# Pitkäkestoinen COVID-19 –
# STM:n nimittämän asiantuntijaryhmän konsensuslausuma 31.12.2021

VN/20672/2021

LUONNOS 7.1.2022

**Sisällysluettelo**


| | |
|---|---|
| Tiivistelmä | 3 |
| Asiantuntijaryhmän asettaminen | 4 |
| Pitkäkestoisen COVID-19:n määritelmä | 4 |
| Pitkäkestoinen COVID-19: epidemiologia ja tunnusluvut | 5 |
| Pitkäkestoisen COVID-19:n sosioekonomiset vaikutukset | 6 |
| Pitkäkestoisen COVID-19:n tautimekanismeista | 7 |
| Pitkäkestoinen COVID-19: kliininen kuva | 7 |
| Pitkäkestoinen COVID-19 lapsilla ja nuorilla | 12 |
| COVID-19 diagnostiikka, immuniteetti ja pitkäkestoinen COVID-19 | 13 |
| Pitkäkestoinen COVID-19 ja COVID-19 rokotteet | 14 |
| Pitkäkestoinen COVID-19: hoito ja kuntoutus | 15 |
| Tiedonhaku ja konsensuslausuman prosessi | 16 |
| Asiantuntijaryhmän kokoonpano | 17 |

**Tiivistelmä**

Maailman terveysjärjestö WHO:n arvion ja eri maista laadittujen julkaistujen esiintyvyyslukujen mukaan yli 100 miljoonaa ihmistä on syksyyn 2021 mennessä 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 omailmoitukseen 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-analyysejä. 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, kudosvaurion 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 infektioon 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 lienee nykyisiä terveyskeskuksia paremmat mahdollisuudet muodostaa moniammatillisia tiimejä, joissa on laajaa osaamista.

**Asiantuntijaryhmän asettaminen**

Sosiaali- ja terveysministeriö on 25.8.21 asettanut asiantuntijaryhmän, jonka tehtävänä on seurata ja analysoida kansallisesti ja kansainvälisesti pitkäkestoista COVID-19 eli long covid oireyhtymää koskevaa tietoa ja kokemusta sekä antaa tarvittaessa lausuntoja ja toimenpide-ehdotuksia päätöksenteon tueksi. Kertyvä tutkimustieto edellyttää kansallista yhteensovittamista ja asiantuntijoiden yhteistä analyysiä, jotta asiaan pystytään reagoimaan ja tekemään toimenpiteitä oikeaan tietoon perustuen ja oikeasuhtaisesti. Pitkäkestoista COVID-19:ää koskevia vertaisarvioituja tutkimuksia on tuhansia, systemaattinen tiedonhaku aiheesta on tuottanut asiantuntijaryhmän käyttöön yli 10.000 osumaa. Asiantuntijaryhmä on perehtynyt julkaistuun kirjallisuuteen ja laatinut sen perusteella katsauksia sekä ensimmäisen kotimaisen konsensusnäkemyksen, jota päivitetään vuoden 2022 aikana.

**Pitkäkestoisen COVID-19:n määritelmä**

Maailman terveysjärjestö WHO on 6.10.2021 määritellyt pitkäkestoisen covidin seuraavasti:

”Pitkäkestoinen COVID-19 (long covid) ilmenee yleensä 3kk 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 kuuluu erityisesti uupumus, hengenahdistus ja kognitiivinen häiriö sekä myös monia muita jokapäiväistä toimintaa haittaavia oireita. Oireet voivat alkaa vasta akuutin COVID-19 taudin jälkeen tai jatkua siitä lähtien. Oireet voivat myös aaltoilla tai uusiutua ajan kuluessa. Lasten pitkäkestoinen covid voi edellyttää erilaista määritelmää.”

WHO:n määritelmän mukaan kriteereihin kuuluu oireiden ilmaantuminen alle 3 kk kuluessa akuutin COVID-19 infektion alusta ja oireiden kesto vähintään 2 kk, ja ne ovat vailla muuta selitystä. Määritelmä luotiin konsensuskäyttöön yleisesti hyväksytyllä Delphi menetelmällä ja edustaa maailmanlaajuista konsensusmielipidettä, ei tutkimustulosta. Oirekuvan tulee rajoittaa jokapäiväistä elämää ja toimintakykyä. Taudin monimuotoinen kirjo ja viikkojen kesto on yksittäisen oireen sijaan diagnoosin kannalta merkittävintä. USA:ssa CDC määrittelee oireiden minimikestoksi akuutin infektion alusta 4 viikkoa. CDC:n mukaan neljä keskeistä oiretta ovat hengitysvaikeus, uupumus (fatigue), heikentynyt fyysisen tai kognitiivisen rasituksen sieto (PEM, post-exertional malaise) ja keskittymisvaikeus eli aivosumu.

COVID-19 infektion jälkeisistä pitkittyneistä oireista on käytetty useita muitakin termejä (mm. PACS=post-acute COVID-19 syndrome; PASC=post-acute sequelae of COVID-19; PCC=post COVID-19 condition; Long COVID, long haul COVID-19”). Asiantuntijaryhmä suosittelee ensisijaisesti käytettäväksi suomenkielistä ”pitkäkestoinen COVID-19” termiä.

Pitkittyneen COVID-19:n ICD-10 vuonna 2021 käyttöön otettu diagnoosikoodi on U09.9. Diagnoosinumerolla tulisi erotella potilaat, joilla on mikrobiologisesti varmistetun COVID-19 infektion jälkeinen pitkittynyt oireisto niistä, joilla mikrobiologista varmistusta sairastetusta COVID-19 taudista ei ole. WHO:n mukaan positiivinen COVID-19 PCR-testi tai vasta-aineiden nousu ei ole edellytys pitkäkestoinen COVID-19 diagnoosin asettamiselle. Oireiston luonteen perusteella suositellaan käytettäväksi asianmukaista oirediagnoosia ja ”syydiagnoosi” olisi lisädiagnoosi. Työryhmämme pitää käytännön syistä tärkeänä, että pitkäkestoinen COVID-19 voitaisiin tulevaisuudessa luokitella oireiden voimakkuuden perusteella yleisesti hyväksytyillä

kriteereillä esimerkiksi kolmeen vaikeusasteeseen 1) lievä, 2) keskivaikea (toimintakykyä osittain rajoittava) ja 3) voimakas (toimintakykyä voimakkaasti rajoittava).

**Pitkäkestoinen COVID-19: epidemiologia ja tunnusluvut**

Pitkäkestoisen COVID-19 oireiden esiintyvyydestä on julkaistu satoja tutkimuksia ja kymmeniä meta-analyysejä. WHO:n arvion, tuoreimpien tutkimustulosten ja maakohtaisten esiintyvyyslukujen mukaan arvioituna maailmassa olisi yli 100 miljoonaa ihmistä toistaiseksi sairastunut pitkäkestoiseen COVID-19 sairauteen, ja luku kasvaa nopeasti. Iso-Britannian terveysviranomaisten ylläpitämän kansallisen rekisterin mukaan noin 2 % koko väestöstä kärsii pitkäkestoisen COVID-19:n oireista omailmoitukseen perustuen, lähes joka toisella oireet ovat kestäneet yli vuoden, ja suurimmalla osalla potilaista oireet haittaavat arjessa tai alentavat toimintakykyä. Esiintyvyysluvut vaihtelevat yksittäisten tutkimusten välillä suuresti, riippuen COVID-19 infektion vaikeusasteesta, sairaalahoidon, hengityskonehoidon ja tehohoidon tarpeesta, ikäryhmästä, oireiden kestosta ja lukumäärästä sekä niihin liittyvästä haitasta. Ääripäitä edustavat esimerkiksi lasten vaikeat pitkäkestoiset oireet alle 1 %:lla ja toisaalta sairaalassa hoidettujen potilaiden yli 6 kk kestäneet oireet jopa 90 %:lla. Myös esimerkiksi naissukupuoli ja astma ovat riskitekijöitä oireiden pitkittymiselle kuten monet pitkäaikaissairaudet. Toisaalta nuoret ja perusterveetkin sairastuvat ilman osoitettavia riskitekijöitä. Hajuaistin äkillinen menetys vaikuttaa epidemiologisten tutkimusten perusteella varsin spesifiseltä oireelta, jota ei muissa sairauksissa ilmene akuuttina oireena, etenkään jos siihen liittyy hajuharhoja. Sen sijaan hajuaistin vähittäinen heikkeneminen on tavallista monissa pitkäaikaissairauksissa. Tutkimusten mukaan oireet useimmiten vähenevät ajan kuluessa, mutta osa suomalaisistakin potilaista on sairastanut jo lähes 2 vuotta, eikä pitkäaikaisennusteesta ole vielä tietoa.

Laajojen tutkimusten mukaan COVID-19 infektion jälkeen keskimäärin noin 80 %:lla potilaista esiintyy vähintään yksi pitkittynyt oire yli 3 kk akuutin taudin sairastamisen jälkeen ja noin 50 %:lla vähintään yksi oire vielä yli 6 kk kuluttua akuutin taudin sairastamisesta. Oireiden kirjo on suuri ja niihin kuuluu sekä subjektiivisia että objektiivisesti mitattavia oireita. Yleisin oire yli 3 kk:n kuluttua akuutista taudista on uupumus, heikkous tai huonovointisuus (tyypillisesti rasituksen jälkeinen post-exertional malaise, PEM), kun taas poikkeava hengitys tai rintakipu sekä ahdistuneisuus tai masennus ovat yleisimpiä oireita yli 6 kk:n kuluttua akuutin taudin sairastamisesta. WHO:n kriteerien mukaan oireiden tulee vaikuttaa jokapäiväiseen toimintaan oleellisesti, mutta oireisto voi olla aaltoileva. Vaikka pitkittyneet oireet ovat erittäin tavallisia, arvioidaan yleisesti, että 10-20 % COVID-19 infektion sairastaneista oireilee yli 3 kk siten, että ne vaikuttavat jokapäiväiseen toimintaan oleellisesti ja pitkittyneen COVID-19 kriteerit täyttyvät.

Useiden tutkimusten ja niiden meta-analyysien tuottama laajan tutkimusnäytön mukaan yli 6 kk kestäneiden oireiden esiintyvyys vaikuttaa puolittuvan. Kaikissa tutkimuksissa ja niiden meta-analyyseissä oireiden esiintyvyys ei ole ajan kuluessa vähentynyt. Tuoreessa etenevien seurantatutkimusten meta-analyysissä, jossa oli yhteensä yli 250.000 enimmäkseen sairaalassa hoidettua COVID-19 potilasta, pitkäkestoisen COVID-19:n oireita esiintyi yli 50 %:lla koko 6 kk seuranta-ajan. Oireita esiintyy yleisemmin sairaalassa hoidetuilla potilailla verrattuna taudin kotona sairastaneisiin. Taudin ja erityisesti hengitystieoireiden vakavuus alkuvaiheessa korreloivat siihen kuinka vaikeita ja pitkäkestoisia jälkioireita ilmenee. Eri oireiden yleisyys vaihtelee riippuen akuutin taudin vähäoireisuudesta tai jopa oireettomuudesta verrattuna vakaviin oireisiin. Toisaalta suurella osalla lievän taudin kotona sairastaneista nuorista on kuvattu pitkittyneitä oireita vähintään 6 kk ajan.

Kymmeniä laadukkaita tutkimuksia ja miljoonia potilaita sisältävien meta-analyysien perusteella pitkäkestoisten oireiden esiintyvyys asettuu 40-60% välille. Tutkimuksissa ei ole raportoitu niiden potilaiden osuutta, joilla on vain yksi oire, joten esiintyvyys on todennäköisesti pienempi, jos kohortit rajataan monioireisiin potilaisiin. Oireiden lukumäärää ei ole systemaattisesti raportoitu, toisinaan ilmoitetaan oireiden lukumäärän mediaani. Oireilusta huolimatta valtaosa palaa työ- tai muuten normaaliin elämään. Suuret prevalenssit useimmissa poikkileikkaustutkimuksissa heijastanevat valikoitumisharhaa, sillä oireiset vastaavat kyselyihin useammin kuin oireettomat.

Tuoreimmat meta-analyysit perustuvat seurantatutkimuksiin, joten ne sisältävät vähemmän virhelähteitä kuin poikkileikkauskohortit. Etenevien seurantatutkimustenkin mukaan joka toisella COVID-19 infektion sairastaneelle potilaalle jää pitkäkestoisia oireita.

Eri maiden terveysviranomaiset ja myös lukemattomat aiheesta julkaistut tutkimukset ovat toistaiseksi käyttäneet toisistaan poikkeavia määritelmiä, mikä heikentää tiedon yhteismitallisuutta ja arviointia. Esiintyvyyslukuihin tulee jatkossakin vaikuttamaan pitkäkestoisen COVID-19:n muuttuva määritelmä. Pitkäkestoisen COVID-19:n esiintyvyyttä koskevien tutkimusten rajoitteina ja mahdollisina tutkimusharhaa aiheuttavina tekijöinä voidaan pitää seuraavia:
1. Pitkäkestoisen COVID-19:n määritelmien vaihtelu.
2. Eteneviä seurantatutkimuksia on vähän, lukuun ottamatta uusimpia meta-analyysejä.
3. Tutkimuksia on tehty ja julkaistu keskellä pandemiaa, mutta nykytilanteessa tai seurannassa esiintyvyys voi muuttua.
4. Monet tutkimukset koskevat potilassarjoja, joissa ei ole verrokkiryhmää. PCR negatiivisten potilaiden käyttö verrokkiryhmänä on ongelmallista, koska potilas voi saada PCR-testistä väärän negatiivisen tuloksen, verrokkiryhmässä voi olla mukana potilaita, jotka sairastavat pitkäkestoista COVID-19:a, ja toisaalta pitkäkestoisessa COVID-19:ssa oirekuva ei välttämättä riipu SARS-CoV-2 infektion virologisesta varmistuksesta.
5. Useat poikkileikkaustutkimukset on toteutettu kyselytutkimuksina, joissa on kysytty eri asioita tai ne on suoritettu itseraportointina, jolloin oireisten voi odottaa vastaavan kyselyihin useammin kuin oireettomien.
6. Julkaisut eivät yleensä kata oireettoman COVID-19 infektion sairastaneita.
7. Tutkimusten kohderyhmä ja taustapopulaatio vaihtelevat: vain sairaalahoidetut, SARS-CoV-2-positiiviset tai koko väestö, joten esiintyvyydet eivät ole suoraan vertailukelpoisia.
8. Omikron-variantin aiheuttamasta pitkäkestoisesta sairastuvuudesta ei toistaiseksi ole tietoa.

**Pitkäkestoisen COVID-19:n sosioekonomiset vaikutukset**

Pitkäkestoisen COVID-19 vaikutus terveyskustannuksiin riippuu oireiden aiheuttamista haitoista, niiden kestosta ja potilasmääristä. Kroonistuvan sairauden mallinnukset ovat osoittaneet, että COVID-19 akuuttina tautina muodostaa vain osan SARS-Cov-2 viruksen ja pandemian aiheuttamasta tautitaakasta, ja yli puolet laatupainotteisten elinvuosien menetyksestä aiheutuisi pitkäaikaisoireista. Tuoreen suomalaisväestöön sovellettavan mallinnuksen mukaan vuoden 2021 loppuun mennessä pitkäkestoinen COVID-19 aiheuttaisi maassamme yli 15.000 menetettyä laatupainotettua elinvuotta (QALY) tulevina vuosina ja vuosikymmeninä. Lapsilla yksilötason kustannus voi olla suurempi, mutta pitkäkestoiset oireet huomattavasti harvinaisempia.

**Pitkäkestoisen COVID-19:n tautimekanismeista**

Tämänhetkinen käsityksemme pitkäkestoisen COVID-19 sairauden synnystä perustuu yli tuhanteen vertaisarvioituun tutkimukseen, osa on kongressiesityksiä tai vertaisarvioimatta, ja uusia tuloksia julkaistaan päivittäin. Taustalla on useita patofysiologisia mekanismeja, joiden esiintyminen voi riippua akuutin sairauden kulusta ja perintötekijöistä. Tähän mennessä on varmistunut, että verisuonivauriot ja veren hyytymishäiriöt ovat yleisiä SARS-CoV-2 infektion jälkeen, ja ne liittyvät pitkäkestoisiin oireisiin.

SARS-CoV-2 virus infektoi laajalti eri kudoksia johtaen suoraan kudostuhoon. Sekä suora virusinfektio että etenkin voimakas immuunipuolustusvaste voivat vaurioittaa kudoksia. Sekä viruksen hakeutuminen verisuonten seinämiin että immuunivaste vaurioittavat verisuonten seinämiä aiheuttaen verihyytymiä ja sekä kudosten hapenpuutetta. Keuhkojen, sydämen ja hermoston toimintaan liittyvä oireilu liittyy kyseisiin elinvaurioihin virusinfektion seurauksena. SARS-CoV-2 virus voi infektoida sekä hermosoluja että hermoston tukikudosta, joista viimeksi mainittu todennäköisesti selittää pääosan oireista. Usean neurologisen sairauden esiintyvyys kasvaa COVID-19 infektion jälkeen. On viitteellistä näyttöä siitä, että esimerkiksi Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin esiintyvyys kasvaa COVID-19 infektion jälkeen, mutta toistaiseksi mekanismeja ei tunneta. Harvinaisia autovasta-aineita eli vasta-aineita elimistön omia rakenteita kohtaan todetaan useilla pitkäkestoista COVID-19 sairastavilla potilailla, ja autovasta-aineita esiintyy huomattavasti enemmän kuin muiden virusinfektioiden jälkeen. On myös viitteitä siitä, että auto-vasta-aineiden tuotanto jatkuu akuutin vaiheen jälkeen selittäen pitkittyviä oireita.

Pitkäkestoisen COVID-19:n oireisiin kuuluu autonomisen hermoston säätelyhäiriö. Häiriötä välittävät autovasta-aineet, jolloin seuraa autonomisen hermoston keskusten tai ganglioiden tulehdustila, autonomisen hermon neuropatia tai sytokiinien vaikutus. Vakavassa koronavirusinfektiossa aktivoituu voimakas sytokiinivälitteinen tulehdusvaste. Solubiologisista mekanismeista erilaiset tulehdukset, eri solujen muuttunut toiminta sekä etenkin autoimmuunisairauteen viittaava autovasta-aineiden tuotanto ovat ilmeisesti pääosassa oireiden taustalla. Kudosten hidas palautuminen akuutin infektion jälkeen voi pitkittää oireita. Edellä mainitusta on kertynyt runsaasti näyttöä, mutta eri mekanismien vaikutuksista ja niiden yleisyydestä yksittäisillä potilailla ei ole tarvittavaa tietoa.

**Pitkäkestoinen COVID-19: kliininen kuva**

WHO:n konsensuksen mukaan pitkäkestoisen COVID-19:n yleisiä ilmentymiä ovat voimakas uupumus, hengenahdistus ja kognitiiviset oireet. Kognitiivisilla oireilla tarkoitetaan mm. muistitoimintojen, aivojen tiedonkäsittelyn ja oppimisen häiriöitä. Osa oireista on uusia ilmaantuen vasta potilaiden toivuttua sairauden akuutista vaiheesta, osa alkuperäisiä jatkuen muuttumattomina infektion alusta lähtien. Potilailla voi esiintyä oireiden jaksoittaista vaihtelua siten, että oireet voivat välillä väistyä kokonaan, mutta alkaa myöhemmin uudelleen, usein rasituksen seurauksena. Potilaille oireiden palaaminen paremman jakson jälkeen tuottaa usein suuria pettymyksiä. Pitkäkestoisen COVID-19:n oireiden kirjo on moninainen ja yksittäisten oireiden raportoidut ilmaantuvuusluvut vaihtelevat.

Suurimmat vuonna 2021 julkaistut meta-analyysit perustuvat yhteensä kymmeniin tutkimuksiin ja yli miljoonaan potilaaseen. Pitkäkestoisen COVID-19:n yleisimmät oireet, joita esiintyy vähintään joka toisella potilaalla ovat olleet uupumus ja heikentynyt rasituksensieto, seuraavaksi tavallisimpia unihäiriöt, kipu, päänsärky, hengenahdistus, keskittymisvaikeudet ja muut kognitiiviset häiriöt, haju- tai makuaistin häiriö sekä ahdistuneisuus tai depressio.

Pitkäkestoista COVID-19:ää sairastavien tavallisin yksittäinen oire on uupumus tai alentunut rasituksensieto, jota vähintään puolet näistä potilaista potee 3 kk kuluttua infektion alusta. Pitkäkestoisista oireista kärsivien osuus on ollut suurempi kuin influenssan ja muiden hengitystieinfektioiden jälkeen. Kognitiiviset oireet ovat yleensä tavallisempia ikääntyneillä sekä sairaalassa ja teho-osastolla hoidetuilla kuin kotihoidossa olleilla. Eri oireiden ajallinen kulku voi vaihdella huomattavasti, ja kivut ovat usein pitkäkestoisimpia oireita. Unihäiriöt ovat useassa tutkimuksessa COVID-19 infektion jälkeen merkittävästi lisääntyneet, vaikka niistä ei ole aina kattavasti kysytty, ja myös pandemiaan liittyvät psykososiaaliset tekijät voivat selittää unihäiriöiden ja uupumuksen lisääntymistä. Joidenkin tutkimusten mukaan lähes kolmannes koko väestöstä on kärsinyt huonolaatuisesta yöunesta ja väsymyksestä pandemian aikana.

**Dysautonomia** eli autonomisen hermoston toiminnan häiriöt ovat varsin tavallisia. Epätarkoituksenmukainen pulssitason nousu kevyessäkin rasituksessa ja pystyasennossa eli posturaalinen ortostaattinen takykardia (POTS) sekä liian alhainen verenpaine (ortostaattinen hypotensio) pystyasennossa ovat tyypillisiä dysautonomiassa, samoin ruoansulatuselimistön häiriöt (vatsakivut, ripuli, ummetus), lämmönsäätelyn häiriöt (kuumeilu, hikoiluhäiriöt, palelu) kiputilat ja allergiset oireet. Pitkäkestoista COVID-19:ta sairastavilla oireet ovat tyypillisesti jatkuvia, usein toistuvia tai pitkäkestoisia, ja niiden esiintyvyys eri tutkimuksissa on vaihdellut 20-70 % välillä. Jos pelkkä pulssitason nousu katsotaan dysautonomian oireeksi, dysautonomiaa esiintyy useimmilla potilailla.

COVID-19 infektioon liittyy usein myös **iho-oireita**, jotka useimmiten väistyvät mutta saattavat oireilla aaltomaisesti pitkäkestoisessa muodossa. Yleisempi kroonistuva iho-oire on ns. COVID-varpaat, joissa varpaisiin kehittyy punoittavia kylmänkyhmyjä muistuttavia muutoksia. Ilmiön epäillään liittyvän autovasta-aineiden esiintymiseen ja pienten suonten tukoksiin. Moniin sairauksiin ja COVID-19 infektioon liittyy hiustenlähtöä. Tämä on yleensä hyvänlaatuinen ja palautuva ilmiö, joka voi kestää kuukausiakin. Lisäksi potilailla on kuvattu pitkäkestoisia ihoinfektioita ja herpesryhmän virusten reaktivaatiota.

**Hengitysteihin** liittyvät pitkittyneet oireet, joihin liittyy häiriöitä keuhkojen toiminnassa ja keuhkojen poikkeavia kuvantamismuutoksia, ovat yleisiä sairastetun COVID-19 infektion jälkeen, ne liittyvät tyypillisesti vaikeampaan akuuttiin infektioon, ja niihin liittyy usein myös merkittävää pitkäaikaista haittaa.

Yleisimpiä hengityselinperäisiä oireita ovat suorituskyvyn lasku, hengityksen vaikeus, hengenahdistus, hapen loppumisen tunne, limaisuus, yskä ja rintakehän tai hengitykseen liittyvä kipu. Pitkittyneiden oireiden taustalla voi olla useampia syitä kuten akuutin taudin aiheuttamat vauriot keuhkoissa, aiemman kroonisen keuhkosairauden paheneminen, keuhkoverisuonten hyytymishäiriöt ja muut hengityksen säätelyyn liittyvien mekanismien häiriöt. Poikkeavan hengästyvyyden mekanismeiksi on esitetty myös lihas- ja hermostoperäisiä syitä ja dysautonomiaa.

Lievän taudin sairastaneilla objektiiviset löydökset ovat kliinisessä rasituskokeessa vähäiset ja hapenpuute veressä ja kudoksissa harvinaista, vaikka rasituksensieto olisi alentunut. Pitkittyneistä oireista hengenahdistus, hapen loppumisen tunne tai hengitykseen liittyvä kipu voivat mahdollisesti selittyä myös muilla kuin sydän- tai keuhkoperäisillä syyllä.

Sairaala- ja etenkin tehohoitoa vaatineilta potilailta löytyy useammin mitattavissa olevia poikkeavia löydöksiä keuhkojen rakenteeseen tai toimintaan liittyen. Vaikean taudin sairastaneilla voidaan todeta alentunutta keuhkojen kaasujenvaihtokykyä, alentunutta

hapenottokykyä, keuhkojen tilavuusalenemaa ja pitkäaikaisia kuvantamismuutoksia, kuten sidekudostumista erityisesti keuhkokuumeen jälkeen. Lievän taudin sairastaneilla on havaittu keuhkoputkien supistumistaipumusta ja muutoksia keuhkojen TT-kuvassa. Poikkeavia keuhkokuvalöydöksiä on jopa puolella sairaalassa hoidetuista COVID-19 potilaista 6 kk kohdalla ja edelleen noin kolmanneksella 12 kk kohdalla sairastumisesta. Keuhkokuvalöydökset ovat useimmiten korreloineet keuhkofunktiotutkimusten tulosten ja potilaan oireiden kanssa. Pitkäkestoista hypoksemiaa esiintyy, mutta poikkeavuudet keuhkofunktiotutkimuksissa näyttävät pääosin korjautuvan vuoden seurannassa. Pitkittyneille hengitystieoireille altistavat ikä, naissukupuoli, akuutin taudinkuvan vaikeusaste, hengityskonehoito ja hyytymisaktiivisuutta kuvaava löydös verikokeissa.

COVID-19 infektion **kardiologisista oireista** ensimmäinen on akuutissa vaiheessa sydänlihasvaurio, joka on todettavissa 20-30 %:lla sairaalassa hoidettavista potilaista. Sydänlihasvaurion merkkiaine troponiini on usein veressä koholla, ja näiden potilaiden ennuste on huonompi. Osalla potilaista troponiinitaso säilyy koholla pidempään. Sydänlihasvaurion mekanismeja COVID 19 potilailla ovat endoteelivaurio, pienten suonten tukokset, sytokiinivälitteinen tulehdusreaktio, vaikea hapenpuute, sepsis, keuhkoveritulppa ja sepelvaltimotukos tai sepelvaltimospasmi.

Meta-analyysien mukaan yli 2 viikkoa sairastumisen jälkeen jatkuvia tyypillisiä kardiovaskulaarisia oireita ovat rasituksen aiheuttama hengityksen kiihtyminen, hengenahdistus, rintakipu ja kohonnut leposyke sekä rytmihäiriötuntemukset, ja hieman harvinaisempana pystyasentoon liittyvä verenpaineen lasku tai pulssitason nousu. Sydämen kuvantamistutkimuksissa on osoitettu oikean kammion laajenemaa, vasemman kammion supistumistoiminnan häiriötä ja diastolista toiminnanhäiriötä, lisäksi magneettikuvauksessa voidaan nähdä turvotukseen, sidekudostumiseen tai tulehdukseen viittaavia löydöksiä. Kardiovaskulaarisia oireita ja löydöksiä esiintyy myös potilailla, jotka ovat sairastaneet COVID-19:n kotihoidossa, joskin ne ovat sairaalassa hoidetuilla tavallisempia. Pitkittyneen kardiovaskulaarisen oireiston mekanismeina voivat olla endoteelivaurio ja mikrotromboosi, krooninen hypoksia, keuhkovaltimopaineen nousu ja kammioiden kuormitus. Autonomisen hermoston toiminnanhäiriö voi johtaa sykkeen ja verenpaineen haitallisiin vaihteluihin (POTS) ilman että kyse on sydänsairaudesta.

Sydänlihastulehdus, sydänpussin tulehdus, keuhkoveritulpat ja kohonnut keuhkovaltimopaine sen sijaan ovat melko harvinaisia, huonoennusteiseen COVID-19-infektioon liittyviä löydöksiä. Puolen vuoden kuluessa COVID-19 infektion jälkeen potilailla on ilmennyt verrokkeja enemmän sydänlihasiskemiaa sekä tarvetta sepelvaltimoiden varjoainekuvauksille ja sepelvaltimotoimenpiteille.

Pitkäaikaisseurannan puuttuessa ei toistaiseksi tiedetä, voivatko sydämen magneettikuvantamisessa todetut muutoksen johtaa sydänlihasrappeumaan, sydämen vajaatoimintaan tai rytmihäiriöihin. COVID-19 infektion vaikutus myös sepelvaltimotaudin kehittymiseen tulee ottaa huomioon. Pandemia aiheuttaa kroonisten sairauksien hoitovajetta, ja todennäköisesti huonontaa eristyksissä eläneiden potilaiden kuntoa.

COVID-19 infektioon liittyy yleensä merkittävä **hyytymisjärjestelmän aktivaatio**, ja se kiihtyy erityisesti sairaalahoitoon johtavan vakavan taudinkuvan aikana. Hyytymishäiriö on vuorovaikutuksessa paikallisen tulehduksellisen verisuonivaurion kanssa, ja luonnolliset hyytymisen säätelymekanismit heikkenevät taudin edetessä. Hyytymisaktiivisuuden havaittiin jo pandemian alkuvaiheessa johtavan erityisesti sairaalapotilailla syvään laskimotromboosiin ja keuhkoembolioihin, mutta altistaen myös valtimotukoksiin ja elinvaurioihin. Osalla potilaista hyytymisaktiivisuus jatkuu toipilasvaihetta hidastaen ja

liittyen oirekuvan vaihteluun. Akuutissa vaikeassa COVID-19 infektiossa ja keuhkovauriossa (ARDS) veren fibrinogeeni ja fibriinin hajoamistuotteet D-dimeerin tasot ovat korkeita osoittaen veren hyytymisen kiihtymistä. Löydöstä nähdään myös ilman havaittavaa verisuonitukosta viitteenä ääreisverenkierron häiriöistä. Uusimman tutkimustiedon mukaan hyytymisen biomarkkerit ovat usein jääneet koholle myös pitkittyneessä COVID-19:ssa, vaikka akuutista infektiosta ei enää ole osoitusta. Osalla potilaista taustalla voi olla jatkuvaan hyytymisaktivaatioon liittyvä pienten suonten tukosmuodostus, jota on kuvattu myös laajalti ääreisverenkierrossa, mukaan lukien aivoissa. Verisuonitukoksen muodostumisen ja liukenemisen välillä vallitsee epätasapaino. Tilaan voi liittyä myös hyperlipidemia. Hyytymishäiriön jatkuminen puoltaa veren hyytymistä estävää kohdennettua lääkehoitoa, josta tutkimusnäyttöä kertyy parhaillaan.

**Tehohoitoon** liittyy yleisesti jälkioireita myös muilla kuin COVID-19-potilailla, erityisesti vaikeaan keuhkovaurioon liittyen, ja COVID-19:n itsenäistä osuutta jälkioireiden esiintyvyydessä on vaikeaa arvioida. Tehohoitoon johtaneen COVID-19:n jälkeen pitkittynyt oireilu voi olla monitekijäistä. Erityisesti uupumusoireet ja hengityselimistön oireet ja löydökset näyttävät olevan yleisempiä tehohoidossa olleilla. Kognitiivisen suorituskyvyn suhteen tulokset vaihtelevat eri tutkimuksissa, ja heikentyminen saattaa selittyä osin muilla tekijöillä kuin akuuttivaiheen sairauden vaikeusasteella. Tehohoidon jälkeen kajoavassa hengityslaitehoidossa olleilla potilailla tavallisimpia pitkäaikaisessa seurannassa todettuja löydöksiä ovat restriktiivinen hengitysfunktion alenema, joka useimmiten on lievähkö ja muistuttaa muusta syystä aikuisten hengitysvajausoireyhtymän takia hoidettujen pitkäaikaisseurannan löydöksiä. Lisäksi diffuusiokapasiteetin merkittäväkin alentuminen on tavallista. Lihasten heikkous on tehohoidon jälkeen tavallista ja vaikuttaa fyysiseen suorituskykyyn. Valtaosalle kehittyy myös aliravitsemustila ja lihaskato voi olla merkittävää. Akuuttivaiheessa COVID-19 potilailla esiintyy yleisesti myös sekavuutta elimellisenä aivotoiminnan häiriönä. Tehohoidon jälkeen vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyy ahdistuneisuutta, masentuneisuutta, kipua, unihäiriöitä ja traumaperäistä stressihäiriötä, jotka voivat jatkua pidempään kuin fyysisen suorituskyvyn heikkous, ainakin puoli vuotta. Vähintään neljä viidestä tehohoidossa olleista kokee, ettei ole täysin toipunut 6 kk kuluttua sairaalahoidon jälkeen. Pitkäaikaisseurannan tuloksia puolen vuoden seuranta-ajan jälkeen vielä odotellaan.

**Neurocovid**-termiä on käytetty kuvaamaan akuutin COVID-19-infektion yhteydessä ilmaantuvaa keskus- tai ääreishermoston toiminnanhäiriötä tai sairautta. Neurocovidin mahdollisia oireita ovat mm. akuutti sekavuus, tajunnantason häiriöt, päänsärky ja ääreishermoston vaurioon liittyvät tuntohäiriöt ja kipu. Akuutissa vaiheessa ilmaantuneiden neurologisten sairauksien jälkitiloja ei yleensä luokitella kuuluviksi pitkäkestoiseen COVID-19:ään. Neurologisista sairauksista yleisimpiä ovat enkefalopatia (= aivojen rakennetta tai toimintaa muuttava aivosairaus) ja aivoverenkiertohäiriöt. Molemmat liittyvät ensisijaisesti infektion vaikea-asteiseen muotoon, joka edellyttää teho-osastohoitoa. Myös vakavia immuunivälitteisiä aivokuumeita (enkefaliitit) on raportoitu, ei kuitenkaan Suomessa. Hajuaistin menetystä selittäviä aivojen hajukäämin tulehduksellisia muutoksia nähdään myös joskus akuuttivaiheessa aivojen magneettitutkimuksessa. Iso-Britanniassa on todettu aivojen magneettitutkimuksessa COVID-19 infektion jälkeen lievää aivokudoskatoa otsalohkojen alueella, kun kuvantamislöydöksiä on verrattu samasta potilaasta aikaisemmin ennen pandemian puhkeamista otettuihin kuviin. Neurologisista sairauksista pitkäkestoiset tai pysyvät jälkitilat liittyvät erityisesti aivoverenkiertohäiriöihin ja enkefalopatiaan, joka lisää myös riskiä sairastua myöhemmin muistisairauteen.

**Kognitiivisten toimintojen häiriöt** kuuluvat pitkäkestoisen COVID-19:n keskeisiin neurologisiin

tai neuropsykiatrisiin oireisiin, ja ne ovat uupumuksen ohella merkittävimpiä potilaiden työ- ja toimintakyvyn kannalta. Nämä aivojen tiedonkäsittelyprosessien häiriöt ilmenevät muistin, oppimisen, keskittymisen, ajattelun, havaitsemisen, tarkkaavaisuuden ja ongelmanratkaisukyvyn heikentymisenä. Aivosumu on kansanomainen termi, jolla tarkoitetaan yleensä keskittymisvaikeuksia ja tiedonkäsittelyn hitautta. Virusinfektioiden tiedetään voivan aiheuttaa kognitiivisia oireita, ja esimerkiksi SARS/MERS-koronavirusinfektioiden sairastaneista noin 15 %:lla todettiin muistin, tarkkaavaisuuden, keskittymiskyvyn ja tiedonkäsittelyn ongelmia. COVID-19 infektion jälkeen nämä oireet ovat selvästi yleisempiä (20-40 %). Kognitiivisten toimintojen häiriöt ovat uupumuksen ohella merkittävimpiä työ- ja toimintakykyä heikentäviä oireita.

Neuropsykologisten tutkimusten ja aivojen kuvantamislöydösten perusteella pitkäkestoisen COVID-19:n kognitiiviset oireet viittaavat otsa- ja päälaenlohkojen toiminnanhäiriöön. Tyypillisiä ilmentymiä ovat toiminnanohjauksen, tarkkaavuuden, sanasujuvuuden, mieleen painamisen, muistista haun ja prosessointinopeuden häiriöt. Stressi tai pandemiaa edeltänyt psykiatrinen oireilu ei yksistään selitä näitä oireita, ei myöskään infektion vaikeusaste tai sairaalahoito. Kognitiiviset oireet ovat yleisiä muutaman kuukauden ajan infektion alusta, ja niitä esiintyy osalla vielä yli puolen vuoden kuluttua. On viitteitä, että pitkittynyt inflammaatio eli elimistön puolustusjärjestelmän tapa reagoida infektioon selittäisi myös kognitiivisia oireita. Aivojen aineenvaihduntaa mittaavassa PET-tutkimuksessa nähdään noin 3 kk kuluttua sairastumisesta sokeriaineenvaihdunnan paikallisia häiriöalueita. Voimakas uupumus on usein mukana yli puoli vuotta jatkuvissa kognitiivisissa häiriöissä, jotka siis painottuvat pitkittyneen taudinkuvan alkuvaiheeseen. Uupumuksella tarkoitetaan subjektiivista vaikeutta aloittaa tai ylläpitää tahdonalaisia toimintoja sekä väsyvyyttä tai alentunutta rasituksensietoa. Oireena se esiintyy usein samanaikaisesti lihasväsyvyyden, unettavan väsymyksen tai masennuksen kanssa. Sanojen löytämisen vaikeus sekä tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen häiriöt ovat toisaalta tyypillisiä myös kroonisessa väsymysoireyhtymässä (CFS), jossa voi esiintyä samantapaisia kognitiivisia oireita kuin pitkäkestoista COVID-19:ää sairastavilla potilailla.

**Psykososiaalinen kuormittuminen** voi heijastua oireiluun monin tavoin. Kuormittuneisuuden taustalla ovat mm. sairauteen liittyvä huoli terveyden, toimintakyvyn tai hengen menetyksestä, sosiaalinen eristäytyminen, traumaattiset hoitoon liittyvät kokemukset, taloudelliset huolet ja pitkittynyt somaattinen oireilu. Tämänkaltainen stressi voi näyttäytyä psykiatrisena oireiluna, vaikeuttaa pitkäkestoisen COVID-19:n oireita tai hidastaa kuntoutumista.

Vaikeimmat, sairaala- ja tehohoitoon johtavat infektiot johtavat arviolta joka kahdeksannella potilaalla ns. traumaperäiseen stressihäiriöön (PTSD). Sen keskeisiä oireita ovat jatkuva, ahdistuksenkaltainen ylivirittyneisyystila sekä traumaattisiin tapahtumiin liittyvien muistikuvien työntyminen tietoisuuteen valveilla ja unessa sekä ahdistavia mielikuvia synnyttävien tilanteiden välttäminen, mikä voi merkittävästi rajoittaa elämää. Suurimmissa meta-analyyseissä traumaperäinen stressihäiriö on ollut harvinainen.

Masennus- tai ahdistuneisuushäiriöiden esiintyvyys on arvioitu COVID -19 infektion jälkeen noin puolitoista kertaa suuremmaksi kuin esimerkiksi influenssaan sairastuneilla. Noin 17 % potilaista sai ahdistuneisuus- ja noin 14 % masennusdiagnoosin kuuden kuukauden kuluessa infektioon sairastumisesta USA:ssa. Masennukseen, ahdistuneisuuteen ja stressihäiriöön sairastumisen riski on sitä suurempi, mitä vaikeampi infektio on ollut. Suurin riski on tehohoidossa olleilla, sen jälkeen muilla sairaalassa hoidetuilla ja suhteessa vähäisin avohoidossa hoidetuilla potilailla. Aikaisempaan psykiatriseen diagnoosiin ja naissukupuoleen liittyy joidenkin laajojen tutkimusten mukaan lisääntynyt psykiatristen

häiriöiden riski. Psykiatrinen oireilu vähenee ajan mukana, niin että oiretaso on selvästi suurempi kolmen kuin kuuden kuukauden seurannoissa.

Krooniseen väsymysoireyhtymään (ME/CFS), pitkäkestoisen COVID-19:n uupumusoireistoa usein muistuttavaan sairauteen liittyy kuusinkertainen itsemurhakuolleisuus perusväestöön verrattuna, mutta pitkäkestoiseen COVID-19:een ei tiedetä liittyvän lisääntynyttä itsemurhakuolleisuutta. Psykoosiin sairastuu COVID-19 infektion jälkeen noin 0,4 % potilaista. Infektion jälkeisen psykoosin ilmetessä on pidettävä mielessä myös elimellisen aivosairauden, etenkin autovasta-ainevälitteisen autoimmuunienkefaliitin mahdollisuus, jota on kuvattu SARS-CoV-2 infektion yhteydessä.

**Pitkäkestoinen COVID-19 lapsilla ja nuorilla**

WHO:n tuore pitkäkestoisen COVID-19:n määritelmä ei koske lapsia, eikä lasten oireille ole vielä yhteisesti sovittua tapausmääritelmää kuten aikuisten pitkäkestoiselle COVID-19 oireyhtymälle.

Lapsilla on kuvattu COVID-19 infektion jälkeen useassa maassa ilman muuta selitystä pitkittynyttä väsymystä, hengenahdistusta, sydämen tykytystä, keskittymisvaikeuksia, päänsärkyä, huimausta, lihasvoiman heikkoutta, univaikeuksia, nivelkipuja, hajuaistin menetystä, laihtumista ja kurkkukipua. Pitkittyneiden oireiden yleisyys on tutkimusten mukaan noin 1-2 % sairastuneista. Lapset ja nuoret voivat joskus kärsiä pitkittyneestä anosmiasta eli hajuaistin menetyksestä ainoana oireena COVID-19 infektion jälkeen. Tehohoitoon joutuminen on lapsilla ja nuorilla erittäin harvinaista, näin ollen myös siihen liittyvät jälkioireet. Osa pitkittyneistä oireista kärsivistä lapsista ja nuorista tarvitsee erikoissairaanhoidon arviota ja hoitoa. Lapsille ja nuorille ei ole olemassa täsmällistä hoitoa pitkittyneisiin oireisiin. Suurimmalla osalla lapsista ja nuorista pitkittyneet oireet väistyvät 3-6 kk kuluessa, mutta laadukkaita seurantatutkimuksia ei vielä ole.

Lasten ja nuorten pitkien oireiden yleisyyttä koronainfektion jälkeen on arvioitu esimerkiksi korkealaatuisessa etenevässä seurantatutkimuksessa Iso-Britanniassa, ja tulosten mukaan vähintään kuukauden ajan oireista kärsi 4 % PCR-testipositiivisista lapsista ja nuorista (77/1734). Yleisimmät vähintään kuukauden kestäneet oireet olivat hajuaistin menetys, päänsärky ja väsymys. Vähintään kahden kuukauden oireista kärsi lapsista ja nuorista 1,8 % (25/1734). Iso-Britanniassa tehdyssä kansallisessa seurantatutkimuksessa koronainfektion jälkeen vähintään yhdestä oireesta jatkuvasti 3 kk ajan kärsineitä oli 0,7 % sairastuneista alle 12-vuotiaista lapsista, ja oireet vaikuttivat hyvin harvoin päivittäisiin toimiin. Samankaltaisia tuloksia on julkaistu myös Sveitsistä vasta-aineiden testaamiseen perustuvassa tutkimuksessa.

Kansallisella tasolla joissakin maissa lasten pitkäkestoisen COVID-19:n aiheuttama vaikutus on ollut niin merkittävä, että on perustettu erityisiä lasten long covidiin keskittyneitä poliklinikoita. Alankomaissa kansallisessa selvityksessä raportoitiin 89 pitkistä oireista kärsivää lasta ja nuorta, ja Ruotsissa sairaalahoitoa vaatineen koronainfektion jälkeen lapsista ja nuorista joka viides kärsi pitkäkestoisen COVID-19:n oireista. Suomessa on lapsilla ja nuorilla ollut koronainfektion aiheuttamia pitkittyneitä oirekuvia toistaiseksi hyvin vähän erikoissairaanhoidossa.

Pitkäkestoisen COVID-19 oireista kärsivä lapsi ja nuori tarvitsee lääkärin arvion muiden syiden poissulkemiseksi, ja jos oireet aiheuttavat haittaa toimintakyvylle ja koulunkäynnille,

lapsi tai nuori kannattaa arvioida erikoissairaanhoidossa moniammatillisen tiimissä. Lasten ja nuorten pitkittyneillä oireilla näyttää olevan aikuisia parempi ennuste, tästä on tutkimusnäyttöä mm Australiasta.

Lapsilla ja nuorilla on lisäksi kuvattu akuutin COVID-19 infektion jälkeen voimakasta tulehdusreaktiota (hyperinflammatorinen oireyhtymä, MIS-C), joka voi olla henkeä uhkaava tila ja johtaa tehohoitoon, Suomessa MIS-C tapauksia on todettu noin 1 lapsi kutakin 1000 oireista testipositiivista lasta kohti ensimmäisen pandemiavuoden aikana Suomessa. MIS-C potilaat toipuvat yleensä hyvin, kun äkillinen tulehdusreaktio on hoidettu.

**COVID-19 diagnostiikka, immuniteetti ja pitkäkestoinen COVID-19**

COVID-19 infektio voidaan mikrobiologisesti varmistaa joko akuuttivaiheessa osoittamalla SARS-CoV-2 (yleensä nenänielunäytteestä joko ns. PCR-testillä tai antigeenitestillä) tai osoittamalla myöhemmin SARS-CoV-2 virusta kohtaan muodostunut vasta-ainevälitteinen immuniteetti tai T-soluimmuniteetti (verinäytteestä tehtävä testi positiivinen). Vasta-aineita sekä T-soluimmuniteettia mittaavien testien tulokset pysyvät positiivisena useimmiten ainakin 6 kk ajan akuutin taudin sairastamisen jälkeen. Vasta-ainemittauksilla pystytään erottamaan sairastettu tauti rokotuksen (S-proteiiniin perustuva) aiheuttamasta immuunivasteesta tutkimalla immuunivaste viruksen ydinproteiinia (N-proteiini) kohtaan.

COVID-19-infektio saa aikaan luontaisen immuniteetin ja vasta-aine- ja soluvälitteisen immuunivasteen aktivoitumisen. Potilaalla luontaisen immuniteetin aktivaation osatekijät eivät kuitenkaan luotettavasti ennusta pitkittyneen COVID-19 oireyhtymän syntyä. COVID-19-infektio voidaan todeta osoittamalla SARS-CoV-2 virus potilaan ylähengitysteistä tai osoittamalla immuunivaste viruksen rakenneproteiineja kohtaan. Virus voidaan osoittaa virusviljelyn, virusantigeenien osoituksella tai PCR-tutkimuksen avulla, jolloin näytteestä osoitetaan viruksen RNA:ta. PCR-tutkimus on herkin menetelmä, ja jos näyte sisältää viruksen RNA:ta, se on siten varmin testi COVID-19-infektion diagnosoimiseksi tai oireettoman infektion/tartunnan osoittamiseksi. Myös antigeenin osoitustestit eli niin sanotut kotitestit ovat varsin tarkkoja, mutta niiden herkkyys vaihtelee testistä riippuen verrattuna PCR-testin herkkyyteen. Positiivisten PCR-testitulosten osuus laskee nopeasti ja se on suurimmalla osalla negatiivinen 3 viikon kuluttua taudin alkamisesta.

Oireisen COVID-19-infektion alkuvaiheessa (1-7 pv) noin 30 %:lla potilaista voidaan todeta IgG- ja/tai IgA- ja/tai IgM-vaste SARS-CoV-2:ta kohtaan. Taudin keskivaiheilla (8-15 pv), immuunivaste todetaan noin 70 %:lla, ja toipilasvaiheessa (15-21 pv) yli 90 %:lla ja 3-4 viikkoa taudin alkamisesta jopa 96%lla. Vuoden kuluttua vain noin 50 %:lla on neutraloivia vasta-aineita beta- ja deltavarianttia kohtaan. Jotkut virusvariantit väistävät aiempia variantteja vastaan muodostunutta suojaa. COVID-19-infektion oireettomana sairastaneille vain noin 70-80 %:lle kehittyy tunnistettava määrä vasta-aineita ja vasta-aineet myös häviävät nopeammin. Vasta-ainevasteen puuttumisella ei siis voida poissulkea aiemman SARS-CoV-2 virusinfektion aiheuttamaa pitkäkestoista COVID-19 sairautta. Sama siis koskee PCR-testiä, mikäli sitä ei ole asianmukaisesti suoritettu ensimmäisten vuorokausien aikana.

Soluvälitteinen immuniteetti aktivoituu oireellisen infektion saaneilla potilailla ja se säilyy mitattavissa kauemmin kuin vasta-aineet, ja oireettomankin infektion sairastaneista 85 %lla voidaan mitata SARS-CoV-2-spesifista immuniteettia 9-12 kuukautta infektion jälkeen. Soluvälitteisen immuniteetin mittaaminen ei kuitenkaan sovellu laajaan kliiniseen käyttöön. Immuniteetin puuttuminen ei täysin poissulje aiempaa COVID-19 infektiota, eikä pitkäkestoiseen COVID-19 sairauteen voida liittää tyypillistä immuunivastetta.

Pitkäkestoisen COVID-19:n erotusdiagnostiikka on hyvin moninainen ja tuo erityistä haastetta potilastyöskentelyyn ja erotusdiagnostisten tutkimuksien valintaan varsinkin silloin, kun potilaalle ilmaantuu akuutista COVID-19 infektiosta paranemisen jälkeen uusia oireita. Pitkäkestoisen COVID-19 sairauden liitännäissairaudet sekä aiemman pitkäaikaissairauden vaikeutuminen tulee ottaa huomioon mahdollisena COVID-19 infektion myöhäisvaikutuksena. Toisaalta selkeissä tapauksissa, joissa on tyypillinen taudinkulku, ei välttämättä erotusdiagnostiikkaa useimmiten tarvita.

Tulee ottaa huomioon myös potilaan pitkäaikaissairaudet, joihin COVID-19 infektio voi vaikuttaa tai jopa aiheuttaa uusia liitännäissairauksia. Erotusdiagnostisista tutkimuksista kyseeseen voi tulla esimerkiksi keuhkojen TT-tutkimus, sydämen ultraäänitutkimus ja heikentyneen toimintakyvyn mittaaminen kävelytestillä, spirometrialla, spiroergometrialla ja kognitiota mittaavilla testeillä. COVID-19 infektion jälkeen veren hyytyminen voi laboratoriokokeiden (esimerkiksi fibrinogeeni, FVIII ja D-dimeeri eli FiDD) perusteella olla poikkeavan aktiivista ja verisuonipuustossa on tulehduksellisia muutoksia viitaten pienten suonten ja ääreisverenkierron häiriöihin. Pitkäkestoisen COVID-19:n erotusdiagnostiikassa tulee muistaa myös diabeteksen paheneminen tai puhkeaminen, kilpirauhassairaudet, sydämen vajaatoiminnan ilmaantuminen, munuaistoiminnan heikkeneminen, monet autoimmuunisairaudet, uniapnea, muistisairaudet ja psykiatriset häiriöt. Viimeksi mainittujen osalta on syytä huomata, että pitkittyneen COVID-19:n oireet sinänsä antavat korkean pistemäärän uupumusta, ahdistuneisuutta ja masennusta mittaavilla asteikolla.

Pitkäkestoiselle COVID-19:lle ei ole toistaiseksi onnistuttu kehittämään diagnostisia testejä, osittain johtuen myös siitä, että sen syyt ja mekanismit ovat moninaisia ja edelleen huonosti tunnettuja. Diagnoosi perustuu edelleen kliiniseen kuvaan. Saattaa kuitenkin olla, että lähitulevaisuudessa pystytään löytämään täydentäviä diagnostisia testejä, esimerkiksi spesifisten autovasta-aineiden tai tyypillisen sytokiini- tai hyytymisprofiilin osoittaminen. Kuten edellä on todettu, kaikilla pitkäkestoista covidia sairastavilla ei voida osoittaa sairastettua SARS-CoV-2 infektiota, joten spesifien diagnostisten testien tarve on ilmeinen. WHO:n ohjeistuksen mukaan puuttuva virologinen osoitus ei poissulje pitkäkestoista covidia.

**Pitkäkestoinen COVID-19 ja COVID-19 rokotteet**

Covid-19-tautia vastaan on kehitetty useita tehokkaita rokotteita, joilla on hyvä suojateho akuuttia COVID-19-infektiota kohtaan ja erityisesti vakavaa tautimuotoa vastaan, perustuen sekä satunnaistettuihin ja sokkoutettuihin, kontrolloituihin tutkimuksiin että tosielämän näyttöön.

Rokotteiden suojatehosta pitkittynyttä koronaa kohtaan on vähemmän tutkimustietoa, sillä satunnaistettuja sokkoutettuja, lumekontrolloituja tutkimuksia ei enää eettisistä syistä ole voitu tehdä. Tutkimustieto pitkäkestoisten oireiden estosta perustuu väestötutkimuksiin, joissa on verrattu rokotettuja rokottamattomiin, nojautuen tutkittavien omaan ilmoitukseen pitkittyneistä oireista.

Brittiläisessä tutkimuksessa seurattiin 971.504 aikuista. Kaksi rokoteannosta saaneista oireiseen brittivariantin aiheuttamaan COVID-19 infektioon sairastuneista yli 28 vrk kestäneen taudin sai puolet vähemmän kuin rokottamattomista. Yhdysvaltalaisessa aineistossa selvitettiin koronarokotteen vaikutusta pitkäkestoisten oireiden kehittymiseen 240.648:lla SARS-CoV-2-virukselle altistuneella. Ennen sairastumista annettu koronarokote vähensi hyvin merkittävästi riskiä pitkäkestoisten oireiden kehittymiselle verrattuna

rokottamattomiin, joiden riski kehittää vähintään kaksi pitkäkestoisia oiretta oli noin 9-kertainen rokotettuihin verrattuna. Pitkäkestoisten oireiden kehittymisen todennäköisyys väheni myös sellaisissa tapauksissa, joissa rokote oli annettu vasta koronavirukselle altistumisen jälkeen. Brittiläisessä tutkimuksessa 900 pitkäkestoista COVID-19:a sairastavaa rokotettiin, ja 56,7 %:lla oireet paranivat ja vastaavasti 18,7 %:lla oireet pahenivat koronarokotuksen jälkeen. Ranskalaisessa aineistossa selvitettiin koronarokotuksen vaikutusta olemassa oleviin pitkäkestoisen COVID-19:n oireisiin 910 potilaalla, joista 60 %:lle oli myös asetettu long covid -diagnoosi. 120 vrk kuluttua 16,6 % rokotusryhmän potilaista ilmoitti kaikkien pitkäkestoisen COVID-19:n oireiden lieventymisestä, kun rokottamattomien ryhmässä vastaava luku oli 7,5 %, lisäksi rokotusryhmässä pitkittyneiden oireiden vaikutus elämään oli pienempi kuin kontrolliryhmässä.

Rokotteen ottaminen on erittäin tehokas tapa estää vakavan, akuutin COVID-19-taudin kehittyminen. Jos rokotteen saaneelle tulee läpäisyinfektio, niin todennäköisyys pitkäkestoisten oireiden kehittymiselle on rokottamattomiin verrattuna huomattavasti pienempi. Pitkäkestoisen COVID-19:n oireet eivät ole nykytiedon valossa este koronarokotteen ottamiselle, koska rokotteeseen harvoin liittyy vakavia haittoja, vaikka osa on kokenut oireiden pahentuneen. On mahdollista, että rokotteen antaminen mahdollisimman pian akuutin COVID-19 infektion jälkeen vähentää pitkäkestoisten oireiden kehittymisen mahdollisuutta, mutta tämä vaatii vielä lisänäyttöä.

**Pitkäkestoinen COVID-19: hoito ja kuntoutus**

Pitkäkestoinen COVID-19 aiheuttaa haastavia, monitekijäisiä toiminnanvajeita, jotka kohdistuvat niin fyysiseen toimintakykyyn, kognitioon kuin mielenterveyteen. Monitekijäiseen sairauteen suositellaan moniammatillista lähestymistapaa hoidossa ja kuntoutuksessa.

Keskeisiä tekijöitä moniammatillisessa lähestymistavassa ovat pääsy kuntoutuspalveluihin, sosiaalivakuutuksen etuudet, oireita helpottavat lääkkeet, mahdollisuus päästä tarvittaviin erikoisalojen konsultaatioihin sekä vertaistukeen perustuvat ohjelmat.

Pitkäkestoista COVID-19:a sairastavilla potilailla esiintyy autonomisen hermoston häiriöitä eli dysautonomiaa. Autonomisen häiriön hoidon kulmakiviä ovat tilanteen selvittäminen potilaalle ja harjoitteet, jotka edistävät hermoston rauhoittumista ja kuntoutumista. Ensinnäkin pyritään estämään yleiskunnon huononeminen ja sitä kautta toipumisen hidastuminen tai oireiden kroonistuminen. Pitkäkestoisessa COVID-19:ssa dysautonomian ennuste on pääsääntöisesti hyvä ja ainakin 80 % potilaista toipuu, osalla oireet pitkittyvät.

On esitetty, että hoidossa ja kuntoutuksessa ainakin seuraavat tekijät ovat tärkeitä: dysautonomia tunnistetaan oikein suunnatuin tutkimuksin välttäen jatkuvaa tutkimuskierrettä, fyysistä aktiviteettia lisätään yksilöllisesti ja asteittain ja asettaen tavoitteet toimintakyvyn mukaan, huolehditaan neste- ja suolatasapainosta, käytetään isometrisiä lihasharjoituksia, vältetään makuuasentoa, tarvittaessa käytetään kompressiovaatteita ja käytetään tarvittaessa symptomaattista lääkehoitoa. Dysautonomian lääkehoito perustuu autonomisen hermoston vasteiden stabilointiin ja tähän sopii yleensä parhaiten matala-annoksinen, pitkävaikutteinen beetasalpaaja.

Pitkäkestoista COVID-19:a sairastavien potilaiden kuntoutumista voidaan tukea omahoito-ohjelmilla. Digitaalisena palveluna toteutettavan omahoito-ohjelman avulla voidaan tukea

stressin hallintaa, unen parantamista ja liikunnan asteittaista lisäämistä. Omahoidon tueksi voidaan tarjota nettiterapioita, esimerkiksi HUSin Pitkäaikaisten ja haittaavien kehollisten oireiden nettiterapiaa tai Unettomuuden nettiterapiaa. Lievemmissä tapauksissa voi olla apua mindfulness-harjoitteista, jotka on tarkoitettu stressin hallintaan ja parasympaattisen hermoston toiminnan vahvistamiseen.

Perusterveydenhuollon, terveyskeskusten ja työterveyshuollon osuus pitkäkestoista COVID-19:a sairastavien potilaiden hoidon koordinoinnissa ja kuntoutuksessa on merkittävä. Perusterveydenhuollossa potilaat tunnetaan usein pitkältä ajalta, mikä edistää hoidon koordinointia. Työterveyshuollossa kuntoutusta voidaan tukea työn muokkaamisella, osa-aikaratkaisuilla ja työhön paluun tukitoimilla.

Kuntoutus on monialaista ja tiimiin voi kuulua lääkärin lisäksi fysioterapeutti, toimintaterapeutti, ravitsemus- ja puheterapeutti, sosiaalityöntekijä tai psykologi. Potilaille voi tarjota varovasti ja asteittain fyysistä voimaa lisäävää harjoittelua ja apuvälineitä. Voidaan tarjota menetelmiä uupumisen kanssa pärjäämiseen, kognitiivisia harjoitusohjelmia, psykologisten ongelmien osalta rentoutusharjoituksia, tietoista läsnäoloa, unihygieniaohjeita, elämäntapaneuvontaa ja tarvittaessa psykologin interventioita kuten psykoterapiaa. Psyykkisten oireiden kuntoutus on yksinkertaisimmillaan perusterveydenhuollon lääkärin tai sairaanhoitajan supportiivista seurantaa, mutta vaikeammin oireilevat tarvitsevat erilaisia psykoterapeuttisia ja lääkkeellisiä hoitoja.

Kansainvälisesti hoitosuosituksissa korostuu moniammatillisten työryhmien toteuttaman hoidon ja kuntoutuksen merkitys. Koska hoito- ja kuntoutusmenetelmät ovat ainakin jossain määrin samankaltaisia kuin esimerkiksi pitkittyneissä kipu-, unihäiriö- ja uupumusongelmissa muiden sairauksien yhteydessä, perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon välisten hoitopolkujen ja integroivien työryhmien muodostaminen voi olla eräs vaihtoehto, tästä löytyy esimerkkejä eri puolilta maailmaa. Hallinto- ja organisaatiouudistus hyvinvointialueiden aloittaessa toimintansa voisi olla sopiva hetki tämän työn käynnistämiseksi. Osana perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon integraatiota hyvinvointialueilla voisi olla nykyisiä terveyskeskuksia paremmat mahdollisuudet muodostaa moniammatillisia tiimejä, joissa on laajaa osaamista.

**Tiedonhaku ja konsensuslausuman prosessi**

Systemaattiset tiedonhaut toteutettiin syyskuun puolivälistä lokakuun alkuun 2021. Tiedonhaun toteutti informaatikko Pia Pörtfors Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitoksesta. Tiedonhaut tehtiin tietokannoista Medline (OVID), Cochrane Librarysta, sekä Web of Science Core Collection ja Cochrane Library. Lisäksi isommista yhteisistä hauista tehtiin haku WHO:n päivittäin päivittyvästä COVID-19 tietoportaalista, joka haravoi tietoa monesta eri tietokannasta ja tiedonlähteestä (Scopus, Embase, MedRXiv, Psycinfo jne). Tieteellisissä tietokannoissa (Medline, Web of Science Core Collection,) haku kohdistui pääsääntöisesti otsikko-, abstrakti- ja asiasanakenttiin ja tekijän avainsanakenttään, jossa on käytetty myös informaatikon ja asiantuntijoiden identifioimia vapaita hakutermejä, mahdollisimman hyvän kattavuuden saavuttamiseksi. Työryhmä jaettiin kuuteentoista alaryhmään, jolla jokaisella on yksi tai useita työstettäviä tutkimusnäkökulmia aiheeseen. Hakustrategia sisältää sekä isoon kuvaan liittyviä hakuja että teemakohtaisia räätälöidympiä hakuja. Työryhmien tutkimusalueista identifioitiin kaksitoista teemaa, joista tiedonhaku toteutettiin. Teema- ja tietokantakohaiset tiedonhakustrategiat ja niiden tulokset tallennettiin työryhmän yhteiselle

Tiimeri-alustalle, ja viitteidenhallintaan käytettiin RefWorks© ohjelmaa. Tiedonhauista luotiin RSS-syötteet, jotka lisättiin myös RefWorks-kirjaston RSS-kokoelmaan. Tietohaku on tuottanut yhteensä lähes 10.000 osumaa pitkäkestoisesta COVID-19:sta, kun kaksoiskappaleet on poistettu, ja näihin sisältyi yli 4.000 vertaisarvioitua tutkimusta. Seuranta jatkuu edelleen ajantasaisena.

Tiedonhakujen tuloksena laadittiin teemakohtaisia kirjallisuuskatsauksia, jotka kirjallisuusviitteineen toimivat tämän konsensuslausuman tausta-aineistona. Kirjallisuuskatsausten laatimista varten asiantuntijaryhmä jaettiin 12 teemaan ja erilliseen työryhmään, joiden tuottamat katsaukset on johtopäätöksineen käsitelty ja hyväksytty asiantuntijaryhmän yhteisissä kokouksissa.

Luettavuuden parantamiseksi konsensuslausuma on tiivistelmä, joka ei sisällä erillisiä kirjallisuuskatsauksia eikä niissä käytettyjä kirjallisuusviitteitä, ja se on kirjoitettu yleistajuiseen muotoon. Koko asiantuntijaryhmä on tämän lausuman hyväksynyt, pääosin yksimielisesti ja joiltain osin enemmistöpäätöksenä. Koko asiantuntijaryhmä on osallistunut tausta-aineistona toimivien kirjallisuuskatsausten laadintaan. Ainakaan toistaiseksi näitä katsauksia ei ole laadittu muodollisten näytönastekatsausten menetelmiä käyttäen, koska aiheen laajuus ja aikataulu ei tätä mahdollistanut. Konsensuslausuma päivitetään uuden tiedon karttuessa vuoden 2022 aikana yhden tai useamman kerran.

**Asiantuntijaryhmän kokoonpano**

Professori Risto O. Roine (TY) on toiminut asiantuntijaryhmän puheenjohtajana, ryhmän muut jäsenet aakkosjärjestyksessä ovat
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 (VSSHP, TY)
Riitta Lassila, ylilääkäri, hyytymissairauksien professori (HUS, HY)
Helena Liira, ylilääkäri, dosentti (HUS, HY)
Jarmo Oksi, ylilääkäri, sisätautiopin dosentti ja infektiotautiopin professori (VSSHP, TY)
Seppo Parkkila, anatomian professori, koulutusvaradekaani (TUNI)
Markku Partinen, professori (Terveystalo, HY)
Markus Perola, tutkimusprofessori (THL)
Jere Reijula, osastonylilääkäri, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, LT (HUS, HY)
Mika Rämet, lastentautiopin (OY) ja kokeellisen immunologian professori (Rokotetutkimuskeskus, TUNI)
Terhi Tapiainen, lasten infektiolääkäri, lastentautiopin professori (OYS, OY)
Risto Vataja, LL (väit.), ylilääkäri, linjajohtaja (HUS)