

Väinö Marttila

COVID-19 JA SEN HOITO TEHO-OSASTOLLA

Väinö Marttila

## COVID-19 JA SEN HOITO TEHO-OSASTOLLA

Kliininen laitos, Anestesiologia ja tehohoito  
Kevätlukukausi 2024  
Vastuhenkilö: professori Teijo Saari

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

MARTTILA, VÄINÖ: COVID-19 ja sen hoito teho-osastolla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 42 s, liitteitä 1  
Anestesiologia ja tehohoito  
Maaliskuu 2024

---

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on luoda yleiskatsaus koronaviruksiin, COVID-19-tautiin sekä tehohoidon mahdollisuuksiin COVID-19-taudin hoidossa. COVID-19-infektio voi aiheuttaa vakavan hypoksisen hengitysvajauksen, joka vaatii tehohoitotasosta hoitoa. Potilailla voi esiintyä hengityselimistön ulkopuolisia komplikaatioita, jopa monielinhäiriöön saakka.

Tämän kuvailevan katsauksen aineisto on haettu PubMed tietokannasta sekä perehtymällä kirjallisuuden lähteisiin. COVID-19-epidemiaa seurasi valtava määrä tutkimuksia ja artikkeleita. Lääketieteelliset kustantajat avasivat internetiin infokeskuksia helpottamaan kliinikoiden ja tutkijoiden työtä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa on hyödynnetty eri kustantajien infokeskuksia.

COVID-19-taudin keskeisimmät hoitomenetelmät tehohoidossa ovat lääkehoidot ja hengityksen tukihoidot. Yleisimmät lääkehoidon aiheet COVID-19-potilailla tehohoidossa ovat katsauksen perusteella: verenpaineen tuki, sedaatio, lihasrelaksaatio ja tromboosiprofylaksia. Lisäksi vakavan taudinkuvan hallintaan käytetään spesifisiä lääkehoitoja, joista vahvimman näytön ovat antaneet kortisoni, JAK-estäjät ja interleukiini-6:n estäjät. Hengityksen tukihoidot aloitetaan useimmiten COVID-19-potilailla suurivirtauksisella happihoidolla ja siirrytään tarvittaessa noninvasiiviseen ventilaatioon. Tehohoidossa keskeisin hengityksen tukihoito on mekaaninen invasiivinen ventilaatio.

COVID-19-taudinkuva on muuttunut epidemian edetessä. Taudinkuvan muutoksiin on keskeisesti vaikuttanut tämän katsauksen mukaan SARS-CoV-2-varianttien väliset erot, hankittu immunitetti ja kehittyneet hoitomenetelmät. Riskiä sairastua vakavan taudinkuvan infektiioon lisää katsauksen mukaan korkea ikä ja komorbiditeetit.

Asiasanat: COVID-19, tehohoito

## SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	2
2. KORONAVIRUKSET .....	4
2.1 Koronavirusten taksonominen luokittelu ja rakenne .....	4
2.2 Koronavirusten historiaa .....	4
2.3 SARS.....	5
2.4 SARS-CoV-2 ja viruksen evoluutio.....	6
3. COVID-19.....	8
3.1 SARS-CoV-2:n patogeneesi .....	8
3.2 Myötävaikuttavat pitkäaikaissairaudet.....	8
3.3 Taudinkuva .....	10
3.4 Taudinkuvan muuttuminen epidemian aikana .....	13
3.5 Mitkä tekijät ajavat potilaan tehohoitoon?.....	15
4. TEHOHOIDON MENETELMÄT COVID-19-TAUDIN HOIDOSSA.....	17
4.1 Tehohoitosisen potilaan perushoito COVID-19-infektion aikana.....	17
4.2 Hengityksen tukihoidot.....	18
4.3 Hengityskone COVID-19-taudin hoidossa .....	19
4.4 Lääkehoito.....	20
5. POHDINTA .....	25
LÄHTEET.....	27
LIITTEET .....	39

## 1. JOHDANTO

Joulukuun 31. päivänä 2019 maailmanterveysjärjestön WHO:n Kiinan toimistoa informoitiin uudesta etiologialtaan tuntemattomasta pneumoniasta aiheuttavasta patogeenista.

Pneumoniatapaukset havaittiin Hubein provinssissa Kiinassa. Tammikuun 7. päivänä 2020 Kiinan viranomaiset ilmoittivat patogeenin isoloiduksi ja identifioiduksi. Kyseessä oli uusi, toistaiseksi tuntematon koronavirus. Virukselle annettiin väliaikaisesti nimi 2019-nCov (novel coronavirus = uusi koronavirus). Helmikuun 11. päivänä kansainvälisen virusluokituskomitean (ICTV:n) tutkijaryhmä antoi virukselle nimen SARS-CoV-2, ja samana päivänä WHO ilmoitti nimenneensä viruksen aiheuttaman taudin COVID-19:ksi. Maaliskuun 11. päivänä 2020 WHO julisti COVID-19-taudin pandemiaksi.<sup>1-4</sup>

COVID-19-pandemian ensi askeleet Kiinassa, sekä Euroopan ensimmäiset tautiryppäät Italiassa, nostattivat huolen tehohoitokapasiteetin riittävydestä maailmanlaajuisesti, myös Suomessa. Italiassa Lombardian alueella 08.03.2020 mennessä positiivisen COVID-19-testituloksen oli antanut 17 713 potilasta, joista 1593 (9 %) joutui tehohoitoon. Ensimmäiset raportit tehohoidosta kuvasivat kuolleisuuden olleen korkeaa. Wang ym. raportoivat Kiinassa hoidetuista tehohoitopotilasta noin 38 % menehtyneen (n=344), ja Grasselli ym. raportoivat Italiassa kuolleisuuden olleen tehohoidetuilla potilailla (n=1591) 26 %.<sup>5-7</sup>

Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö (STM) arvioi tehohoitopaikkoja olevan normaalisti noin 300 potilaalle, ja tämän lisäksi olevan noin 150 tehovalvontapaikkaa. STM ohjeisti 19.03.2020 kaikkia sairaanhoitopiirejä nostamaan tehohoitopaikkojen määrän kaksinkertaiseksi. Tähän päästäisiin tiedotteen mukaan muuttamalla valvontapaikkoja, leikkaussaleja ja heräämöjen hoitopaikkoja tehohoitopaikoiksi. Suomessa tavanomaisesti noin 20 % tehohoitopaikoista käytetään ennalta suunnitellusti korkean riskin potilaille, esimerkiksi kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.<sup>7,8</sup>

Eniten tehohoidettavia COVID-19-potilaita oli pandemian alkuvaiheessa huhtikuussa 2020, jolloin tehohoidossa oli korkeimmillaan 83 COVID-19-potilasta. Samoihin aikoihin Suomessa tehohoidon kapasiteetti oli 481 paikkaa, joista käytössä oli 203 (42 %). Kattainen ym. arvioivat tehohoidettavien potilaiden määrän selittyvän ainakin osittain sillä, että

verrattuna vuodentakaiseen elektiivisten tehohoitopotilaiden määrä oli vähentynyt 8 % ja muusta syystä tehohoidossa olevien potilaiden määrä 22 %.<sup>9,10</sup>

Valtioneuvoston asetusmuutoksen myötä heinäkuusta 2023 lähtien COVID-19 on Suomessa valvottava tartuntatauti, ja SARS-CoV-2 poistettiin yleisvaarallisten tartuntatautien luettelosta. Maailmanlaajuisesti myös WHO muutti SARS-CoV-2-viruksen luokitusta, eikä enää luokittele virusta kansainväliseksi terveysuhaksi.<sup>11</sup>

COVID-19-infektiot ovat tulleet tautiryppäissä. Infektioiden vaikeusasteeseen ja taudinkuvaan on vaikuttamassa mm. hankittu immuniteetti, varianttien väliset erot, sekä kertyvä tieto COVID-19-infektion hoidosta. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on luoda yleiskatsaus koronaviruksiin, COVID-19-tautiin sekä tehohoidon mahdollisuuksiin COVID-19-taudin hoidossa.

## 2. KORONAVIRUKSET

### 2.1 Koronavirusten taksonominen luokittelu ja rakenne

Koronavirukset ovat *Coronaviridae*-heimoon kuuluvia vaipallisia positiivissäikeisiä RNA-virusia, jotka kuuluvat suurempaan *Nidovirales*-lahkoon. *Coronaviridae*-heimo jaetaan kolmeen alaheimoon *Letovirinae*, *Orthocoronavirinae* ja *Pitovirinae*. Huomioitavaa on, että *Coronaviridae*-heimon taksonominen luokittelu on uudistunut vuonna 2018 ja 2022.

Alaheimo *Orthocoronavirinae* jaetaan edelleen alfa-, beeta-, delta- ja gammakoronavirussukuihin.<sup>12</sup>

Koronavirusten luokittelu tapahtuu nykyisin pääosin geenisekvensoinnin avulla.<sup>12</sup> Viruksen sisällä positiivinen RNA-genomi sisältää perimätiedon, ja koronavirusten RNA-genomin rakenne muistuttaa toisiaan. Kooltaan viruksen perimätieto on suurimpia RNA-viruksista. RNA:n 5' päästä löytyy replikaatiolokus ja 3' päästä rakenneproteiinien transkriptioon tarvittava emäsjärjestys. Rakenneproteiinien geenijärjestys 5'–3' suuntaan luettuna on hemagglutiniini esteraasin geeni (HE), spike-proteiinin geeni (S), envelope-proteiinin geeni (E), membrane-proteiinin geeni (M), sekä nukleokapsidia koodaava geeni (N) ja sen sisällä internal-proteiinin geeni (I). HE-geeni löytyy vain osasta beetakoronaviruksista.

Perimätiedon 5' päädyistä löytyy replikaatiogeeni, sisältäen kaksi suurta avointa lukukehystä (open reading frame, ORF1a ja ORF1b). Myös pidemmältä 3' päädyistä löytyy osasta koronaviruksista lyhyempiä avoimia lukukehyksiä. Viruksen pintarakenteen muodostaa lipidivaipan kanssa M-, E- ja S-proteiinit sekä osassa beetakoronaviruksista lisäksi HE-proteiini. Viruksen sisällä N-proteiini pakkaa RNA-genomin. Piikikkään ulkomuodon muodostavat S- ja HE-proteiinit, jotka ovat kuin kruunun viruksen pinnalle, josta virus on nimensä saanut (lat. *corona* =kruunu).<sup>13</sup>

### 2.2 Koronavirusten historiaa

Muiden virusten tavoin myös koronavirukset tarvitsevat kohdesolun lisääntyäkseen. Koronavirusten isäntänä voi toimia niin ihminen, kuin myös moni muukin eläin. Ihmisiä infektoivia koronaviruksia on nykytiedon mukaan seitsemän. 1960-luvulla löydettiin ensimmäiset ihmisiä infektoivat koronavirukset, alfakoronavirus HCoV-229E ja beetakoronavirus HCoV-OC4. British Medical Journalissa julkaistussa tutkimuksessa

vuodelta 1967 todetaan HCoV-229E aiheuttaneen tartunnan saaneille lieviä flunssan oireita.<sup>14,15</sup>

Kiinan Guangdongin provinssissa tarttui zoonoottisesti koronavirus vuoden 2002–2003 talvella. Virus oli beetakoronavirus, joka aiheutti vakavia alahengitystieinfektioita. Virus nimettiin sen aiheuttaman taudin perusteella Severe acute respiratory syndrome-koronavirukseksi (SARS-CoV).<sup>16–19</sup>

Vuonna 2004 löydettiin ihmisille infektiokykyinen alfakoronavirus HCoV-NL63 ja vuotta myöhemmin vuonna 2005 beetakoronavirus HCoV-HKU1.<sup>20,21</sup> Saudi-Arabiassa löydettiin vuonna 2012 kuudes ihmisiä infektioiva beetakoronavirus, joka nimettiin myöhemmin MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome- koronavirus).<sup>22,23</sup> MERS-CoV aiheuttaa yhä ajoittaisia tautiryppäitä, jotka rajoittuvat lähinnä tartuntojen alkulähteille Lähi-itään. Laboratoriovarmennettuja MERS-tautitapauksia on raportoitu WHO:lle lokakuuhun 2022 mennessä yhteensä 2600 kpl. Samana ajanjaksona on MERS-epidemiaan menehtyneitä raportoitu 935; tapauskuolleisuus on ollut 36 %.<sup>24</sup>

### 2.3 SARS

Beetakoronavirus SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome -koronavirus) aiheutti SARS-epidemian talvella 2002–2003. Virus tartutti 8096 ihmistä, joista 774 menehtyi; tapauskuolleisuus oli 9.6 %.<sup>25</sup> Potilaista arviolta 20–30 % vaati tehohoitoa, johtavana syynä mm. ARDS:n (acute respiratory distress syndrome) kehittyminen ja siten mekaanisen ventilaation vaatiminen.<sup>26–29</sup>

SARS-CoV-kohdesolut ihmisessä on ACE2-reseptoreita ilmaisevat solut, joihin virus sitoutuu S-piikki proteiinin avulla.<sup>30</sup> Ihmiskehossa ACE2-reseptoreita on mm. valtimoiden ja laskimoiden endoteelillä, lihaskudoksessa, ohutsuolessa, sekä ylä- ja alahengitysteissä. Alahengitysteissä ACE2-reseptoreita ilmaisee runsaasti tyypin-II-pneumosyytit.<sup>31</sup>

Tyypillinen taudinkuva alkaa kuten useimmat alahengitystieinfektiot, kuumeella, lihassäryillä, yleisvoinnin laskulla, sekä yskällä. Potilailla ei useinkaan ole ylähengitystieoireita. Peiris ym. raportoivat tutkimuksessaan yli puolet potilaista kehittäneen



hengityselimistön ulkopuolisena oireena ripulin taudin edetessä. Tutkimuksessa raportoitiin hengitysvajauksen kehittyneen potilailla keskimäärin yhdeksäntenä päivänä, ja tehohoitoon jouduttiin keskimäärin yhdenentoista päivänä oireiden alkamisesta.<sup>27–29</sup>

Tyypilliset radiologiset löydökset keuhkokuivissa ovat mattalasimaiset infiltraatit, epätarkkarajaiset pienet tiivistymät ja paikalliset konsolidaatiot. Radiologisia muutoksia havaittiin potilailla molemmin puolin keuhkoja.<sup>26,32–34</sup>

SARS-CoV oli mitä todennäköisemmin peräisin Kiinan ruokatoreilta ja oli zonoottista alkuperää. Hieman SARS-epidemian jälkeen julkaistiin tutkimuksia, joissa todettiin, että SARSin kaltaisille koronaviruksille luonnollisia varastoja ovat lepakot. Lepakoilta on myös löydetty SARS-virusta muistuttava koronavirus. Viruslöydökset lepakoista ja tieto viruksen muuntautumiskyvystä nosti SARS pandemian jälkeen esiin huolen SARSin tai sitä muistuttavan viruksen uudelleen esiintymisestä.<sup>35,36</sup>

## 2.4 SARS-CoV-2 ja viruksen evoluutio

SARS-Cov-2 kuuluu beetakoronaviruksiin ja muistuttaa lähimmin kahta lepakko-koronavirusta (bat-SL-CoVZC45 ja bat-SL-CoVZXC21), jotka havaittiin Kiinassa vuonna 2018. Vuoden 2002–2003 SARS-CoV -genomin kanssa SARS-CoV-2-viruksen yhtäläisyys on noin 79%.<sup>37,38</sup> SARS-CoV-2 on muiden virusten tapaan muuntuva, ja samanaikaisesti voi populaatiossa kiertää useampi virusvariantti samasta viruksesta. Maailman terveysjärjestö WHO luokittelee SARS-CoV-2-virusvariantit kolmeen kategoriaan, variant of concern (VOC), variant of interest (VOI) ja variant under monitoring (VUM). Varianttilinjojen nimeäminen on muuttunut epidemian edetessä. Maaliskuusta 2023 eteenpäin WHO ilmoitti nimeänsä VOC-linjat kreikkalaisin aakkosin ja muut linjat nimetään pelkästään Pango -linjakoodilla (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages). Aiemmin myös VOI-linjat nimettiin kreikkalaisin aakkosin. Alalinjat nimetään kahden kirjaimen yhdistelmin ja rekombinanttilinjat nimetään X-alkuisilla kirjainyhdistelmillä.<sup>39</sup>

Jo aivan epidemian alussa, SARS-CoV-2-virus kehitti mutaation D614G. Mutaatio ilmeni S-proteiinin rakenteessa. D614G-mutaation sisältävästä variantista tulikin valtavariantti ja tähän varianttiin usein verrataan ns. alkuperäisenä SARS-CoV-2-viruksena.<sup>40</sup> Iso-Britannian ja

Pohjois-Irlannin alueella joulukuussa 2020 havaittu alfavariantti (B.1.1.7) oli ensimmäinen valta- ja VOC-linjan variantti. Pääosa mutaatiosta nähtiin S-proteiinin ja avointen lukukehysten alueella genomissa.<sup>39,41</sup> Beetavariantti (B.1.351) havaittiin Etelä-Afrikassa toukokuussa 2020 ja gammavariantti (P.1) marraskuussa 2020 Brasiliassa. Beeta- ja gammavariantin mutaatioista valtaosa nähtiin S-proteiinia koodaavan geenin alueella.<sup>42,43</sup> Deltavariantti (B.1.617.2) havaittiin ensimmäisen kerran Intiassa lokakuussa 2020. Toisin kuin beeta- ja gammavariantit deltavariantti nousi maailmanlaajuisesti valtavariantiksi. Deltavariantin mutaatiot genomissa havaittiin pääosin S-proteiinia koodaavalla alueella, sekä avointen lukukehysten alueella. Alfa-, beeta-, gamma- ja deltavarianttien lisäksi viimeisin VOC-linjan variantti on omikron (B.1.1.529). Omikronvariantti löydettiin Etelä-Afrikasta ja Boswanasta marraskuussa 2021 ja jaettiin havaittuihin alalinjoihin BA.1 ja BA.2. Omikronvariantti sisältää huomattavasti edeltäviä varianteja enemmän mutaatioita genomissa, painottuen S-proteiinia koodaavalle alueelle. Omikronvariantin alavariantit (mm. XBB.1.5, XBB.1.6, EG.5, BA.2.86 ja JN.1) kiertävät yhä tammikuussa 2024 maailmanlaajuisesti ja ovat maailman terveysjärjestön WHO:n luokittamana VOI-linjan viruksia. Lisäksi varianteja epsilon, zeeta, eeta, theeta, ioota, kappa ja lambda on havaittu maailmalla.<sup>39,44-46</sup>

### 3. COVID-19

#### 3.1 SARS-CoV-2:n patogeneesi

SARS-CoV-2-virus sitoutuu S-proteiinien avulla angiotensiini II -reseptoreihin, eli ACE2-reseptoreihin. SARS-Cov-2 voi hyödyntää kahta eri reittiä päästäkseen soluun sisälle, joko solukalvoon fuusioitumista tai endosytoosia. Fuusioitumiseen tarvitaan ACE2-reseptorin lisäksi TMPRSS2-reseptoreita.<sup>47</sup> TMPRSS2-reseptoreiden ilmentyminen painottuu ihmiskehossa alahengitysteihin, etenkin tyypin-I- ja tyypin-II-pneumosyytteihin. ACE2-reseptoreita ilmaisevia soluja alahengitysteissä ovat myös tyypin-I- ja tyypin-II-pneumosyytit, mutta reseptoreita esiintyy myös ylähengitysteissä.<sup>48</sup> Infektoituneet solut, kuten pneumosyyttisolut voivat muodostaa terveiden solujen kanssa monituimaisen solulimamassan, eli synsytiumin. Tämä puolestaan arvioiden mukaan saattaa lisätä taudinvakavuutta.<sup>49</sup>

Kohdesolujen infektio aiheuttaa laajalti paikallisia, kuin myös systeemisiä vaikutuksia, joita käymme läpi tarkemmin tämän kirjallisuuskatsauksen tulevissa kappaleissa.

#### 3.2 Myötävaikuttavat pitkäaikaissairaudet

Jotta voitaisiin ymmärtää sairaala- ja tehohoidossa olevien potilaiden ennusteen arvioimisen, riskiarvioinnin sekä hoidon priorisoimisen, täytyy taudinkuvan lisäksi ymmärtää potilasmateriaalin rakenne. Potilasmateriaalin arvioinnissa mm. pitkäaikaissairauksien, iän ja sukupuolen tutkiminen on keskeistä. Aivan pandemian alkuvaiheilla, Kiinan Wuhanissa sairaalahoidetuista potilaista julkaistiin useita tutkimuksia, joissa raportoitiin myös potilaiden pitkäaikaissairaudet. Huang ym. raportoivat prospektiivisessä tutkimuksessaan 02.01.2020 mennessä Kiinan Wuhanissa sairaalassa hoidettujen potilaiden taustat ja hoidontulokset. Potilaiden keski-ikä oli 49 vuotta (n=41) ja miesten osuus 73 %. Yleisimmät aiemmin diagnosoidut pitkäaikaissairaudet olivat diabetes (20 % potilaista), verenpainetauti (15 % potilaista) sekä sydän- ja verisuonitauti (15 % potilaista). Tehohoitoon ajautui happeutumishäiriön vuoksi 13 potilasta (32 % potilaista).<sup>50</sup> Tehohoitoa saaneiden potilaiden vertaaminen muuta hoitoa saaneisiin potilaisiin ei ole mielekästä pienen potilasmäärän vuoksi. Toisessa ensilinjan tutkimuksessa Wang ym. retrospektiivisesti tarkastelevat potilaita

(n=138), jotka olivat joutuneet sairaalahoitoon Wuhanin alueella. Tehohoidossa olleiden potilaiden (36 potilasta tehohoidossa) keski-ikä oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi, 66 vuotta, kun taas tehohoidon ulkopuolisten potilaiden keski-ikä oli 51 vuotta. Tehohoidon potilailla oli yleisemmin jokin pitkäaikaissairaus, joista yleisimpiä olivat verenpainetauti, diabetes, sydän- ja verisuonitauti sekä aivoverenkiertohäiriöt.<sup>51</sup>

Yhden sairaalan potilasaineiston sisältävien julkaisujen lisäksi on pandemian alkulähteeltä Kiinasta saatu useamman sairaalan kattavia, suuremman potilasmäärän julkaisuja. Guan ym. raportoivat julkaisussaan yli tuhannen (n=1099) COVID-19-potilaan kliiniset oireet 522:sta eri sairaalasta Kiinassa, ja keräsivät samalla tiedot potilaiden pitkäaikaissairauksista. Tutkimuksen ensisijaiseksi yhdistetyksi päätetapahtumaksi asetettiin tehohoitoon joutuminen, mekaanisen ventilaation tarve tai kuolema. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman potilasmassan (yhteensä 67 potilasta 1099:stä) keski-ikä oli 63 vuotta. Miehiä näistä oli 67 %, ja yli puolilla (n. 58 %) oli jokin aikaisemmin diagnosoitu pitkäaikaissairaus. Verenpainetauti oli yleisin (n. 35 %:lla potilaista) ja diabetes toiseksi yleisin (n. 27 %:lla potilaista) pitkäaikaussairaus.<sup>52</sup> Tutkimuksessa huomattavasti suuremmalla potilasmäärällä ei havaittu ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa, mutta tämän kirjallisuuskatsauksen näkökulmasta on mielekkäämpää havainnoida tehohoidossa olleita potilaita.

Pandemian edetessä on tehty yhä useampia laajempia tutkimuksia. Pitkäaikaissairauksien luettelemisen lisäksi on pystytty arvioimaan yhä luotettavammin vakavan taudinkuvan yhteyttä pitkäaikaissairauksiin. Suomalainen tartuntatautirekisteri on mahdollistanut myös suomalaiselle väestölle tehdyn tutkimuksen. Salon ym. julkaisema tutkielma kokoaa ja analysoi 1.3.2020–24.4.2021 positiivisen COVID-19-PCR-testin antaneiden (n=52 502 potilasta) pitkäaikaissairaudet, iän sekä COVID-19-infektion vaikeusasteen. Potilaista 5,2 % joutui sairaalahoitoon, 1 % ajautui tehohoitoon ja 1,5 % menehtyi 30 päivän sisällä positiivisesta PCR-testi tuloksesta. Analyysin mukaan korkea ikä ja komorbiditeetit lisäsivät riskiä sairastua vakavaan COVID-19-tautiin. Suurempaan riskiin menehtyä COVID-19-infektioon olivat 20–69-vuotiailla selvästi yhteydessä krooninen munuaisten vajaatoiminta, malignit kasvaimet, hematologiset maligniteetit, COPD ja CP-oireyhtymä tai muut halvausoireyhtymät. Altistavia tekijöitä taas sairaalahoitoa vaatineille COVID-19-infektioille oli mm. immuunipuutostilat, elin- tai kantasolusiirto, krooninen munuaisten vajaatoiminta ja lihaskudosvauriot. Komorbiditeetteina tyypin 2 diabetes ja astma olivat yhteydessä

sairaalaan johtavaan taudinkuvaan, vakavaan taudinkuvaan sekä menehtymiseen COVID-19-infektioon.<sup>53</sup>

Tehohoidetuista COVID-19-potilaista on valmistunut myös kattavia meta-analyysejä. Tanin ym. julkaisemassa meta-analyysissä analysoitiin 45:n eri tutkimuksen aineisto. Tutkimuksia oli 17:sta eri maasta ja potilaita oli yhteensä 16 561, joskaan kaikissa analysoiduissa kohdissa potilasmäärä ei ole näin suuri. Meta-analyysin tuloksena COVID-19-infektion vuoksi tehohoidossa olevan keski-ikä oli noin 62 vuotta. Valtaosa oli miehiä (noin. 65 %), mutta sukupuolella ei ollut merkitystä kuolleisuuteen. Keskimääräinen painoindeksi (BMI) potilailla oli 30,1 kg/m<sup>2</sup>. Yleisimpiä pitkäaikaissairauksia olivat verenpainetauti, diabetes, sekä sydän- ja verisuonitauti.<sup>54</sup>

### 3.3 Taudinkuva

Kuten useimmat akuutit hengitystieinfektiot, myös COVID-19-tauti alkaa tyypillisesti kuumeella, yskällä ja yleisellä uupumuksella. Wang ym. raportoivat Wuhanissa sairaalahoidetuilla potilailla lähes jokaisella ensioireeksi kuumeen, uupumuksen n. 70 % ja yskän n. 60 % potilasta. Muita yleisiä ensioireita olivat lihaskivut ja hengenahdistus. Potilaiden ensimmäisten oireiden jälkeen hengenahdistuksen kehittyminen vei keskimäärin viisi päivää, sairaalaan joutuminen kuusi päivää ja ARDS:n kehittyminen kahdeksan päivää. ARDS oli potilaiden yleisin komplikaatio, jonka kehitti n. 20 % potilaista. Muita komplikaatiota olivat sydämen rytmihäiriöt, sokki, akuutti sydänlihaskivut ja akuutti munuaisvaurio. Tehohoitoa sai 36 potilasta 138:sta. Keskimäärin oireiden alusta tehohoitoon joutuminen kesti kymmenen vuorokautta.<sup>51</sup>

Myös Guan ym. raportoivat kuumeen ja yskän yleisimmiksi oireiksi Kiinassa hoidetuilla potilailla (n=1099). Tutkimuksessa arvioitiin keskimääräiseksi itämisajaksi oireiden alkamiseen neljä vuorokautta. Kliinisen arvion mukaan valtaosa potilaista (n. 91 %) kehitti keuhkokuumeen ja tähän kului aikaa oireiden alusta keskimäärin kolme vuorokautta. ARDS oli jälleen yleisin komplikaatio (3,4 % potilaista). Kuten tässä kirjallisuuskatsauksessa kävimme aikaisemmin läpi, Guan ym. jakoivat potilaat myös ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman mukaan (tehohoitoon joutuminen, mekaanisen ventilaation tarve tai kuolema). Potilailla, jotka täyttivät ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman kriteerit

(yhteensä 67 potilasta) ARDS:n esiintyvyys oli n. 40 %, sokin n. 13 % ja akuutin munuaisvaurion 6 % potilaista. Yksi potilaista sai komplikaationa DIC-oireyhtymän. Tutkimuksessa raportoitiin myös tulovaiheen laboratorio ja kuvantamislöydökset. Koko potilasmassalla esiintyi yleisesti lymfosytopeniaa (n. 83 % kaikista potilasta), sekä viitearvoihin nähden kohonneita CRP-, LD-, ASAT-, ALAT- ja D-dimeeri arvoja havaittiin useammalla potilaalla. Keuhkojen tietokonetomografia kuvantamisessa nähtiin yleisimpänä muutoksena mattalasikuvioitus.<sup>52</sup>

Cummings ym. laatimassa tutkimuksessa tarkasteltiin 257 kriittisesti sairasta COVID-19-potilasta. Sairaalaan tulovaiheen yleisimmät oireet olivat hengenahdistus, kuume, yskä, lihaskivut ja ripuli. Sairaalahoitoa aikana potilaista 79 % sai invasiivista mekaanista ventilaatiota.<sup>55</sup>

Edellä olevat julkaisut kuvaavat ARDS:n olevan keskeinen osa vaikeaa COVID-19-infektioita ja sen tehohoitoa. ARDS:n lisäksi suurentuneita D-dimeeriarvoja raportoivat Richardson ym. ja Guan ym.<sup>52,56</sup> Hyytymishäiriöt ovat keskeinen osa COVID-19-infektiota, ja tietoisuus tästä on karttunut epidemian edetessä. Huang ym. raportoivat 41 potilaan tutkimuksessa merkittävästi suurentuneita D-Dimeeri pitoisuuksia potilailla, jotka saivat tehohoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka eivät tehohoitoa saaneet.<sup>50</sup> Myös Tang ym. kuvaavat tutkimuksessaan (n=183) selvästi suurentuneita D-dimeeri pitoisuuksia potilailla jotka menehtyivät, verrattuna kotiutuneisiin.<sup>57</sup> Hyytymishäiriöt kehossa ovat todennäköisesti aiheuttamassa mikrotrombooseja keuhkokapillaareissa ja keuhkoembolioita vaikeuttaen näin happeutumishäiriötä. Hollantilaisen tukijaryhmän Klok ym. löydökset tukevat väitettä hyytymishäiriöistä. Tutkimuksessa käsiteltiin kriittisesti sairaita tehohoidossa hoidettuja potilaita (n=184). Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhden trombiprofylaksia annoksen. Kumulatiivinen insidenssi saada keuhkoembolia, syvä laskimotukos, aivoinfarkti, sydäninfarkti ja/tai systeeminen valtimotukos oli 49 % (95 % luottamusväli 41–57 %), kun mukaan oli huomioitu potilaiden menehtyminen muuhun päätetapahtumaan, ennen mahdollista hyytymishäiriötä. Keuhkoembolian esiintyvyys oli kaikkein suurin (87 % potilaista). Potilaat, jotka olivat entuudestaan antikoagulaatioläkityksellä, olivat pienemmässä riskissä (hasardisuhde HR 0,29; 95 % luottamusväli 0,091–0,92) saada jokin hyytymishäiriö (keuhkoembolia, syvä laskimotukos, aivoinfarkti, sydäninfarkti ja/tai systeeminen valtimotukos).<sup>58–61</sup>

Schmidt ym. puolestaan tutkimuksessaan käsittelee tehohoidossa Ranskan, Belgian tai Sveitsin sairaaloissa olleita potilaita. Myös tromboembolisten komplikaatioiden mahdollisuutta arvioitiin tehohoidon komplikaationa potilailla, jotka olivat joutuneet invasiiviseen- tai noninvasiiviseen mekaaniseen ventilaatioon ensimmäisenä päivänä (n=2226). Distaalisen laskimotukoksen sairasti 8 % potilaista ja tietokonetomografia (TT/CT) kuvantamisella varmennettuja keuhkoembolioita löytyi 9 % potilaista. Tutkimuksessa ei otettu huomioon kilpailevaa lopputulosta, kuten Klok. ym. olivat huomioineet julkaisussaan. Tämän lisäksi Schmidt ym. tutkimusryhmä toteaa, ettei TT-kuvantamisen käyttö ollut systemaattista jokaisen potilaan kohdalla, jolloin keuhkoembolioiden esiintyvyys on saattanut olla raportoitua korkeampaa. Schmidt ym. eivät julkaisussaan ole tuoneet esille trombiprofylaksian käytön laajuutta.<sup>62</sup>

Middeldrop ym. julkaisema tutkimus Hollannista vahvistaa väitteen tukoshäiriöiden esiintymisestä. Kohortti tutkimuksessa havainnoitiin COVID-19-infektion vuoksi sairaalahoitossa olevien potilaiden tukostaipumusta sairaalahoitoksen aikana. Aineisto kerättiin Amsterdamin sairaaloista potilaista, joiden hoito aloitettiin 01.-12.4.2020 välillä, seuranta jatkettiin huhtikuun loppuun. Kaikki potilaat saivat trombiprofylaksian, mutta erityisesti tehohoidossa olleet potilaat saivat 3.huhtikuuta lähtien kaksinkertaisen annoksen, muihin sairaalahoitoa tarvitseviin verrattuna (nadroparin 2850 IU kaksi kertaa vuorokaudessa ja yli 100 kg painaville 5700 IU kaksi kertaa vuorokaudessa). Huomioitavaa on, ettei tutkimuksen aikana menehtyneiden potilaiden kuolinsyynä pidetty keuhkoemboliaa, sillä sen kliininen erottaminen muista hapettumishäiriöistä ilman ruumiinavausta olisi ollut vaikeaa. Tämän kirjallisuuskatsauksen näkökulmasta mielenkiintoisimmat löydökset koskettavat tehohoidossa olleita potilaita. Laskimotukoksia havainnoitiin huomattavasti enemmän tehohoidossa olleilla potilailla (kaikkiaan n=198, tehohoidossa 75 potilasta). Julkaisun mukaan vakionnin jälkeinen hasardisuhde (subdistribution hazard ratio, SHR) tehohoidossa oleville laskimotukoksille vs. muille sairaalahoitossa oleville oli 7,9 (95 %:n luottamusväli 2,8–23). Kaikkiaan oireisten ja oireettomien laskimotukoksien kumulatiivinen esiintyvyys oli suurempaa tehohoidossa olevilla.<sup>63</sup>

Hyytymishäiriöiden ja hengityselintoimintojen häiriöiden lisäksi keskeinen osa COVID-19-infektiota on hyperinflammaatio. Hyperinflammaatio johtunee elimistön virheellisestä immunitetiivasteesta.<sup>64</sup> Hyperinflammaatiossa on mitattu eri tutkimuksissa suurentuneita proinflammatorisia sytokiineja, kuten tuumori nekroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ), ja interleukiineja

(mm. IL1 ja IL6).<sup>50,65</sup> On viitteitä siitä, että paikallisesti keuhkokudoksessa hyperinflammaatio pahentaa keuhkokudoksen vaurioita. Paikallisten reaktioiden lisäksi sytokiinimyrskyksikin nimetty tila saattaa olla aiheuttamassa septistä sokkia ja monielinvaurioita.<sup>64</sup> Kohde-elinvaurioita saattaa lisäksi olla selittämässä COVID-19-potilailla havaittu endoteliitti ja mahdollisesti tämän vuoksi kehittyvät iskeemiset komplikaatiot.<sup>66</sup> Schmidt ym. raportoivat tutkimuksessaan tehohoidossa olevilla potilailla komplikaatioita, joiden voidaan päätellä olevan ainakin osittain iskeemisiä. Kuitenkaan suoria johtopäätöksiä ei voida tehdä komplikaatioiden etiologiasta. Komplikaatiot raportoitiin potilailta, jotka olivat joutuneet invasiiviseen- tai noninvasiiviseen mekaniiseen ventilaatioon ensimmäisenä päivänä. Näistä 2227 potilaasta 6 % raportoitiin kärsineen sydämenpysähdyksen ja 28 % joutuneen munuaisten korvaushoitoon.<sup>62</sup>

Munuaisten korvaushoitoon päätyi myös Cummings ym julkaisemassa tutkimuksessa 31 % kriittisesti sairaista COVID-19-potilaista. Tutkimuksessa havaittiin myös valtaosan kriittisesti sairaista potilaista vaativan verenpaineen laskun vasopressiinin avulla (66 %, tutkimuksen n=257).<sup>55</sup>

Bakteeriperäisiä sekundaari-infektioita on myös havaittu, etenkin tehohoidossa invasiivisessa mekaanisessa ventilaatiossa olevilla potilailla. Schmidt ym. raportoivat tutkimuksessaan bakteeriperäisen keuhkokuumeen jopa 58 % potilaista, jotka intuboitiin tehohoidon ensimmäisenä päivänä.<sup>62</sup>

COVID-19-infektion sairastaneista suuri joukko on myös oireettomia. Oran ym. arvioivat tutkimuksessaan jopa kolmasosan potilaista olevan oireettomia.<sup>67</sup>

### 3.4 Taudinkuvan muuttuminen epidemian aikana

SARS-CoV-2 aiheuttama COVID-19-tauti on käynyt läpi suuria muutoksia epidemian edetessä. Muutoksia on selittämässä viruksen evoluutio ja hankittu immunitetti. Lisäksi SARS-CoV-2 vastaan on kehitetty toimivia rokotteita ennätysajassa. Polack ym. toteavat tutkimuksessaan BNT162b2 mRNA -rokotteen olevan tehokas COVID-19 taudin ehkäisyssä. Baden ym. toteavat tutkimuksessaan mRNA-1273 SARS-CoV-2 -rokotteen olevan turvallinen ja tehokas estämään COVID-19-infektioita.<sup>68,69</sup>



Alfavariantin (B.1.1.17) sitoutumisaffiniteetti lisääntyi ACE2-reseptoriin S-proteiinia koodaavan geenimutaatioiden vuoksi. Arvioiden mukaan alfavariantti oli noin 50 % tartuttavampi kuin aiemmat variantit.<sup>41,70,71</sup> Bager ym. toteavat tutkimuksessaan alfavariantin johtaneen useammin sairaalahoitoiseen COVID-19-infektioon 2021 vuoden alussa kuin muut variantit tuolloin.<sup>72</sup> Davies ym. toteavat myös tutkimuksessaan alfavariantin aiheuttavan vakavamman taudinkuvan kuin aiemmat variantit.<sup>73</sup>

Deltavariantti (B.1.672.2) nousi alfavariantin jälkeen valtavariantiksi. Deltavariantti pystyi aiempaa paremmin infektoimaan jo aiemmin COVID-19-infektion sairastaneita ja rokotuksen saaneita ihmisiä.<sup>74</sup> Deltavariantti syrjäytti viruksen alkulähteillä Intiassa alfavariantin hyvin nopeasti ja Dhar ym. arvioivat tutkimuksessaan deltavariantin olevan jopa 50 % tartuttavampi kuin alfavariantti.<sup>75</sup> Ong ym. vertasivat tutkimuksessaan alfa-, beeta- ja deltavarianttien, sekä ensilinjan SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamien COVID-19-infektioiden vakavuutta. Tutkimuksessa (n=846, joista varianttien sairastuttamia 829) todettiin deltavariantin aiheuttavan muita variantteja useammin vakavan taudinkuvan (lisähapentarve ja/tai tehohoito ja/tai menehtyminen). Tutkimuksessa todettiin myös rokotteiden vähentävän vakavan taudin ilmaantuvuutta.<sup>76</sup> Twohig ym. toteavat tutkimuksessaan (n=43 338, joista alfavariantin infektoimia 34 565 ja deltavariantin infektoimia 8682) deltavariantin johtavan alfavarianttia useammin sairaalahoitoiseen infektioon. Tutkimuksessa valtaosa potilaista (74 %) oli rokottamattomia. Kokonaisuudessaan tutkimuksessa sairaalaan joutui 2,3 % kaikista deltavariantin sairastaneista potilasta ja 2,2 % kaikista alfavariantin sairastaneista (ensimmäisen 14 vuorokaudenaikana). Suhteutettu hasardisuhde (adjusted Hazard ratio) on tällöin 2,26 (95 % luottamusväli 1,32–3,89).<sup>77</sup>

Omikronvariantti (B.1.1.529 ja alkuperäiset alalinjat BA.1 ja BA.2) syrjäytti Deltavariantin valtavariantin asemasta. Jo tammikuun 8. päivänä 2022 omikronvariantti kattoi Yhdysvaltojen tautitapauksista 95 %, kun vielä 4. joulukuuta 2021 deltavariantti vastasi 99 % Yhdysvaltojen tautitapauksista.<sup>78,79</sup> Omikronvariantti hyödyntää aiempia variantteja useammin endosytoosia isäntäsoluun pääsyssä, kun taas aiemmat variantit suosivat TMPRSS2-reseptori riippuvaista soluun pääsyä. Tästä syystä omikronvariantti lisääntyykin useammin ylähengitysteissä ja vähemmän alahengitysteissä kuin aiemmat variantit.<sup>48,79–82</sup> Monitumaisen solulimamassan, eli synsytiumin muodostuminen on vähentynyt omikronvariantin kohdalla verraten deltavarianttiin. Tämän on arvioitu lieventävän

taudinkuvaa.<sup>48</sup> Omikronin alavariantit pystyvät myös aiempaa paremmin välttämään immuunipuolustuksen, vaikka henkilö olisi sairastanut eri variantin COVID-19-taudin. Omikronvariantti onkin huomattavasti tartuttavampi kuin aiemmat variantit, arviolta jopa 3,2 kertaa tartuttavampi kuin deltavariantti. Tämän lisäksi on arvioitu, että omikronin alavariantit ovat vieläkin tartuttavampia kuin alkuperäinen omikronvariantti B.1.1.529.<sup>79,83</sup>

Omikronvariantin ja sen alavarianttien taudinkuva poikkeaa aiemmista varianteista. Omikronvariantin aiheuttamaa taudin vakavuutta on kirjallisuudessa verrattu eniten deltavariantin aiheuttamaan tautiin. Lewnardin ym. julkaisemassa tutkimuksessa todetaan omikronvariantin olevan yhteydessä huomattavasti vähentyneeseen riskiin sairastua vakavan taudinkuvan COVID-19-infektioon, kuin deltavariantin suhteen. Suhteutettu hasardisuhde verrattuna deltavarianttiin (adjusted Hazard ratio, aHR) oireiselle sairaalanjoutumiselle oli tutkimuksessa 0,59 (95 % luottamusväli 0,51–0,68). Tehohoitoon ajautumiselle 0,50 (95 % luottamusväli 0,29–0,87), mekaanisen ventilaation vaatimiselle 0,36 (95 % luottamusväli 0,18–0,72) ja menehtymiselle 0,21 (95 % luottamusväli 0,10–0,44). Vielä suuremmat muutokset nähtiin suhteutetussa hasardisuhteessa rokottamattomalla väestöllä. Tutkimuksen potilasaineiston määrä oli suuri (omikronvariantin n=222 688, sekä deltavariantin n=23 305 infektoimaa COVID-19-potilasta).<sup>84</sup> Tutkimuksien tuloksia tukee Iulianon ym. julkaisema CDC:n raportti, joka on kerätty Yhdysvalloissa 199 eri sairaalasta. Julkaisussa raportoitiin mediaaniltaan lyhentyneet sairaalajakso ja madaltuneet prosenttiosuudet tehohoidettujen, mekaanista ventilaatiota ja kuolleiden osalta omikronvariantin ollessa valtavariantti kuin aiempien varianttien aikana. Julkaisussa todettiin COVID-19-infektion taudinkuvan olevan vähemmän vakava omikronvariantin ollessa valtavariantti kuin aiemmin korkean tartuttavuuden ajanjaksoina. Julkaisussa todettiin tämän liittyvän todennäköisesti korkeaan rokotuskattavuuteen, omikronvariantin pienentyneeseen virulenssiin, sekä sairastamalla hankittuun immunitettiin.<sup>85</sup>

### 3.5 Mitkä tekijät ajavat potilaan tehohoitoon?

Tehohoidon tarve arvioidaan potilaskohtaisesti. Tehohoidon tarpeen arvioimisessa täytyy ymmärtää tehohoito käsitteenä. Smith ja Nielsen määrittelevät tehohoidon hoitopalveluna potilaille, joilla on mahdollisesti toipuva tila, ja jotka hyötyvät yksityiskohtaisemmasta seurannasta ja invasiivisesta hoidosta kuin mitä voidaan turvallisesti tarjota yleisillä osastoilla

tai tehostetun valvonnanosastolla. Yleisesti tehohoitoa vaativa potilas tarvitsee hengityksen tukihoitoa tai useamman eri elintoiminnon tukihoitoa. Elintoiminnot ja kohde-elimet, jotka voivat vaativat jatkuvaa monitorointia tai invasiivista hoitoa ovat hengityselimistö lisäksi verenkierroelimistö, munuaiset ja aivot.<sup>86</sup>

Yleisin tehohoitoon ajavat tekijät COVID-19-potilailla on keuhkojen happeutumishäiriö. Lisäksi mm. munuaisten vajaatoiminta, verenkiertovajaus ja akuutti sydänlihaskaurio, tai uhka jonkin näiden kehittymisestä, ovat tehohoidon aiheita COVID-19-potilaalla. Suomalaisesta potilasaineistosta kerätystä materiaalista on myös julkaistu tutkimuksia ja katsauksia. Duodecim-lehdessä julkaistu Kattaisen ym. kirjoittama katsaus käsittelee COVID-19 tehohoitoa Suomessa pandemian alussa. Tehohoidettavia potilaita oli katsauksessa 262. Heistä hengityslaitetukihoitoa sai 67 % ja vatsamakuuhoitoa 36 %. Verenkierron tukihoitoa tarvitsi 67 % potilaista. Munuaisten jatkuvaa korvaushoitoa taas vajaa 10 % potilasta.<sup>9</sup>

## 4. TEHOHOIDON MENETELMÄT COVID-19-TAUDIN HOIDOSSA

### 4.1 Tehohoitaisen potilaan perushoito COVID-19-infektion aikana

Tehohoidossa olevan COVID-19-potilaan peruselintoimintoja valvotaan ja hoidetaan. Potilaan hengityksen tukihoitoja käsitellään tulevassa kappaleessa, mutta muita hoidettavia ja valvottavia elintoiminnan häiriöitä ovat verenkiertovajaus, munuaisten vajaatoiminta ja myös neurologiset häiriöt. Neurologisten häiriöiden hoito pitääkin sisällään hoitotoimenpiteinä mm. kehon lämpötilan optimoimisen, kivun hoidon ja tarvittaessa sedaation.

Verenkierron monitorointi koostuu useammasta erillisestä mittaustekniikasta ja niiden arvioimisesta. Sydämen minuuttitulavuutta arvioidessa voidaan turvautua invasiivisiin menetelmiin, kuten keuhkovaltimokatetriin (Swan-Ganz katetri) tai transpulmonaaliseen lämpölaimennukseen (mm. PiCCo®). Noninvasiivinen menetelmä taas puolestaan on sydämen ultraäänitutkimus. Samoin menetelmin pystytään arvioimaan myös nestetasapainon optimaalista tasoa. Verenpaineen ja happisaturaation mittausta voidaan toteuttaa invasiivisesti valtimokanyylin avulla. Valtimokanyylista voidaan mitata myös pulssipaineen vaihtelut, ja arvioida näin nestetasapainoa. Laskimokanyylista taas voidaan mitata laskimon happisaturaatiota. Michard ym. vertasivat tutkimuksessaan eurooppalaisten sekä etelä- ja pohjoisamerikkalaisten tehohoito-osastojen käytäntöjä verenkierron monitoroinnista ja hoitamisesta COVID-19-potilailla. Edellä mainitut mittauskäytännöt olivat laajalti käytössä Euroopassa tehohoito-osastoilla.<sup>87</sup> Verenkiertovajasta voidaan COVID-19-potilailla hoitaa nestehoidon ja lääkkein, tarkemmin käytössä olevat lääkkeet käydään läpi tulevissa kappaleissa. Surviving Sepsis Campaign -työryhmä suosittelee septisessä shokissa ja tehohoidossa olevalle COVID-19-potilaalle käytettäväksi kristalloideja nestehoitona kolloidien sijaan. Työryhmä myös suosittelee tavoitelluksi keskiverenpaineeksi (MAP) 60–65 mmHg.<sup>88</sup>

Hoitoresistenteissä munuaisvaurioissa (kuten hoitoresistentti hyperkalemia, metabolinen asidoosi, jatkuva oliguria tai voimakkaat uremian oireet) voidaan joutua turvautumaan jatkuvaan munuaisten korvaushoitoon, eli hemodialyysiin. Suomessa kaikista tehohoidossa olevista potilaista noin 30–40 % sairastaa vuosittain akuutin munuaisvaurion ja noin 6–10 % tarvitsee dialyysihoitoa.<sup>89,90</sup>

## 4.2 Hengityksen tukihoidot

Suurin osa tehohoidossa olevista COVID-19-potilaista tarvitsee hengityksen tukihoidoja. Hengityksen tukihoidot aloitetaan useimmiten COVID-19-potilailla korkea virtauksisella happihoidolla (Nasal High Flow Oxygen, NHFO), joka toteutetaan nenäkanyylin avulla. NHFO:n on todettu vähentävän kuolleisuutta hypoksemisissa hengitysvajauksissa.<sup>91</sup> NHFO on vakiintunut ensisijaiseksi noninvasiiviseksi hengityksen tukihoidoksi hypoksemisissa hengitysvajauksissa.<sup>92</sup> Myös COVID-19-potilaille on tehty aiheesta tutkimus, Mellado-Artigas ym. vertaisivat tutkimuksessaan 36:sta espanjalaisesta ja andorralaisesta sairaalasta kerättyä dataa. Aineistossa käsiteltiin 122 akuutin hengitysvajauksen vuoksi tehohoidossa olevaa potilasta, joista puolet sai NHFO-hoitoa ja puolet mekaanista ventilaatiota intubaation avulla, intubaatio suoritettiin ensimmäisen vuorokauden aikana tehohoitoon joutumisesta. Tutkimuksen tuloksien mukaan aikaisin aloitettu NHFO tehohoitopotilailla vähensi tehohoidon tarvetta, sekä vähensi mekaanisen ventilaatiohoidon kestoa, verrattuna kontrolliryhmään, joka sai mekaanista ventilaatiota intubaation kautta. Tutkimuksen mukaan NHFO-hoitoa saavan ja intuboitujen potilaiden välillä ei ollut merkittävää eroa sairaala kuolleisuudessa. Myös Wendel Garcia ym. toteavat 351 potilaan kattavassa tutkimuksessaan NHFO:n olevan ensisijainen hengityksen tukimuoto COVID-19-taudissa, johtuen sen tasapainosta vähentyneeseen intubaatio riskiin ja tehohoitokuolleisuuteen, verrattuna normaaliin happilisiin, NIV-hoitoon ja invasiiviseen mekaaniseen ventilaatioon.<sup>93,94</sup>

Yleisellä tasolla NHFO-hoidosta seuraava askel on jatkuvapositiivinen ilmatiepaine hoito, eli CPAP-hoito (Continuous Positive Airway Pressure). Mikäli potilaan hiilidioksidi tuuletusta halutaan parantaa, on NIV-hoito, eli noninvasiivinen ventilaatio hyvä valinta. NIV-hoito sisältääkin sisäänhengitystuen positiivisella paineella, sekä positiivisen uloshengityksen loppuilmatiepaineen. NIV-hoidosta käytetäänkin usein suomessa termiä BIPAP-hoito (bilevel positive airway pressure). Edellä mainittujen hengityksen tukimuotojen käydessä hoitovasteen osalta riittämättömiksi, siirrytään mekaaninen ventilaatio intubaation avulla. Käytännöt siitä milloin siirrytään invasiiviseen mekaaniseen ventilaatioon, tai milloin aloitetaan suoraan invasiivisella mekaanisella ventilaatiolla vaihtelevat laajasti, myös eri maiden välillä. Jivrajin ym. tutkimus tukee tätä väitettä. Tutkimuksessa käsitellään vuoden 2018 (ennen COVID-19-pandemia) invasiivista mekaniista ventilaatiohoitoa saaneita potilaita Englannissa, Kanadassa ja Yhdysvalloissa. Tutkimuksessa havaittiin merkittäviä eroja invasiivisen mekaanisen ventilaation saamisen välillä suhteutettuna maan

asukaslukuun.<sup>95</sup> COVID-19 potilailla Robba ym. suosittelevat omassa julkaisussaan siirtymään invasiiviseen mekaaniseen ventilaatioon, jos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> suhde ei korjaannu, ja/tai PaCo<sub>2</sub> laskee alle 30mmHg ja/tai hengitysfrekvenssi on yli 28 kertaa minuutissa yli 3-8 tuntia hoidon aloittamisesta silloin kun apuhengityslihakset ovat käytössä.<sup>96</sup>

Schmidt ym. tutkimuksessaan käsittelee COVID-19-potilaita, jotka ovat olleet tehohoidossa Ranskan, Belgian tai Sveitsin sairaaloissa. Potilaista 63 % intuboitiin ensimmäisen päivän aikana, ja kaiken kaikkiaan 80 % sai invasiivista mekaanista ventilaatiota jossain vaiheessa tehohoitojaksoa (tutkimuksessa vaihteli potilasmäärä tutkittavien aineistojen välillä, tässä aineistossa n=4175).<sup>62</sup>

Hengityskonehoidon lisäksi potilaan asettamisesta vatsa-asentoon vaikeassa happeutumishäiriössä saattaa olla apua. Asentohoito perustuu siihen, että vatsamakuulla keuhkojen dorsaaliset osat ilmastoituvat paremmin parantaen näen keuhkojen tuulettumista. Guérin ym. tutkimuksessaan toteavat vatsa-asentohoidon pienentävän vaikean ARDS:n kuolleisuutta.<sup>97</sup> Munshin ym. julkaisema systemaattinen katsaus, sisältäen meta-analyysin vuodelta 2017 analysoi yhteensä 2129:n ARDS-potilaan asentohoidon merkitystä. Tutkimuksessa todetaan päivittäin annettavan yli puoli vuorokautta kestävän vatsa-asentohoidon todennäköisesti vähentävän kuolleisuutta vakavassa ARDS:ssä.<sup>98</sup> Schmidt ym. toteavat tutkimuksessaan 70 % potilaista saaneen vatsa-asentohoitoa jo ensimmäisenä tehohoitopäivänä (aineiston n=2223). Mikäli muut tukihoidot eivät ole riittäviä on jäljellä vielä veren kehonulkoinen hapettaminen eli ECMO-hoito (extracorporeal membrane oxygenation). Schmidt ym. toteavat tutkimuksessaan 8% potilaista (n=4187) saaneen ECHMO-hoitoa.<sup>62</sup> Kattainen ym. raportoivat kahden ihmisen (n=262) saaneen ECMO-hoitoa Suomessa epidemian alussa.<sup>9</sup>

#### 4.3 Hengityskone COVID-19-taudin hoidossa

Yleisimmin COVID-19-potilaan ajautuminen tehohoitoon on seurausta hengitysvajauksen vaikeutumisesta. Kuten aiemmin tässä kirjallisuuskatsauksessa on todettu, hyvin suuri osa tehohoidossa olevista COVID-19-potilaista tarvitsee invasiivista mekaanista ventilaatiota. Hengityskonehoidossa pyritään COVID-19-potilailla keuhkoja säästävään ventilaatioon.<sup>99</sup> Nolley ym. toteavat tutkimuksessaan COVID-19-potilaiden hengityskonehoidon kestävän

keskimäärin pidempään, kuin etiologialtaan toiset hengityskonetta vaativat keuhkokuumeet. Schmidt ym. raportoivat tutkimuksessaan invasiivisen mekaanisen ventilaation kestäneen potilailla (n=1448) yhteensä keskimäärin 12 vuorokautta.<sup>62,100</sup>

Tavanomaisesta ARDS:n oirekuvasta poiketen COVID-19-potilaat ovat useimmiten taudin alussa hyvinkin hypoksisia, ilman hiilidioksidiretentiota. Tämä johtaakin siihen, ettei potilas itse tunne hengenahdistusta tai yritä kompensoida sitä hyperventilaatiolla. Grasselli ym. toteavat tutkimuksessaan COVID-19-potilaiden PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-suhteen olevan useimmiten alle 150mmHg tehohoidon alussa. Nolley ym. vertasivat kohorttitutkimuksessaan invasiivisessa mekaanisessa ventilaatiossa hoidettuja COVID-19-potilaita ja muiden patogeenien aiheuttamia hengityskonehoitoa vaatineita keuhkokuumeepotilaita. COVID-19-potilaiden hoidossa käytettiin ensimmäisten seitsemän vuorokauden aikana pienempiä kertahengitystilavuuksia (V<sub>t</sub>), sekä korkeampia PEEP-arvoja. Lisäksi pieniä, mutta mahdollisesti kliinisesti merkityksettä eroavaisuuksia havaittiin hengitystiepainneissa sisäänhengityksen lopussa (P<sub>plat</sub>), ajopaineessa, komplianssissa ja hengitystaajuuksissa. Keuhkovaurion edetessä onkin syytä tehdä tarvittavia muutoksia mm. PEEP-tasoihin. Lisäksi COVID-19 potilaat saattavat vaatia huomattavaa sedaatiota, sekä liiallisen hengitysvireyden korjaamista relaksaatiolla.<sup>99-101</sup>

Potilaiden kliinistä tilaa pyritään parantamaan muuttamalla hengityskoneen parametreja. Tämän kirjallisuuskatsauksen liitteistä (LIITE1) löytyy esimerkki siitä, miten TYKS tehohoidossa toteutetaan hengityskoneen säädöt.

#### 4.4 Lääkehoito

Tukoshäiriöt ovat keskeisessä roolissa COVID-19-infektioissa, ja niiden ennaltaehkäisy on keskeinen osa taudinkuvan hallintaa. Klok ym. havainnoivat tutkimuksessaan lisääntyneen tromboemboolian riskin COVID-19-potilailla ja suosittelivat rutiininomaisesti antikoagulaatiohoitoa kaikille tehohoitoon joutuneille potilaille.<sup>61</sup> Rentschin ym. julkaisema tutkimus vahvistaa antikoagulaationlääkityksen tarpeellisuuden COVID-19-infektion hoidossa. Tässä havainnoivassa kohortti tutkimuksessa perehdyttiin 4297 yhdysvaltalaisen potilaan hoitoon. Potilaista 84,4 % sai antikoagulaatiolääkityksen (s.c hepariini tai s.c enoksapariini) aloituksen ensimmäisen vuorokauden aikana sairaalaan saapumisesta. Tuloksena oli, että potilailla, jotka

saivat profylaktisen antikoagulaatiohoidon verrattuna niihin, jotka eivät saaneet, oli 27 % pienempi riski menehtyä 30 vuorokauden sisällä (hasardisuhde HR 0,73; 95 % luottamusväli 0,66–0,81). Yksikään tutkimuksen potilaista ei ollut saanut antikoagulaatiohoitoa edeltävän 30 vuorokauden aikana ennen sairaalaan joutumista. Tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia havaittiin myös 30 vuorokauden kuolleisuuden hasardisuhteissa eri antikoagulaatioryhmissä tehohoitoa saavien ja ei tehohoidossa olevien potilaiden välillä (tehohoidossa HR 0,91 vs. ei tehohoidossa HR 0,68,  $p=0,009$ ).<sup>102</sup>

Kuten aiemmin on mainittu, Middeldrop ym. julkaisussa tehohoidossa olevilla potilailla käytettiin eri suuruisia LMWH-annoksia (low-molecular-weight heparin, eli pienimolekyylinen hepariini). Tämä muutos tehtiin kesken tutkimuksen, johtuen maailman laajuisista havainnoista tukoshäiriöiden ilmenemisestä COVID-19-potilailla. Tutkimuksessa ei tuoda ilmi, kuinka moni sai pienempää annosta ja kuinka moni kaksi kertaa suurempaa. Tutkimuksen tuloksissa kuitenkin tuodaan ilmi, ettei laskimotukoksien riski pienentynyt tehohoidossa olevilla potilailla annoksen kaksinkertaistamisen seuraamuksena. Tutkimuksen tehohoidossa olevien potilaiden lukumäärä oli verrattain pieni, 75 potilasta.<sup>63</sup> Siemieniukin ym. laatimassa meta-analyysissä todettiin hoitoannoksella annettavien antikoagulanttien mahdollisesti vähentävän laskimotukoksien esiintyvyyttä COVID-19-potilailla, kun verrattiin profylaktista annosta saaviin. Samalla lisääntyivät kliinisesti merkittävät verenvuodot. Eroavaisuutta potilaiden kuolleisuudessa tai mekaaniseen ventilaation ajautumisessa ei havaittu.<sup>103</sup> Antikoagulanttien käytön havaittiin vähentävän kuolleisuutta Nadkarmin ym. julkaisemassa tutkimuksessa ( $n=4389$ ) sairaalahoidossa olevilla COVID-19-potilailla.<sup>104</sup>

Kortisonin käyttö vaikeasti sairailta COVID-19-potilailla on osoittautunut hyödylliseksi. WHO:n kortisonin käytön ohjeistus nojaa mm. RECOVERY-työryhmän tekemään avoimesti satunnaistettuun tutkimukseen, jonka potilasmateriaali koostui 176 eri sairaanhoitolaitoksesta Isossa-Britanniassa. Tutkimuksessa 2104 potilasta sai deksametasonia 6 mg p.o tai i.v, yhteensä 10 vuorokauden ajan. Tutkimuksessa loput 4321 potilasta sai tavanomaista hoitoa, ilman kortisonia. Huomioitavia eroavaisuuksia tuloksissa oli eri potilasryhmien välillä. Satunnaistamisen alussa mekaanista ventilaatiota saavien potilaiden kuolleisuus oli huomattavasti pienempää deksametasonia saavassa ryhmässä (29,3 % vs. 41,4 %). Merkittävä ero nähtiin myös lisähappea ilman invasiivista ventilaatiota satunnaistamisen alussa saavassa potilasryhmässä (23,3 % vs. 26,2 %). Eroavaisuuksia ei kuitenkaan huomattu deksametasonin saavissa potilasryhmissä, joilla hengityksen tukihoidoa ei vaadittu. Potilaiden



määrä, jotka eivät satunnaistamisen alussa vaatineet invasiivista mekaanista ventilaatiota, mutta ajautuivat mekaanisen ventilaation tarpeeseen tai menehtyivät, oli deksametasoni ryhmässä vähäisempää.<sup>105</sup> RECOVERY-työryhmän tuloksia vahvistaa Siemieniukin ym. julkaisema meta-analyysi, jonka tutkimustuloksien mukaan kortisoni vähensi vakavan taudinkuvan potilaissa kuolleisuutta (1000:sta potilaasta vähentäen 23 kuolemaa, 95% luottamusväli 40–7 vähemmän).<sup>103</sup>

Verenkiertovajauksen hoidossa käytetään yleisesti vasoaktiivisia lääkityksiä, kuten inotroppeja ja perifeerisiä vasokonstriktoreita, joista jälkimmäisten käyttö on Michardin ym. tutkimuksen mukaan yleisempää COVID-19-potilailla.<sup>87</sup> Surviving Sepsis Campaign-työryhmä suosittelee septisessä shokissa oleville COVID-19-potilaille ensisijaiseksi vasokonstriktoriksi noradrenaliinia ja tarvittaessa lisäämään vasopressiinin toiseksi lääkkeeksi, mikäli MAP -tavoite (tutkimuksen suositus MAP 60–65mmHg) ei täyty.<sup>88</sup>

Spesifistä lääkehoitoa on pyritty kehittämään COVID-19-infektioon ja mielenkiintoisina lääkkeinä mainittakoon interleukiini-6:n estäjät ja JAK-estäjä barisitinibi, jotka ovat molemmat vahvasti WHO:n suosittelemia lääkkeitä vakavan ja kriittisen taudinkuvaltaan olevan COVID-19-infektion hoidossa.<sup>106</sup> WHO:n REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID Therapies Working Group) työryhmän julkaisemassa meta-analyysissä tutkittiin 27 eri satunnaistettua vertailututkimusta, joissa käytettiin sairaalahoitoisten potilaiden (n=10 930) hoitoon interleukiini-6:n estäjiä tai tavanomaista hoitoa tai saivat lumelääkettä. Interleukiini-6:n estäjien todettiin vähentävän kuolleisuutta koko potilasryhmässä odds-suhde OR 0,86 (95 % luottamusväli 0,79–0,95, p=0,003). Meta-analyysin merkittävimmät havainnot tehtiin, kun interleukiini-6:n estäjiä annettiin samanaikaisesti kortikosteroidien kanssa (n=9953). Kortikosteroidien kanssa annettuna 28 päivän kokonaiskuolleisuus väheni merkittävästi (odds-suhde OR 0,78; 95 % luottamusväli 0,69–0,88), mutta ilman kortikosteroidi liitännäishoitoa eroa ei havaittu (odds-suhde OR 1,09; 95 % luottamusväli 0,91–1,30). Tehohoidon näkökulmasta mielenkiintoisena havaintona huomattiin eroavaisuuksia potilaiden välillä, jotka saivat erilaisia hengityksen tukihoidoja sokkouttamisen alussa. Interleukiini-6:n estäjien havaittiin vähentävän kuolleisuutta eritoten matalamman asteen hengityksen tukihoidoja saavien potilaiden (happiviikset, odds-suhde OR 0,81; 95 % luottamusväli 0,67–0,98), sekä noninvasiivista ventilaatioita saavien potilaiden keskuudessa (odds-suhde OR 0,83; 95 % luottamusväli 0,72–0,96), kuin mekaanista ventilaatiota saavien potilaiden keskuudessa (OR 0,95; 95 % luottamusväli 0,78–1,16).<sup>107</sup>

Zeraatkar ym. tulivat meta-analyysissään samankaltaiseen lopputulokseen. Tutkimuksessa havainnoitiin kortikosteroidi hoitoon liitettyä tosilitsumabin vähentävän kuolleisuutta verrattuna hoitoon pelkällä kortisonilla (odds-suhde OR 0,79; 95 % luottamusväli 0,70–0,88). Tutkimuksessa havaittiin sarilumabin mahdollisesti yltävän samankaltaisiin tuloksiin, mutta näytön aste jäi tosilitsumabia heikommaksi.<sup>108</sup>

JAK-estäjistä barisitinibiä on tutkittu eniten. Marconin ym. satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin Euroopassa, Aasiassa, Pohjois- ja Etelä-Amerikassa sairaalahoitoa saavia COVID-19-potilaita. Potilaista (n=1518) puolet sai pelkästään lumelääkettä ja tavanomaista hoitoa (mm. kortikosteroideja ja/tai antiviraalilääkitystä). Puolet potilaista sai tavanomaisen hoidon lisäksi 2–4 mg barisitinibi lääkettä p.o (lääkeannostus GFR:n mukaan). Potilasryhmät pyrittiin jakamaan tasaisesti mm. iän, sukupuolen, etnisen taustan ja pitkäaikaissairauksien mukaan. Tutkimuksen ensisijaiseksi päätetapahtumaksi asetettiin ensimmäisen 28 päivän aikana korkea virtauksisen happihoidon, noninvasiivisen ventilaation, ECMO-hoidon, invasiivinen mekaanisen ventilaation tarve, tai kuolema. Ensisijaiseen päätetapahtumaan ajautui barisitinibi ryhmästä 27,8 %, kun taas lumekontrolloidusta ryhmästä tähän ajautui 30,5 % (odds-suhde 0.85; 95 % luottamusväli 0,67–1,08). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 28 päivän kohdalla oli barisitinibiä saavassa ryhmässä 8 % (n=62), kun taas lumekontrolli ryhmässä kuolleisuus oli 13 % (n=100) (riskisuhde HR, 0,57; 95 % luottamusväli 0,41–0,78). Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 60 päivän kohdalla taas oli barisitinibi ryhmässä 10 %, kun lumekontrolli ryhmässä tämä oli 15 % (riskisuhde HR, 0,62; 95 % luottamusväli 0,47–0,83). Tutkimuksessa todetaan, ettei hoitoon liittyvissä vakavissa haittavaikutuksissa, infektioissa tai laskimotukoksien ilmaantuvuuksissa ollut eroa kahden tutkittavan hoitolinjan välillä.<sup>109</sup> Siemieniuk ym. toteavat meta-analyysissään JAK-estäjien (tutkimukset pääasiassa tehty barisitinibillä) vähentävän kuolleisuuden lisäksi myös sairaalahoidon ja mekaanisen ventilaation kestoa.<sup>103</sup>

RECOVERY työryhmän barisitinibiä käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin barisitinibin vähentävän kuolleisuutta, sekä vähentävän kuoleman tai mekaaniseen ventilaation ajautumisen (yhdistetty päätetapahtuma) todennäköisyyttä potilailla, jotka eivät satunnaistamisen alussa saaneet invasiivista mekaanista ventilaatiota. Lisäksi todennäköisyys sairaalasta kotiutumisen ensimmäisen 28 päivän aikana kasvoi. Tutkimuksen lisäarvoa toi havainto, että kaikki edellä mainittu hyöty oli havaittavissa myös kortikosteroideja tai interleukiini 6:n estäjiä saavissa potilasryhmissä.<sup>110</sup>

Remdesiviiri on Euroopan alueella käytössä oleva COVID-19-taudin lääke, mutta on jäänyt WHO:n vakavan taudinkuvan hoitosuosituksien ulkopuolelle. Beigelin ym. satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin remdesiviirin tehoa sairaalahoitoisilla COVID-19-potilailla (n=1062). Kokonaisuudessaan aika, joka kesti potilailla toipua COVID-19-infektioista lyheni keskimäärin 15 päivästä kymmeneen. Kuoleman todennäköisyyttä arvioitiin Kaplan-Meierin estimaation avulla ja tässä nähtiin todennäköisyyden pieneminen. Todennäköisyydet olivat 6.7 % remdesiviirillä hoidetussa potilasryhmässä 15 päivän kohdalla ja 11,9 % lumekontrolli ryhmässä. Lisäksi 20 päivän kohdalla havaittiin remdesiviiri ryhmässä todennäköisyys 11,4 % ja lumekontrolli ryhmässä 15,2 %. Hasardisuhteen (HR) ollessa tällöin 0,73 (95 % luottamusväli 0,52–1,03). Tehohoidon kannalta tutkimuksessa havainnointiin myös hengityksen tukihoidoja saavien potilaiden todennäköisyyksien muutoksia. Potilasta 285 oli mekaanisessa ventilaatiossa tai ECMO-hoidossa tutkimuksen alussa. Remdesiviiriä saava potilasryhmän mekaaninen ventilaatio tai ECMO-hoito kesti keskimäärin lyhemmän ajan, kuin lumekontrolliryhmän (mediaanit 17 päivää vs. 20 päivää). Tämän lisäksi mekaanisen ventilaation tai ECMO-hoidon tarve potilailla, jotka eivät saaneet edellä mainittuja hoitoja tutkimuksen alussa oli pienempi remdesiviiriä saavassa potilas ryhmässä, kuin lumekontrolli ryhmässä (13 %; 95 % luottamusväli 10–17 vs. 23 %; 95 % luottamusväli 19–27).<sup>111</sup> Siemieniuk ym. toteavat meta-analysissään remdesiviirin vähentävän varmemmin sairaalaan ajautumista, kuin mekaanisen ventilaation tarvetta tai kuolemia.<sup>103</sup>

Taudinkuvaltaan lieveässä COVID-19-infektioissa WHO:n lääkesuosituksissa vahvimman suosituksen luokassa on mm. nirmatrelviiri ja ritonaviiri. Näitä suositellaan erityisesti korkean riskin potilailla. Tutkimuksien mukaan lääkeaineiden yhdistelmällä vähennetään sairaalaan joutumista. Suomessa yhdistelmälääkettä myydään kauppanimellä Paxlovid.<sup>106</sup>

Myös bakteeriperäisiä sekundaari-infektioita hoidetaan tarvittaessa antibiootilla.

## 5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on ollut luoda kattava yleiskuva SARS-CoV-2-viruksesta, COVID-19-infektiosta sekä tämän tehohoidosta. Katsauksen aineisto on kerätty pääosin PubMed-tietokannasta, sekä suoraan kustantajien, tieteellisten seurojen ja viranomaisten ylläpitämillä verkkosivuilta. Aineiston keräämistä avusti COVID-19-pandemiaa seurannut tieteen yhteinen päämäärä, joka johtikin valtavaan määrään uusia tutkimuksia, joista suurin osa julkaistiin kaikille ilmaiseksi ja vieläpä usein kootusti eri kustantajien COVID-19 verkkopohjaisissa infokeskuksissa. Pandemian alussa tutkimuksia tuli valtava määrä lisää viikoittain ja tästä syystä jo kirjoitettu tieto saattoi vanhentua nopeasti. Tämä oli osaltaan heikentämässä tämän kirjallisuuskatsauksen laatua, sekä viivästyttämässä katsauksen valmistumista.

Tämä kirjallisuuskatsaus on tyyliltään kuvaileva, eikä aineiston keräämistä ole määrännyt mitkään metodologiset rajoitteet. Kuvaileva tyyli antaaakin kirjoittajalle vapauden valita itse aineistonsa, mistä onkin hyötyä, kun tutkimuksia on suuri määrä. Samalla se kuitenkin saattaa heikentää katsauksen luotettavuutta ja tieteellistä merkitsevyyttä. Katsauksen tyylin lisäksi tämän kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta ja tieteellistä merkitystä heikentää se, että kirjallisuushaun, aineiston valinnan, sekä itse kirjoittamisen on suorittanut vain yksi ja sama henkilö.

Johtopäätöksenä voidaan todeta COVID-19-infektion taudinkuvan olevan jatkuvasti muuntuva, joten COVID-19-taudin tutkimuksien jatkuminen tulevaisuudessakin on erityisen tärkeää. Aiemmin 2000-luvun alussa epidemian aiheuttanut SARS-CoV-virus edesauttoiakin SARS-CoV-2-viruksen tutkimuksia. Tämän lisäksi tässäkin kirjallisuuskatsauksessa raportoidut, sekä useat raportoimatta jääneet tutkimukset COVID-19 lääkehoidosta ja rokotuksista ovat osakseen olleet muokkaamassa infektion ennustetta ja taudinkuvaa.

Yhteenvetona taudinkuvasta ja sen hoitamisesta voidaan todeta vakavan COVID-19-infektion tehohoidossa tarvittavan usein eri elintoimintojen ylläpitävää hoitolinjaa. Keskeisimmät hoitointerventiot COVID-19 potilailla ovat tämän kirjallisuuskatsauksen tuloksen mukaan hengityksen tukihoidot, laskimotukoksien ehkäiseminen ja hoitaminen, sekä tarvittaessa kohde-elinvaurioiden hoitaminen (mm. munuaisten vajaatoiminta). Tavanomaisen

lääkehoidon ulkopuolella suurimman näytön vakavan COVID-19-infektion hoidossa ovat antaneet kortisoni, JAK-estäjät, sekä interleukiini 6:n estäjät. Käytännön kokemukset tehohoidosta ovat osoittaneet COVID-19-infektion oirekuvan muuttuneen epidemian edetessä. Yhä useammin potilaat ovat muusta syystä kuin primäärin COVID-19-infektion vuoksi tehohoidossa.

Hoito-ohjeita ei voida muodostaa tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella, johtuen jo käydyistä rajoitteista tämän kirjallisuuskatsauksen kirjoittamisessa. Potilaita hoitavia tahoja suositellaan seuraamaan suomenkielisten kustantajien kuten Duodecimin julkaisemia hoito-ohjeita, THL:n ohjeita, sekä kansainvälisiä hoito-ohjeita (mm. WHO:n, ECDC:n, CDC:n nettisivut).

## LÄHTEET

1. WHO: Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT -1, 21 January 2020. (Viitattu 02.02.2022). Saatavilla internetist: [[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)].
2. WHO: Novel Coronavirus(2019-nCoV) SITUATION REPORT- 22, 11 February 2020. (Viitattu 2.2.2022) Saatavilla internetistä: [[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)].
3. WHO: Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT -51, 11 March 2020. (Viitattu 02.02.2022). Saatavilla internetist: [[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)].
4. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **5**, 536–544 (2020).
5. Wang, Y. *et al.* Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 1430–1434 (2020).
6. Grasselli, G. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* **323**, 1574–1581 (2020).
7. Tehohoidon kapasiteetti COVID-19-epidemiassa. Ala-Kokko , T , Pettilä , V , Karlsson , S , Valtonen , M , Reinikainen , M , Bendel , S & Varpula , T 2020 , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 75 , Nro 14-15 , Sivut 908-911 . Saatavilla internetistä: <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2020/SLL142020-908.pdf> >.

8. STM:n ohje ensihoitopalvelun ja terveydenhuollon päivystyksen toimintatavoista. (viitattu 17.02.2024). Saatavilla internetissä:  
[https://stm.fi/documents/1271139/21475529/STM\\_n+ohje+ensihoitopalvelun+ja+terveydenhuollon+p%C3%A4ivystyksen+toimintatavoista/69fbf437-24e7-ed65-5951-ff1389df54fc/STM\\_n+ohje+ensihoitopalvelun+ja+terveydenhuollon+p%C3%A4ivystyksen+toimintatavoista.pdf](https://stm.fi/documents/1271139/21475529/STM_n+ohje+ensihoitopalvelun+ja+terveydenhuollon+p%C3%A4ivystyksen+toimintatavoista/69fbf437-24e7-ed65-5951-ff1389df54fc/STM_n+ohje+ensihoitopalvelun+ja+terveydenhuollon+p%C3%A4ivystyksen+toimintatavoista.pdf).
9. Kattainen, S., Kiiski, O., Bendel, S. & Jokinen, J. Koronaviruspandemiaan liittynyt tehohoidon tarve ja hoitotulokset Suomessa kevään ja kesän 2020 aikana. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **137(4)**, 375–382 (2021).
10. Sairaalahoidossa olevat potilaat (COVID-19) - THL. (viitattu 17.02.2024). Saatavilla internetistä: <https://thl.fi/tilastot-ja-data/aineistot-ja-palvelut/avoin-data/sairaalahoidossa-olevat-covid-19-potilaat>. <https://thl.fi/tilastot-ja-data/aineistot-ja-palvelut/avoin-data/sairaalahoidossa-olevat-covid-19-potilaat>.
11. Koronavirus Suomessa. (viitattu 17.02.2023). Saatavilla internetissä. *Sosiaali- ja terveysministeriö* <https://stm.fi/korona>.
12. The ICTV Taxonomy Database: Taxonomy. (viitattu 04.08.2023) Saatavilla internetistä: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
13. Weiss, S. R. & Leibowitz, J. L. Chapter 4 - Coronavirus Pathogenesis. in *Advances in Virus Research* (eds. Maramorosch, K., Shatkin, A. J. & Murphy, F. A.) vol. 81 85–164 (Academic Press, 2011).
14. Bradburne, A. F., Bynoe, M. L. & Tyrrell, D. A. Effects of a ‘new’ human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* **3**, 767–769 (1967).
15. Holmes, K. V. CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE). *Encycl. Virol.* 291–298 (1999) doi:10.1006/rwvi.1999.0055.

16. Drosten, C. *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1967–1976 (2003).
17. Ksiazek, T. G. *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1953–1966 (2003).
18. Peiris, J. S. M. *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Lond. Engl.* **361**, 1319–1325 (2003).
19. Zhong, N. *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet Lond. Engl.* **362**, 1353–1358 (2003).
20. van der Hoek, L. *et al.* Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* **10**, 368–373 (2004).
21. Woo, P. C. Y. *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J. Virol.* **79**, 884–895 (2005).
22. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E. & Fouchier, R. A. M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1814–1820 (2012).
23. de Groot, R. J. *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* **87**, 7790–7792 (2013).
24. WHO: Middle East respiratory syndrome: global summary and assessment of risk - 16 November 2022. (viitattu 02.08.2023) Saatavilla internetistä:  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MERS-RA-2022.1>.
25. WHO: Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. (viitattu 01.02.2022) Saatavilla internetistä.



<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.

26. Grinblat, L., Shulman, H., Glickman, A., Matukas, L. & Paul, N. Severe acute respiratory syndrome: radiographic review of 40 probable cases in Toronto, Canada. *Radiology* **228**, 802–809 (2003).
27. Lee, N. *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1986–1994 (2003).
28. Peiris, J. *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet Lond. Engl.* **361**, 1767–1772 (2003).
29. Peiris, J. S. M., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D. M. E. & Stöhr, K. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **349**, 2431–2441 (2003).
30. Li, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **426**, 450–454 (2003).
31. Hamming, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* **203**, 631–637 (2004).
32. Hsieh, S.-C. *et al.* Radiographic appearance and clinical outcome correlates in 26 patients with severe acute respiratory syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.* **182**, 1119–1122 (2004).
33. Lai, E. K. Y. *et al.* Severe acute respiratory syndrome: quantitative assessment from chest radiographs with clinical and prognostic correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.* **184**, 255–263 (2005).
34. Wong, K. T. *et al.* Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* **228**, 401–406 (2003).

35. Lau, S. K. P. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 14040–14045 (2005).
36. Li, W. *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* **310**, 676–679 (2005).
37. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 565–574 (2020).
38. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
39. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
40. Zhou, B. *et al.* SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* **592**, 122–127 (2021).
41. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. *Virological* <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (2020).
42. Faria, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* **372**, 815–821 (2021).
43. Tegally, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* **592**, 438–443 (2021).
44. ECDC: SARS-CoV-2 variants of concern as of 19 January 2024. (viitattu 01.02.2024) Saatavilla internetistä: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (2021).

45. Gangavarapu, K. *et al.* Outbreak.info genomic reports: scalable and dynamic surveillance of SARS-CoV-2 variants and mutations. *Nat. Methods* **20**, 512–522 (2023).
46. Viana, R. *et al.* Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* **603**, 679 (2022).
47. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B. & Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **23**, 3–20 (2022).
48. Meng, B. *et al.* Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* **603**, 706–714 (2022).
49. Lin, L., Li, Q., Wang, Y. & Shi, Y. Syncytia formation during SARS-CoV-2 lung infection: a disastrous unity to eliminate lymphocytes. *Cell Death Differ.* **28**, 2019–2021 (2021).
50. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 497–506 (2020).
51. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).
52. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2002032 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
53. Salo, H., Lehtonen, T., Auranen, K., Baum, U. & Leino, T. Predictors of hospitalisation and death due to SARS-CoV-2 infection in Finland: A population-based register study with implications to vaccinations. *Vaccine* **40**, 3345–3355 (2022).
54. Tan, E., Song, J., Deane, A. M. & Plummer, M. P. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU. *Chest* **159**, 524–536 (2021).
55. Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 1763–1770 (2020).

56. Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **323**, 2052–2059 (2020).
57. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 844–847 (2020).
58. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. & Levy, J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* **7**, e438–e440 (2020).
59. Llitjos, J. *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1743–1746 (2020).
60. Klok, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* **191**, 145–147 (2020).
61. Klok, F. A. *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* **191**, 148–150 (2020).
62. Schmidt, M. *et al.* Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* **47**, 60–73 (2021).
63. Middeldorp, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1995 (2020).
64. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 363–374 (2020).
65. Del Valle, D. M. *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* **26**, 1636–1643 (2020).

66. Guervilly, C. *et al.* Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID -19. *J. Infect. Dis.* **222**, 1789–1793 (2020).
67. Oran, D. P. & Topol, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann. Intern. Med.* M20-6976 (2021) doi:10.7326/M20-6976.
68. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2603–2615 (2020).
69. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **384**, 403–416 (2021).
70. Washington, N. L. *et al.* Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. *Cell* **184**, 2587-2594.e7 (2021).
71. Volz, E. *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* **593**, 266–269 (2021).
72. Bager, P. *et al.* Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **21**, 1507–1517 (2021).
73. Davies, N. G. *et al.* Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* **593**, 270–274 (2021).
74. Mlcochova, P. *et al.* SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature* **599**, 114–119 (2021).
75. Dhar, M. S. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. *Science* **374**, 995–999 (2021).
76. Ong, S. W. X. *et al.* Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **75**, e1128–e1136 (2022).

77. Twohig, K. A. *et al.* Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **22**, 35–42 (2022).
78. CDC. COVID Data Tracker (viitattu 02.02.2024). *Centers for Disease Control and Prevention* <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (2020).
79. Fan, Y. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 1–11 (2022).
80. Zhao, H. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg. Microbes Infect.* **11**, 277–283 (2022).
81. Peacock, T. P. *et al.* The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. 2021.12.31.474653 Preprint at <https://doi.org/10.1101/2021.12.31.474653> (2022).
82. Willett, B. J. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat. Microbiol.* **7**, 1161–1179 (2022).
83. Uriu, K. *et al.* Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect. Dis.* **23**, 280–281 (2023).
84. Lewnard, J. A. *et al.* Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. *Nat. Med.* **28**, 1933–1943 (2022).
85. Iuliano, A. D. *et al.* Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **71**, 146–152 (2022).
86. Smith, G. & Nielsen, M. Criteria for admission. *BMJ* **318**, 1544–1547 (1999).

87. Michard, F. *et al.* Haemodynamic monitoring and management in COVID-19 intensive care patients: an International survey. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **39**, 563–569 (2020).
88. Alhazzani, W. *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit. Care Med.* **49**, e219 (2021).
89. Nisula, S. *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* **39**, 420–428 (2013).
90. Vaara, S. T., Pettilä, V., Reinikainen, M., Kaukonen, K.-M., & Finnish Intensive Care Consortium. Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in Finnish intensive care units. *Crit. Care Lond. Engl.* **16**, R13 (2012).
91. Frat, J.-P. *et al.* High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2185–2196 (2015).
92. Rochweg, B. *et al.* The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med.* **46**, 2226–2237 (2020).
93. Mellado-Artigas, R. *et al.* High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit. Care* **25**, 58 (2021).
94. Wendel Garcia, P. D. *et al.* Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit. Care* **25**, 175 (2021).
95. Jivraj, N. K. *et al.* Use of Mechanical Ventilation Across 3 Countries. *JAMA Intern. Med.* **183**, 824–831 (2023).

96. Robba, C., Battaglini, D., Ball, L., Pelosi, P. & Rocco, P. R. M. Ten things you need to know about intensive care unit management of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Expert Rev. Respir. Med.* 1–10 doi:10.1080/17476348.2021.1906226.
97. Guérin, C. *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2159–2168 (2013).
98. Munshi, L. *et al.* Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **14**, S280–S288 (2017).
99. Grasselli, G. *et al.* Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit. Care* **25**, (2021).
100. Nolley, E. P. *et al.* Outcomes Among Mechanically Ventilated Patients With Severe Pneumonia and Acute Hypoxemic Respiratory Failure From SARS-CoV-2 and Other Etiologies. *JAMA Netw. Open* **6**, e2250401 (2023).
101. Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P. & Lambrecht, B. N. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respir. Res.* **21**, 198 (2020).
102. Rentsch, C. T. *et al.* Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* **372**, n311 (2021).
103. Siemieniuk, R. A. *et al.* Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* m2980 (2020) doi:10.1136/bmj.m2980.
104. Nadkarni, G. N. *et al.* Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* **76**, 1815–1826 (2020).
105. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **384**, 693–704 (2021).
106. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 14 July 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/ 2019-nCoV/therapeutics/2022.4). (viitattu 11.02.2024)



Saatavilla internetistä: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359774/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4-eng.pdf?sequence=1>.

107. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* **326**, 499–518 (2021).
108. Zeraatkar, D. *et al.* Use of tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for covid-19: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Med.* **1**, (2022).
109. Marconi, V. C. *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 1407–1418 (2021).
110. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* **400**, 359–368 (2022).
111. Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1813–1826 (2020).

## LIITTEET

Liite 1. TYKS Teho-osasto: COVID-19-potilaan hengitysvajauksen hoito-ohjeet.  
Hengityskonesäädöt -kappale, sivut 3–5

### COVID-19 POTILAAN HENGITYSVAJAUKSEN HOITO

Grönlund

18.11.2021

#### HENGITYSKONESÄÄDÖT:

- Koronapotilaiden keuhkovaurio poikkeaa ainakin alkuvaiheessa perinteisen ARDS:n taudinkuvasta. Taustalla on mahdollisesti keuhkoverenkierron säätelyhäiriötä sekä tromboosien muodostumista. Keuhkojen komplianssi on usein alkuvaiheessa vielä hyvä. Tässä vaiheessa vaste rekrytointitoimenpiteille, korkeammalle PEEP -tasolle ja vatsa-asento hoidolle on vielä vähäisempi. Aloitus PEEP esim. **8-10 cm H<sub>2</sub>O**. Tilanne etenee osalla potilaista perinteisemmän ARDS:n suuntaan keuhkoödeeman muodostuessa.
- Taudin myöhemmässä vaiheessa suositetaan korkeampaa PEEP -tasoa, jos potilas vaikuttaa siitä hyötyvän. Optimaalista PEEP -tasoa valittaessa arvioidaan sen vaikutusta keuhkojen komplianssiin. (komplianssin parantuessa kertahengitystilavuuden toimittamiseen tarvittava ajopaine laskee) (perinteinen FiO<sub>2</sub>, PEEP taulukko alla). Yli 16 H<sub>2</sub>O PEEP -tasot kuitenkin varauksin, ja tällaisessa tilanteessa mieluummin harkitaan vatsa-asentohoitoa.
- Potilaat joilla rintakehän komplianssi on alentunut (esim obeesit potilaat) tarvitsevat usein korkeampaa PEEP-tasoa ja heillä voidaan hyväksyä myös korkeampia hengitystiepaineita
- **Käytetään pääsääntöisesti painekontroloitua, tilavuustaattua moodia:**
  - Dräger Evita XL, Evita V500, Evita V800: **VC-SIMV+Autoflow** tai MMV (MMV: tä käytettäessä toteutuvien kertahengitystilavuuksien ja frekvenssin mielekkyyttä seurattava)
    - Varsinkin alkuvaiheessa, jolloin potilaalla saattaa olla voimallinen hengitysvireys, on MMV:n käyttöön suhtauduttava varauksella. SIMV –tyyppiset hengitysmallit voivat toimia tässä yhteydessä paremmin.
  - Engström: **SIMV+PCVG+PS**
  - Varsinkin, jos keuhkojen komplianssi on huono ( $\leq 40$  ml/cmH<sub>2</sub>O) voidaan harkita APRV- moodin käyttöä.(mieluiten Dräger V500 koneella, Autorelease optio päällä)
    - Myös muita ventilaattoreita voidaan käyttää APRV moodissa. Hengityskoneita ei vaihdeta kevyin perustein siihen liittyvän altistusriskin ja letkujen kulutuksen vuoksi.
    - APRV: tä käytettäessä varmistuttava siitä, että potilasta kulloinkin hoitava henkilökunta ymmärtää hengitysmuodon erityispiirteet.
    - APRV:stä on Safirissa oma erillinen ohjeistuksensa
    - APRV aloitussäädöt esimerkiksi (P<sub>high</sub> 24-28, P<sub>low</sub> 0, T<sub>high</sub> 4,5-6s, T<sub>low</sub> 0,5-0,7s, Ramp 0. ATC päällä 70% kompensaatiolla, Autorelease päällä, 50-75% (vain V500).


- Keuhkoja säästävään hoitostrategiaan kuuluu, että kaikissa tilanteissa ei ole syytä pyrkiä normaaliarvoihin. Esim.  $SpO_2$  88-92%,  $PaO_2$  8-10 kPa,  $PaCO_2 < 7,5$  kPa voivat olla täysin riittävät, jos potilas sietää hyperkapnian metabolisesti.
- **Kertatilavuus 4-7 ml/kg**, keuhkojen komplianssista riippuen. Sopivan TV:n määrityksessä ei käytetä todellista painoa, vaan paino arvioidaan pituuden perusteella. Lähtökohtana voidaan käyttää yksinkertaistettua kaavaa:
  - Naisilla : Ideal boyd weight (kg) = pituus (cm) – 105
  - Miehillä: Ideal boyd weight (kg) = pituus (cm) – 100
  - Eli naiselle, joka on 168cm pitkä ja painaa 80 kg sopiva aloitus TV voisi olla esim. =  $168 - 105 \text{ kg} \times 6,7 \text{ ml/kg} = 420 \text{ ml}$ .
    - Frekvenssin asetus niin, että tarvittu minuuttiventilaatio täyttyy
- Pienen kertatilavuuden johdosta frekvenssiä voi joutua kasvattamaan kuolleen tilan ventilaation takia
  - Frekvenssiä nostettaessa vahdittava, että uloshengitykselle jää riittävästi aikaa
  - Hyperkapnia (ad.8 kPa) ja lievä respiratorinen asidoosi ( $pH > 7.2$ ) on ajoittain viisaampaa hyväksyä. Ns. permissiivinen hyperkapnia.
- Suurempia kertatilavuuksia (7- 8ml/kg) voidaan hyväksyä, jos keuhkojen komplianssi on hyvä.
- Sisäänhengitysajan (Tinsp) säätö hapetuksen ja ilmatiepaineiden mukaan
  - Sisäänhengitysajan pidentäminen lisää keskimääräistä ilmatiepainetta nostamatta kuitenkaan huippupainetta. Parantaa yleensä hapettumista. (Oletus tehon koneissa 1,7s. Nosto esim. ad. 2,1 s)
    - Älä kuitenkaan pidennä sisäänhengitysaikaa uloshengitystä pidemmäksi (paitsi APRV). Tarkista, että uloshengityksen virtauskäyrä ehtii palata nollassolle, jotta ei jäisi ansailmaa (ei päde APRV-moodia käytettäessä)
- **Hengitystiepainet:**
  - **Pinsp/Pplat tavoite alle 30 cm H<sub>2</sub>O** (korkeampia arvoja voidaan hyväksyä, jos rintakehän komplianssin oletetaan olevan heikentynyt)
  - Ajopaine eli **driving pressure** (Pinsp-PEEP) **≤15 cmH<sub>2</sub>O**.
  - Keuhkojen jäännöstilavuuden kasvattaminen PEEP:llä, asentohoidolla (puoli-istuva, kylkiasennot, vatsa-asento.) Vatsa-asentona käytetään tavallisten tyynyjen kanssa toteutettavissa olevaa ”Supermies-asentoa” Myös perinteistä täyttää Prone-asentoa voidaan käyttää.
  - Hapettumishäiriön vaikeusastetta kuvataan P/F- suhteen avulla.  $PaO_2/FiO_2$  Eli käytetyn arteriahappiosapaineen ja käytetyn sisäänhengityshappiprosentin suhde.
    - Esim .  $PaO_2$  8,2 kPa ja käytetty  $FiO_2$  75%

- $>P/F$ -suhde:  $8,2\text{kPa}/0,75 = 10,9\text{ kPa}$  eli vaikea kaasujenvaihtohäiriö.
- Nähtävillä esim. tietojärjestelmän hengityssivulla, jos CCI käytettävissä.

ARDS:n vaikeusasteet P/F suhteen mukaan:

Oxygenation <sup>b</sup>		
Mild	$200\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300\text{ mmHg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$	26,7-40 kPa
Moderate	$100\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200\text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$	13,3-26,7 kPa
Severe	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100\text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$	$<13,3\text{ kPa}$

FiO <sub>2</sub>	PEEP
0.3	5
0.4	5–8
0.5	8–10
0.6	10
0.7	10–14
0.8	14
0.9	14–18
1.0	18–24



FiO<sub>2</sub> /PEEP taulukko,

Ns. Supermies asento tavallisten tyynyjen kanssa. Kasvot jäävät näkyviin. Käsien asento niin, ettei plexusvenytystä. Kaulan kierto ei saa olla kovin voimallinen.

- Pyri säilyttämään PEEP keuhkoissa
  - Sulje putki pihdeillä, kun irrotat hetkeksikin ventilaattorista
  - Putken pihditys vähentää myös potilaan yskimisen aiheuttamaa aerosolikontaminaatiota.
- Hallittuja rekrytointitoimenpiteitä voi tarvittaessa suorittaa maltillisilla painetasoilla. Ei kuitenkaan rutiinisti. Rekrytointitoimenpiteet on suoritettava hengityskoneella. (esim. sisäänhengityksen manuaalinen pidätys 10...15...20 s.)
- Alkuvaiheessa tarvitaan usein varsin syvääkin sedaatiota. Propofolin rinnalle joudutaan usein kombinoimaan midatsolaami tai deksmedetomiidiini.
- Jos ongelmana on potilas- ventilaattori dyssynkronia tai syvällä sedaatiolla korjaantumaton liiallinen hengitysvireys, voidaan alkuvaiheessa turvautua relaksaatioon boluksina tai jopa lyhytaikaisena (ad. 48h) infuusiona. Relaksaatiota ei kuitenkaan aloiteta rutiinisti vaikeassakaan hapetushäiriössä.
  - Myös opioidi-infuusiota (oksikodoni, fentanylili) voi kokeilla voimallista hengitysvireyttä ja yskää hillitsemään.

- Tarvittaessa kuumeilun hoito hapenkulutuksen pienentämiseksi. Ensisijaisesti parasetamoli. NSAID-lääkkeisiin suhtaudutaan tehokuntoisella potilaalla pidättyväisesti.
  - Osalla koronainfektio potilaista tavattu maksa-arvojen sekä triglyseridien nousua.
- Päivittäiset sedaatiotauot ja vieroitteluarvio happeutumishäiriön korjaantuessa.