapahtuma (verisuonitukokset)

Haittatapahtuma-analyysit ovat havainnoivia tutkimuksia, joissa sekä rokottamiseen että kiinnostuksen kohteena olevaan tapahtumaan saattavat vaikuttaa sekoittavat tekijät, joiden huomioimatta jättäminen saattaisi tuottaa tutkimuksen tuloksiin harhaa. Haittatapahtumien analyyseissa näitä sekoittavia tekijöitä ovat esimerkiksi ikä ja taustasairaudet. Sekoittavista tekijöistä johtuen haittatapahtuman ilmaantuvuudet riski- ja verrokiaikana eivät välttämättä ole sellaisenaan vertailukelpoisia, ja analyyseissa käytettiin siksi menetelmiä, joiden avulla sekoittavien tekijöiden vaikutus huomioitiin (esimerkiksi itsekontrolloiva koeasetelma ja/tai regressioanalyysit). Lisätietietoja näistä menetelmistä löytyy haittavaikutuskohtaisista julkaisuista (ks. Raportoidut tulokset, [linkki](#)).

3.2 Tietolähteet

Epäiltyjen haittatapahtumien analyysit tapahtuvat yhdistämällä tietoja kansallisista rekistereistä (kuva 2). Käytettyjen tietojen saanti perustuu THL:n lakisäätöihin tehtäviin, jotka on kirjattu THL-lakiin ja tartuntatautilakiin. Väestötietojärjestelmän avulla voidaan määrittellä tarkasteltava tutkimusjoukko ja rokotusrekisterin avulla voidaan tunnistaa rokottamattomat sekä rokotettujen rokotuspäivät ja annetut rokotteet. Mahdolliset haittatapahtumat ja niiden päivämäärät tunnistetaan hoitoilmoitusrekisteristä (Hilmo) diagnoosien ja muiden hoitoilmoituksiin liittyvien tietojen perusteella. Myös avohoidon hoitoilmoituksia (Avohilmo) hyödynnettiin. Taustasairauksien tunnistamiseen voidaan Hilmon lisäksi käyttää Kelan lääke- ja etuuskorvausrekisterejä. Koronarokotteisiin liittyen harvinaisen laskimotukoksen (sinustromboosin) ja verihutaleiden vähyden yhdistelmän havaitsemiseksi tarvittiin myös sairauskertomustekstejä ja laboratorioarvoja, jotka koottiin Kelan ylläpitämästä Kanta - potilastiedon arkistosta (Kanta PTA). Lisäksi tunnistettujen tapausten vakuusasteen arvioinnissa (kuolema-tehohoito-sairaalahoito-ei mikään näistä) käytettiin mm. tehohoitorekisteriä, joka on aikuisten tehohoidon valtakunnallinen vertaisarviontihanke⁷ ja yksi kansallisista laaturekistereistä.

Tietojen toimitus eri rekisterinpitäjiltä, kuten Kelalta, sairaanhoitopiireiltä, kunnilta ja yksityisiltä palveluntuottajilta parani merkittävästi koronapandemian aikana. Aikaa myöten tapahtuva tietojen kattavuuden parantuminen oli huomiotava vertailuissa silloin kun vertailtavat ajat ja altistumisajat tapahtuivat erilaisen tiedonsaantikatavuuden aikana. Eräänä esimerkkinä tästä on Avohilmon tiedonkeruun parantuminen pandemian alussa niin, että myös yksityisten palveluntarjoajien tiedot tulivat sinne kattavammin. Viiveet rokotustietojen ja diagnoositietojen osalta olivat lyhyet: kolmen viikon kuluessa tapahtumista yli 95 % niistä koskevista tiedoista oli saatavilla. Pieni viive tiedoissa huomioitiin poissulkemalla analyyseistä aivan viimeisinä viikkoina rokotetut.



Kuva 2. Tietolähteet kaaviona.

Sininen = altiste, vihreä = epäillyt haittatapahtumat, oranssi = lisätiedot

3.3 Haittatapahtumien tunnistaminen rekistereistä

Yksittäinen kiinnostuksen kohteena oleva haittavaikutusepäily voi olla täsmällinen ja tunnettu tauti tai oire, mutta myös yleisempi ja epätasällisempi, kuten ryhmä tauteja tai oireita. Tietoja epäiltyjä haittavaikutuksia vastaavista tapahtumista ei yleensä löydy sellaisenaan kansallisista terveysrekistereistä, vaan kiinnostuksen kohteena oleva tapahtuma täytyy määrittellä tutkimuksen tarpeisiin sopivalla tavalla eli **operationalisoida**. Operationalisoinnilla tarkoitetaan käytännössä sellaisen sääntöluettelon eli algoritmin laadintaa, jollainen löytää rekisteristä kiinnostuksen kohteena olevat rokotuksen jälkeiset haittatapahtumat, ja myös vertailuajan-kohtina ilmaantuvat samankaltaiset tapahtumat.

Haittatapahtumien epidemiologisissa analyyseissa, kuten jo mainittu, keskeisin rekisteri on THL:n ylläpitämä Hoitoilmoitusrekisteri (Hilmo), jonka kautta haittatapahtumia ja niitä vastaavia tauteja ja oireita, sekä erilaisia terveyteen liittyviä riskiryhmiä voidaan tunnistaa ja vertailla. Hilmoon kohdentuvassa haittatapahtuman tunnistamisen algoritmissa hyödynnetään yleensä kansainvälisen tautiluokituksen ICD-10 diagnoosikoodeja, sekä mahdollisesti ICPC-2-käyntisyyskoodeja (perusterveydenhuollon käyntisyysluokitus⁸). Lisäksi voidaan käyttää tietoja siitä, oliko tapahtuma äkillinen, eli edelsikö annettua diagnoosia päivystyskäynti, ja oliko hoidon tarve vakava, eli liittyikö sairaalakäyntiin vuodeosastohoitoa. Koska kyseessä on ajallisen yhteyden todentamisesta, haittatapahtumien analyyseissa kiinnostuksen kohteena on tunnistaa se päivä, jolloin sairaus tai oireet ovat alkaneet, mutta tätä tietoa ei yleensä ole suoraan saatavilla rekistereistä. Tästä syystä tarkastellaankin esimerkiksi päivää, jolloin henkilö on ensimmäistä kertaa rokottamisen jälkeen ottanut yhteyttä terveydenhuoltoon, saanut tietyn diagnoosin poliklinikkakäynnillä, päätyntyn sairaalahoitoon tai kuollut.

3.4 Analyysiympäristö

Koronarokotusten haittavaikutusselvitysten tutkimusaineistoja säilytetään THL:n tietoturvalisessa analyysiympäristössä, johon on pääsy rajatulla joukolla koronaepidemiaseurannan parissa työskentelevillä tilastotutkijoilla ja tiedonhallinnan ammattilaisilla. Rekisteriaineistojen henkilötunnukset pseudonymisoidaan ennen tietojen tuomista analyysiympäristöön, ja tietojen linkitys rekisterien välillä tehdään pseudonyymien avulla. Henkilötason tiedoista ei tehdä kopioita eikä niitä tallenneta analyysiympäristön ulkopuolelle. Pseudonymisointiavain säilytetään tutkimusaineistosta erillään vahvasti salatussa, tietoturvalisessa ympäristössä.

3.5 Selvitysajan allokointi

Kun epäillään rokotteen jälkeen ilmaantuvan terveysongelman johtuvan rokotuksesta, kyseistä tietoa sanotaan signaaliksi. Signaaleja tuli turvallisuustyöryhmälle enimmäkseen Fimean kautta. Fimea raportoi ja koostaa haittavaikutusilmoituksia ja välittää myös alan kansainvälisten toimijoiden, kuten EMA:n tietoa. Signaalien tarkastelu ja varmistaminen (signal refinement, signal confirmation) ovat työläitä prosesseja, joihin liittyvät edellä mainittujen epidemiologisten selvitysten suunnittelu, toteutus, tulkinta ja raportointi. Tarvittiin priorisointia, eli suoritettaviksi valittiin tehtäviä, jotka todennäköisimmin tuottavat hyödyntämiskelpoista tietoa rokoteturvallisuudesta. Priorisointiin vaikuttivat:

- Epäillyn haittavaikutuksen vakavuus
- Ilmoitettujen haittavaikutusten lukumäärä suhteessa annettuihin rokotteisiin, myös väestön alaryhmittäin
- Epäillyn haittavaikutuksen soveltuvuus rekisteripohjaiseen epidemiologiseen selvittelyyn (tai muuhun tietoon, joka on THL:n saatavilla), eli analyyseihin voitiin ottaa ainoastaan sellaisia haittavaikutusepäilyjä, jotka tulevat koodatuksi kansallisiin rekistereihin esimerkiksi tautiluokituksen koodien
- Suunnitellun selvitystyön työläys verrattuna saavutettavaan hyötyyn
- Muut meneillään olevat omat ja muiden selvitykset
- Kansalaisten ilmaisema huolestuneisuus
- Haittavaikutusselvityksen ennakoitu mahdollinen kansallinen vaikutus
 - Tutkittiin vain maassamme käytössä olevia tuotteita

- Tämä ei vaikuttanut: huolen biologisen selitysmallin uskottavuus
 - Perusteluna on, että biologinen selitysmalli voidaan mahdollisesti ymmärtää vasta huolen selvitystyön jälkeen, kuten esimerkiksi tapahtui THL:n tekemässä Pandemrix-narkolepsia -selvitystyössä

4 Raportoidut tulokset

Tässä raportissa on lyhyesti koottuna rokoteturvallisuustyöryhmän ja sen yhdessä muiden tahojen kanssa tekemät tutkimukset ja niiden tulokset. Liitteessä 1 on taulukoita, joista osa on aikaisemmin julkaisemattomia. Aiemmin julkaisemattomat taulukot eivät sisällä uutta tietoa koronarokotusten haittavaikutuksista.

Taulukko 1. Koronarokoteturvallisuustyöryhmän tutkimuksia.

Työ alkoi kk/v	Epäilty haittatapahtuma	Tulos	Johtopäätös	Julkaisu
1 / 2021	Anafylaksia	Kutakin 100 000 rokotusta kohti 0,5-2,5 henkilöä sai anafylaksian, mikä on suurempi osuus kuin influenssarokotteessa.	Rokottajien tulee varautua hoitamaan anafylaksiat	THL-sivut (sivu poistunut ks. Liite 1 linkki)
2 / 2021	Kuolema (kaikkiin syihin kuolleet huomioiden)	Kokonaiskuolleisuus, tarkasteltuna kolmena kolmen viikon jaksona koronarokottamisen jälkeen, oli noin 50 % rokotattamattomiin verrattuna, ja alhaisinta värittömästi rokottamisen jälkeen.	Toteutunut rokotusohjelma ei ole tulosten perusteella lisännyt kuolleisuutta (yhdeksän viikkoa rokottamisen jälkeen)	Tiedotteet, asiantuntijoille suunnattu työpaperi ⁹
3 / 2021	Sinustromboosi & trombosytopenia	Suomessa noin 200 000 AstraZeneca-rokotuksen jälkeen havaittiin 2 tapausta 28 päivän sisällä rokotuksesta. Taustailmaantuvuus Suomessa oli vain 0,18 tapausta 28 päivän aikana miljoonaa henkilöä kohti.	Tapausmäärä Suomessa oli pieni. Taustailmaantuvuuden mataluus ja kansainvälinen havaittujen tapausten määrä yhdessä merkinnevät syy-yhteyttä. THL muutti rokotussuosituksista.	Tiedote rokotajille ¹⁰ KRAR kokousesitys ¹¹ Tieteellinen artikkeli ¹²
3 / 2021	Sepelvaltimotauti, veren hyytymishäiriöt, aivoverenkiertohäiriöt	Hyytymishäiriöiden ilmaantuvuus oli noin kaksikertainen 28 päivän sisällä AstraZeneca-rokotuksen jälkeen verrattuna rokotetta edeltävään vertailuajanaan. Myös aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus oli hieman suurempi. mRNA rokotteilla ero vertailuajanaan puuttui, oli pieni, tai hävisi yksityiskohteisissa analyyseissä.	AstraZeneca rokottamiseen liittyi hyytymishäiriöitä ja aivoverenkiertohäiriöitä, mutta mRNA rokotteiden osalta selkeää näyttöä ei tullut näkyviin. THL muutti rokotussuosituksista.	Tieteellinen artikkeli ¹³
3 / 2021	Myokardiitti ja perikardiitti	Suurin riski rokotteen jälkeisen 28 päivän aikaisen myokardiitin saamiseen oli 16 – 24 -vuotiailla miehillä toisen Spikevaxin jälkeen, jolloin 9 – 28 rokotettua sairastui 100000 rokotetta kohden. Toisen Comirnatyn jälkeen sairastui 4 – 7 henkilöä 100000 rokotetta kohden.	Haittavaikutukset painoutuivat nuoriin miehiin ja Spikevax rokotteisiin ja olivat niin yleisiä, että asialla oli merkitystä. THL muutti rokotussuosituksista.	Raportti EMA:lle, tieteellinen artikkeli ¹⁴ ja tiedote ¹⁵
	Myokardiitti – lyhyt seurantatutkimus	Pohjoismaissa yli 12-vuotiailla myokardiittiin sairastuneilla 2018–2022 oli 530:lla ajallinen yhteys SARS-Cov-2 mRNA-rokotukseen, 109:llä COVID-19-sairauteen ja 6653:lla ei kumpaakaan näistä. 90 päivää myokardiitin	Sellaiset myokardiittidiagnosit joihin ajallisesti liittyi SARS-Cov-2 mRNA-rokotus, olivat keskimäärin muita myokardiitteja lievempiä.	Tieteellinen artikkeli ¹⁶

Työ alkoi kk/v	Epäilty haittatapah- tuma	Tulos	Johtopäätös	Julkaisu
		toteamisen jälkeen 27, 18 ja 616:lla oli sydämen vajaatoimintadiagnoosi. Sairaalahoido oli alle 7 vrk kestoinen 84,0 %, 50,5 % ja 61,5 %:lla. Suhteellinen sydämen vajaatoiminnan riski oli 0,56 (0,37 – 0,85) rokotettujen ryhmässä ja 1,48 (0,86-2,54) COVID-19-ryhmässä.		
	Myokardiitti tehos- teannoksen jälkeen	Pohjoismaissa 12–39-vuotiailla miehillä ilmaantuvuus 28 päivän sisällä kolman- nosta mRNA-rokotteesta oli suurempi verrattuna ilmaantuvuuteen yli 28 päi- vää toisesta rokotuksesta. Ilmaantuvuus 28 päivän sisällä kolmannen annoksen jälkeen oli Comirnaty- ja Spikevax-ro- kotteilla 0,86 ja 1,95 100 000 rokotettua kohti.	Molemmat mRNA-rokotteet myös tehosteena annettuna assosioituvat sairaalahoitoiden myokardiittidiagnoosin saami- seen.	Preprint ¹⁷
	Äkillinen kuu- lonalenema	Ilmaantuvuus 55 päivän sisällä ko- ronarokottamisesta ei ollut korkeampaa kuin ilmaantuvuus ennen koronaepide- miaa.	Syy-yhteyttä ei todettu.	Tieteellinen ar- tikkelij ¹⁸
	Kasvohermohalvaus, yleistyneet kohtauk- set, trombosytopenia	Osana Global Vaccine Data Network -toi- mintaa raportoimme taustailmaantu- vuuksia vuosille 2015-2020.	Eri vuosissa ja eri maissa on eroja taustailmaantuvuuk- sissa.	Verkkojul- kaisu ¹⁹

4.1 Anafylaksiat

Koronarokotteiden ja anafylaksian välistä yhteyttä selvitettiin vertaamalla niiden yleisyyttä influenssarokotteen jälkeisiin anafylaksioihin.

Metodit: Rokotuspäivänä ilmaantuneet anafylaksiat huomioitiin. Koronarokotukseen ja influenssarokotukseen liittyviä ilmaantuvuusosuuksia verrattiin sellaisenaan, sekä logistisella regressiolla vakioiden ikäryhmä, sukupuoli, onko terveydenhuollon työntekijä, onko aikaisempia allergioita ja onko aikaisempi anafylaksia.

Tulos: Influenssarokotukseen verrattuna anafylaksioiden osuus oli koronarokotuksen jälkeen selvästi korkeampi sekä vakioimattomissa että vakioiduissa tuloksissa (Taulukko S1 Liitteessä 1, [linkki](#)). Ensimmäisten annosten kohdalla anafylaksiariski oli noin kolminkertainen Comirnatylla ja Vaxzevrialla influenssarokotukseen verrattuna, mutta Spikevaxilla ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Neljään anafylaksiatapaukseen liittyi tehohoitajakso, eikä yhteenkään ei liittynyt kuolema.

Tulkinta: Anafylaksiariski tulee rokottaessa aina huomioida.

4.2 Kuoleminen mistä tahansa syystä

Koronarokottaminen alkoi sairaimmista ja vanhimmista. Pian rokotteiden jälkeen ilmaantuneiden kuolemien yhteyttä annettuihin rokotteisiin selvitettiin vertaamalla kuolleisuutta rokottamattoman ajan kuolleisuuteen.

Metodit: Väestön kuolleisuutta seurattiin rekistereistä 1.10.2020 ja 19.9.2022 välisenä aikana. Koronarokotettujen kuolleisuutta 0–20, 21–41 ja 42–62 päivää koronarokotuksen jälkeen verrattiin koronarokottamattoman ajan kuolleisuuteen. Vertailussa vakioitiin ikä, sukupuoli, taustasairaudet, tarve olla hoitolaitoksessa ja ajankohta.

Tulos: Kuoleminen mistä tahansa syystä oli koronarokotetuilla valituissa riski-ikkunoissa epätodennäköisempää kuin rokottamattomilla vastaavana aikana. Vakioidut risksuhteet olivat arvon 0.5 ympärillä, ja niiden

95 % luottamusvälien ylärajat olivat alle yhden. Kuolleisuus oli sitä matalampaa, mitä lyhyempi aika rokotamisesta oli.

Tulkinta: Tulokset eivät tue hypoteesia, jonka mukaan koronarokottaminen aiheuttaisi kohonnutta kuolemanriskiä lyhyellä aikavälillä rokottamisesta. Tulkintaa kuitenkin häirintee vakioinnista huolimatta aineistoon mahdollisesti syntynyt valikoitumisharha (healthy vaccinee effect): välittömän kuoleman uhassa olevia ihmisiä, kuten vakavaan infekioon sairastuneita tai niitä, joilla kuolettava krooninen sairaus on edennyt riittävän pitkälle tms., ei rokoteta, jolloin rokottamisen ajankohtana ja välittömästi sen jälkeen henkilöt ovat suhteellisen terveitä ja kuolleisuus voi olla tästä syystä normaalia alhaisempaa.

4.3 Sinustromboosi ja trombosytopenia

Jo varhain AstraZenecan rokotteella rokottamisen aikana havaittiin erittäin harvinaisia tapauksia, joissa paradoksaalisesti harvinaisiin syviin laskimotukoksiin liittyi myös verihutaleiden vähyys (trombosytopenia). Myös Suomessa todettiin kaksi rokotteen jälkeistä tapausta, joista toinen johti kuolemaan, ja huomio kiinnitettiin kallonsisäisten laskimotukosten (sinustromboosi) ja trombosytopenian yhdistelmään. Tämän yhdistelmän yleisyyttä THL selvitti kansallisista aineistoista rokotetuilla suhteessa rokottamattomiin ja rokotettujen seuranta-aikana ennen rokotteita.

Metodit: Seurattava perusjoukko tunnistettiin väestörekisteristä (Suomessa asuvat, elossa olevat henkilöt (1.1.2020–2.4.2021). Mahdolliset sinustromboositapaukset tunnistettiin ensin sairaalahoitoon liittyvien ICD-10 diagnoosikoodien (I636/I676/G08) avulla Hilmo-rekisteristä, ja sairaalajakson läheiseltä ajalta pyydettiin KELAN Kanta - potilastiedon arkistosta tiedot. Tietojen käyttökuntoon saattaminen tehtiin THL:ssä. Vahvistetut sinustromboositapaukset tunnistettiin sairauskertomustekstien ja niihin liittyvien laboratoriolöydösten perusteella, huomioiden potilaat, joille oli mitattu matala, alle $150 \times 10^9/l$, trombosyyttikonsentraatio. Matalan trombosyyttikonsentraation tapaukset vahvistetuista sinustromboositapauksista raportoitiin suhteessa seuranta-aikaan. Rokoterekisterin tietojen perusteella kunkin henkilön seuranta-aika jaettiin rokotteen jälkeiseen riskiaikaan (0–28 vrk rokotuksesta) ja rokottamattomaan aikaan. Aika yli 28 päivää rokotuksesta ei tullut analyysiin mukaan.

Tulos: AstraZenecan rokotetta saaneita oli 200 397 ja mRNA-rokotetta saaneita oli 782 604. Rokotuksen jälkeisenä riskiaikana havaittiin kaksi jo ennestään tunnettua, mutta nyt yllä kuvatulla tunnistamistavalla vahvistettua sinustromboosi+trombosytopenia -tapausta. Tällaisia tapauksia oli rokottamattomana aikana 16. Tästä johdettu ilmaantuvuus oli matala; miljoonaa henkilöä kohden 28 vrk:n aikana ilmaantuvien tapausten odotettu määrä oli 0,18 tapausta.

Tulkinta: Taustailmaantuvuus sinustromboosille, johon liittyy verihutaleiden vähyys, on erittäin pieni verrattuna AstraZeneca-rokottamisen jälkeiseen ilmaantuvuuteen. Taustailmaantuvuuksien selvitystyö on tärkeä osa rokotteiden turvallisuusseurantaa.

4.4 Sepelvaltimotauti, veren hyytymishäiriöt, aivoverenkiertohäiriöt

Myös verisuonistoon liittyvät häiriöt ilman trombosytopeniaa koronarokotteiden mahdollisina koronarokotteiden häirtävaikutuksina antoi aiheen tutkimushankkeelle. Pohjoismainen projekti kartoitti verisuonitukosten ja koronarokotusten yhteyttä.

Metodit: Suomen, Norjan ja Tanskan kansallisista rekistereistä tunnistettiin ICD-10 koodien perusteella tapaukset, joilla seuranta-aikana 1.1.2020 – 16.5.2021 välillä todettiin uusi (eli ei kyseistä tautiryhmää vuosina 2017–2019) sepelvaltimotauti, veren hyytymishäiriö tai aivoverenkiertohäiriö. Itsekontrolloivalla analyysi-asetelmalla (Self-Controlled Case Series, SCCS) estettiin henkilön pysyvien ominaisuuksien analyysiin mahdollisesti tuoma harha. Ilmaantuvuutta riskiajassa 0–28 vrk 1. tai 2. koronarokotuksesta verrattiin ilmaantuvuuteen ennen koronarokottamista, pois lukien aika 14 päivän sisällä ennen rokottamista. Poisson-regressiossa malliin otettiin myös vuodenaika (esimerkiksi talvi oli 1.12.–28.2.).

Tulos: Hyytymishäiriöiden ilmaantuvuus oli noin kaksikertaista 0–28 vrk AstraZeneca-rokotuksen jälkeen verrattuna vertailu-aikaan. Myös aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus oli hieman suurempi.

Lisäksi, kun vertailtiin rokotusannoksia edeltäneeseen aikaan samoilla henkilöillä, löydettiin marginaalisesti korkeampi ilmaantuvuus sepelvaltimotaudissa Comirnaty-rokotteen jälkeen, veren hyytymishäiriöissä

molempien mRNA-rokotteiden jälkeen, sekä aivoverenkiertohäiriöissä molempien mRNA-rokotteiden jälkeen, mutta sensitiivisyysanalyysissä näihin löydöksiin liittyi poikkeavia tuloksia.

Tulkinta: Tulokset tukevat hypoteesia, että AstraZeneca rokotteeseen liittyisi hyytymishäiriöitä ja aivoverenkiertohäiriöitä. mRNA rokotteiden osalta selkeää näyttöä ei tullut näkyviin.

4.5 Myokardiitti ja perikardiitti

Kansainvälisesti oli tiedossa, että mRNA-rokotteiden saaneilla nuorilla miehillä oli kuvattu myokardiitti- ja perikardiittitapauksia (eli sydänlihaks- ja sydänpussintulehdus). Pohjoismaiset voimat yhdistettiin, jotta tapauksien lukumäärä riittäisi vastaamaan tutkimuskysymykseen: Millainen on myokardiitin / perikardiitin riski mRNA-rokotteita saaneilla rokottamista seuraavassa neljän viikon riski-ikkunassa, sukupuolittain ja ikäryhmittäin arvioituna, suhteessa rokottamattomaan aikaan?

Metodit: Suomen, Norjan, Tanskan ja Ruotsin kansallisista rekistereistä koottiin 23 miljoonan yli 12-vuotiaan asukkaan aineisto. Seuranta aloitettiin 27.12.2020 ja sitä jatkettiin henkilön ensimmäiseen myokardiitti- / perikardiittidiagnoosiin tai päättymispäivään (5.10.2021) saakka. Riskien vertailussa huomioitiin tarvittaessa myös ikäryhmä ja sukupuoli. Poisson-regression avulla laskettiin ilmaantuvuuksista vakioituja ilmaantuvuusasteita (Adjusted Incidence Rate Ratio, aIRR), joissa ilmaantuvuuden suhteellista suuruutta verrattiin rokottamattomaan aikaan nähden. Vakionissa huomioitiin mm. aikaisempi SARS-Cov2-infektio, aikaisemmat sairaudet ja se, onko terveydenhuollon työntekijä. Vakioitettiin myös ylimääräiset tapaukset eli normaalin taustailmaantuvuuden lisäksi ilmaantuneet tapaukset 28 rokotteiden jälkeisenä päivänä rokotettujen määrään suhteutettuna. Henkilötason aineistot analysoitiin kussakin maassa ja anonymit koostetiedot yhdistettiin Suomessa.

Tulokset: Koko seuranta-aikana, koronarokotuksista riippumatta, ensimmäisiä myokardiitteja todettiin 1077 ja ensimmäisiä perikardiitteja 1149 henkilöllä. Miehillä 16–24 vuoden ikäryhmässä aIRR Comirnatyn 2. annokseen liittyen oli 5,31 (95 prosentin luottamusväli 3,68–7,68) ja Spikevax-rokotteella rokotettujen ryhmässä aIRR 2. annoksella oli 13,83 (8,08–23,68). Vastaavat ylimääräiset tapaukset 100 000 rokotettua kohti (95 prosentin luottamusväli) päivinä 0–27 olivat Comirnatyn 2. annokselle 4–7 ja Spikevaxin 2. annokselle 9–28. Ikäryhmän 25–39 miehillä Spikevaxin 2. annos liittyi 5–11 ylimääräiseen tapaukseen. Perikardiittidiagnoosien mukaan ottaminen vahvisti löydöksiä.

Tulkinta: Havaitimme vertailuaikaan verrattuna selkeästi ylimääräisiä myokardiitti- ja perikardiittidiagnooseja mRNA koronarokottamisen jälkeen, vaikka rokotettujen rokottamattomista poikkeavat sairaudet ja muut ominaisuudet huomioitiin. Näiden riskien suuruus tulee huomioida rokottamisen tilannekohtaista riskihaitta -arviointia tehdessä.

4.6 Myokardiitti – lyhyt seuranta tutkimus

Rokotteisiin liittyvien myokardiittitapausten tarkempi arvioiminen on edellytys sille, että epäilyksi aiheutetun haittavaikutuksen kokonaismerkitys saadaan selville.

Metodit: Suomen, Norjan, Tanskan ja Ruotsin kansallisista rekistereistä koottiin sydänlihastulehduskohortti; johon kuului 7 292 12 vuotta täyttäneitä, joilla oli pää- tai toissijaisena diagnoosina sydänlihastulehdus. Seuranta-aika oli 1.1.2018- kevät 2022. Vastetapahtumina olivat sairaalahoito kesto ja sydämen vajaatoiminta tai kuolema mistä tahansa syystä 90 päivän kuluessa sairaalaan saapumisesta sydänlihastulehduksen vuoksi. Vastetapahtumat jaoteltiin edeltävän SARS-CoV-2-mRNA-rokotteiden ja covid-19-taudin perusteella. Henkilötason aineistot analysoitiin kussakin maassa ja anonymit koostetiedot yhdistettiin Tanskassa.

Tulokset: Myokardiittiin sairastuneista 530:lla oli ajallinen yhteys SARS-Cov-2 mRNA-rokotukseen, 109:llä COVID-19-sairauteen ja 6653:lla ei kumpaakaan näistä. Sairaalahoidon kesto alle 7 vrk ryhmittäin 84,0 %, 50,5 % ja 61,5 %:lla. 90 päivää myokardiitin toteamisen jälkeen 27, 18 ja 616:lla oli sydämen vajaatoimintadiagnoosi. Suhteellinen sydämen vajaatoiminnan riski oli 0.56 (0,37–0,85) rokotettujen ryhmässä ja 1,48 (0,86–2,54) COVID-19-ryhmässä.

Tulkinta: Rokotteiden saaneilla myokardiitti oli lievempi, sillä sairaalahoito kesto oli lyhyempi ja sydämen vajaatoimintaa ilmeni harvemmin kuin muilla myokardiitin saaneilla.

4.7 Myokardiitti tehosteannoksen jälkeen

Tausta: Koronarokotteiden oli tutkimusta aiemmin havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen sydänlihastulehduksen riskiin erityisesti nuorilla miehillä toisen mRNA-rokoteannoksen jälkeen. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia sydänlihastulehduksen riskiä nuorissa ikäryhmissä tehosteannoksen (kolmas annos) jälkeen.

Metodit: Tutkimus oli monikansallinen väestökisteritutkimus, joka toteutettiin Tanskassa, Suomessa, Norjassa ja Ruotsissa, ja joka kohdistui vuosina 1982–2009 syntyneisiin asukkaisiin. Kiinnostuksen kohteena olivat homogeeniset BNT162b2- tai mRNA-1273-rokotesarjat, ja ensisijaisena riskiaikana analysoitiin ensimmäistä 28 päivää kolmannen rokoteannoksen jälkeen. Tutkittavia seurattiin sairaalahoidossa kirjattuun sydänlihastulehdusdiagnoosiin tai tutkimuksen päättymiseen asti. Kussakin maassa arvioitiin sydänlihastulehduksen ilmaantuvuudet eri rokotusaikaikkunoissa ja tulokset yhdistettiin meta-analyysissä.

Tulokset: Tutkimuksessa seurattiin 8,9 miljoonaa 12–39-vuotiasta pohjoismaalaista asukasta 12 271 861 henkilövuoden ajan, jona aikana havaittiin yhteensä 1533 sydänlihastulehdustapausta (rokotuksesta riippumatta). Sydänlihastulehduksen ilmaantuvuus 12–39-vuotiailla miehillä oli sekä BNT162b2- että mRNA-1273-valmisteiden kohdalla korkeampi 12–39-vuotiailla miehillä välittömästi kolmannen annoksen jälkeen verrattuna vertailu-aikaan. Ilmaantuvuudet välittömästi kolmannen BNT162b2- tai mRNA-1273-annoksen jälkeen olivat 0.86 ja 1.95 per 100 000 henkilöä 28 päivän aikana.

Tulkinta: Tutkimusten tulosten mukaan myös mRNA-tehosterokote on yhteydessä kohonneeseen sydänlihastulehdusriskiin pojilla ja nuorilla miehillä. Riski näyttää kuitenkin lieventyneen verrattuna perussarjaan.

5 Havainnot kehityskohteista ja kehitysideat

5.1 Tietolähteet

Rokotteiden haittavaikutusten selvittäminen nopeasti ja kustannustehokkaasti vaatii ajantasaisia, kattavia ja laadukkaita kansallisia terveystietorekistereitä. THL:n hallinnoimien terveystietorekisterien laatua, ajantasaisuutta ja kattavuutta tulee jatkuvasti edistää ja epäkohtia korjata. Esimerkiksi rokotustietojen kirjausta ja toimitusta Avohilmoon tulee edelleen kehittää. Nykyisin tieto rokotuksen päivästä on osittain puutteellinen, jolloin rokotuspäivä joudutaan päättelemään käyntipäivän perusteella. Rokotuksiin liittyvien haittatapahtumien epidemiologinen tarkastelu pohjautuu pitkälti rokotuspäivään, joten tähän tietoon liittyvä epävarmuus hankaloittaa haittavaikutusten selvittämistä. On huomattava, että Avohilmon tietoihin perustuvaa Rokotusrekisteriä on kehitetty yli kymmenen vuotta Hilmon rokotustietokokonaisuuden laadun ja hyödyntämisen parantamiseksi.

Avohilmon äitiysneuvolatietokokonaisuudessa on huomattavia kattavuusongelmia. Esimerkkinä tästä on raskauden vaiheeseen liittyvän tiedon (viimeiset kuukautiset tai laskettu aika ultraäänitutkimuksen perusteella) kokoamisessa havaittu ongelma: käytettävissä on tällainen äitiysneuvoloista kerättävä tieto vain 48 prosentille raskauksista ja tilanne vaihtelee selvästi kunnan käyttämän sairauskertomusjärjestelmän mukaan (Liitetaulukko 2). Väestötietojärjestelmästä THL:lle jatkuvasti toimitetussa aineistoversiossa ei ole ollut saatavilla tietoja sukulaissuhteista, kuten lapsen äidistä. Tämä on vaikeuttanut raskauden aikana annettujen rokotusten mahdollisten haittavaikutusten analysointia. Kertapoinnoinnilla on korjattu tätä epäkohtaa. Tätä kirjoittaessa väestötietojärjestelmän tiedot tältä osin ovat jo jatkuvasti päivittyviä. Aiempien tiedonsaantiongelmien vuoksi raskaudenaikaisen koronarokotuksen vaikutuksesta ei ole THL:n toimesta vielä julkaistu tuloksia.

Koronapandemian alettua vuoden 2020 aikana Hilmon ja Avohilmon tiedonkeruuseen liittyi uusia yksityisiä toimijoita, minkä johdosta useiden terveyteen liittyvien tietojen rekisteröinnin kattavuus on kansallisella tasolla parantunut. Tämä on erittäin positiivinen asia, mutta aikaan sidottu muutos datalähteessä vaikeuttaa vertailua pandemiaa edeltävään aikaan.

Joidenkin hitaasti kehittyvien sairauksien ja tilojen, kuten autoimmuunitautien kohdalla oireiden alkamisajankohta olisi erityisen kiinnostava tieto lääkäriissäkäyntipäivämäärän sijaan. Rokotuksesta aiheutuvien poissaolopäivien arviointi voi rokotehaitan kokonaisuutta arvioitaessa olla myös tarpeen.

Haittavaikutusten tunnistamisessa käytettiin yleensä Hilmosta saatavia käyntisyitä (ICD-10- ja ICPC2-koodeja), erikoisalaa ja kiireellisyyttä, mutta myös Kanta - Potilastiedon arkiston kautta saadut sairauskertomusmerkinnät ja laboratoriotiedot olivat sinuromboosiin liittyvässä selvitystyössä käytössä. Kanta-arkiston potilasasiakirjat saatiin käyttöön tietopyynnöllä, ja ne toimitettiin THL:lle erillisenä toimituksena Kelan tietotalta. Sähköisten sairauskertomusten hyödyntäminen äkillisessä tilanteessa vain muutaman viikon kuluessa niiden kirjaamisesta oli mahdollista, mutta vaatii vielä kehitystyötä. Kelan ja THL:n yhteistyötä Kanta - Potilastiedon arkiston tietojen hyödyntämisessä tulee edelleen kehittää. Kelan lääkerekistereiden ja tietotaiden käyttöä tulee kehittää, sillä lääkitystietojen avulla voidaan edelleen tarkentaa tietoja tapahtumista ja niiden vaikeusasteista.

5.2 Prosessi

Haittavaikutusepäilyjen arviointi-, analyysi-, tulkinta- ja raportointiprosessiin luotiin uudelleen käytettäviä toimintatapoja. Näiden kuvaaminen ja kuvausten päivittäminen työn edetessä oli työtapana hyödyllinen. Yhteenvetomaisesti kehityskohteet prosessin läpiviennissä ovat:

1. THL-Fimea-yhteistyökokouksissa Fimean toimijat esittivät työryhmälle saapuneista haittavaikutuksista sekä yksittäistä että koottua tietoa ja näistä keskusteltiin melko strukturoimattomasti, mikä mahdollisti nopean ja joustavan toiminnan. Näiden keskustelujen muodon kehittämistä voidaan

harkita tulevaisuudessa siten, että haittavaikutusilmoitusten potentiaali järkevän signaalipoimintatyön aineistona tulee oikein hyödynnettyä.

2. THL:n taustailmaantuvuus selvitystyötä on kehitettävä, ja tässä on usein toimittava yhteistyössä THL:n ulkopuolisten kliinisten asiantuntijoiden kanssa.
3. Turvallisuustyössä voidaan yhdenmukaisemmin tehdä:
 - a. analyysisuunnitelmiin tehtyjen muutosten selkeä kirjaaminen
 - b. aikaisempien analyysien hyödyntäminen
 - c. syntyvien tulosten yhteyteen mm:
 - a. yksityiskohtainen seloste analyysin lähtökohdista
 - b. valmistelevat ja kuvailevat tulokset
 - c. tulosten tulkinta
4. Suomen väestöön kohdistuva jatkuvaluonteinen rekisterianalytiikka on erittäin laskentaintensiivistä, ja THL:n laskentaympäristön fyysisten koneiden muisti ja kapasiteetti rajoittivat ja hidastivat turvallisuusseurannan analytiikan kehittämistä. Työryhmä suosittelee THL:n laskentaympäristön kehittämistä ja esimerkiksi siirtymistä virtuaalikoneisiin, jotta laskentaresurssien jakoa voidaan tarpeen mukaan priorisoida joustavammin.
5. Epidemiologisten selvitysten läpinäkyvyyttä voitaisiin kehittää julkaisemalla raportteja pysyvien verkko-osoitteiden taakse matalammalla kynnyksellä.

5.3 Kansainvälinen yhteistyö

Erityishaasteina laitoksen ulkopuolella, kuten muissa Pohjoismaissa, tapahtuvassa rokotehaittatietojen käsittelyssä on, että analyyseihin tarvittavat maakohtaiset tiedot sisältävät muutamia tietoja hyvin pienestä ihmisjoukosta ja niiden lähettäminen laitoksesta etenkin ulkomaille edellyttää mm. vastaanottavan organisaation tietoturvallisen toiminnan tarkistamista ja tiedonsiirtosopimusta. Koska tiedonsiirtosopimusten laatiminen ei tapahdu viikoissa, jouduttiin joitakin tietoja karkeistamaan ennen lähettämistä ulos laitoksesta, mikä heikensi näiden tietojen käytettävyyttä. Tietojen karkeistamisen merkityksestä esimerkkinä sydänlihastulehdukseen sairastuneiden yksilötason tietoja ei lähetetty analyysoitaviksi muualle, vaan yhteen maahan (Suomeen) lähetettiin muista maista koostetietoja, kuten lukumääriä, ilmaantuvuuksia ja ilmaantuvuuksien suhdelukuja ja kaltaistettuja suhdelukuja. Henkilötasoisten tietojen tunnistumisriski olisi suuri, jos paljastettaisiin tunnistusta mahdollistavia tietoja, kuten postinumero ja kapea ikäryhmä. Tehdyissä koostetietojen siirroissa oli rokotealtisteen, sukupuolen, iän ja diagnoosin mukaisesti laskettuja lukumääriä ja ei edellä kuvattuja välittömiä tunnistetietoja.

Koronarokoteturvallisuusyhteistyössä Pohjoismaiden välillä pyrittiin 'Myocarditis outcome' -osaprojektissa aluksi yksilötason tiedon turvalliseen lähettämiseen yhteen maahan ja analysoimiseen yhdessä. Laadittiin sopimusluonnos yksilötason tiedon vaihdosta tutkimuskeskusten välillä analyysin toteuttamiseksi, kuitenkin siten, että suoria tunnistetietoja ei lähetetä. Sopimus pohjana käytettiin THL:n sellaisia sopimus pohjia, joissa laitoksista tulee yhteisrekisterinpitäjiä. Sopimuksien muokkauksessa päästiin yhteisymmärryksen THL:n ja Ruotsin lääkelaitoksen välillä, mutta muokkaustyö jäi vielä kesken tanskalaisen ja norjalaisen instituutin kanssa.

Koska yksilökohtaisten tietojen lähettäminen yhteen koordinoivaan maahan ei edistynyt sopimuksen muotoilutyön pitkittyessä, yhteisesti suunnitellut analyysit tehtiin paikallisesti maittäin. Kahdessa pohjoismaisessa projektissa kukin analyyseihin osallistuva taho laati analyysikuvausten perusteella oman analysointiskriptin, joka hyödynsi sitä tietorakennetta, joka kussakin maassa oli. Käynnissä on pohjoismainen jatko projekti vuodenvaihteessa 2022–2023, jossa tietoja on kussakin maassa sillä tavalla yhdenmukaistettu, että analyysit voidaan ajaa kussakin laitoksessa paikallisesti, mutta keskitetysti luodun skriptin avulla (ns. "common data model").

Useanlaiset ratkaisumallit ovat harvinaisten rokotehaittojen selvitystyössä jatkossa tarpeellisia. Common data modeliin perustuva hajautettu yhtenäistetyn datan analyysi sekä yksilökohtaisten tietojen yhdistäminen analyysiä varten ovat keinoja, jotka täydentävät toisiaan. Kansainvälisten yhteishankkeiden toiminnan tulee olla jatkuvaa, jotta äkillisessä tulevaisuuden tarpeessa, kuten uudessa pandemian aikaisessa kansallisessa rokotuskampanjassa nämä toimintatavat olisivat viiveettä käytettävissä. Tämä sisältää yhtenäiseksi tehtyä

dataa, toimivaa organisaatiota, jossa nopeatempoisessa esimerkiksi EMA:n rahoitukseen perustuvassa toiminnassa rahoitusmahdollisuuksiin voidaan reagoida allokoimalla työhön riittävästi oikeanlaista osaamista. Todella tärkeää, on että taataan kansainväliseen tiedonsiirtoon perehtynyttä lakimiesapua riittävästi.

5.4 Tulosten arviointi ja raportointi

Alustavien tulosten arviointia tehtiin viikoittain. Arvioinnin kehitystä voitaisiin viedä vielä systemaattisempaan suuntaan. Voidaan esimerkiksi eritellysti arvioida epäillyn haittavaikutuksen vakavuus, yleisyys, ja merkitys rokotusohjelman kannalta. Julkista raportointia ei tehty säännöllisesti. Esteitä jatkuvasti päivittyville julkisille raporteille on muun muassa tulosten tulkinnanvaraisuus. Jos arvioidaan riskisuhteita pienillä tapausmäärillä, voivat pienetkin satunnaisheilahtelut tulla herkästi väärin tulkituiksi.

Viestintäammattilaiset koordinoivat korona-aiheista viestintää laitoksessa. Tällä oli vaikutuksensa turvallisuusseurannan tuottamien viestien rytmitykseen, niiden sisältämiin sanamuotoihin ja niiden ulkoasuun. Moniammatillisesta työryhmästä oli viestien laadinnassa selkeää etua ja tällaisten työryhmien toimintaa tulee aktiivisesti harjoitella.

Tärkeimmät tulokset julkaistiin korkeatasoisissa kansainvälisissä vertaisarvioituissa julkaisuissa. Tällainen julkaisutapa johtaa yleensä korkeatasoiseen laatuun, mutta se tuottaa myös lisää työtä ja viivästyttää julkaisua ja tuloksista avoimesti viestimistä. Tiedelehtien suhtautuminen samasta aiheesta tehtyyn vertaisarvioimattomaan preprint-julkaisuun muuttui pandemian aikana varsin suvaitsevaisiksi. Tällaista mahdollisuutta käytettiin, mutta vasta loppuun asti mietityn käsikirjoituksen vaiheessa, mikä oli hyvä strategia, tulokset eivät julkaisuprosessin aikana juurikaan muuttuneet.

THL tiedotti esimerkiksi koronarokotteisiin ja kuolleisuuteen liittyvistä alustavista tuloksista yhteenvedon jo ennen kuin aiheesta oli olemassa seikkaperäisempää julkaisua. Tämä johti tietopyyntöihin. THL:ssä tulisi suosia tiedottamistapaa, jossa julkilausuttuihin tuloksiin liittyvät menetelmät ja aineistoa kuvailevat tilastot saataisiin aina julkaistua samalla kertaa.

6 Rahoituslähteet

Vain osa ryhmän toimijoista toimi oman tavanomaisen THL:n budjetista tai muusta lähteestä tulevan rahoituksen turvin. Koronapandemian seuranta ja torjuntaa varten THL:n kanavoitavaksi tuli valtion budjetista lisävaroja ja lisäksi käytettiin ulkopuolista rahoitusta, kuten Suomen Akatemian myöntämää projektirahoitusta rokotteiden turvallisuustutkimukselle (päättönumero 316090, 2018). Ryhmän toiminta oli itsenäistä eikä THL:n ulkopuolisten rahoittajien ollut mahdollista vaikuttaa kulloinkin käsillä olevaan tietojen analysointiin eikä tulosten julkaisemiseen. Toimintaan käytettiin myös National Institutes of Healthin (NIH) ja EMA:n myöntämiä varoja osana kansainvälisiä tutkimuslaitosverkostoja. THL:n budjettivaroja tulisi pysyvästi suunnata pandemiarokotteen turvallisuusselvitystoimintaan, osana poikkeuksellisiin aikoihin, kuten pandemioihin, varautumista.

7 Pohdintaa ja yhteenveto

Koronapandemian aikana Koronarokoteturvallisuusryhmän tekemällä etupäässä rekistereihin perustuvalla selvitystyöllä saavutettiin tuloksia. Näissä epäillyt rokotteiden haittavaikutukset joko saivat epidemiologista tukea tai eivät saaneet. Tuloksilla oli vaikutuksia rokotusohjelman suositusten muuttamiseen ja kehittämiseen – nämä tulokset olivat käytettävissä sekä asiantuntijaelimissä (kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä, KRAR) että päättäjillä yhdessä muiden tekemien tutkimusten kanssa. Myokardiitteihin ja perikardiitteihin liittyen raportti toimitettiin ensin EMA:lle ja sen tiedot huomioitiin EMA:n antamissa suosituksissa.^{8,9}

Vaikka työtahti pandemian aikana oli erittäin kiireinen, infrastruktuuria kehitettiin samalla niin, että valmistauduttiin myös rokoteturvallisuustoimintaan jatkossa. Toiminnan kehittäminen vaatii THL:lta ja muilta rekisterinpitäjiltä, potilastietojärjestelmiltä, sekä terveydenhuollon toimijoilta aktiivista ja pitkäjänteistä yhteistyötä, jossa huomioidaan sekä tekniset, että ilmiölähtöiset laatu- ja turvallisuusnäkökulmat ja turvataan riittävät resurssit.

Liite 1

Liitetaulukko 1. Anafylaksiatapaukset sataatuhatta annettua rokoteannosta kohden.

Altiste	Vedonlyöntisuhde, mediaani (ja persentiilit 2,5 ja 97,5)**	Altistuneet	Tapaukset*	Tapaukset* / 100000
Influenssa, 2019-2020	...	1201381	8	0,67
Influenssa, 2020-2021	...	1588905	13	0,82
Influenssa, 2021-2022	...	1872278	11	0,59
Influenssa, 2022-2023	...	128850	1	0,78
Comirnaty-1	3,1 (2,1 4,7)	3621255	82	2,26
Comirnaty-2	1,4 (0,9 2,3)	3629369	40	1,1
Comirnaty-3		2236195	11	0,49
Comirnaty-4		821740	2	0,24
Spikevax-1	1,7 (0,7 3,7)	558169	7	1,25
Spikevax-2	1,3 (0,5 3,0)	535970	6	1,12
Spikevax-3		821801	6	0,73
Spikevax-4		151275	0	0
Vaxzevria-1	3,4 (1,5 6,7)	361727	9	2,49
Vaxzevria-2	6,3 (1,8 17,5)	191818	4	2,09

* Taulukkoon on huomioitu influenssarokotteet vuosilta 2019 ja 2023 sekä kaikki koronarokotteilla rokotetut. Uusi influenssakausi alkaa elokuun 1. päivänä. Aineisto on päivitetty 24.10.2022. Näiden sarakkeiden luvuissa ei ole huomioitu henkilöiden eroavuuksia. Edeltäviä rokoteannoksia ei huomioitu.

** Lukumäärän ollessa vähäinen vedonlyöntisuhdetta ei otettu malliin. Influenssarokotepäivät olivat vertailukohtana. Regressiomallissa huomioitiin ikäluokka, sukupuoli, onko terveydenhuollon työntekijä, aikaisemmat allergiat ja anafylaksiat.

Ote kysymysvastausparista 24.2.2021 (www.thl.fi -sivuilla):

”[Kysymys 3] Millä tavalla THL tekee myyntiluvan jälkeistä epäiltyjen haittojen seuranta ja mitä siitä on käynyt ilmi?

[Vastaus] THL seuraa koronarokotteiden turvallisuutta hoitoyksiköiden lähettämien rokotus-, kuolin- ja diagnoositietojen perusteella. THL käyttää aineistoina valtakunnallisia rekistereitä ja keskittyy selvittämään tärkeimmiksi katsottuja huolia.

- Koska rokotettujen ihmisten kuolemista on noussut yhteiskunnassa huolta, THL selvitti asiaa. Kun analyysissä huomioitiin rokotettujen henkilöiden sairauksien lukumäärä, ikä, sukupuoli, laitosasuminen ja kalenteriaika havaittiin, ettei rokotetuilla ollut rokottamattomiin nähden suurempaa riskiä kuolla.
- Koska anafylaksia on rokotteiden tunnettu haittavaikutus ja kuuluu vakaviin allergisiin reaktioihin, THL selvitti asiaa. Anafylaksia oli merkitty diagnoosiksi koronarokotuspäivänä seitsemällä sataa tuhatta rokotettua kohti ja heillä vakavia seurauksia anafylaksioista ei ole tullut ilmi. Influenssarokotteisiin verrattuna anafylaksioiden osuus tässä selvityksessä on selvästi korkeampi ja THL seuraa tilannetta.”

Raskaana olevien analyysin kehityskohde

Liitetaulukko 2. Potilastietojärjestelmittäin (PTJ) jaotellusti raskausviikot -tiedon saatavuus raskauksista.

Tiedot yhdistetty THL:lle ilmoitetuista äitiysneuvolakäynneistä 1.1.2021–9.11.2022. Analyysi on kesken-eräinen. Raskausviikot äitiysneuvolakäynneillä on tarvittaessa johdettu ilmoitetuista lasketusta ajasta tai viimeisistä kuukautisista.

Viimeisimmän käynnin potilastietojärjestelmä (PTJ)	Raskaudet	Raskauden jollakin käynnillä raskausviikot tiedossa (%)	Eri PTJ:ien potilas-kohtainen lkm, keskiarvo	Eri PTJ:ien potilas-kohtainen vaihteluväli
Apotti AH	13621	99,2	1,51	1-4
Apotti	15934	96,2	1,55	1-4
Mediatri	8882	55,8	1,27	1-4
Pegasos	58367	84,8	1,11	1-4
Lifecare	79352	20,0	1,23	1-4
NA*	29252	11,8	1,06	1-3
Abilita Halsovard	1970	11,9	1,22	1-3
GFS	548	12,2	1,81	1-3

*NA = ei tiedossa

Lähteet

- (1) Nohynek, Hanna. Koronavirusrokotekehitys on kilpajuoksuajan kanssa. *Duodecim* **2020**, *136* (2), 1373–1375.
- (2) Mäki-Ikola, O. Koronarokotteiden keskitetty myyntilupaprosessi. *Sic!* **2021**, No. 4.
- (3) *Koronarokotusten järjestäminen Suomessa - THL*. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronavirussesta-covid-19/rokotteet-ja-koronaviruskoronarokotusten-jarjestaminen-suomessa> (accessed 2023-01-22).
- (4) FINLEX® - Säädökset alkuperäisinä: Valtioneuvoston asetus Lääkealan turvallisuus-... 616/2009. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2009/20090616> (accessed 2023-01-22).
- (5) Artama, M.; Nohynek, H. Valtakunnalliset terveysrekisterit rokoteturvallisuuden arvioinnissa. *Sic* **2019**, *1150* (1–2).
- (6) Reinikainen Matti, Varpula Tero. Suomalainen Tehohoito. *Duodecim* **224AD**, *134* (2), 161–163.
- (7) Kuntaliitto. *Kuntaliitto - ICPC Perusterveydenhuollon luokitus*. CodeServer. <https://koodistopalvelu.kanta.fi/co-deserver/pages/classification-view-page.xhtml?classificationKey=210&versionKey=282> (accessed 2023-01-23).
- (8) Nieminen, T.; Hovi, P.; Härkänen, T.; Kaukonen, M.; Nohynek, H. *Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen : Koronarokotusten turvallisuus Suomessa*. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-981-8> (accessed 2022-11-22).
- (9) THL. Rokiteturvallisuusseuranta THL:Ssa, 2021. <https://www.slideshare.net/THLfi/rokiteturvallisuusseuranta-thlssa-246446319> (accessed 2023-01-13).
- (10) *KRAR-Materiaalit-13.4.2021-Liite 3 CVST ± trombotopenia*. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/palvelut-ja-yhteystiedot/asiantuntijaryhmat/kansallinen-rokotusasi-antuntijaryhma-krar/materiaalit> (accessed 2023-01-13).
- (11) Hovi, P.; Palmu, A. A.; Nieminen, T. A.; Artama, M.; Jokinen, J.; Ruokokoski, E.; Lassila, R.; Nohynek, H.; Kilpi, T. Incidence of Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia—A Nation-Wide Register Study. *PLOS ONE* **2023**, *18* (2), e0282226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282226>.
- (12) Dag Berild, J.; Bergstad Larsen, V.; Myrup Thiesson, E.; Lehtonen, T.; Grøslund, M.; Helgeland, J.; Wolhlfahrt, J.; Vinsløv Hansen, J.; Palmu, A. A.; Hviid, A. Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5* (6), e2217375. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17375>.
- (13) Karlstad, Ø.; Hovi, P.; Husby, A.; Härkänen, T.; Selmer, R. M.; Pihlström, N.; Hansen, J. V.; Nohynek, H.; Gunnes, N.; Sundström, A.; Wohlfahrt, J.; Nieminen, T. A.; Grünewald, M.; Gulseth, H. L.; Hviid, A.; Ljung, R. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* **2022**, *7* (6), 600–612. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2022.0583>.
- (14) THL. *Pohjoismainen tutkimus vahvistaa koronarokotteiden ja sydänlihastulehdusten välisen yhteyden – tapaukset harvinaisia ja lieviä - Uutinen - THL*. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi/fi/-/pohjoismainen-tutkimus-vahvistaa-koronarokotteiden-ja-sydänlihastulehdusten-va-lisen-yhteyden-tapaukset-harvinaisia-ja-lievia?redirect=%2Ffi%2Fajankohtaista> (accessed 2023-01-23).
- (15) Husby, A.; Gulseth, H. L.; Hovi, P.; Hansen, J. V.; Pihlström, N.; Gunnes, N.; Härkänen, T.; Dahl, J.; Karlstad, Ø.; Heliö, T.; Køber, L.; Ljung, R.; Hviid, A. Clinical Outcomes of Myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Four Nordic Countries: Population Based Cohort Study. *BMJ Med.* **2023**, *2* (1). <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000373>.
- (16) Hviid, A.; Nieminen, T. A.; Pihlström, N.; Gunnes, N.; Dahl, J.; Karlstad, Ø.; Gulseth, H. L.; Sundström, A.; Husby, A.; Hansen, J. V.; Ljung, R.; Hovi, P. Booster Vaccination with SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and Myocarditis Risk in Adolescents and Young Adults: A Nordic Cohort Study of 8.9 Million Residents. medRxiv December 18, 2022, p 2022.12.16.22283603. <https://doi.org/10.1101/2022.12.16.22283603>.
- (17) Nieminen, T. A.; Kivekäs, I.; Artama, M.; Nohynek, H.; Kujansivu, J.; Hovi, P. Sudden Hearing Loss Following Vaccination Against COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* **2022**. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.4154>.
- (18) *Background Rates Dashboards | Global Vaccine Data Network*. <https://www.globalvaccinedata-network.org/Data-Dashboards/Background-Rates-Dashboards> (accessed 2023-01-27).