

Pitkäkestoinen COVID-19

ASiantuntijaryhmän

Konsensuslausuma



VALTIONEUVOSTO
STATSRÅDET

Pitkäkestoinen COVID-19 (Long Covid)

Risto O. Roine

Kansallisen asiantuntijaryhmän puheenjohtaja



Turun yliopisto
University of Turku

Kansallinen long covid asiantuntijaryhmä

Risto O. Roine, neurologian professori (pj)

Tiina Heliö, osastonylilääkäri, kardiologian dosentti (HUS, HY)

Aki Hietaharju, ylilääkäri, neurologian dosentti (PSHP, TUNI)

Pirta Hotulainen, solubiologian dosentti (Minerva)

Johanna Hästbacka, osastonylilääkäri, tehohoidon dosentti (HUS, HY)

Ilkka Julkunen, ylilääkäri, virologian professori (VSSH, TY)

Riitta Lassila, ylilääkäri, hyytymissairauksien professori (HUS, HY)

Helena Liira, ylilääkäri, dosentti (HUS, HY)

Jarmo Oksi, ylilääkäri, sisätautiopin dosentti ja infektiotautiopin professori (VSSH, TY)

Seppo Parkkila, anatomian professori, dekaani (TUNI)

Markku Partinen, professori (Terveystalo, HY)

Markus Perola, tutkimusprofessori (THL)

Jere Reijula, osastonylilääkäri, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, LT (HUS, HY)

Mika Rämetsä, lastentautiopin (OY) ja kokeellisen immunologian professori (Rokotetutkimuskeskus, TUNI)

Terhi Tapiainen, lasten infektioerikoislääkäri, lastentautiopin professori (OYS, OY)

Risto Vataja, LL (väit.), ylilääkäri, linjajohtaja (HUS)

Konsensusprosessi ja systemaattinen jatkuva tiedonhaku

- THL:n informaation avulla toteutettu jatkuva systemaattinen tiedonhaku on tuottanut yhteensä lähes 10.000 osumaa pitkäkestoisesta COVID-19:sta, sisältyi yli 4.000 vertaisarvioitua tutkimusta
- Asiantuntijaryhmä jaettiin 12 teemaan ja erilliseen työryhmään, joiden tuottamat kirjallisuuskatsaukset on johtopäätöksineen käsitelty ja hyväksytty asiantuntijaryhmän yhteisissä kokouksissa ja toimivat tieteellisenä tausta-aineistona
- Teemakohtaiset kirjallisuuskatsaukset toimivat kirjallisuusviitteineen konsensuslausuman tausta-aineistona

Konsensuslausuman tiivistelmä

- Maailman terveysjärjestö WHO:n arvion ja eri maista laadittujen julkaistujen esiintyvyyksilukujen mukaan **yli 100 miljoonaa ihmistä on sairastunut pitkäkestoiseen COVID-19:ään**, joka uhkaa kansanterveyttä maailmanlaajuisesti aiheuttaen merkittäviä kustannuksia ja kärsimystä
- Iso-Britannian terveysviranomaisten ylläpitämän kansallisen rekisterin mukaan **noin 2 % koko väestöstä** kärsii pitkäkestoisen COVID-19:n oireista oireilmoitukseen perustuen, lähes **joka toisella oireet ovat kestäneet yli vuoden**, ja suurimmalla osalla potilaista oireet haittaavat arjessa tai alentavat toimintakykyä
- Sairauden epidemiologiasta on julkaistu **satoja tutkimuksia ja miljooniin potilaisiin perustuvia meta-analyyssejä**. Useita kotimaisiakin tutkimuksia on käynnissä.

WHO on 6.10.2021 määritellyt pitkäkestoisen COVID-19:n seuraavasti:

- Pitkäkestoinen COVID-19 (long covid) ilmenee yleensä **3 kk kuluessa** COVID-19 infektiosta henkilöillä, jotka ovat sairastaneet **todennäköisen tai varmistetun** SARS-CoV-2 infektion.
- Pitkäkestoisen COVID-19 oireet **kestävät vähintään 2 kk**, eikä niitä voi selittää vaihtoehtoisella diagnoosilla.
- Yleisiin oireisiin kuuluvat erityisesti uupumus, hengenahdistus ja kognitiivisten toimintojen häiriöt sekä myös monia muita **jokapäiväistä toimintaa haittaavia oireita**.
- Oireet voivat jatkua akuutista COVID-19 taudista alkaen tai ilmetä viiveellä.
- Oireet voivat myös **aaltoilla tai uusiutua** ajan kuluessa. Lasten pitkäkestoinen COVID voi edellyttää erilaista määritelmää.

USA:n terveysviranomaisen (Center of Disease Control, CDC) mukaan oireet kestävät vähintään neljä viikkoa, ja **neljä keskeistä oiretta ovat hengitysvaikeus, uupumus, alentunut fyysisen tai kognitiivisen rasituksen sieto ja keskittymisvaikeus eli aivosumu.**

- Määritelmästä riippuen pitkäkestoinen COVID-19 ilmenee **noin joka toisella aikuisella SARS-CoV-2** infektion jälkeen ja **noin yhdellä viidestäkymmenestä lapsesta**.
- Esiintyvyys on suurempi sairaalahoitoa vaatineen taudin jälkeen, mutta sairaus voi ilmetä myös vähäoireisen tai oireettoman infektion jälkeen.
- Taudin mekanismeina on kuvattu toistaiseksi, että SARS-COV-2 virus infektoi useita elimiä, ja seurauksena on **pitkittyneen tulehduksen, kudosaaurion ja immuunipuolustuksen häiriö, johon voi liittyä sekä hyytymisen että hermoston säätelyn häiriö**.
- Sairauteen liittyvä huomattava **psykososiaalinen kuormittuneisuus** voi myös vaikuttaa oireiluun. Sairauden pitkäaikaisia vaikutuksia ei tunneta.
- Käytössä olevat **mRNA-rokotteet vähentävät SARS-CoV-2 infektiioon sairastuvilla pitkäkestoisen COVID-19:n riskiä** ja vaikuttavat usein edullisesti sen oireisiin.

- Pitkäkestoisen COVID-19:n **hoito on toistaiseksi oireenmukaista ja empiiristä.** Monitekijäisen sairauden lähestymistavaksi suositellaan **moniammatillista hoitoa ja kuntoutusta.**
- Osana perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon integraatiota hyvinvointialueilla pitäisi olla nykyisiä terveyskeskuksia paremmat mahdollisuudet muodostaa moniammatillisia tiimejä, joissa on laajaa osaamista.

Konsensuslausuman sisältö

- Tiivistelmä
- Pitkäkestoisen COVID-19:n määritelmä
- Epidemiologia ja tunnusluvut
- Sosioekonomiset vaikutukset
- Tautimekanismit
- Kliininen kuva: yleistä, dysautonomia, iho, hengitystiet, kardiologia, hyytyminen, tehohoito, neurocovid, kognitiiviset häiriöt, psykososiaalinen kuormittuminen
- Pitkäkestoinen COVID-19 lapsilla ja nuorilla
- Diagnostiikka, immuniteetti ja pitkäkestoinen COVID-19
- Pitkäkestoinen COVID-19 ja rokotteet
- Hoito ja kuntoutus

Epidemiologia ja tunnusluvut

- WHO:n arvion ja eri maista saatujen esiintyvyyksien mukaan maailmassa lasketaan olevan yli 100 miljoonaa sairastunutta ja luku kasvaa nopeasti.
- **USA**:ssa yli miljoona tartuntaa ja jopa satoja tuhansia uusia potilaita päivässä (Dr Anthony Fauci / NIH: 10-30% sairastuneista saa pitkäkestoisen COVID-19:n)
- **Iso-Britannian** terveysviranomaisten ylläpitämän kansallisen rekisterin 6.1.2022 päivityksen mukaan 2 % koko väestöstä kärsii pitkäkestoisen COVID-19:n oireista oireilmoitukseen perustuen, ja potilaita on 1.3 miljoonaa. Lähes joka toisella oireet ovat kestäneet yli vuoden, ja suurimmalla osalla potilaista oireet haittaavat arjessa tai alentavat toimintakykyä.
- Kymmeniä laadukkaita tutkimuksia ja miljoonia potilaita sisältävien meta-analyysien perusteella pitkäkestoisten oireiden esiintyvyys asettuu 40-60% välille.

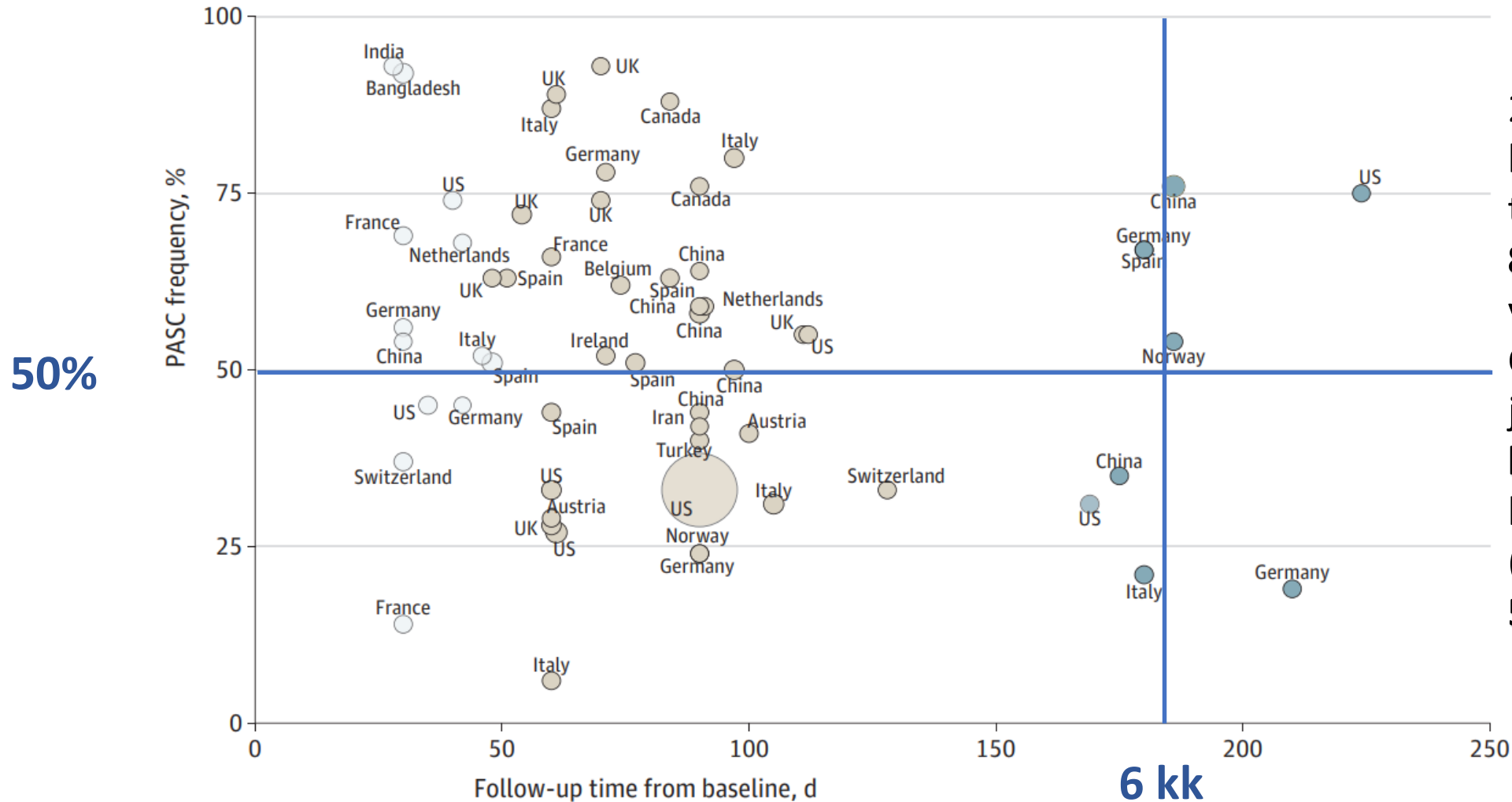
Epidemiologia ja tunnusluvut

- Tuoreimmat meta-analyysit perustuvat seurantatutkimuksiin, joten ne sisältävät vähemmän virhelähteitä kuin poikkileikkauskohortit. **Etenevien seurantatutkimusten mukaan joka toiselle COVID-19 infektion sairastaneelle potilaalle jää pitkäkestoisia oireita.**
- **Esiintyvyyksluvut vaihtelevat** yksittäisten tutkimusten välillä suuresti, riippuen COVID-19 infektion vaikeusasteesta, sairaalahoidon, hengityskonehoidon ja tehohoidon tarpeesta, ikäryhmästä, oireiden kestosta ja lukumäärästä sekä niihin liittyvästä haitasta.
- Esimerkiksi vaikeita pitkäkestoisia oireita esiintyy lapsilla alle 1 %:lla ja toisaalta **sairaalassa hoidettujen potilaiden oireet kestävät yli 6 kk jopa 90 %:lla**, myös Suomessa.
- Osa suomalaisistakin potilaista on sairastanut jo lähes 2 vuotta, eikä pitkäaikaisennusteesta ole vielä tietoa.

Long covid maailmanlaajuisena haasteena

Figure 1. Studies Included Studying Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC)

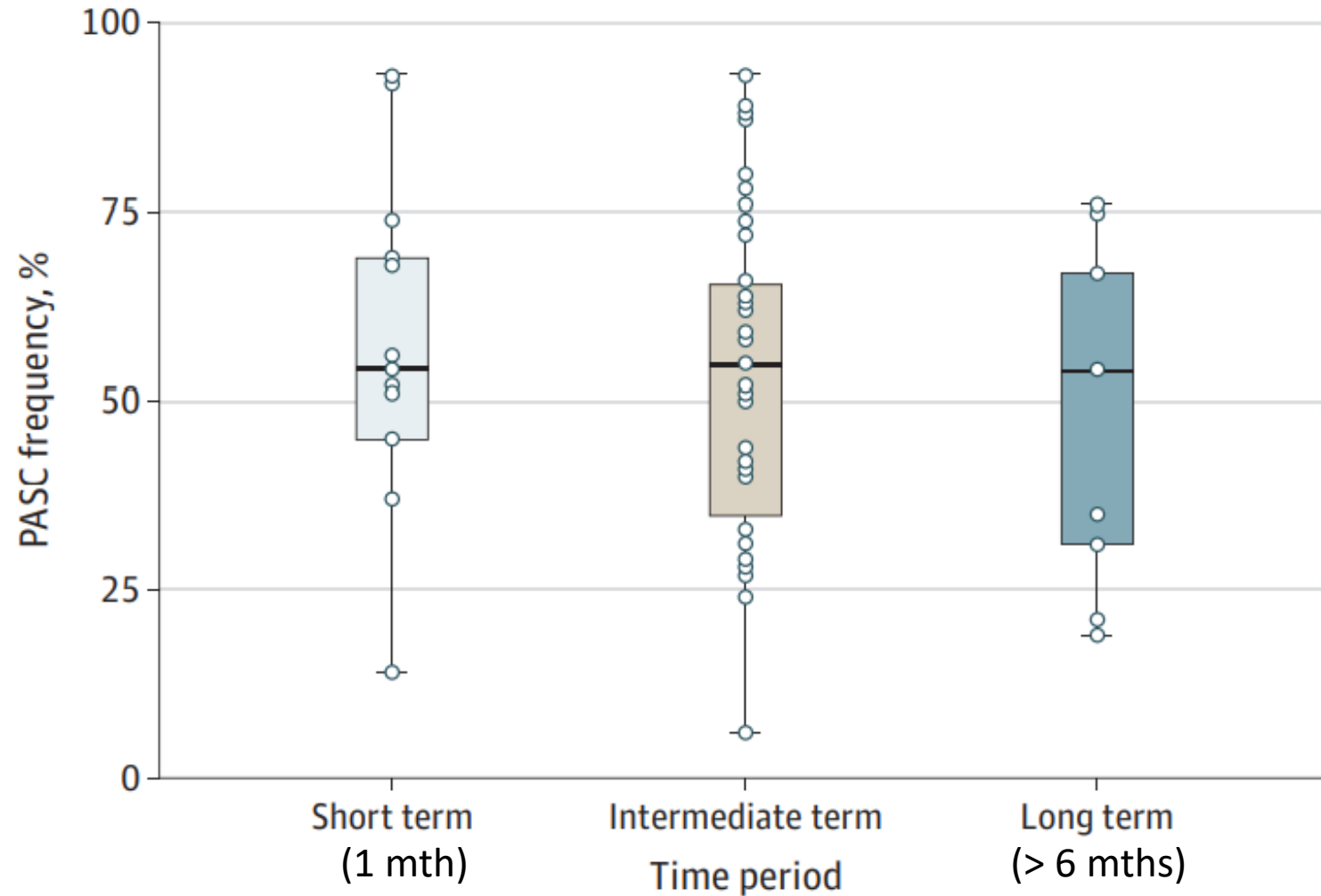
A PASC frequency by follow-up length



2.100 tutkimuksesta kriteerit täytti 57 tutkimusta, joista **84% prospektiivisia**, yhteensä **250.351** COVID-19 potilasta, joista **79% sairaalassa hoidettuja**, keski-ikä (SD) 54.4 (8.9) v, 140 196 **56% miehiä**.

Long covid maailmanlaajuisena haasteena

B PASC frequency by time

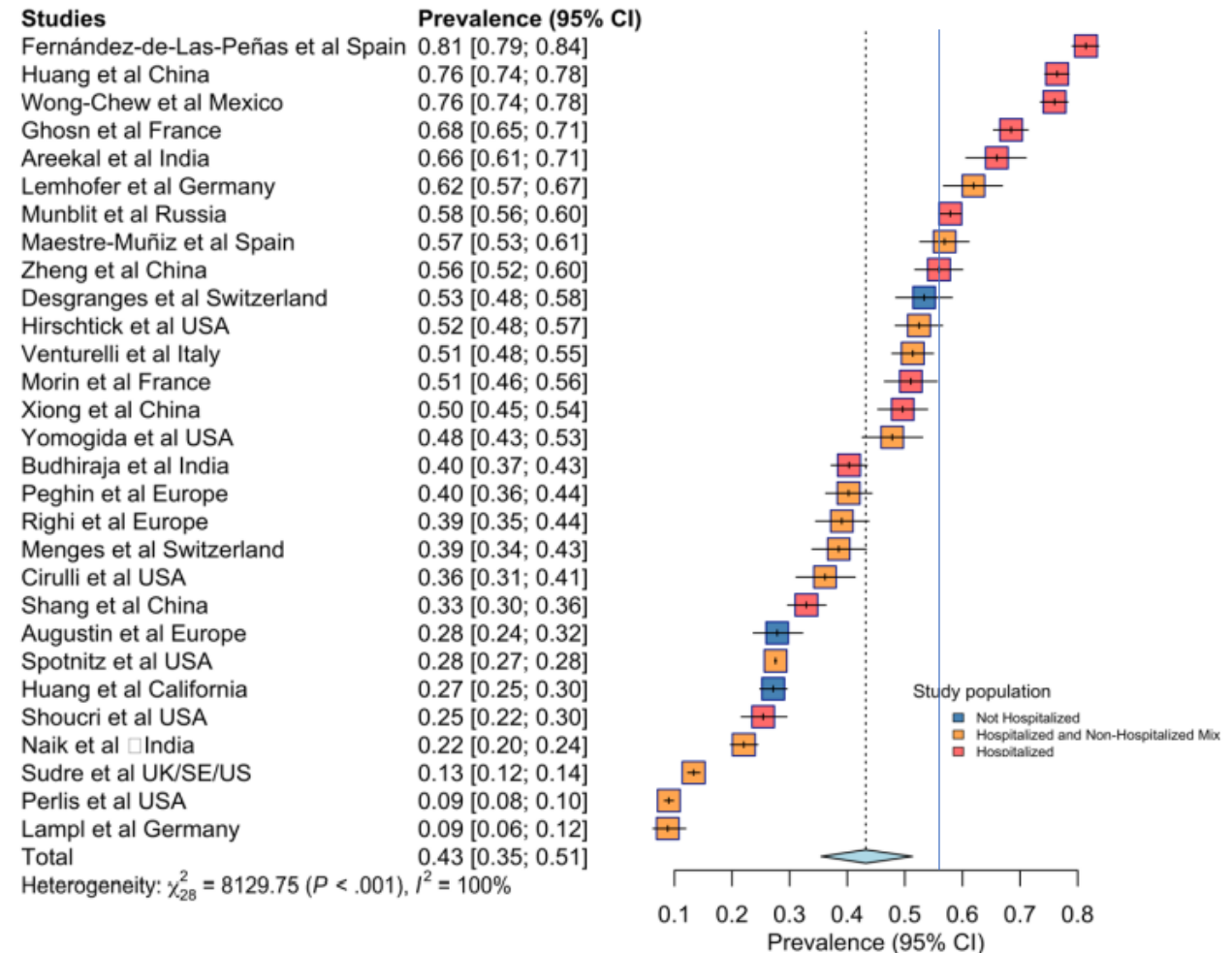


2.100 tutkimuksesta kriteerit täytti 57 tutkimusta, joista **84% prospektiivisia**, yhteensä **250.351** COVID-19 potilasta, joista **79% sairaalassa hoidettuja**, keski-ikä (SD) 54.4 (8.9) v, 140 196 **56% miehiä**.

Long covid maailmanlaajuisena haasteena

Chen C ym. Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. MedXriv preprint

- Maailmanlaajuinen prevalenssi, 29 tutkimusta, **886.388 potilasta**
- 43% (95% CI: 35-63, range 9-81%)
- 57% (95% CI: 45-68) sairaalahoidetut



Sosioekonomiset vaikutukset

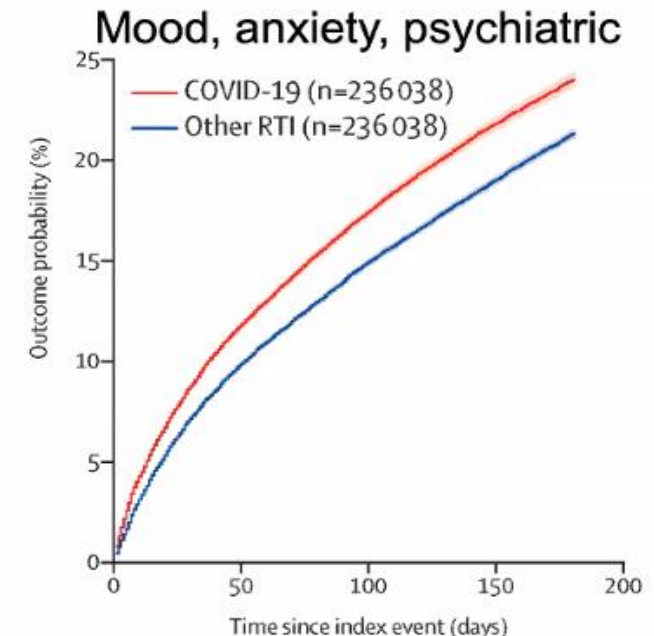
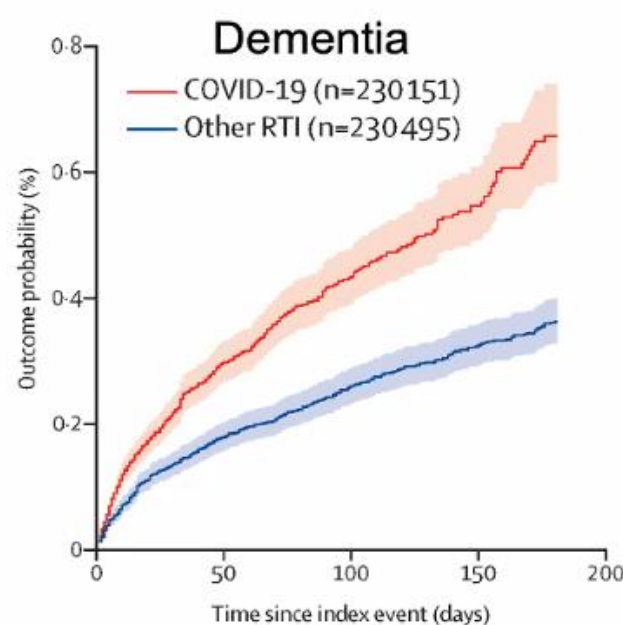
- Pitkäkestoisen COVID-19:n vaikutus terveystalouteen riippuu oireiden aiheuttamista haitoista, niiden kestosta ja potilasmäärästä.
- Akuutti COVID-19 muodostaa vain osan tautitaakasta, ja yli puolet laatuvaikutteisten elinvuosien menetyksestä aiheutuu pitkäaikaisoireista.
- Suomalaisväestöön sovellettavan mallinnuksen mukaan vuoden 2021 loppuun mennessä sairastuneiden pitkäkestoisen COVID-19 aiheuttaisi yli 15.000 menetettyä laatuvaikutettua elinvuotta (QALY) tulevina vuosina ja vuosikymmeninä.
- Lapsilla pitkäkestoiset oireet huomattavasti harvinaisempia ja ilmeisesti nopeammin paranevia.

Tautimekanismeista

- SARS-CoV-2 virus infektoi laajalti eri kudoksia johtaen suoraan kudostuhoon, virusinfektion ja voimakkaan immuunipuolustusvasteen ansiosta. **Virus infektoi sekä hermosoluja että hermoston tukikudosta**, joista viimeksi mainittu todennäköisesti selittää pääosan aivoperäisistä oireista. Viruksen on osoitettu pääsevän nenän kautta aivoihin hajukäämmeistä, joiden tulehduksellisia muutoksia nähdään myös aivojen magneettitutkimuksessa.
- Virus hakeutuu verisuonten seinämiin, joita immuunivaste vaurioittaa aiheuttaen verihyytymiä ja sekä kudosten hapenpuutetta. **Hyytymisaktivaatio ja pienten suonten tukokset** on osoitettu useassa elinjärjestelmässä, myös keuhkoissa ja sydämessä.
- Vakavassa koronavirusinfektiossa aktivoituu voimakas **sytokiinivälitteinen tulehdusvaste**, joka osalla long covid potilaista jatkuu akuuttivaiheen jälkeen.

Tautimekanismeista

- Harvinaisia **autovasta-aineita** eli vasta-aineita elimistön omia, erityisesti hermoston rakenteita kohtaan todetaan valtaosalla long covid potilaista.
- Eri mekanismien esiintymisestä ja vaikutuksista yksittäisillä potilailla ei ole tarvittavaa tietoa, eikä täsmädiagnostiikkaa vielä ole.
- Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja muiden **neurologisten sairauksien esiintyvyys kasvaa** COVID-19 infekktion jälkeen, mahdollinen yhteys long covidiin ei ole tiedossa.

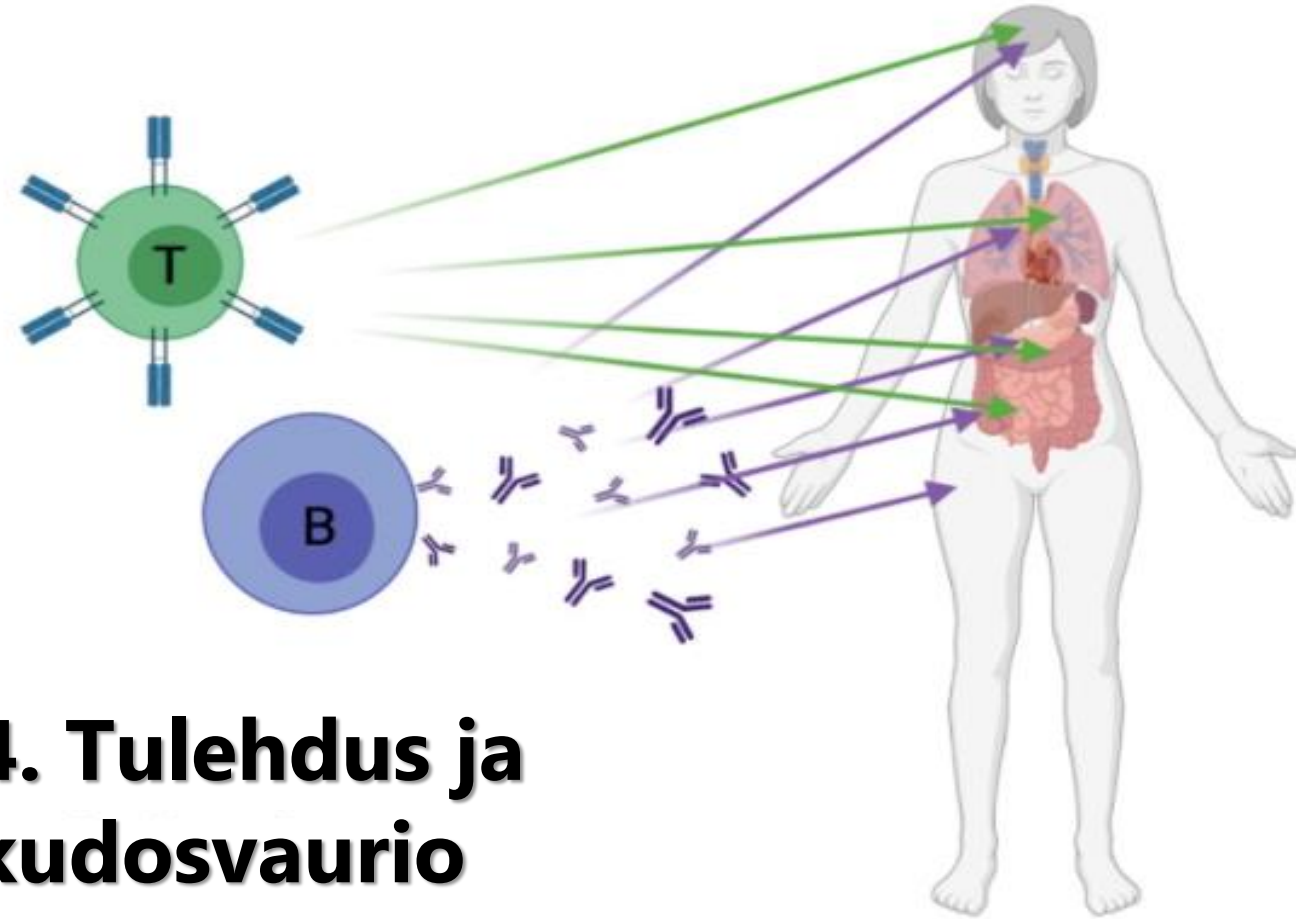


Long covidin tautimekanismeista

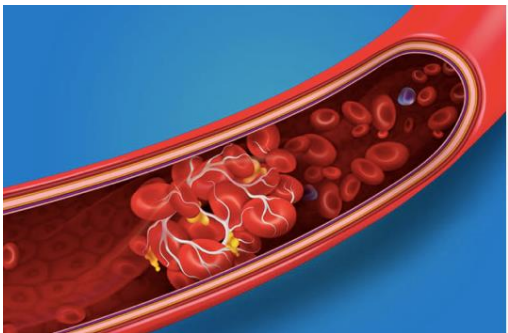
1. Virus säilyy elimistössä



3. Autovasta-aineet



2. Hyytyminen ja veritulpat



4. Tulehdus ja kudonvaurio

Kliininen kuva

- Oirekirjoon kuuluu sekä subjektiivisia että objektiivisia oireita:
 - Uupumus
 - Heikkous
 - Haju- ja makuaistin häiriö
 - Hengenahdistus
 - Rintakipu
 - Nopealyöntisyys
 - Huonovointisuus rasituksen jälkeen
 - Kognitiiviset häiriöt
 - Ahdistuneisuus tai masennus
- Oireet voivat jatkua infektion alusta tai ilmetä viiveellä
- Oireet usein pahenevat rasituksen seurauksena ja vaihtelevat jaksottaisesti

Kliininen kuva

- Suurimmat vuonna 2021 julkaistut meta-analyysit perustuvat yhteensä kymmeneen tutkimukseen ja yli miljoonaan potilaaseen:
 - **Vähintään joka toisella potilaalla esiintyy uupumusta ja heikentynyttä rasituksensietoa**
 - Seuraavaksi tavallisimpia **unihäiriöt, kipu, päänsärky, hengenahdistus, keskittymisvaikeudet ja muut kognitiiviset häiriöt, haju- tai makuaistin häiriö sekä ahdistuneisuus tai depressio.**
 - **Pitkäkestoisia, objektiivisesti mitattavia kognitiivisia häiriöitä esiintyy yli 20 %:lla**
 - **Kivut ja unihäiriöt** ovat pitkäkestoisimpia oireita.
 - Pitkäkestoisista oireista kärsivien osuus on ollut suurempi kuin influenssan ja muiden hengitystieinfektioiden jälkeen.
- **Pandemiaan liittyvät psykososiaaliset tekijät** voivat selittää unihäiriöiden ja uupumuksen lisääntymistä koko väestössä.

Kognitiiviset häiriöt

- **Kognitiivisten toimintojen häiriöt ja uupumus heikentävät eniten työ- ja toimintakykyä.** Uupumuksella tarkoitetaan väsyvyyttä, toiminnan aloituksen vaikeutta tai alentunutta rasituksensietoa.
- Pitkäkestoisen COVID-19:n neuropsykologiset tutkimuslöydökset, aivojen magneettitutkimus- ja PET-löydökset viittaavat etenkin **otsa- ja päälöyhökojen toiminnanhäiriöön**. Tyypillisiä ilmentymiä ovat toiminnanohjauksen, tarkkaavuuden, sanasujuvuuden, mieleen painamisen, muistista haun ja prosessointinopeuden häiriöt.
- **Kognitiiviset oireet ovat tavallisimpia alkuvaiheessa, mutta niitä esiintyy yli 20%:lla vielä yli puolen vuoden kuluttua.**
- Taustalla vaikuttaa olevan aivojen tukikudoksen tulehdus ja immunoaktivaatio.

Long covidin hoito

- Moniammatillista
- Onnistuu selvissä tapauksissa perus- tai työterveydenhuollossa
- Erotusdiagnostiikkaa voidaan tarvita erikoissairaanhoidossa
- Lääkehoito toistaiseksi oireenmukaista, kliinisiä hoitotutkimuksia on käynnissä
- Omatoimiset harjoitusohjelmat, asteittainen rasituksen lisääminen
- Psykososiaalinen tuki
- Rokote vähentää sairastumisriskiä ja voi tilapäisesti parantaa vointia

Mitä long covidista tiedetään?

- Yli 4.000 vertaisarvioitua tutkimusta
- Esiintyvyys lapsilla vähintään 1-2%, nuorilla lievän covidin sairastaneilla jopa 70%, mutta sairaalapotilailla korkein esiintyvyys jopa 90%
- Monella ei ole virologista varmistusta
- Lievät ja korjautuvat oireet tavallisia, syklisesti pahenevat tai pysyvät oireet mahdollisia
- Vahva näyttö autovasta-aineista, aivojen tukikudoksen tulehduksesta, immuno- ja hyytymisaktivaatiosta ja suonitukoksista, säätelyhermoston häiriöstä ja kognitiivisista häiriöistä
- Useiden neurologisten sairauksien riski on covidin jälkeen lisääntynyt
- Kuvantamistutkimuksissa muutoksia (aivot, sydän, keuhkot, aortta)
- Muiden sairauksien esiintyvyys kasvaa: astma, uniapnea, neurologiset sairaudet

Mistä tarvitaan lisätietoa?

- Diagnoosin varmistaminen, ensisijaisesti verikokein ja toimintakykymittauksin
- Pitkäaikaisennuste epäselvä, seuranta-aika enimmillään vajaat 2 vuotta
- Riskitekijät ja genomi
- Yhteys muihin sairauksiin, aivosairauksiin ja mielenterveyden häiriöihin
- Vaikutukset aivojen rakenteeseen, toimintaan ja kognitioon
- Lasten long covid
- Omikron ja long covid
- Lisätietoa rokotteiden vaikutuksista
- Kliinisiä hoito- ja kuntoutustutkimusta
- Kotimaisia tutkimuksia käynnissä

Mitä jatkossa tarvitaan?

- Kansallista rekisteriä ja tutkimusta
- Oikeita ICD-10 dg koodeja: U09.9
- Hoidon organisaation ja hoitoketjujen määrittelyä
- Diagnostiikkaa, hoitoa ja kuntoutusta
- Koulutusta terveydenhuollon henkilöstölle
- Yhtenäiset korvauskriteerit (Kela, vakuutusyhtiöt)
- Potilaiden syrjinnästä tasa-arvoiseen kohteluun
- Tartuntojen ehkäiseminen on tehokasta long covidin estoa
- Rokotekattavuuden lisäämistä, rokote vähentää sairastumisriskiä, ja sairastuneilla riski puolittuu