UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen : Koronarokotusten turvallisuus Suomessa

Nieminen, Tuomo A; Hovi, Petteri; Härkänen, Tommi; Kaukonen, Maija; Nohynek, Hanna

2022-11-21

http://hdl.handle.net/10138/353026

Nieminen, T A, Hovi, P, Härkänen, T, Kaukonen, M & Nohynek, H 2022 'Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen : Koronarokotusten turvallisuus Suomessa' Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki. < https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-981-8 >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

Työpaperi 50/2022

Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen

Koronarokotusten turvallisuus Suomessa

Tuomo Nieminen, Petteri Hovi, Tommi Härkänen, Maija Kaukonen, Hanna Nohynek

Epidemiologinen tutkimus koronarokotuksiin ajallisesti liittyvästä kuolleisuudesta. Asiantuntijoille kommunikoinnin välineeksi vastattaessa koronarokotuksiin liittyviin turvallisuushuoliin.

Yhteystiedot. Fimea: Maija Kaukonen (17.9.2022 saakka) fimea.ev(at)fimea.fi, THL: Tommi Härkänen, tommi.harkanen(at)thl.fi; muut etunimi.sukunimi(at)thl.fi

© Kirjoittaja(t) ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos | Helsinki 2022
ISBN 978-952-343-981-8 (verkko), ISSN 2323-363X (verkko), http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-981-8

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

www.thl.fi

Esipuhe

Rokotusten vaikutuksia tulee jatkuvasti arvioida kokonaisuutena, ottaen huomioon rokotusten hyödyt ja haitat. Kuten muihinkin rokotteisiin, koronarokotteisiin liittyy yleisiä, lieviä ja ohimeneviä haittavaikutuksia. Pienellä osalla rokotetuista voi ilmetä vakavia haittoja.

Yksi Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) lakisääteisistä tehtävistä on rokotteiden haittavaikutusten selvittäminen (Tartuntatautilaki, luku 2, kohta 7). Koronarokotusten haittavaikutusten selvittämistä varten THL perusti tammikuussa 2021 koronarokotusten turvallisuustyöryhmän, joka on toiminut siitä lähtien. Työryhmän työ koostuu pääasiallisesti epidemiologisista analyyseista, joissa tutkitaan ajallista yhteyttä koronarokotusten ja erilaisten tautien tai oireiden ilmentymisen välillä. Työryhmä on tehnyt yhteistyötä muun muassa Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sekä pohjoismaisten terveysviranomaisten kanssa. Työryhmä on tuottanut tietoa kansallisen rokotusasiantuntijatyöryhmän (KRAR) käyttöön, terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön, lääkeviranomaisia varten sekä kansainväliseen asiantuntijakäyttöön akateemisten julkaisujen kautta.

Vakavin mahdollinen haittatapahtuma on kuolema, jonka yhteyttä rokottamiseen on siksi syytä tutkia ja seurata tarkkaan. Koronarokotusten turvallisuustyöryhmä on tutkinut koronarokotusten jälkeistä kokonaiskuolleisuutta koko koronarokotusohjelman ajan, tammikuusta 2021 alkaen. Kuolleisuuteen liittyvän turvallisuusseurannan tavoitteena on tutkia, ilmeneekö koronarokotusten jälkeen kokonaiskuolleisuuden nousua. Mikäli tästä ilmenisi todisteita, koronarokotusten turvallisuustyöryhmä neuvoisi Fimeaa ja KRAR:a käsittelemään koronarokotusten keskeytystä.

Tässä työpaperissa esitellään koronarokotuksiin ajallisesti liittyvän kokonaiskuolleisuuden turvallisuusseurannan menetelmät ja keskeiset tulokset. Työpaperissa ei tarkastella mitään tiettyjä koronarokotusten haittavaikutuksia. Lisätietoja koronarokotusten haittavaikutuksista löytyy esimerkiksi Fimean verkkosivuilta, sekä THL verkkosivuilta.

Tiivistelmä

Tuomo Nieminen ym. Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Työpaperi 50/2022. 14 sivua. Helsinki 2022. ISBN 978-952-343-981-8 (verkkojulkaisu)

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) asettama koronarokotusten turvallisuustyöryhmä aloitti tammikuussa 2021 seurantatutkimuksen, jossa tutkitaan, onko kokonaiskuolleisuus odotettua korkeampaa välittömästi koronarokottamisen jälkeen. Tutkimuksessa analysoidaan koronarokotettujen kuolemia 63 päivän sisällä rokottamisesta, kuolinsyystä ja haittaepäilyistä riippumatta.

Tutkimusmenetelmänä on Suomen väestön kattava havainnoiva rekisteripohjainen tutkimus, jossa väestöä seurataan takautuvasti 1.10.2020 alkaen kuolemaan tai tutkimuksen päättymiseen 19.9.2022 saakka. Kuolleisuutta 0–20, 21–41 ja 42–62 päivää koronarokotuksen jälkeen verrataan kuolleisuuteen rokottamattomana aikana rokotevalmisteittain ja annoksittain käyttämällä Poisson-regressiomallia. Analyysissa vakioidaan ikä, sukupuoli, taustasairaudet, hoitoisuus ja ajankohta. Kuolleisuuserot raportoidaan uhkasuhteina ja näiden 95 % luottamusväleinä (LV). Rokotevalmisteista ja annoksista mukana ovat Comirnaty ja Spikevax ensimmäisen neljän annoksen osalta, sekä lisäksi Vaxzevria ensimmäisen ja toisen annoksen osalta.

Kuolleisuus oli ensimmäisten 63 päivän aikana koronarokotuksen jälkeen alhaisempaa kaikkien rokotetuotteiden ja annosten kohdalla verrattuna aikaan ilman koronarokotusta. Kuolleisuus oli kunkin rokoteannoksen jälkeen alhaisinta ensimmäisten 21 päivän aikana verrattuna myöhäisempiin aikaikkunoihin. Suurin uhkasuhde 0–20 päivää minkä tahansa koronarokotuksen jälkeen oli 0,48 (LV; 0,41–0,55) ensimmäisen Spikevax-annoksen jälkeen, eli tuona aikana rokotettujen kuolleisuus oli suurimmillaan noin puolet samankaltaisten rokottamattomien kuolleisuudesta. Suurin uhkasuhde 21–41 tai 42–62 päivää minkä tahansa koronarokotuksen jälkeen oli 0,68 (LV; 0,60–0,76) ensimmäisen Spikevax-annoksen jälkeen, eli tuona aikana rokotettujen kuolleisuus oli noin kolmasosan pienempi rokottamattomiin verrattuna.

Alhaisempi kokonaiskuolleisuus 63 päivän sisällä koronarokottamisesta johtuu todennäköisesti suurelta osin muista syistä kuin koronarokotteen suojaavasta vaikutuksesta. Koronakuolemalta suojaava vaikutus ei ala välittömästi ensimmäisen koronarokotuksen jälkeen, ja lisäksi koronakuolemat muodostavat vain pienen osan kokonaiskuolleisuudesta Suomessa. Mahdollinen selitys alhaisemmalle kokonaiskuolleisuudelle rokottamisen jälkeen voi olla se, että välittömässä kuoleman vaarassa olevia henkilöitä ei rokoteta.

Avainsanat: COVID-19, koronarokotukset, rokotusten turvallisuus, rekisteripohjainen tutkimus, epidemiologinen tutkimus, kokonaiskuolleisuus

Abstract

Tuomo Nieminen et al. Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen [Hazard of death immediately following COVID-19 vaccination]. Finnish institute for health and welfare (THL). Discussion Paper 50/2022. 14 pages. Helsinki, Finland 2022. ISBN 978-952-343-981-8 (online publication)

During January 2021, the Finnish Institute for Health and Welfare initiated a vaccine safety surveillance study, to assess whether total mortality immediately following COVID-19 vaccination is greater than expected. The study analyses all-cause mortality within 63 days from COVID-19 vaccination, independent of suspected causal relationship to vaccination.

The study is a register-based cohort study, in which the Finnish population is retrospectively followed from 1.10.2020 until death or end of study on 19.9.2022. A Poisson regression model is utilised to compare mortality during 0–20, 21–41 and 42–62 days following vaccination, and during unvaccinated time, by vaccine product and dose. The analysis controls for known confounders including age, sex, previous diseases and 24-hour institutional care. The differences in mortality are reported as adjusted hazard ratios along with 95% confidence intervals (CI). Included are the products Comirnaty and Spikevax for the doses one to four, and Vaxzevria for the first and second dose.

The total mortality following COVID-19 vaccination was lower compared to time without COVID-19 vaccination for all doses and products. Following each vaccine dose, the mortality was lowest in the time intervals closest to vaccination. The highest hazard ratio during 0–20 days following any COVID-19 vaccination was 0.48 (CI; 0.41–0.55) for Spikevax, indicating that during that time the mortality in the vaccinated was at most half of the mortality in the unvaccinated. The highest hazard ratio during 21–41 or 42–62 days following any COVID-19 vaccination was 0,68 (CI; 0.60–0.76) following the first dose with Spikevax, meaning that during that time the mortality in the vaccinated was at least one third lower than in the unvaccinated.

The lower overall mortality within 63 days of vaccination is likely to be largely due to reasons other than the protective effect of vaccination. The protective effect against severe COVID-19 does not start immediately after the first COVID-19 vaccination, and in addition, deaths caused by severe COVID-19 make up only a small part of the total mortality in Finland. One possible explanation for the lower mortality after vaccination is that people at immediate risk of death are not vaccinated.

Keywords: COVID-19, vaccine safety, register-based study, epidemiological study, total mortality

Sisällys

Esipuhe 2
Tiivistelmä 3
Abstract 4
Sisällys 5
Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen 6
Fimea: kuolemiin liittyvät haittavaikutusilmoitukset 6
Koronarokotuksen jälkeisen kokonaiskuolleisuuden rekisteripohjainen seurantatutkimus 7
Tutkimusjoukko ja aineistot 7
Epidemiologiset käsitteet 7
Tilastolliset menetelmät 8
Tulokset 8
Pohdintaa 11
Eettinen arviointi 12
Lähteet 13
Liitteet 14

Kuolleisuus välittömästi koronarokottamisen jälkeen

Kuten useimpiin rokotteisiin, koronarokotteisiin liittyy lieviä ja ohimeneviä haittavaikutuksia, kuten pistoskohdan kipua tai punoitusta, tai yleisoireita kuten kuumetta, lihassärkyä tai väsymystä. Koronarokotteiden on todettu aiheuttavan myös joitakin harvinaisia vakavia haittoja, kuten sydänlihastulehduksia erityisesti nuorilla miehillä, sekä veren hyytymishäiriötä, jotka ovat ilmenneet mm. aivolaskimotukoksina.

Ennen myyntiluvan myöntämistä lääkeyritys on tutkinut ja viranomaiset ovat arvioineet jokaisen rokotteen hyöty-haittasuhteen. Myyntilupaa edeltävät tutkimukset eivät kuitenkaan välttämättä havaitse harvinaisia haittavaikutuksia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen rokotteen turvallisuutta arvioidaan jatkuvasti muun muassa haittavaikutusilmoitusten avulla, joiden kautta voidaan tunnistaa uusia turvallisuushuolia.

Vakavia oireita voi ilmaantua myös muista syistä rokottamisen jälkeen. Rokotukseen ajallisesti yhteydessä olevaa tapahtumaa, joka ei välttämättä ole rokotteen aiheuttama, kutsutaan haittatapahtumaksi. Mikäli jotakin haittatapahtumaa ilmenee rokottamisen jälkeen odotettua enemmän, on syytä epäillä rokotteen myötävaikuttavan siihen. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen haittailmoitusten kautta tunnistettuja turvallisuushuolia tutkitaan epidemiologisesti selvittämällä rokottamisen yhteyttä haittatapahtuman todennäköisyyteen, sekä muilla tavoin tunnistamalla mekanismeja, joiden kautta rokottaminen voi aiheuttaa haittavaikutuksen.

Vakavin mahdollinen haittatapahtuma on kuolema, jonka yhteyttä rokottamiseen on siksi syytä tutkia ja seurata tarkkaan silloin, kun uusi rokote otetaan käyttöön väestössä. Suomessa on 19.9.2022 mennessä jaettu lähes 13 miljoonaa koronarokotetta ja noin 80 % väestöstä on saanut vähintään yhden koronarokotteen (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2022). Suomessa kuolee vuosittain yli 50 000 henkilöä, joista n. 7500 on 15–64-vuotiaita ja noin 45 000 yli 65-vuotiaita (Tilastokeskus, 2021). Kun valtaosa väestöstä rokotetaan, mukaan lukien vanhempi väestö, ilmaantuu paljon kuolemia, joilla on ajallinen yhteys rokottamiseen.

Fimea: kuolemiin liittyvät haittavaikutusilmoitukset

Suomessa ilmoitetut rokotteiden haittavaikutukset tallennetaan Fimean haittavaikutusrekisteriin, josta tiedot siirretään Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja THL:lle. Ilmoituksen voi tehdä terveydenhuollon ammattilainen tai kuluttaja. Erityisesti vakavista ja/tai odottamattomista haittavaikutuksista kehotetaan ilmoittamaan.

Haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoituksena on havaita signaaleja uusista ja aiemmin tunnistamattomista haitoista. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista. Haittavaikutusrekisteri ei ole kattava rekisteri Suomessa tapahtuneista rokotehaitoista. Haittavaikutusilmoitukset kuvastavat ilmoittajan havaintoja ja näkemyksiä tapahtumasta, eivätkä Fimeaan tehdyt ilmoitukset tarkoita sitä, että rokotteen ja havaittujen haittojen välinen mahdollinen syy-yhteys olisi vahvistettu. Tämä koskee myös koronarokotteen jälkeen tapahtuneita menehtymisiä.

Fimeaan on tehty haittavaikutusilmoitus 176 tapauksesta (15.8.2022), jossa rokotteen saanut henkilö on menehtynyt. Suomessa kuolinsyyn määrittää joko potilasta hoitanut lääkäri tai tietyissä tapauksissa oikeuslääkäri (Sosiaali- ja terveysministeriö, 1973). Fimealla on ollut käytössään vuoden 2021 aikana tehdyistä 147 ilmoituksesta 27 tapauksessa oikeuslääketieteelliseen (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2020) ja 34 tapauksessa lääketieteelliseen kuolemansyynselvitykseen (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2022) perustuva kuolintodistus. Näistä alle viidessä henkilön epäillään menehtyneen koronarokotteesta aiheutuneeseen haittaan. Lisäksi yhdeksässä tapauksessa koronarokotteen on arvioitu myötävaikuttaneen henkilön menehtymiseen. Muissa tapauksissa henkilön katsottiin menehtyneen muihin syihin, eikä rokotteella arvioitu olleenvaikutusta menehtymiseen.

Niissä vuoden 2021 ilmoituksissa, joista ei ole saatu kuolintodistusta, käy valtaosassa haittavaikutusilmoituksista ilmi jokin muu kuolinsyy kuin rokote, eikä rokotteella arvioitu olleen vaikutusta henkilön

menehtymiseen. Lopuissa niistä ilmoituksista, joista ei ole saatu kuolintodistusta, ilmoittaja ei ota kantaa kuolinsyyhyn eikä rokotteen osuudesta voida tehdä johtopäätöksiä.

Koronarokotuksen jälkeisen kokonaiskuolleisuuden rekisteripohjainen seurantatutkimus

Kuolinsyytutkimukset ovat yksi tapa tutkia sitä, ovatko koronarokotteet vaikuttaneet niitä seuranneisiin kuolemiin, mutta kuolemansyiden rekisteröinti on hidasta. Kokonaiskuolleisuuden rekisteripohjainen turvallisuusseuranta on lähes viiveetön tapa analysoida koronarokotuksiin ajallisesti liittyviä kuolemia. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) aloitti tammikuussa 2021 rekisteripohjaisen seurantatutkimuksen, jossa keskeinen tutkimuskysymys on, onko kokonaiskuolleisuus odotettua suurempaa välittömästi koronarokotuksen jälkeen. Tutkimusmenetelmänä on Suomen väestön kattava havainnoiva tutkimus. Tutkimuksessa koronarokotteen jälkeistä kokonaiskuolleisuutta verrataan kuolleisuuteen ilman koronarokotetta, huomioiden kuolleisuuteen tunnetusti vaikuttavia tekijöitä kuten ikä, sukupuoli ja taustasairaudet ja ajankohta.

Tutkimusjoukko ja aineistot

Tutkimusjoukkona ovat Suomessa vakituisesti asuneet ja välillä 1.10.2020–19.9.2022 eläneet vähintään kuusitoistavuotiaat henkilöt. Nämä henkilöt tunnistettiin väestötietojärjestelmästä, josta saatiin henkilötunnus, syntymäpäivä, sukupuoli ja kuolinpäivä. Tieto kuolinpäivästä päivittyy järjestelmään yleensä maksimissaan kahden viikon viiveellä. Tutkimusjoukkoa seurattiin takautuvasti 1.10.2020 alkaen kuolemaan tai seurannan päättymiseen 19.9.2022. saakka. Ne, jotka täyttivät kuusitoista vuotta seurannan aikana, tulivat mukaan seurantaan tällöin. Tätä raporttia varten tulokset on poimittu 29.9.2022.

Tutkimusjoukon henkilöihin yhdistettiin henkilötunnuksen avulla tiedot rokotuksista sekä taustasairauksista. Rokotustiedot haettiin THL rokotusrekisteristä ja tiedot taustasairauksista Hoitoilmoitusrekisteristä sekä Kansaneläkelaitoksen (Kela) lääkekorvaus- ja etuusrekisteristä.

Uudeksi koronarokotukseksi hyväksyttiin yli 14 päivän sisällä henkilön edellisestä koronarokotuksesta olevat rokotusrekisterin rokotuskirjaukset, alkaen 26.12.2020, jolloin annettiin ensimmäiset koronarokotukset Suomessa. Tässä analyysissa mukana ovat ne rokotetuotteet ja annokset, joita on Suomessa annettu merkittävästi, eli ensimmäisen kahden annoksen osalta Comirnaty, Spikevax ja Vaxzevria, sekä kolmannen ja neljännen annoksen osalta Comirnaty ja Spikevax.

Epidemiologiset käsitteet

Tutkimuksessa henkilön saamasta rokoteannoksesta kulunut aika jaetaan **aikaikkunoihin** käyttämällä jaottelua 0–20, 21–41 ja 42–62, ja vähintään 63 päivää koronarokotuksesta. Jos henkilö kuoli esim. 30 päivää koronarokotuksen jälkeen, niin **seuranta-aikaa** kertyi ensimmäiseen aikaikkunaan 21, toiseen 9 ja seuraaviin ikkunoihin nolla päivää. Jokaiselle rokoteannokselle määritellään samat aikaikkunat, ja uusi annos pysäyttää seuranta-ajan kertymisen edellisen annoksen aikaikkunoihin. Henkilö tuottaa tutkimukseen seurannan alusta alkaen koronarokottamatonta aikaa, kunnes hän saa ensimmäisen koronarokotteensa tai seuranta päättyy.

Väestöstä kertynyt seuranta-aika esitetään **henkilövuosina**, jotka saadaan laskemalla aikaikkunoittain yksilöiden seurantapäivät yhteen ja jakamalla summa 365,25:llä[1]. Vastaavasti jokaiselle aikaikkunalle lasketaan tapausmäärät, eli kuolleiden lukumäärät. **Kuolleisuus** lasketaan jakamalla tapausmäärät vastaavilla henkilövuosilla.

Kuolleisuutta aikaikkunoiden välillä verrataan kuolleisuuksien suhteella (**uhkasuhde,** hazard ratio), joka kertoo, onko kuolleisuus ollut aikaikkunassa suurempi (uhkasuhde>1), yhtä suuri (=1) vai pienempi (<1) kuin vertailuaikana. Turvallisuusseurannassa luonnollinen vertailuaikaikkuna on aika ilman koronarokotusta.

Kuolleisuudet ilman rokotusta ja rokoteannosten jälkeen eivät ole sellaisenaan verrattavissa toisiinsa, sillä sekä rokottamiseen että kuolemaan vaikuttavat erityisesti ikä ja terveys ja myös muut **sekoittavat tekijät**.

[1] 356.25 on keskimääräinen päivien lukumäärä per vuosi.

Nuorilla ja perusterveillä on vähemmän rokoteannoksia ja pienempi kuoleman uhka kuin vanhoilla ja terveydentilaltaan heikommilla ja lisäksi eri rokotetuotteita on suositeltu eri ikäisille. Kuolleisuuksien vertailuun käytetään siksi **regressioanalyysia,** jolla sekoittavista tekijöistä johtuvat erot kuolleisuudessa väestöryhmien välillä vakioidaan, ja tuloksena saadaan vertailukelpoiset **arviot** kiinnostuksen kohteena olevista uhkasuhteista.

Tilastolliset menetelmät

Eroja kuolleisuudessa ilman rokotusta ja rokotusaikaikkunoiden välillä (0–20, 21–41, 42–62 ja vähintään 63 päivää rokotuksesta) verrataan Poisson-regressiomallilla rokotevalmisteittain ja annoksittain. Analyysissa vakioitavat tekijät ovat ikäryhmä (0–15, 16–39, 40–49, 50–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85–89, 90–94 ja vähintään 95 vuotta), sukupuoli (nainen vs. mies), sairaalahoitotapahtumien lukumäärä vuonna 2019 (0, 1–2, 3+), ajankohta (vuosineljännekset), influenssarokotus (samat aikaikkunat kuin koronarokotuksella), rekisteröity koronatartunta (aika ennen tartuntaa, 0–29 ja 30+ päivää tartunnasta), laitosasuminen (aika ennen ja jälkeen laitosasumista), sekä vakavan koronataudin riskiä kohottavien sairausryhmien lukumäärät tautihistoriassa vuosina 2015–2020 (0, 1, 2, 3+).

Regressioanalyysissa mallinnetaan kuoleman uhkaa ilmiönä, jonka muutoksiin vaikuttavat koronarokotusten aikaikkunat sekä edellä mainitut sekoittavat tekijät (Holford, 1976). Koronarokoteaikamuuttujien regressiokertoimet vastaavat eri rokoteaikojen vakioituja kuolleisuuksien uhkasuhteita, joissa vertailukohtana on kuolleisuus ilman koronarokotusta. Kiinnostuksen kohteena ovat uhkasuhteet ajoille 0–20, 21–41 ja 42–62 päivää koronarokotuksesta, joille raportoidaan arviot ja 95 % luottamusvälit (LV).

Odotettu kuolemien määrä ilman koronarokotuksia muodostetaan Predictive margins -menetelmällä vaihtamalla koronarokotettujen rokotustieto rokottamattomaksi ja pitämällä muiden tekijöiden arvot ennallaan, ja laskemalla tämän jälkeen regressiomallin avulla kuoleman todennäköisyys 63 päivän aikana jokaiselle rokotetulle yksilölle (Barry I. Graubard, 1999). Odotettu kuolemien määrä saadaan laskemalla nämä todennäköisyydet yhteen esimerkiksi ikäryhmittäin tai annoksittain. Odotettu kuolemien määrä vastaa kuvitteellista tilannetta, jossa rokotetut olisivat muuten kuin koronarokotuksen suhteen samanlaisia kuin edellä mainittujen sekoittavien tekijöiden suhteen samanlaiset rokottamattomat.

Analyysit suoritettiin R-ohjelmiston versiolla 4.2.1 ja regressiomallin parametrit estimoitiin bigglm-funktiolla (R Core Team, 2022) (Lumley, 2020) (Plummer & Carstensen, 2011).

Tulokset

Suomessa annettiin 19.9.2022 mennessä lähes 13 miljoonaa koronarokotusta, joista valtaosa, yli kymmenen miljoonaa, oli Comirnatya (Taulukko 1). Ensimmäisiä ja toisia annoksia annettiin kumpaakin noin neljä ja puoli miljoonaa, kolmansia annoksia noin kolme miljoonaa, ja neljänsiä annoksia noin yhdeksänsataatuhatta. Viidensiä annoksia annettiin noin kymmenentuhatta. Comirnatyn lisäksi merkittävästi rokotuksia annettiin Spikevaxilla ja Vaxzevrialla; kaksi miljoonaa ja yli viisisataatuhatta. Muilla tuotteilla annettiin yhteensä alle kuusituhatta rokotusta.

Taulukko 1. Suomessa rekisteröidyt koronarokotukset 19.9.2022 mennessä

Koronarokote	Annos 1	Annos 2	Annos 3	Annos 4	Annos 5	Yhteensä
Comirnaty	3 616 881	3 627 441	2 227 580	758 426	9 492	10 242 820
Spikevax	558 143	535 930	821 374	147 179	1 154	2 063 780
VaxZevria	361 726	191 817	305	4	0	553 852
Muut	2 500	1 541	885	647	17	5 590
Yhteensä	4 542 250	4 356 729	3 050 144	906 256	10 663	12 866 042

Kuolleiden osuus 63 päivän sisällä koronarokotuksesta on vahvasti ikäriippuvaista, ja vanhemmissa ikäryhmissä kuolemia on esiintynyt enemmän kuin nuoremmissa ikäryhmissä (Kuvio 1 ja Liitetaulukko 1). Kuolemia on havaittu odotettua vähemmän (käyttäessä rokottamattomien kuolleisuutta vertailukohtana) 63 päivän sisällä rokotuksesta jokaisessa ikäryhmässä. Tarkasteltaessa annoksia erikseen, kuolemia havaittiin odotettua vähemmän kunkin annoksen jälkeen jokaisessa ikäryhmässä, pois lukien neljäs annos ja 40–49-vuotiaat, joiden kohdalla havaittiin kahdeksan kuolemaa 15 477 annetun rokotuksen jälkeen, kun odotettu kuolemien lukumäärä oli viisi. Odotettujen kuolemien luottamusvälin yläraja oli kymmenen (Kuvio 2 ja Liitetaulukko 2).

Vakioitu kuolleisuus on seurantajakson aikana ollut yli 16-vuotiailla kaikkien rokotetuotteiden ja annosten kohdalla alhaisempaa välittömästi koronarokotuksen jälkeen verrattuna aikaan ilman koronarokotusta (Taulukko 2). Suurin osa kuolleisuuksien uhkasuhteiden arvioista on alle 0,5 ja kaikkien luottamusvälien ylärajat ovat alle yhden.

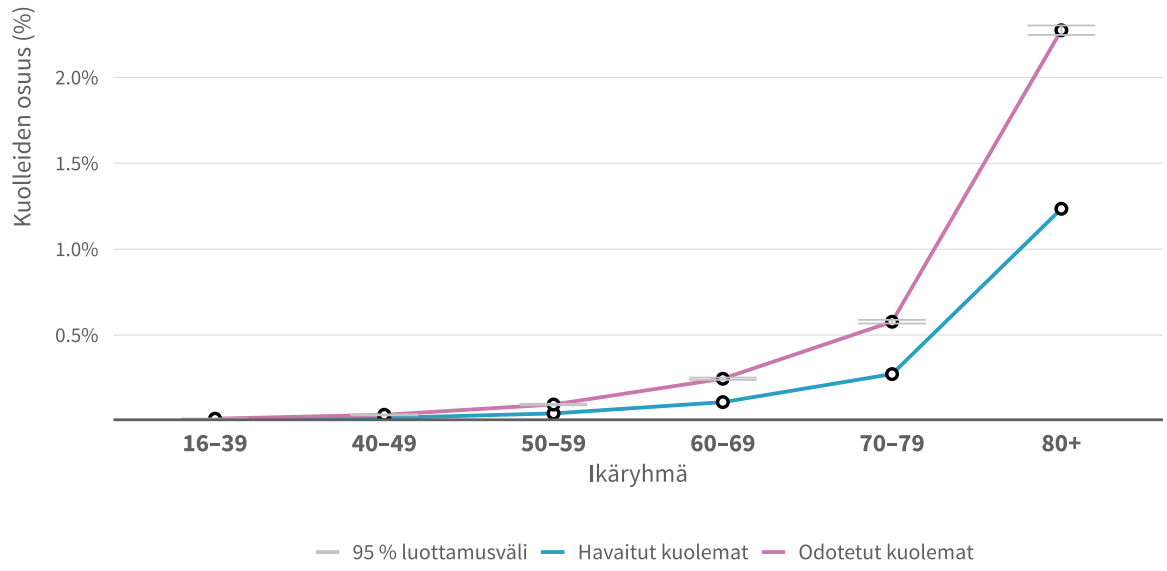
Uhkasuhteet aikaikkunassa 0–20 päivää ensimmäisestä koronarokotuksesta ovat 0,43 (LV; 0,40–0,45), 0,48 (LV; 0,41–0,55) ja 0,38 (LV; 0,32–0,46) Comirnatylle, Spikevaxille ja Vaxzevrialle. Uhkasuhteet ovat hieman lähempänä yhtä myöhemmissä aikaikkunoissa ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Suurin uhkasuhde ensimmäisen annoksen jälkeen on 0,68 (LV; 0,60–0,75) Spikevaxilla aikaikkunassa 42–62 päivää rokotuksesta.

Uhkasuhteet aikaikkunassa 0–20 toisen koronarokotteen jälkeen ovat 0,34 (LV; 0,33–0,36), 0,39 (LV; 0,33–0,44) ja 0,28 (LV; 0,22–0,36) Comirnatylle, Spikevaxille ja Vaxzevrialle. Uhkasuhteet ovat hieman lähempänä yhtä myöhemmissä aikaikkunoissa toisen koronarokotteen jälkeen. Suurin uhkasuhde toisen koronarokotuksen jälkeen on 0,66 (LV; 0,59–0,73) Spikevaxilla aikaikkunassa 42–62 päivää rokotuksesta.

Uhkasuhteet aikaikkunassa 0–20 päivää kolmannen koronarokotteen jälkeen ovat 0,31 (LV; 0,30–0,33) ja 0,30 (LV; 0,27–0,34). Uhkasuhteet aikaikkunassa 0–20 päivää neljännen koronarokotteen jälkeen ovat 0,28 (LV; 0,26–0,30) ja 0,25 (LV; 0,22–0,30) Comirnatylla ja Spikevaxilla. Uhkasuhteet ovat hieman lähempänä yhtä myöhemmissä aikaikkunoissa kolmannen ja neljännen rokotuksen jälkeen.

Kuvio 1. Havaitut ja odotetut kuolemat koronarokotuksen jälkeen ikäryhmittäin

Kuolemat mistä tahansa syystä 63 päivän sisällä rokotuksesta Suomessa 19.9.2022 asti



Odotetut kuolemat on laskettu Poisson-regressiomallilla perustuen rokottamattomien kuolleisuuteen ja huomioiden rokotettujen iän, taustasairaudet, sukupuolen ja ajankohdan. Odotettujen kuolemien luottamusväli perustuu Poisson-jakaumaan. Tietolähteet: Rokotusrekisteri, Väestötietojärjestelmä, Hoitoilmoitusrekisteri, Lääkekorvaus- ja etuusrekisteri. Tiedot haettu 29.9.2022.

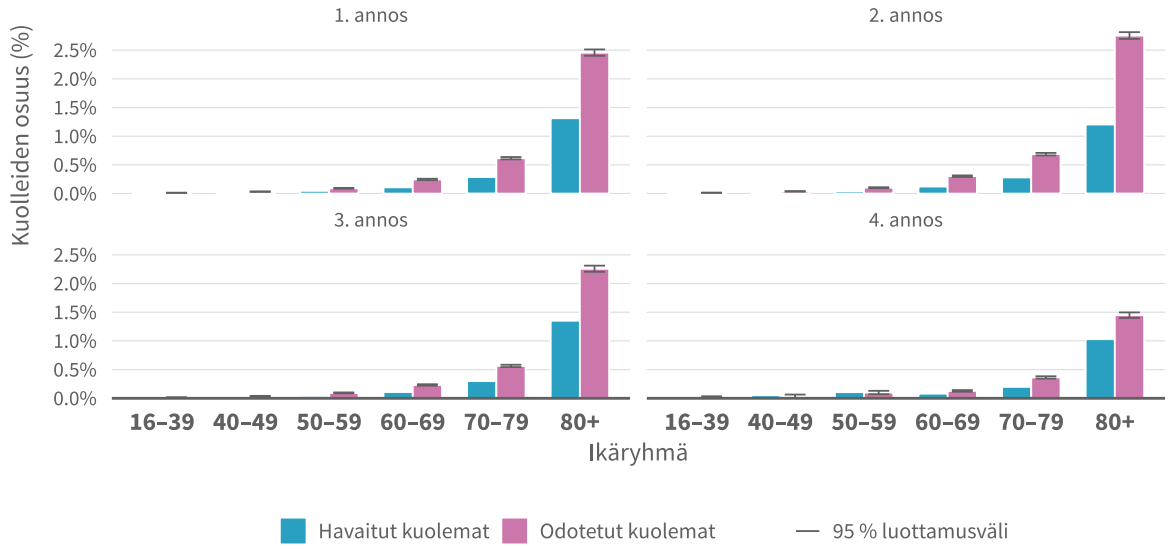
Taulukko 2. Kuolemat mistä tahansa syystä, seurantavuodet ja Poisson regressioanalyysin uhkasuhteet eri rokotusaikaikkunoissa Suomessa yli 16-vuotiailla 01.10.2020 – 19.09.2022

Koronarokote	Annos	Aikaikkuna (päiviä rokotuksesta)	Seurantavuodet (tuhansia)	Kuolemia	Vakioitu uhkasuhde* (95 % LV)
-	-	ilman 1. rokotetta	3627,9	37668	Ref
Comirnaty	1	0–20	192,8	1469	0,43 (0,40–0,45)
Spikevax	1	0–20	26,8	207	0,48 (0,41–0,55)
Vaxzevria	1	0–20	20,8	128	0,38 (0,32–0,46)
Comirnaty	1	21–41	192,8	1994	0,54 (0,52–0,57)
Spikevax	1	21–41	26,9	295	0,63 (0,56–0,70)
Vaxzevria	1	21–41	20,8	178	0,49 (0,42–0,57)
Comirnaty	1	42–62	192,9	2074	0,52 (0,49–0,55)
Spikevax	1	42–62	26,9	324	0,68 (0,60–0,76)
Vaxzevria	1	42–62	20,8	184	0,50 (0,43–0,57)
Comirnaty	2	0–20	195,7	1378	0,34 (0,33–0,36)
Spikevax	2	0–20	28,1	200	0,39 (0,33–0,44)
Vaxzevria	2	0–20	11,0	70	0,28 (0,22–0,36)
Comirnaty	2	21–41	195,6	1915	0,47 (0,45–0,49)
Spikevax	2	21–41	28,1	302	0,57 (0,51–0,64)
Vaxzevria	2	21–41	11,0	99	0,40 (0,33–0,49)
Comirnaty	2	42–62	195,5	2095	0,51 (0,48–0,53)
Spikevax	2	42–62	28,1	360	0,66 (0,59–0,73)
Vaxzevria	2	42–62	11,0	112	0,45 (0,37–0,54)
Comirnaty	3	0–20	127,5	1373	0,31 (0,30–0,33)
Spikevax	3	0–20	47,2	317	0,30 (0,27–0,34)
Comirnaty	3	21–41	126,8	1927	0,41 (0,39–0,43)
Spikevax	3	21–41	47,1	473	0,43 (0,39–0,47)
Comirnaty	3	42–62	125,8	2039	0,42 (0,40–0,44)
Spikevax	3	42–62	47,0	501	0,44 (0,40–0,48)
Comirnaty	4	0–20	41,5	812	0,28 (0,26–0,30)
Spikevax	4	0–20	8,1	155	0,25 (0,22–0,30)
Comirnaty	4	21–41	32,4	1028	0,37 (0,35–0,40)
Spikevax	4	21–41	6,4	197	0,34 (0,29–0,39)
Comirnaty	4	42–62	21,0	954	0,40 (0,38–0,43)
Spikevax	4	42–62	4,4	247	0,48 (0,43–0,55)

*Rokotetun väestöryhmän erilaisuus verrattuna rokottamattomiin on vakioitu iän, sukupuolen, sairaustaakan, hoitoisuuden ja ajankohdan suhteen siten, että vakioitu uhkasuhde kuvaa näiden muuttujien suhteen samankaltaisten väestöryhmien eroja kuolleisuudessa rokotettujen ja rokottamattomien välillä. Esimerkiksi Comirnaty, kolmas annos, 0–20 aikaikkunaa vastaava uhkasuhde 0,31 (0,30–0,33) kertoo, että kolmannen rokoteannoksen Comirnaty-rokotteella saaneilla kuoleman uhka on ensimmäisen 21 päivän aikana rokotuksesta alle kolmasosan verrattuna samankaltaisiin ihmisiin, jotka eivät ole saaneet yhtään koronarokoteannosta. Suluissa ilmoitettu luottamusväli (95 % LV) kuvaa arvion tilastollista epävarmuutta.

Kuvio 2. Havaitut ja odotetut kuolemat koronarokotuksen jälkeen ikäryhmittäin ja annoksittain

Kuolemat mistä tahansa syystä 63 päivän sisällä rokotuksesta Suomessa 19.9.2022 asti



Odotetut kuolemat on laskettu Poisson regressiomallilla perustuen rokottamattomien kuolleisuuteen ja huomioiden rokotettujen iän, taustasairaudet, sukupuolen ja ajankohdan. Odotettujen kuolemien luottamusväli perustuu Poisson-jakaumaan. Neljänsien annosten jälkeiseen kuolemien osuuteen vaikuttaa se, että suurta osaa neljännen annoksen saaneista ei ole ehditty vielä seurata 63 päivää. Tietolähteet: Rokotusrekisteri, Väestötietojärjestelmä, Hoitoilmoitusrekisteri, Lääkekorvaus- ja etuusrekisteri. Tiedot haettu 29.9.2022.

Pohdintaa

Koronarokotuksiin liittyy tunnetusti harvinaisia vakavia haittavaikutuksia. Koronarokotteita on 19.9.2022 mennessä jaettu Suomessa lähes 13 miljoonaa. Fimean saatavilla olevien tietojen perusteella koronarokotteiden on vuoden 2021 aikana arvioitu myötävaikuttaneen yhdeksään kuolemaan ja niiden epäillään aiheuttaneen alle viisi kuolemaa.

Tässä työpaperissa kuvatussa koronarokotuksen jälkeisen kuolleisuuden rekisteripohjaisessa seurantatutkimuksessa mukana ovat kaikki kuolemat huolimatta kuolinsyystä tai siitä, onko kuolemaan liittynyt epäilyä rokotuksen haittavaikutuksesta. Tutkimuksen mukaan kuolinsyystä riippumaton kuolleisuus on 63 päivän sisällä koronarokotuksesta ollut Suomessa merkittävästi alhaisempaa verrattuna aikaan ilman koronarokotusta. Kuolleisuus on ollut alhaisinta välittömästi rokottamisen jälkeen ensimmäisten 21 päivän aikana rokotuksesta verrattuna myöhäisempään aikaan rokottamisen jälkeen.

On epätodennäköistä, että välittömästi ensimmäisen koronarokoteannoksen jälkeinen alhaisempi kokonaiskuolleisuus johtuisi rokotuksen kuolemia ehkäisevästä vaikutuksesta. Rokotteen suojatehon muodostumisessa kestää muutamista päivistä muutamiin viikkoihin, ja lisäksi koronarokotteet suojaavat lähtökohtaisesti vain koronakuolemilta, jotka muodostivat pandemian aikanakin vain pienen osan kokonaiskuolemista Suomessa. Myöhempienkin annosten kohdallakin rokotteen suojateho voi selittää vain pienen osan havaitusta odotettua alhaisemmasta kokonaiskuolleisuudesta, sillä koronainfektioon kuolleiden osuus kaikista kuolleista on pysynyt Suomessa alhaisena.

Koronarokotuksia suositellaan erityisesti niille, joille koronavirukseen liittyvät riskit ovat suuria johtuen iästä tai terveydentilasta. Nämä terveyteen liittyvät tekijät vaikuttavat myös yleiseen kuoleman uhkaan. Tässä tutkimuksessa osa terveyteen ja rokottamiseen vaikuttavista tekijöistä, kuten ikä, laitoshoito ja taustasairaudet, on huomioitu, mutta käytössä olevat tiedot eivät ole kattava kuvaus kunkin henkilön terveydestä kunakin ajankohtana. On mahdollista, että koronarokotetut ovat etenkin rokotuspäivänä muilta kuin huomioitujen tekijöiden osalta terveempiä kuin rokottamattomat, sillä sairaimmat henkilöt eivät hakeudu rokotettaviksi, eikä hoidossa olevia erittäin huonokuntoisia henkilöitä suositella rokotettavan. Kuolleisuus saattaa tämän

valikoitumisen takia olla odotettua alhaisempaa välittömästi rokottamisen jälkeen, ja palautua pidemmällä aikavälillä takaisin normaalille tasolle.

Haittavaikutusilmoitukset ovat riippuvaisia ilmoituksen tekijän arvioista mahdollisesta syy-seuraussuhteesta rokottamisen ja haittatapahtuman välillä. Rekisteripohjainen, kaikkiin kuolemiin kohdistuva havainnoiva tutkimus mahdollistaa kattavan ja lähes viiveettömän arvion koronarokotusten ja kuolemien ajallisesta yhteydestä. Havainnoivan tutkimusasetelman heikkous on kuitenkin mahdollinen valikoitumisharha, joka hankaloittaa tulosten tulkintaa. Tutkimuksen tuloksia tuleekin tarkastella yhdessä muiden havaintojen kanssa.

Koronarokotuksiin liittyy tunnetusti joitakin erittäin harvinaisia vakavia haittavaikutuksia. Tutkimuksessamme kokonaiskuolleisuus on kuitenkin ollut normaalia alhaisempaa välittömästi koronarokottamisen jälkeen ja lisäksi koronarokottamisesta johtuvien kuolemien epäilyt ovat olleet erittäin harvinaisia. Näiden havaintojen perusteella koronarokotteet ovat väestötasolla turvallisia.

Eettinen arviointi

Tutkimuksen perusteena on Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) lakisääteinen tehtävä rokotusten haittavaikutusten selvittämisestä (Sosiaali- ja terveysministeriö, 2016), joten erillistä tutkimuslupaa tai eettistä arviointia ei ole suoritettu. Tutkimus hyödyntää THL hallinnoimia kansallisia rekistereitä ja tutkittaviin ei ole oltu suoraan yhteydessä. Tutkimusaineistoja säilytetään THL tietoturvallisessa 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 pseudonyymin avulla. Henkilötason tiedoista ei tehdä kopioida eikä niitä tallenneta analyysiympäristön ulkopuolelle.

Lähteet

Barry I. Graubard, E. L. (1999). Predictive Margins with Survey Data. (55), 652-659.

Holford, T. R. (1976). Life Tables with Concomitant Information. *Biometrics*, *32*(3), 587–97.

Lumley, T. (2020). biglm. *biglm: Bounded Memory Linear and Generalized Linear Models. R package version 0.9-2.1. https://CRAN.R-project.org/package=biglm*.

Plummer, M.;& Carstensen, B. (2011). Lexis: An R Class for Epidemiological Studies with Long-Term Follow-Up. *Journal of Statistical Software*, *38*(5), 1–12.

R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.*

Sosiaali- ja terveysministeriö. (1. June 1973). Laki kuolemansyyn selvittämisestä. *Laki kuolemansyyn selvittämisestä, 459/1973.*

Sosiaali- ja terveysministeriö. (2016). Tartuntatautilaki. *Tartuntatautilaki 21.12.2016/1227.*

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2020). *Oikeuslääketieteellinen kuolemansyyn selvittäminen*. Haettu lokakuussa 2022 osoitteesta THL.FI: https://thl.fi/fi/palvelut-ja-asiointi/valtion-sosiaali-ja-terveydenhuollon-erityispalvelut/oikeuslaakinta/kuolemansyyn-selvittaminen/oikeuslaaketieteellinen-kuolemansyyn-selvittaminen

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2022). *Koronarokotusten edistyminen*. Haettu syyskuussa 2022 osoitteesta www.thl.fi: https://www.thl.fi/episeuranta/rokotukset/koronarokotusten_edistyminen.html

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2022). *Lääketieteellinen kuolemansyyn selvittäminen*. Haettu lokakuussa 2022 osoitteesta thl.fi: https://thl.fi/fi/palvelut-ja-asiointi/valtion-sosiaali-ja-terveydenhuollon-erityispalvelut/oikeuslaakinta/kuolemansyyn-selvittaminen/laaketieteellinen-kuolemansyyn-selvittaminen

Tilastokeskus. (2021). *Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt*. Haettu elokuussa 2022 osoitteesta www.stat.fi: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2020/ksyyt_2020_2021-12-10_tie_001_fi.html

Liitteet

Liitetaulukko 1. Havaitut ja odotetut kuolemat 63 päivän sisällä koronarokotuksesta Suomessa 19.9.2022 asti ikäryhmittäin.

Ikäryhmä	Havaitut kuolemat	Odotetut kuolemat* (95 % LV)	Rokotuksia	Havaittu osuus	Odotettu osuus (95 % LV)
16–39	236	443 (402–484)	3351800	0,01 %	0,01 % (0,01–0,01)
40–49	287	585 (538–633)	1635649	0,02 %	0,04 % (0,03–0,04)
50–59	826	1 803 (1 720–1 887)	1884706	0,04 %	0,10 % (0,09–0,10)
60–69	2 400	5 384 (5 241–5 529)	2190845	0,11 %	0,25 % (0,24–0,25)
70–79	5 552	11 754 (11 542–11 967)	2034426	0,27 %	0,58 % (0,57–0,59)
80+	14 106	25 979 (25 663–26 295)	1141898	1,24 %	2,28 % (2,25–2,30)

* Odotetut kuolemat on laskettu Poisson-regressiomallilla perustuen rokottamattomien kuolleisuuteen ja huomioiden rokotettujen iän, taustasairaudet, sukupuolen ja ajankohdan. Odotettujen kuolemien luottamusväli perustuu Poisson-jakaumaan. Tietolähteet: Rokotusrekisteri, Väestötietojärjestelmä, Hoitoilmoitusrekisteri, Lääkekorvaus- ja etuusrekisteri. Tiedot haettu 29.9.2022.

Liitetaulukko 2. Havaitut ja odotetut kuolemat 63 päivän sisällä koronarokotuksesta Suomessa 19.9.2022 asti ikäryhmittäin ja annoksittain.

Ikäryhmä	Annos	Havaitut kuolemat	Odotetut kuolemat* (95 % LV)	Rokotuksia	Havaittu osuus	Odotettu osuus (95 % LV)
16–39	1	102	175 (149–201)	1390269	0,01 %	0,01 % (0,01–0,01)
16–39	2	91	181 (155–208)	1317289	0,01 %	0,01 % (0,01–0,02)
16–39	3	42	85 (68–104)	632943	0,01 %	0,01 % (0,01–0,02)
16–39	4	1	2 (0–4)	11299	0,01 %	0,01 % (0,00–0,04)
40–49	1	99	203 (175–231)	603781	0,02 %	0,03 % (0,03–0,04)
40–49	2	104	221 (192–250)	589130	0,02 %	0,04 % (0,03–0,04)
40–49	3	76	156 (132–181)	427261	0,02 %	0,04 % (0,03–0,04)
40–49	4	8	5 (1–10)	15477	0,05 %	0,03 % (0,01–0,06)
50–59	1	307	600 (552–648)	660867	0,05 %	0,09 % (0,08–0,10)
50–59	2	266	663 (613–714)	648747	0,04 %	0,10 % (0,09–0,11)
50–59	3	210	501 (457–545)	535214	0,04 %	0,09 % (0,09–0,10)
50–59	4	43	40 (28–52)	39878	0,11 %	0,10 % (0,07–0,13)
60–69	1	728	1 648 (1 569–1 728)	671805	0,11 %	0,25 % (0,23–0,26)
60–69	2	812	2 016 (1 928–2 104)	664560	0,12 %	0,30 % (0,29–0,32)
60–69	3	661	1 405 (1 332–1 479)	606455	0,11 %	0,23 % (0,22–0,24)
60–69	4	199	316 (281–351)	248025	0,08 %	0,13 % (0,11–0,14)
70–79	1	1 635	3 507 (3 392–3 624)	568947	0,29 %	0,62 % (0,60–0,64)
70–79	2	1 590	3 895 (3 773–4 018)	567302	0,28 %	0,69 % (0,67–0,71)
70–79	3	1 618	3 060 (2 952–3 169)	542157	0,30 %	0,56 % (0,54–0,58)
70–79	4	709	1 291 (1 221–1 362)	356020	0,20 %	0,36 % (0,34–0,38)
80+	1	3 982	7 446 (7 278–7 616)	303179	1,31 %	2,46 % (2,40–2,51)
80+	2	3 668	8 390 (8 211–8 570)	304744	1,20 %	2,75 % (2,69–2,81)
80+	3	4 023	6 717 (6 557–6 879)	297519	1,35 %	2,26 % (2,20–2,31)
80+	4	2 433	3 425 (3 311–3 540)	236456	1,03 %	1,45 % (1,40–1,50)

*Odotetut kuolemat on laskettu Poisson regressiomallilla perustuen rokottamattomien kuolleisuuteen ja huomioiden rokotettujen iän, taustasairaudet, sukupuolen ja ajankohdan. Odotettujen kuolemien luottamusväli perustuu Poisson-jakaumaan. Neljänsien annosten jälkeiseen kuolemien osuuteen vaikuttaa se, että suurta osaa neljännen annoksen saaneista ei ole ehditty vielä seurata 63 päivää. Tietolähteet: Rokotusrekisteri, Väestötietojärjestelmä, Hoitoilmoitusrekisteri, Lääkekorvaus- ja etuusrekisteri. Tiedot haettu 29.9.2022.