

21.12.2020

Liite: Katsaus korona- ja influenssavirustautien kehityksen vaihteluihin liittyviin tutkimuksiin

1 Johdanto

2 Korona- ja influenssavirusten kausivaihtelu ja sen mahdolliset syyt

3 Tutkimusten lähestymistapoja Covid-19-pandemian vaihtelujen mallittamiseen

4 Covid-19-taudin vakavuuden kausivaihtelu

Johdanto¹

Epidemiologi Marc Lipsitch² kommentoi elokuussa Covid-19-tartuntojen kehityksen syitä toteamalla, että syyt voidaan jakaa kolmeen tekijään: 1) rajoitustoimiin ja ihmisten käyttäytymiseen, 2) kausivaihteluun ja 3) immuniteettiin kehitykseen. Mikään näistä tekijöistä tuskin yksin riitti kääntämään Covid-19-tartunnat jyrkkään laskuun keväällä lähes koko Euroopassa.

Väestön immuniteettiaste näyttää pysyneen hyvin matalana käytännössä kaikissa maissa (ml. Suomi), joissa on tehty huolellisia vasta-ainetutkimuksia. Onkin epätodennäköistä, että immuniteettiasteen nousu olisi ollut tärkeä syy tartuntojen laskuun keväällä. Tällöin Lipsitchin listasta jäävät jäljelle tekijät 1) ja 2). Kun Suomessa ja muualla Euroopassa loppukeväästä rajoitustoimia purettiin ja ihmisten kontaktit lisääntyivät, on kausitekijöiden vaikutus ollut varsin vahva, koska tartunnat pysyivät kesällä matalina kaikissa EU-maissa.

Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa on 2000-luvulla kiertänyt vuosittain neljä koronavirusta. Pitkäaikaisten koronatestien perusteella niillä kaikilla on voimakas kausivaihtelu. On vahvaa näyttöä mm. Ruotsin aineiston perusteella näiden neljän vanhan koronavirustautien voimakkaasta kausivaihtelusta. Vaihtelu on hyvin samanlainen influenssien kausivaihtelun kanssa. Pohjoismaita ja Baltian maita koskevan tutkimuksen mukaan influenssien kausivaihtelun ajurit ovat lämpötila ja UV-säteily.

On syytä korostaa, ettei korona- ja influenssien kausivaihtelun syitä tunneta hyvin. On myös hyvin mahdollista, että esimerkiksi UV-säteilyn vaikutukset riippuvat paljon mm. vuodenajoista, lämpötilasta ja valoisan ajan pituudesta, koska se vaikuttaa ihmisten liikkumiseen ja ulkona oloon.

Tieto Covid-19-pandemian kausivaihtelusta on tärkeää useista syistä. Jos kausivaihtelun suuruutta ei tunneta, on vaikea arvioida, mikä merkitys rajoitustoimilla ja ihmisten käyttäytymisen muutoksilla oli siinä, että tartunnat vähenivät jyrkästi keväällä, pysyivät lähellä nollaa kesällä ja lähtivät uudestaan nousuun syksyllä. Covid-19-epidemian kausivaihtelun ymmärtäminen auttaa arvioimaan, mihin pitää varautua, koska kausipaineen huippu on ohi ja koska kausitekijät taas jarruttavat epidemiaa. Se auttaa ennen muuta ajoittamaan ja mitoittamaan rajoitustoimet oikein Covid-19-taudin estämiseksi. Olemme tarkastelleet Covid-19-kausivaihtelun määritteleviä tekijöitä erikseen Suomen, Saksan ja Ranskan osalta esityksessämme 22.10.2020³.

¹ Kiitämme Otto Toivasta hyvistä kommentteista tämän kirjoituksen aiempaan versioon.

² Coronavirus (COVID-19): Press Conference with Marc Lipsitch, 08/13/20.

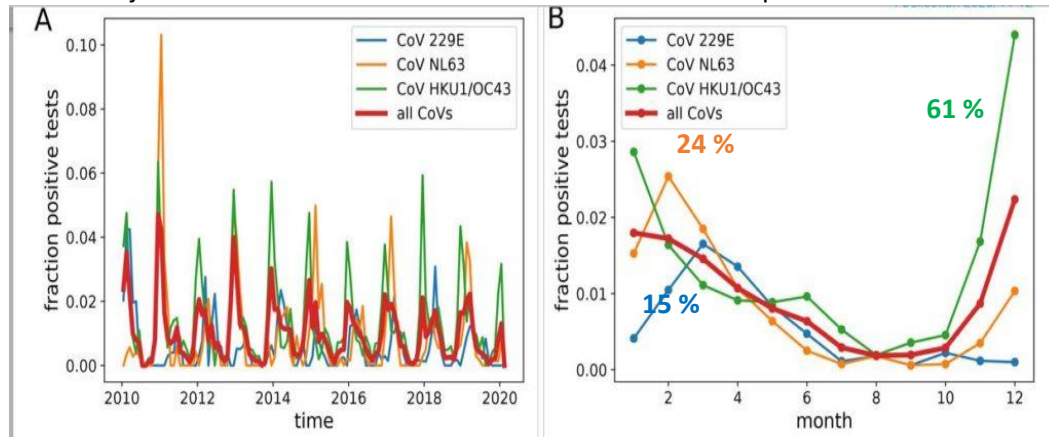
<https://www.hsph.harvard.edu/news/features/coronavirus-covid-19-press-conference-with-marc-lipsitch-08-13-20/>

³ Linkki 22.10.2020 pidettyyn esitykseen. <https://bcf.princeton.edu/wp-content/uploads/2020/11/holmstrom.pdf>

2 Korona- ja influenssavirusten kausivaihtelu ja sen mahdolliset syyt

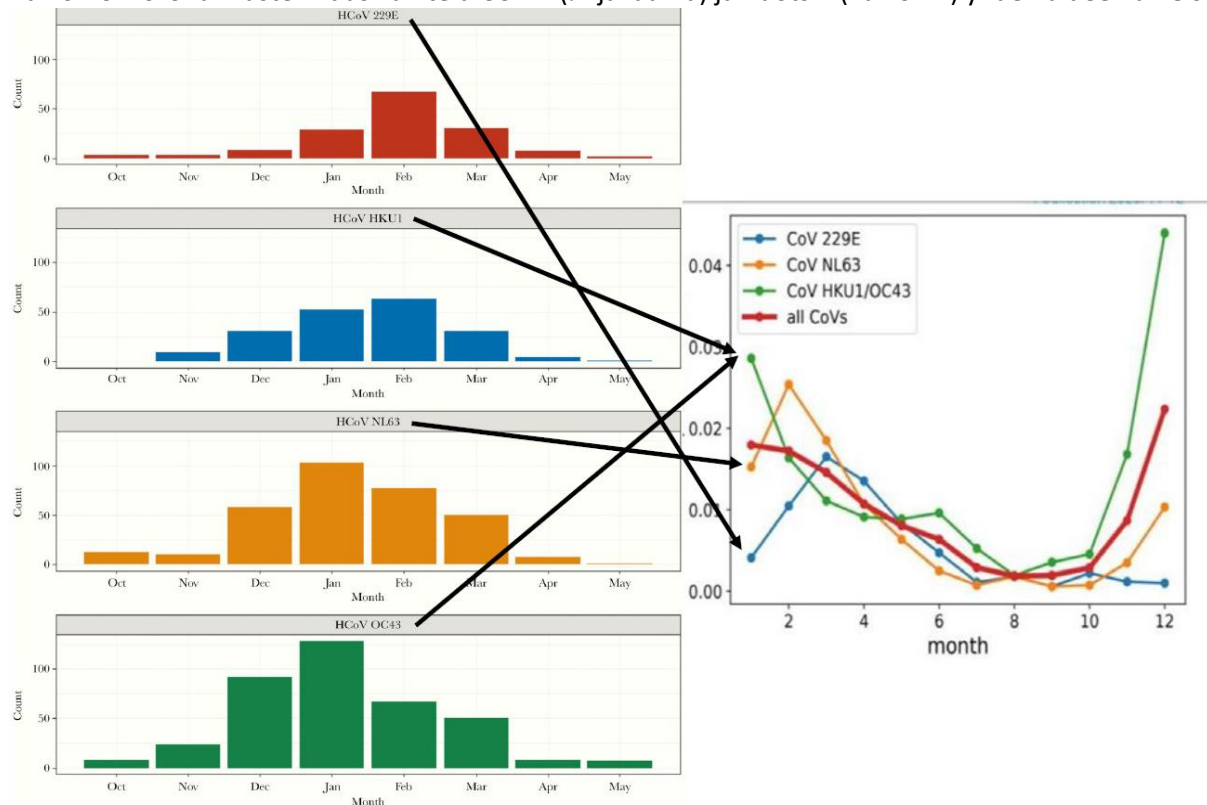
Kuvio 1A esittää Tukholman alueen kuuden keskeisen sairaalan kaikkien koronatestien positiivisten testitulosten osuus ajanjaksolla tammikuu 2010 – joulukuu 2019. Kuvio 1B esittää virusten positiivisuusasteet kuukausittain ja niiden prosenttiosuudet positiivista testeistä. Punainen käyrä kuvaa testien keskimääräistä positiivisuusastetta ja vihreä käyrä kuvaa kahden eri koronaviruksen testien positiivisuusastetta. Aineistossa on 190257 testiä, joista 2084 positiivisia. Kuvion 1B mukaan positiivisten testien osuus on alimmillaan kesällä ja huipussaan loppu- ja alkuvuodesta. Kuviossa 1C on koronavirusten kausivaihtelu USA:n Michiganissa (%-jakauma) ja Tukholmassa (kuvio 1B).

Kuviot 1A ja 1B. Tukholman alueen kuuden keskeisen sairaalan positiivisten koronatestien osuus 2010-2019



Lähde: Neher et al (2020)

Kuvio 1C. Koronavirusten kausivaihtelu USA:n (%-jakauma) ja Ruotsin (kuvio 1B) yhden alueen aineistoissa



Lähde: Monto et al (2020)

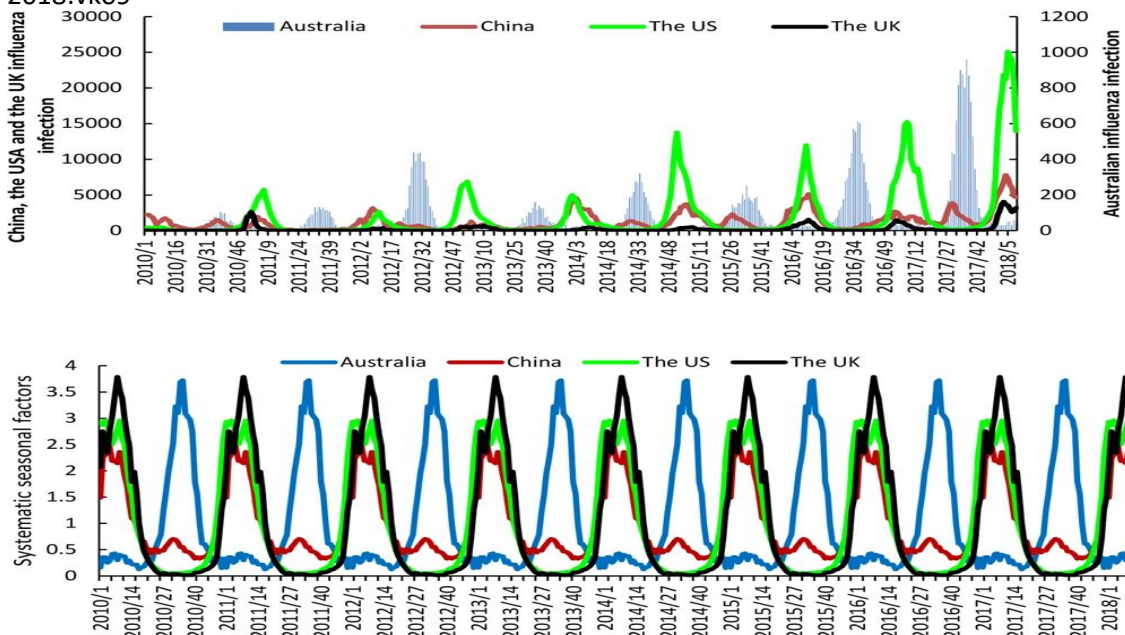
Vuosittain kiertävien neljän koronavirustautien voimakas kausivaihtelu on monien tutkimusten perusteella ilmeistä. UV:n vaikutus kausivaihteluun ei ole yhtä ilmeinen, vaikka siihen viittaavatkin seuraavat syyt:

1. Koronavirustautien kausivaihtelu on johdonmukainen UV:n kausivaihtelun kanssa, eikä kausaalisuus voi kulkea taudeista UV:hen. UV voi tosin vaikuttaa tautivaihteluihin osin mm. lämpötilan kautta.
2. Säämuuttujat eivät kuitenkaan selitä koronavirusten tarkkaa kausivaihtelua maapallon eri osissa.
3. Tutkimustulosten mukaan auringosta maan pinnalle tuleva UVB-säteilykin tuhoaa koronaviruksia, ei vain UVC-säteily, joka ei läpäise otsonikerrosta. Liite B raportoi tutkimustuloksista, joiden mukaan auringon UV-säteilyn vaihtelut vaikuttavat voimakkaasti Sars-cov-2-viruksen määrään ympäristössä.
4. UVB-säteilyllä ihmisen keho valmistaa D-vitamiinia, minkä takia D-vitamiinitason vuoden sisäinen vaihtelu on suurta ja D-vitamiinin puutos on yleistä (ks. liite B). D-vitamiinin puutos taas heikentää immuunijärjestelmän toimintaa. Vaikka useat vertaisarvioitujen tutkimusten meta-analysit tukevat johtopäätöstä D-vitamiinin puutoksen yhteydestä immuunijärjestelmän toimintaan, on vain yksi pieneen satunnaisotokseen perustuva tutkimus, jonka tulokset viittaavat, että D-vitamiinihoito vähentää Covid-19-potilaiden tehohoitoon joutumista ja kuolemia. Suuremmassa otoksessa, jossa Covid-19-potilaiden otoksella oli populaatioperusteinen kontrolliryhmä (ikä, terveystila jne.) Covid-19 potilaiden D-vitamiinipuutos oli 74 % yleisempi kuin kontrolliryhmässä. Toisaalta D-vitamiinin puutteen suuruudella ei voitu todeta olevan kausaalista vaikutusta taudin vakavuuteen.

Useissa tutkimuksissa on todettu, että korona- ja influenssatautien kausihuippu on tropiikin pohjoispuolella vuodenvaihteen ja sen eteläpuolella keskikesän tienoilla (liite A). Liitteen A kuviosta 2A havaitaan, että koronavirus- ja influenssatautien on leveyspiirien sisällä hyvin samanlaiset.

Kuviossa 1D on esitetty Zang et al (2019) Australian, Kiinan, UK:n ja USA:n influenssavirusten määrä ja sen järjestelmällinen kausivaihtelu vuosina 2010-2018. Influenssan kausihuippu on Australiassa noin puoli vuotta ennen Kiinan, UK:n ja USA:n huippua. Tutkimuksen tulokset viittaavat influenssien hyvin vahvaan ja säännölliseen kausivaihteluun, jotka ovat toistensa peilikuvat pohjoisella ja eteläisellä ja pallonpuoliskolla. Sen mukaan Australian influenssa-kehitystä voi käyttää kolmen muun maan influenssien ennustamiseen.

Kuvio 1D. Influenssat ja niiden järjestelmälliset kausivaihtelutekijät, Australia, Kiina, UK ja USA, 2010:vko1-2018:vko9

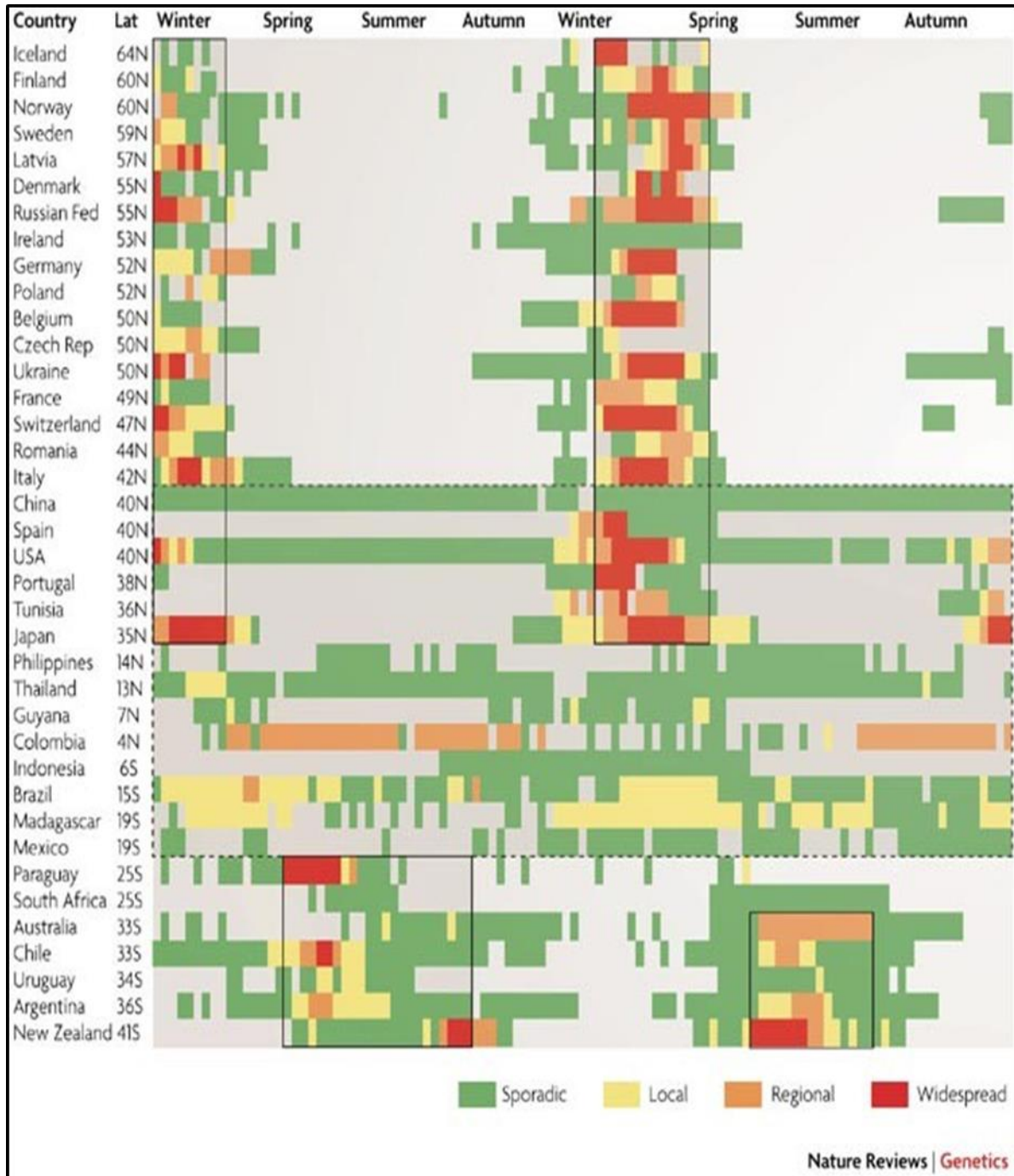


Lähde: Zhang et al (2019)

Korona- ja influenssatautien kausivaihtelu ja niiden riippuvuus UV-säteilystä

Korona- ja influenssatautien kausivaihtelu molemmilla pallonpuoliskolla ja niiden epäsäännöllisyys tropiikin alueella on piirre, joka on vahvistunut useissa tutkimuksissa (kuviot 1E ja 1F).

Kuvio 1E. Influenssa-tyyppisten tautien yleisyys vuoden aikana leveyspiireittäin (Influenza-like illness (ILI) by WHO Influenza virus activity peaks at similar times at similar latitude, e.g. during winter and early spring in the northern hemisphere)*



*Kuvion mukaan Meksiko on leveyspiirillä 19°S, kun se todellisuudessa on leveyspiirillä 23.6°N.

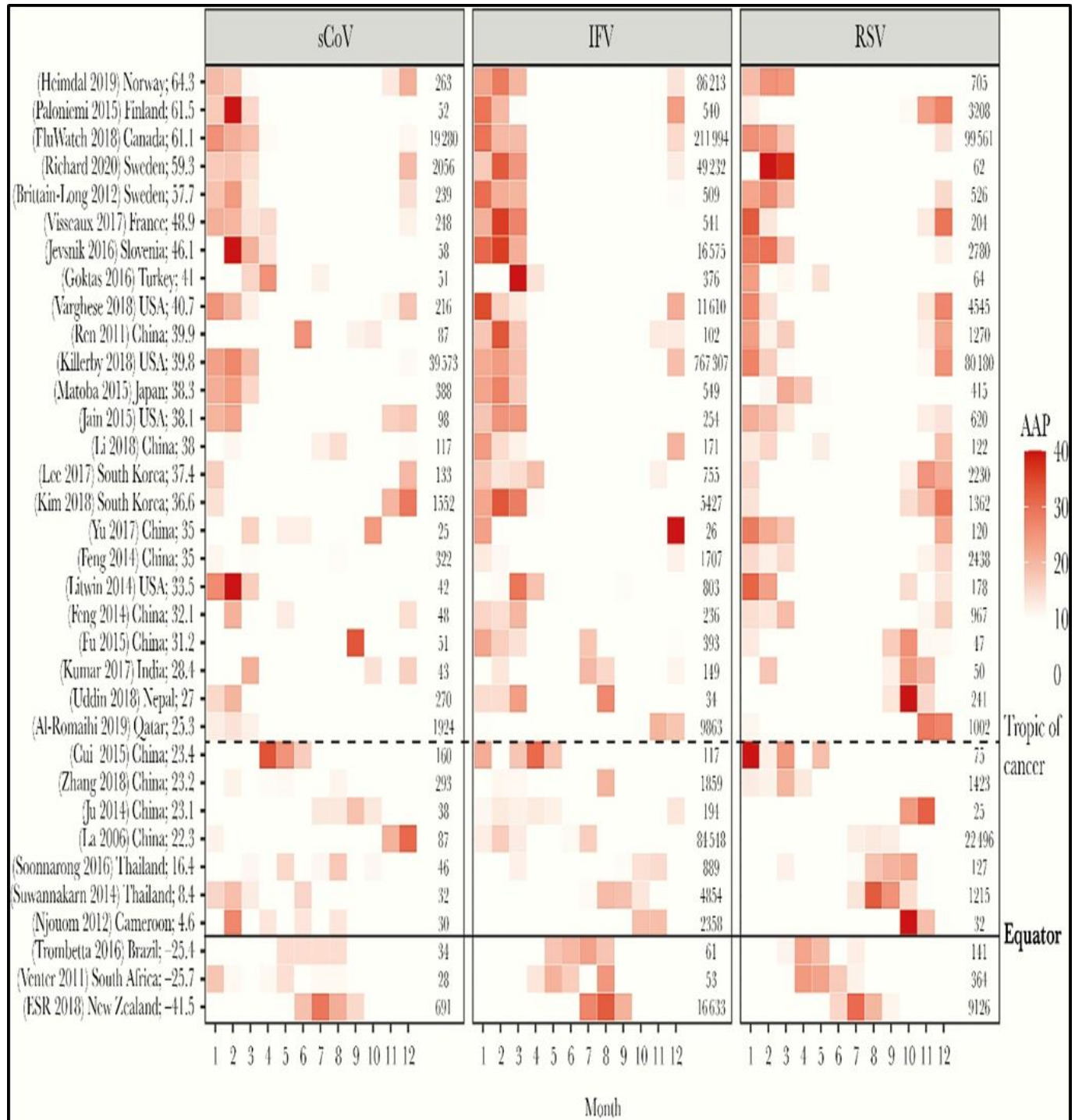
Lähde: Nelson, M., Holmes, E. The evolution of epidemic influenza. *Nature Review Genetics* 8, 196–205 (2007).

<https://www.nature.com/articles/nrg2053>

Tutkimusten tulosten perusteella Kiinassa ei ole samanlaista kausivaihtelua kuin esim. Euroopassa ja USA:ssa. Toisaalta Kiinan välikirkkaimman maakunnan Guangdongin maakunnan pääkaupunki Kanton ja sen useimmat muut suuret kaupungit sijaitsevat tropiikissa juuri kevään kääntöpiirin eteläpuolella. Myös Hong Kong ja Hainanin niemimaa sijaitsevat tropiikissa.

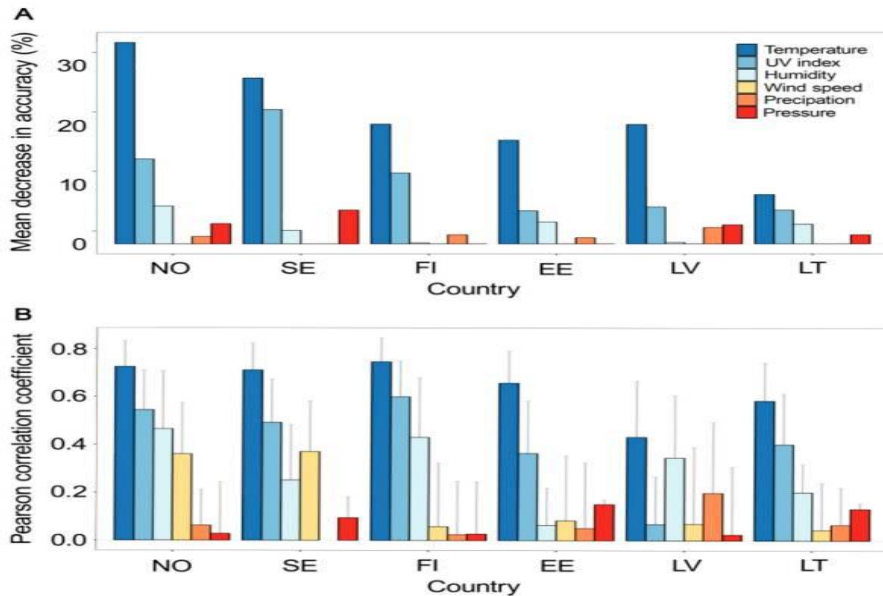
Kuvio 1F. Koronavirus- ja influenssatautien yleisyys vuoden aikana maapallon leveyspiireittäin.

(Heat maps of global monthly activity of seasonal coronaviruses (sCoVs), influenza virus (IFV), and respiratory syncytial virus (RSV). Each square indicates share of virus cases are observed in a month. AAP=annual average % as the strength of virus.)

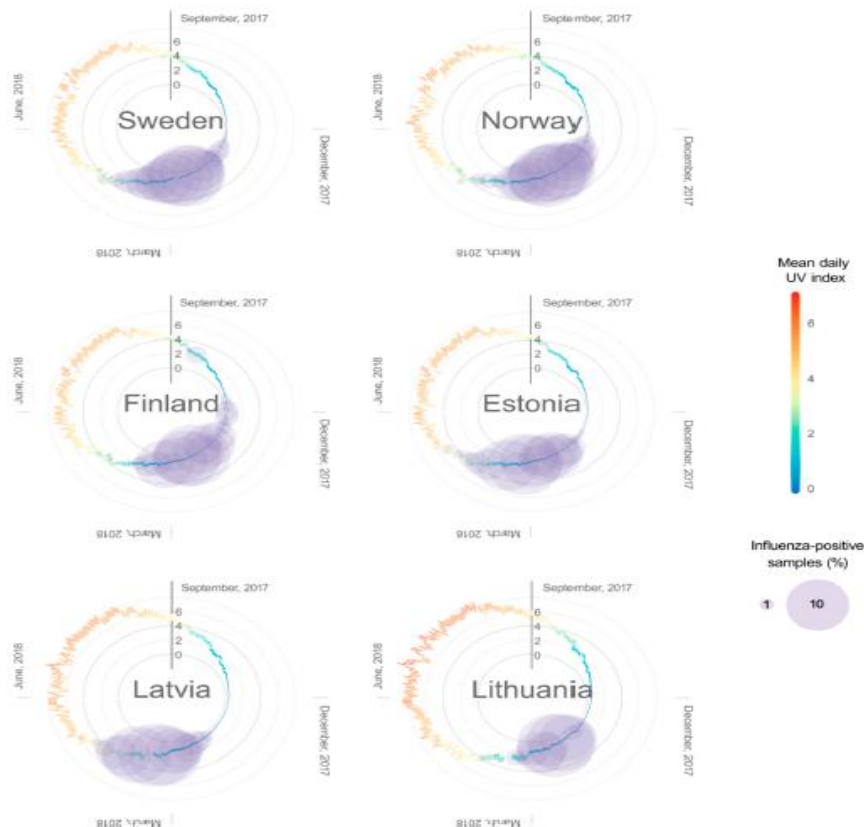


Vaikka yhtä selvää syytä koronavirus- ja influenssatautien yleiseen kausivaihteluun ei ole, useat tutkimukset viittaavat syynä olevan UV-säteilyn ja lämpötilan vaihtelut (kuviot 1G ja 1H), jotka korreloivat voimakkaasti.

Kuvio 1G. Lämpötilan, UV-indeksin, ilmankosteuden, tuulennopeuden, sademäärän ja ilmanpaineen yhteys influenssien kausivaihteluun, Norja, Ruotsi, Suomi, Viro, Latvia ja Liettua, 2017 viikko 35 – 2018 viikko 34



Kuvio 1H. Influenssien ja UV:n vuosikello, Norja, Ruotsi, Suomi, Viro, Latvia ja Liettua, 1.9.2017-31.8.2018



Lähde: Ianevski et al (2019), Low Temperature and Low UV Indexes Correlated with Peaks of Influenza Virus Activity in Northern Europe during 2010–2018. *Viruses*. 2019 Mar; 11(3): 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466003/>

UV-säteilyn sekä lämpötilan ja kosteuden vaikutus Sars-cov-2-viruksen määrään

UV-säteily jaetaan aaltopituuden mukaan UVA-, UVB- ja UVC-säteilyyn. Vain lyhyimmän aaltopituuden omaavan UVC-säteilyn on arvioitu tuhoavan viruksia, mutta se ei läpäise otsonikerrosta. Tuoreen tutkimuksen mukaan UVA-säteilykin tuhoaa koronaviruksia, mutta tutkimus ei testannut sen tehoa Sars-cov-2:een.⁴ Toisen tutkimuksen mukaan simuloitu auringon säteily tuhoaa pinnoilta myös Sars-cov-2:ta.⁵

Sagripanti ja Lytle (2020)⁶ tarkastelevat auringon UV:n Sars-cov-2-virusta tuhoavaa vaikutusta eräissä suurkaupungeissa (tulokset table 3:ssa alla). Sagripanti ja Lytle (2020) toteavat taulukkoon viitaten, että kesällä 90 % tai enemmän Sars-cov-2-viruksesta tuhoutuu 11-34 minuutissa keskipäivän aurinkoa useimmissa taulukon kaupungeissa, mutta talvella on riski viruksen leviämisestä useimmissa niistä.

Table 3. Calculated maximum* virucidal (254-nm equivalent[†]) UV flux for two-hour period around solar noon for selected major world cities at specified times of year. Effectiveness estimated for inactivation of SARS-CoV-2 virus

Solar virucidal UV flux (J/m ² ₂₅₄ ² /min) [‡] /Time for 90% Infectivity reduction (min) [§]					
City	Latitude	Summer Solstice	Equinox		Winter Solstice
			Spring	Fall	
Central and South America					
Bogota, Colombia	4.6 °N	0.64 [#] /11+	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+
Mexico City, Mexico	19.5 °N	0.64/11+	0.62/11+	0.62/11+	0.31/22+
São Paulo, Brazil	23.3 °S	0.55/13+	0.40/17+	0.48/14+	0.17/41
Buenos Aires, Argentina	34.6 °S	0.37/19+	0.17/41	0.24/29	0.04/172 [¶]
Europe					
Barcelona, Spain	41.4 °N	0.31/22+	0.10/69	0.16/43	0.01/>300
Paris, France	48.9 °N	0.25/28+	0.05/138 [¶]	0.10/69	0.00/>300
London, UK	51.5 °N	0.23/30	0.04/173	0.09/77	0.00/>300
Moscow, Russia	55.7 °N	0.20/34	0.03/230	0.07/99	0.00/>300
Middle East					
Baghdad, Iraq	33.3 °N	0.39/18+	0.19/36	0.26/27+	0.05/138
Tehran, Iran	35.7 °N	0.36/19+	0.16/43	0.23/30	0.04/172
Istanbul, Turkey	41.0 °N	0.31/22+	0.10/69	0.16/43	0.02/>300
Africa					
Kinshasa, Congo	4.3 °S	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+
Lagos, Nigeria	6.4 °N	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+
Khartoum, Sudan	15.6 °N	0.64/11+	0.64/11+	0.64/11+	0.32/22+
Cairo, Egypt	30.0 °N	0.43/16+	0.25/28+	0.32/22+	0.08/86
Asia					
Mumbai (Bombay), India	19.0 °N	0.64/11+	0.62/11+	0.62/11+	0.32/22+
Shanghai, China	31.2 °N	0.42/16+	0.22/31	0.31/22+	0.07/99
Seoul, Republic of Korea	33.5 °N	0.38/18+	0.19/36	0.26/27+	0.05/138
Tokyo, Japan	35.7 °N	0.36/20+	0.16/43	0.23/30	0.04/172
Australia					
Sydney, Australia	33.9 °S	0.38/18+	0.18/38	0.26/27+	0.05/138

*Maximum solar exposure with no clouds, haze, air pollution or shadows to reduce exposure, independent of site elevation. †Obtained using the virus inactivation action spectrum normalized to unity at 254 nm (30). ‡Methodology: Maximum daily solar UVB fluence values for the selected locations at specific times of year have been represented in Tables 1 and 2 in the previous article on predicted Influenza inactivation by solar UVB (34). 35% of the total daily UVB fluence divided by 120 min yields the noontime UVB flux in J m⁻² min⁻¹ at the locations and times in Tables 2 and 3. §The UVB fluence D₁₀ to inactivate SARS-CoV-2 90% (10% survival) was estimated as 6.9 J m⁻². Under ideal conditions, solar UV could inactivate SARS-CoV-2 99% (1% survival) during 2-h period around solar noon. Four times the D₁₀ was chosen to account for the likely biphasic inactivation due to protective elements surrounding the virus. ¶Underlined values indicate solar UVB is likely not enough to inactivate SARS-CoV-2 90% (10% survival) during two-hour period around solar noon. #Flux values above 0.62 are likely underestimates. Therefore, the time for 90% and 99% inactivation are possibly overestimates.

⁴ Rezaie A, Leite GGS, Melmed GY, Mathur R, Villanueva-Millan MJ, Parodi G, et al. (2020) Ultraviolet A light effectively reduces bacteria and viruses including coronavirus. PLoS one. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236199>

⁵ Ratnesar-Shumate et al (18 other authors) (2020), Simulated sunlight rapidly inactivates SARS-CoV-2 on surfaces. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Issue 2, 15 July 2020. <https://academic.oup.com/jid/article/222/2/214/5841129>

⁶ Sagripanti & Lytle (2020), Estimated Inactivation of Coronaviruses by Solar Radiation With Special Reference to COVID-19. *Photochemistry and Photobiology*, 2020, 96: 731–737. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/php.13293>

3 Tutkimusten lähestymistapoja Covid-19-pandemian vaihtelujen mallittamiseen

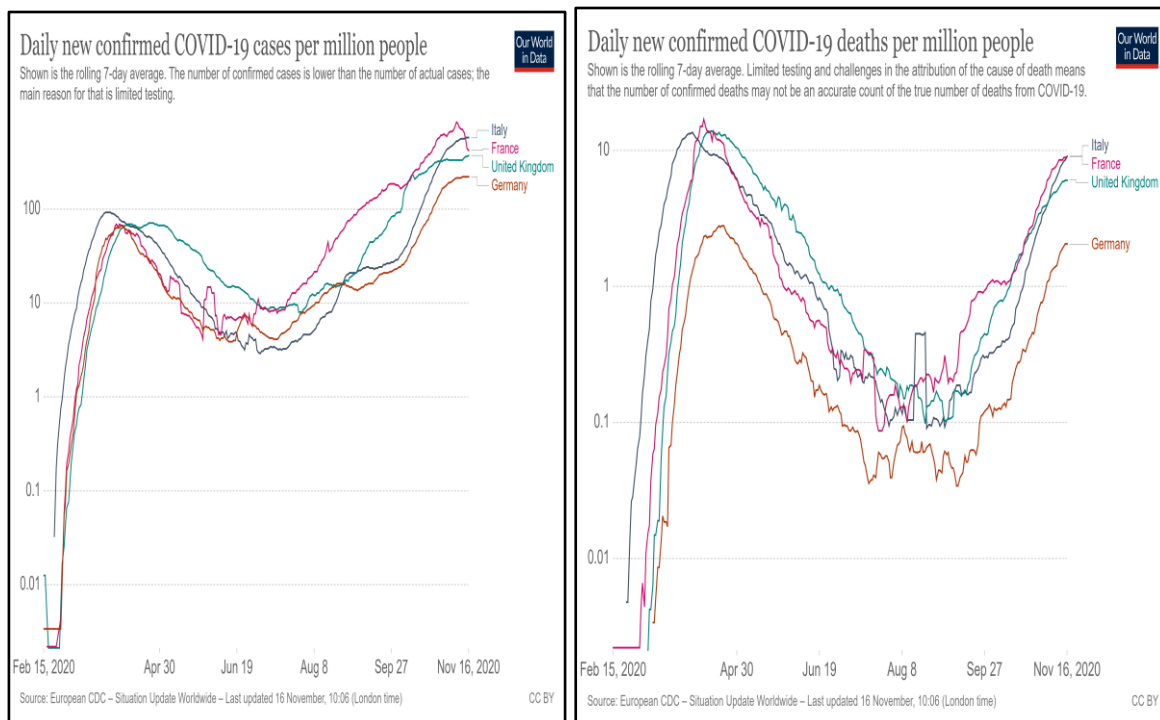
Perinteisesti epidemioita mallitetaan SIR-mallin tai sen monien kehitemien perusteella. SIR-malli jakaa annetun populaation kolmeen ryhmään: taudille alttiille (S), tartunnan saaneisiin (I) ja parantuneisiin (R). Mallissa taudilla on eksogeeninen tarttuvuuskerroin R . Kun R on suurempi kuin 1, tartuntojen määrä kasvaa epidemian aluksi karkeasti eksponentiaalisesti. Mitä enemmän annetun suuruudessa populaatiossa on parantuneita, sitä vähemmän on jäljellä alttiita, jolloin efektiivinen tarttuvuuskerroin R_E laskee. Kun väestön immunitaatiaste on noussut riittävän korkeaksi, taudin leviäminen loppuu.

SIR-mallia on luonnollisesti monella tavalla yleistetty. Esimerkiksi Covid-19-pandemiassa on ilmeistä, että R ei ole eksogeeninen, vaan rajoitukset ja ihmisen käyttäytyminen ovat alentaneet sitä. Infektion saaminen ei myöskään välttämättä tuo immunitaettia tai tuo sen rajalliseksi ajaksi. THL:n satunnaisotantaan perustuvien vasta-ainetestien tulosten mukaan vain hyvin pienelle osalle väestöä on muodostunut Sar-Cov-2-virusta neutraloivia vasta-aineita. Myös muiden maiden huolelliset vasta-ainetestien tulokset viittaavat mataliin immunitaatiasteisiin, vaikka väestöstä paljon suurempi osa kuin Suomessa on saanut tartunnan.

Avery et al (2020) esittävät selkeän katsauksen epidemiologiin malleihin ja niiden rajoitteisiin. Katsaus käsittelee erityisesti kolmea SIR-mallin perusversion laajennusta: 1) endogeenisuus mm. R :n osalta, 2) heterogeenisuus (esim. tartuttavuuden osalta) ja 3) politiikan ja median vaikutus. Katsaus ei kuitenkaan käsittele kausivaihtelun mallittamista. Kuvion 2 mukaista Covid-19-tartuntojen ja -kuolemien kehitystä Euroopan neljässä suurimmassa maassa on kuitenkin ilmeisen vaikea selittää ilman kausivaihtelutekijöitä.

Epidemiologien malleissa kausivaihtelu otetaan yleensä annettuna asiana, joka välttämättä ei merkittävästi vaikuta vielä epidemian alkuvaiheessa. Kun kausivaihtelua ei malliteta, sen merkitys jää auki. Siksi Covid-19-pandemiaa koskevissa malleissa on vaikeaa identifioida myöskään muiden tekijöiden – kuten rajoitusten - vaikutusta Covid-19-tartuntoihin ja -kuolemiin. Eli eri tekijöiden vaikutukset niihin jäävät arvailujen varaan.

Kuvio 2. Covid-19-tartunnat ja -kuolemat, Italia, Ranska, Saksa ja UK, 7 pv liukuva keskiarvo/1 milj. henkilöä log-asteikko



Vaihtoehtoisia lähestymistapoja Covid-19-pandemian vaihtelujen selvittämiseksi on luonnollisesti hyvin monia. Tässä tarkastellaan seuraavia vaihtoehtoja:

1. Teoriaan ja kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tuloksiin perustuva lähestymistapa.
2. Positiivisten virustestien osuuteen ja eri muuttujien korrelaatioihin perustuva lähestymistapa.
3. Aikasarja-analyysiin eri maiden paneeliestimointia käyttäen.
4. Aikasarja-analyysiin maa kerrallaan tai kahden maan differenssiyhtälöön perustuen.

Sagripanti ja Lytle (2020) perustuu 1. lähestymistapaan. Se käyttää aiemmista tutkimusten tulosten perusteella määritettyjen parametrien soveltamiseen, oletuksiin UV-säteilyn määrästä ja sen virusta tuhoavasta vaikutuksesta eri leveyspiireillä auringon paistaessa kirkkaalta taivaalta. Sen vahvuus on teoreettinen ja kliinisten tutkimusten tuoma pohja UV-säteilyn vaikutuksesta virusten inaktivoitumiseen ja sen kestoon. Sen heikkoutena on, että viruksen määrän laskennalliset määrien vaihtelut eri leveyspiireillä eri vuodenaikoina eivät vielä riitä sen määrittämiseen, miten virus käytännössä leviää eri maissa.

Tan et al (2020) käyttävät 2. lähestymistapaa tarkastelemalla UV-säteilyn määrän ja positiivisten koronavirustestien osuuden korrelaatioiden merkitsevyyttä neljän vanhan koronavirus- ja Sars-Cov-2-virustestien perusteella neljällä koealueella eri USA:n osissa. Tan et al (2020) korrelaatioanalyysi antaa varsin vakuuttavan tuen koronavirustestien positiivisuusasteen ja UV-säteilyn määrän negatiiviselle korrelaatiolle.

Lähestymistapa 2. ei kuitenkaan anna minkäänlaista tukea UV:n kausaalisuudesta koronaviruksen leviämisen suhteen. Itse asiassa täysin samanaikainen yhteys UV:n ja testien positiivisuusasteen välillä ei ole mahdollinen, koska kaikilla koronaviruksilla on vähintään muutaman päivän pituinen itämisaika ennen kuin ne voivat johtaa positiiviseen testitulokseen.

Vaikutusviiveet, joilla eri muuttujat vaikuttavat Covid-19-tartuntoihin ja -kuolemiin ovat ilmeisen tärkeä kysymys. Oikean viiveen pituuden etsimisessä mielekäs kriteeri riippuu, onko yhtälössä oikealla puolella viivästetty selitettävä muuttuja selittävänä muuttujana. Jos on, niin jännöstermin autokorrelaation vähäisyyden merkitys korostuu.

Merow ja Urban (2020) sekä Moozhipurath et al (2020) perustuvat 3. lähestymistapaan. Molemmat perustuvat paneeliestimointiin suurella määrällä eri maiden (esim. Merow ja Urban (2020) tutkimuksessa 128 countries ja 98 osavaltiota tai maakuntaa) aikasarjoja.

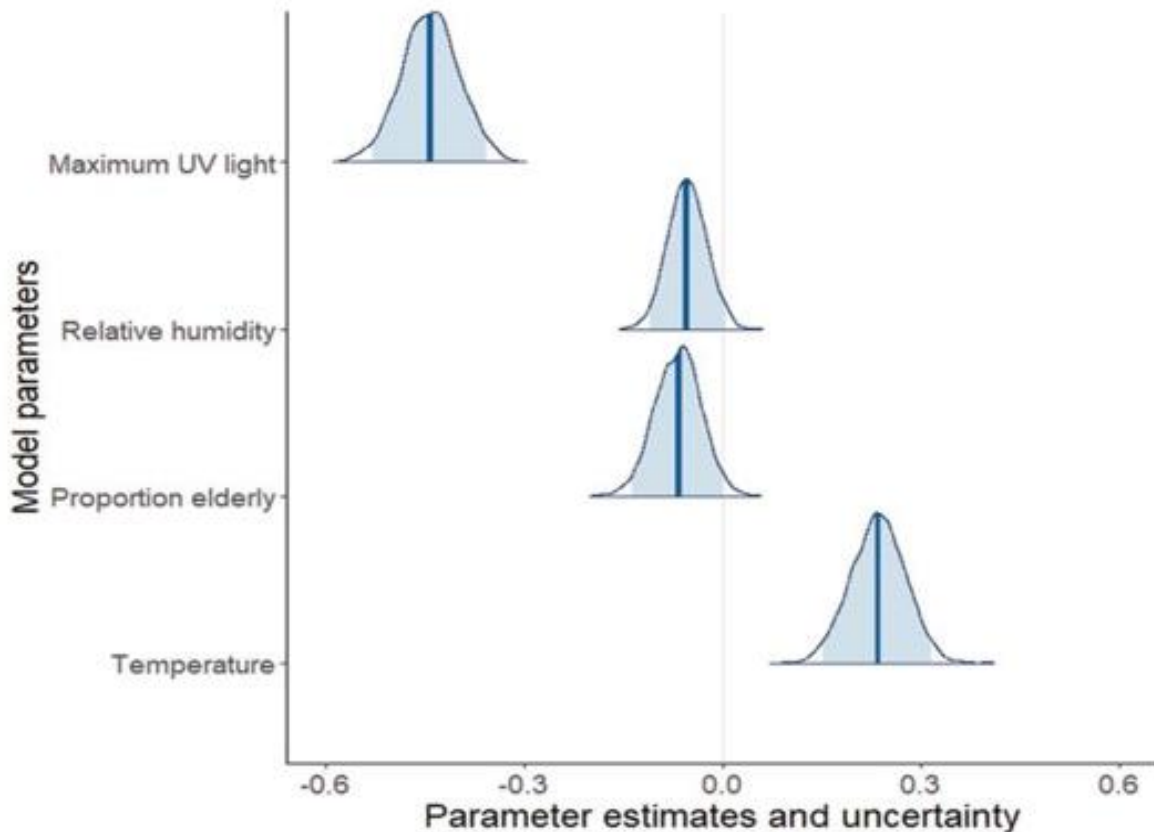
Tämän tutkimuksen tavoin Moozhipurath et al (2020) keräsivät aineistonsa pelkästään kevään päivätiedoista (Merow ja Urban käyttävät estimoinneissa viikkohavaintoja). Moozhipurath et al aikasarjojen pituus on 108 päivää (käsillä olevassa tarkastelussa pääsääntöisesti n. 220 päivää) aikavälillä 22.1.2020-8.5.2020. Heidän aineistonsa käsittää 183 maata, joista 152 raportoi enemmän kuin 20 Covid-19-tartuntaa ennen 8.5.2020.

Molempien tutkimusten vahvuus perustuu suuren maajoukon lisäksi suureen määrään potentiaalisia selittäviä muuttujia. Tällöin mahdollisten mallispesifikaatioiden määrä on yksin muuttujien suuren määrän takia hyvin suuri. Esimerkiksi Merow ja Urban toteavat heidän käyttämässä lähestymistavassa vaihtoehtoisia mallispesifikaatioita olevan 153 664 kappaletta. Moozhipurath et al (2020)

Merow ja Urban (2020) käyttävät eksponentiaalista trendiä kuvaamaan viruksen leviämisen dynamiikkaa, mikä on perusteltu oletus väestön immunitetiasteen ollessa matala. Merow ja Urban (2020) ja Moozhipurath (2020) ovat hakeneet eri muuttujille eri pituisia viiverakenteita, mikä vastaa tässä sovellettua lähestymistapaa.

Molemmissa tutkimuksissa viiveiden pituuden määrittämisen kriteerit eivät vaikuta olevan kuitenkaan kovin selvät. Käsillä olevassa tarkastelussa viiverakenteen määrittämisen kriteerinä käytettiin yhtälön autokorrelaation vähyyttä Breusch-Godfrey LM-testisuureeseen perustuen. Merow ja Urban (2020) ja Moozhipurath et al (2020) artikkelit raportoivat varsin niukasti aikasarjayhtälöiden tilastollisia testisuureita.

Taulukko 1. Merow ja Urban (2020) tutkimuksen keskeiset tulokset tärkeimpien muuttujien vaikutuksista Covid-19-tartuntoihin



Merow ja Urban (2020) raportoivat LOOIC (leave-one-out information criterion) informaatiokriteerin perusteella parhaat 25 mallia. Taulukko 1 tiivistää estimointitulokset.

UV-säteilyn määrä UV-säteilyindeksillä mitaten on tärkein selittävä muuttuja. Sen kertoimet ovat selvästi nollasta poikkeavia ja tärkein selittävä muuttuja. Toiseksi tärkein muuttuja on lämpötila. Sen jälkeen tulevat ilman kosteus ja ikääntyneiden väestöosuus, joilla molemmilla on negatiivinen vaikutus tartuntoihin.

On huomattava, että myös lämpötilalla on Merow ja Urban (2020) tutkimuksessa positiivinen vaikutus Covid-19 tartuntoihin. Tästä poiketen Mecnas et al (2020) katsausartikkelin tutkimusyhteenvedon mukaan lämpötilalla näyttäisi olevan negatiivinen yhteys Sars-Cov-2-viruksen tarttuvuuteen.

Toisaalta noiden tutkimusten ongelma on, etteivät ne kontrolloi muiden muuttujien kuten UV:n vaikutuksia. Taulukon 1 mukaan ilman suhteellisen kosteuden ja Covid-19-tartuntojen yhteys on negatiivinen. Eräissä Merow ja Urban (2020) tutkimuksen spesifikaatioissa suhteellisen kosteuden kerroin ei kuitenkaan poikkea merkittävästi nollasta.

Taulukko 2 esittää Moozhipurath et al (2020) keskeiset tulokset.

Taulukko 2. Moozhipurath et al (2020) tutkimuksen keskeiset tulokset UV-säteilyn määrän vaikutuksesta Covid-19-kuolemiin ja tapauskuolleisuuteen (CFR (case fatality rate)) *

	Model 1	Model 2
	COVID-19 deaths	CFR
Dependent variable		
L0.UVI	– 0.002 (– 1.53)	– 0.001 (– 0.41)
L1.UVI	0.000 (0.02)	– 0.001 (– 0.37)
L2.UVI	– 0.002 (– 1.03)	– 0.004* (– 2.18)
L3.UVI	– 0.002 (– 1.29)	– 0.002 (– 1.49)
L4.UVI	– 0.003* (– 2.03)	– 0.003 (– 1.53)
L5.UVI	– 0.002 (– 1.23)	0.000 (0.08)
Long– run coefficient	– 0.012** (F: 8.33)	– 0.010* (F: 6.23)
Control variables		
Time trend of growth rate	Linear	Linear
Country fixed-effects	Yes	Yes
Precipitation index	Yes	Yes
Cloud index	Yes	Yes
Ozone level	Yes	Yes
Visibility level	Yes	Yes
Humidity level	Yes	Yes
Temperature (min and max)	Yes	Yes
Number of estimates	49 (+ 152 FE)	49 (+ 152 FE)
Number of observations	6524	6524
Number of countries	152	152
R-squared within	13.74%	1.80%

*Taulukon symbolien selitykset: Effect of UVI on cumulative COVID-19 deaths. t-statistics based on robust standard errors in parentheses. F-statistic for long-run coefficient in parentheses. L0.UVI stands for the effect of UVI at time t on the cumulated number of COVID-19 deaths at the same time, whereas L1.UVI, L2.UVI, L3.UVI, L4.UVI and L5.UVI stand for the effect of UVI lagged by 1, 2, or 3, 4 and 5 weeks respectively. FE stands for country fixed effects. + p < 0.10, *p < 0.05, **p < 0.01.

Sekä Merow ja Urban (2020) että Moozhipurath et al (2020) tutkimuksen haasteet ovat kolmenlaisia. Ensinnäkin niissä käytetty yli 100 maan paneeliaineiston käyttö aikasarja-analyysissä perustuu implisiittisesti oletuksiin, että esim. UV-muuttujan vaikutuksen suuruus ja niiden vaikutusviiveiden pituus ovat kaikissa maissa saman suuruiset ja pituiset.

Moozipurath et al (2020) aikasarjat käsittävät alle 100 päivähavaintoa tammikuun puolivälistä toukokuun alkuun. Merow ja Urban (2020) tutkimuksessa aikasarjat ovat vielä selvästi lyhyempiä, koska estimoinnit tehtiin viikkoaineistolla.

On monia syitä, miksi esim. Pohjois-Euroopassa ja Etelä-Euroopassa ihmisten ulkona olon vaihtelut poikkeavat toisistaan eri vuoden aikoina. Pohjoisessa kesällä esim. aurinkoisena päivänä on harvemmin niin kuuma, että ulkona oleminen olisi tukalaa. On luonnollisesti lukemattomia muitakin syitä, miksi monet Merow ja Urban (2020) sekä Moozipurath et al (2020) muuttujat vaikuttavat eri suuruudella ja eri viiverakenteella eri maissa.

Toinen ongelma on käytettyjen selitettävien muuttujien suuri määrä. Tämä lisää aikasarjatarkastelussa riskiä näennäisestä selittävien muuttujien ja selitettävän muuttujan välisestä relaatiosta (ns. spurious regression), etenkin, kun yhtälöiden jäännöstermien autokorrelaatioon ei kiinnitetä erityistä huomiota.

Kolmas ongelma Merow ja Urban (2020) sekä Moozipurath et al (2020) tutkimuksen metodologiassa on aikasarja-analyysissä käytettyjen aikasarjojen lyhyys ja vuoden alkukuukausien tartuntahavaintojen epävarmuus liittyen Covid-19-testien määrän vähyyteen.

Koronavirusten kausivaihtelun tutkimista vaikeuttaa useiden vuosien pituisten koronatestiaineistojen niukkuus, koska ennen Covid-19-pandemiaa koronavirustestit eivät ole olleet kovinkaan yleisiä. Tämän takia mm. kuviossa 1 esitetyn kuuden Tukholman alueen sairaalan n. 190 000 koronatestien tulokset vuosilta 2010-2019 ovat melko ainutlaatuisia. Myös pitkäaikainen, mutta tiettyyn kohorttietokseen perustuva testitulosaaineisto on olemassa Michiganin osavaltioista USA:sta.

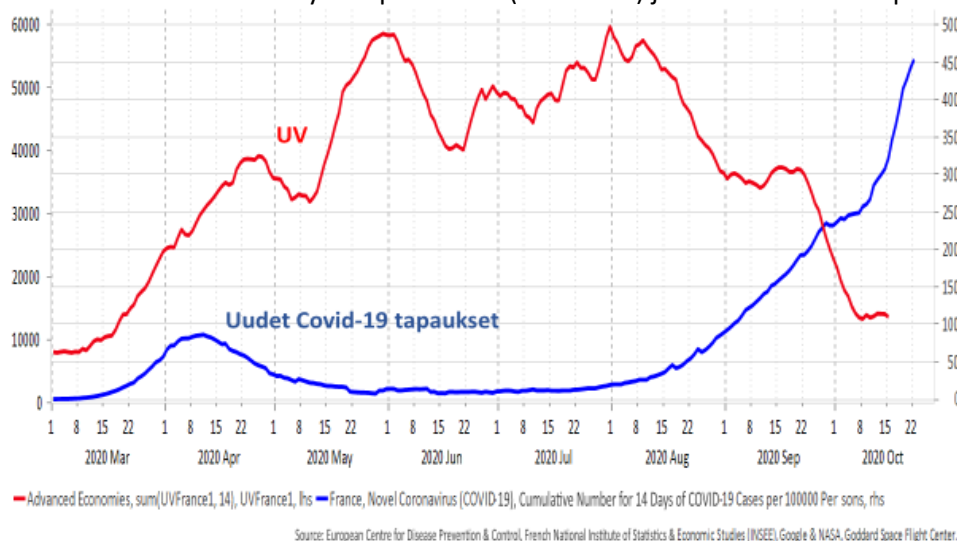
Yleisesti ottaen infektioautien kausivaihtelun dynamiikan ja erityisesti UV-säteilyn määrän suhteen mallittaminen on haastavaa, koska viiveiden pituudet tartunnoista kuolemiin ovat oletettavasti epäsymmetrisiä kevään ja syksyn välillä.

Kuvio 3a viittaa, että Covid-19-epidemian alkua lukuun ottamatta uusien Covid-19-tartuntojen määrän ja UV-säteilyn määrän välillä on Ranskan kohdalla negatiivinen yhteys. Tämä kanssa johdonmukaista on, että Etelä-Afrikassa tartunnat nousivat kesällä silloin, kun UV-säteily oli siellä alimmillaan (kuviot 3b ja 3c).

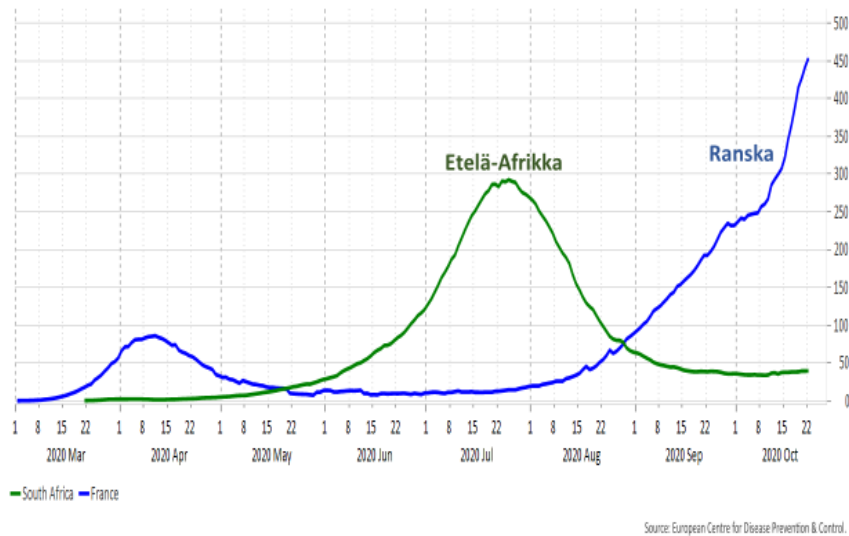
Kuvioita 3a-3c voi tulkita seuraavasti:

- Kun UV-alkoi nousta, Ranskan 1. Covid-aalto jäi pieneksi ja 2. aalto alkoi, kun UV alkoi laskea.
- Kun Ranskan Covid-tapaukset menivät nolleen kesällä, nousivat ne Etelä-Afrikassa huippuunsa.
- Tämä selittyy Ranskan ja Etelä-Afrikan UV-käyrillä, jotka ovat toistensa peilikuvia.

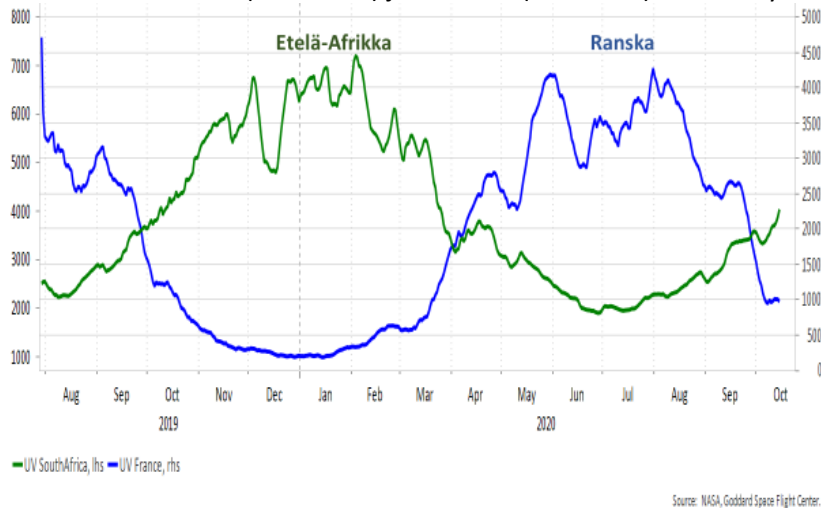
Kuvio 3a. Ranskan UV-säteilyn 14 pv summa (vasen ast.) ja uudet Covid-19 tapaukset/100 000 (oikea ast.)



Kuvio 3b. Ranskan ja Etelä-Afrikan uudet Covid-19 tapaukset/100 000



Kuvio 3c. Etelä-Afrikan (vasen ast.) ja Ranskan (oikea ast.) UV-säteilyn 14 pv summa

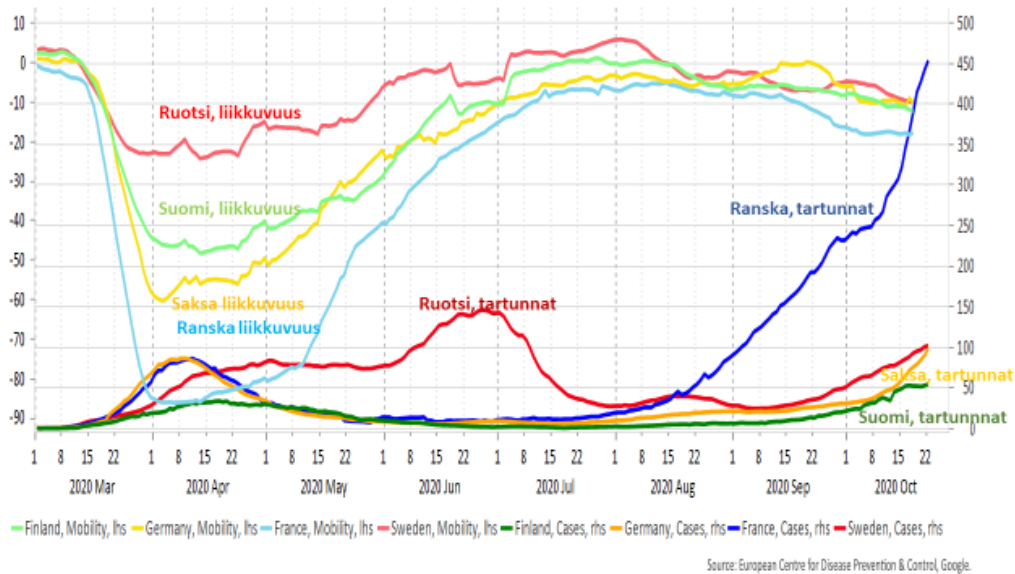


Käyttäytymisen ja rajoitusten vaikutus

Covid-19-rajoitustoimien keventäminen ja lisääntyminen keväällä ei johtanut tartuntojen kasvuun. Ne päivittäin jatkoivat laskuaan kesällä Suomessa (kuvio 4), Euroopassa yleisesti ja heinäkuussa Ruotsissa (kuvio 4) ja osin myös USA:ssa. Atkeson et al (2020) toteavat tartuntojen kehityksestä seuraavaa:

“Our ability to identify empirically which NPI’s [non-pharmaceutical interventions, jotka käsittävät kaikki ei-lääketieteelliset toimet alkaen käsihygienian parantamisesta, kontaktien vähentämisestä, testaamisesta ja jäljittämisestä] have what impact on disease transmission depends on there being enough independent variation in both NPI’s and disease transmission across locations as well as our having robust procedures for controlling for other observed and unobserved factors that might be influencing disease transmission. The facts that we document in this paper cast doubt on this premise. Our finding in Fact 1 that early declines in the transmission rate of COVID-19 were nearly universal worldwide suggest that the role of region-specific NPI’s implemented in this early phase of the pandemic is likely overstated. This finding instead suggests that some other factor(s) common across regions drove the early and rapid transmission rate declines.”

Kuvio 4. Vapaa-ajan ja kaupoissa käymisen liikkuvuus (vas. ast.) ja uudet Covid-19 tapaukset/100000 (oik. ast.)



Atkeson et al (2020) kyseenalaistavat näkemyksen rajoitustoimien hyödyistä: *“The existing literature has concluded that NPI policy and social distancing have been essential to reducing the spread of COVID-19 and the number of deaths due to this deadly pandemic. The stylized facts established in this paper challenge this conclusion.”* Tähän johtopäätökseen voi helposti päätyä, jos ei oteta huomioon Covid-19-kausivaihtelua.

Atkeson et al (2020) viittaavat yllä johonkin eri alueilla vaikuttaneisiin muihin tekijöihin, jotka alensivat tartuntoja keväällä. Nuo tekijät ovat mitä ilmeisemmin Covid-19-epidemian kausivaihtelutekijät. Kysymys ei siis ole ollut siitä, että rajoitustoimet eivät olisi vaikuttaneet, vaan siitä, että niiden vaikutusta vahvisti keväällä kausivaihtelujen tuoma vastatuuli virukselle. Kun nuo tekijät nyt loppuvuodesta aiheuttavat Covid-19-tartuntojen kasvulle voimakkaan myötätuulen, korostuu proaktiivisten toimien merkitys. Jotta torjuntatoimet osattaisiin ajoittaa ja mitoittaa oikein, tarvitaan tietoa kausivaihteluista.

Covid-19-pandemian kehityksen riippuvuus kuolemien kautta käyttäytymisen kehityksestä

Weitz et al (2020) esittävät varsin vakuuttavat tulokset laajaan USA:n aineistoon perustuen, että kausivaihtelutekijöiden lisäksi Covid-19-tartuntoihin on vaikuttanut voimakkaasti kuolemien kehitys. Tämä tukee lukuisten muiden tutkimusten tuloksia, joiden mukaan pelolla on ollut voimakas tartuntojen kehitykseen. On ilmeistä, että myös rajoitukset ovat endogeenisia kuolemien eli taudin vakavuuden kehitykselle.

Kausivaihtelutekijöiden ja kuolemien kehityksen yhteisvaikutuksena R_0 voi olla lähellä ykköstä, jolloin tauti kehittyy varsin vakaasti tai se voi olla yli yhden tai alle sen, jolloin se joko kiihtyy tai hidastuu. Tällaiset vaihtelevat kehityskulut vastaavat hyvin joulukuun 2020 alkupuoliskon kehitystä monissa Euroopan maissa. Weitz et al (2020) toteavat, että:

- *We have developed and analyzed a series of models that assume awareness of disease-induced death can reduce transmission, and shown that such awareness-driven feedback can lead to highly asymmetric epidemic curves. Resulting fatality time series can exhibit extended periods of near-constant levels even as the majority of the population remains susceptible. Hence, passing a “peak” need not imply the rapid decline of risk. In these conditions, if individuals are unable to sustain social distancing policies, or begin to tolerate higher death rates, then cases and fatalities could increase [similar results have also been proposed in a recent, independently derived feedback SIR model (15)].*

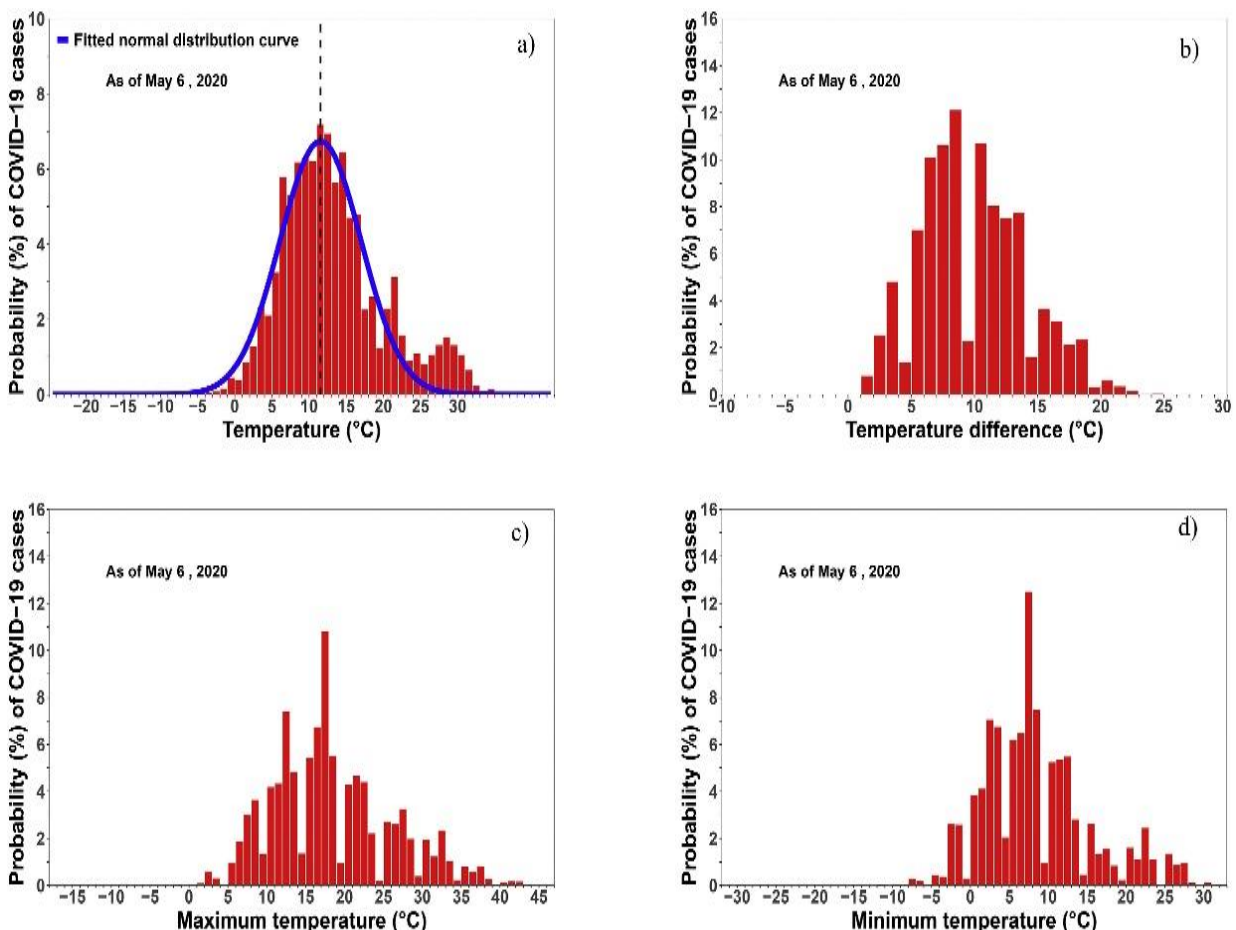
Lämpötilan ja kosteuden vaikutus

Lämpötilan ja kosteuden vaikutusta Sars-cov-2-viruksen leviämiseen on tutkittu luonnollisesti paljon. Katsausartikkelissaan kssaan lämpötilan ja kosteuden vaikutuksista Covid-19-taudin tarttuvuuteen Mecenas et al (2020) kävivät läpi 517 artikkelia, joista he valitsivat tarkasteluun 17, jotka eivät käsitelleet muita tekijöitä kuten esimerkiksi UV-säteilyn määrän vaikutuksia, vaan vain lämpötilaa ja kosteutta ja vain Sars-Cov-2-viruksen tarttuvuutta. Mecenas et al (2020) johtopäätös kyseisistä 17 artikkelista on seuraava:

- *“Considering the existing scientific evidence, warm and wet climates seem to reduce the spread of COVID-19. However, these variables alone could not explain most of the variability in disease transmission.”*

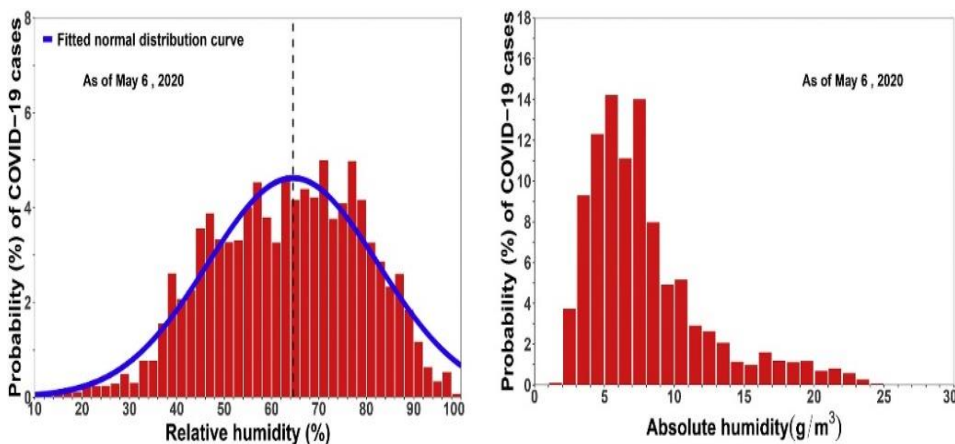
Huang et al (2020) tarkastelivat lämpötilan yhteyttä 3,75 miljoonaan varmistettuun COVID-19-tartuntaan 185 maasta/alueesta 21.1.-6.5.2020. Tutkimus viittaa tartuntojen olevan normaalijakautunut lämpötilan (keskiarvolla 11,5 ja keskihajonnalla 5,5 astetta) (kuvio 5a) ja suhteellisen kosteuden (kuvio 5ba) mukaan.

Kuvio 5a. Varmistettujen Covid-19 tapausten yhteys a) lämpötilaan, b) päivälämpötilan muutokseen, c) päivän korkeimpaan lämpötilaan ja c) matalimpaan lämpötilaan 22.1.2020-6.5.2020.



Lähde: Huang et al (2020)

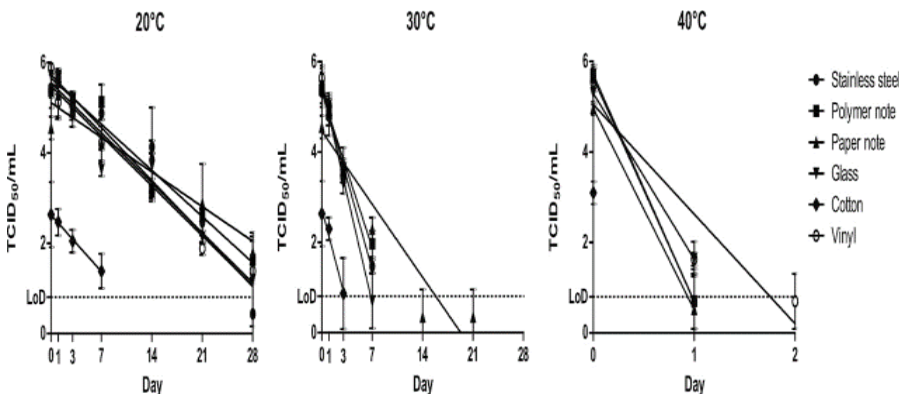
Kuvio 5b. Varmistettujen Covid-19 tapausten yhteys (a) suhteelliseen, (b) absoluuttiseen ilman kosteuteen



Lähde: Huang et al (2020)

Laboratoriokokeisiin perustuvissa on voitu havaita Sars-Cov-2-viruksen tarttuvuuden ja lämpötilan yhteys. Riddel et al (2020) mukaan korkea lämpötila lyhentää Sars-Cov-2:n viruksen tartuttavuuden kestoa eri pinnoissa (kuvio 5c). Se pysyy 20 asteessa tarttuvana 28 päivää, josta se lyhenee 1-2 päivään 40 asteessa.

Kuvio 5c. Lämpötilan vaikutus Sars-Cov-2-viruksen tarttuvuuden keston pituuteen eri pinnoilla



Lähde: Riddel et al (2020)

On kuitenkin syytä korostaa Mecnas et al (2020) johtopäätöstä, jonka mukaan lämpötila ja ilman kosteus eivät pysty selittämään suurinta osaa Covid-19-taudin leviämisen vaihteluista. Korrelaatiot tartuntojen määrän sekä lämpötilan ja ilman kosteuden yhteydestä saattavat olla myös hyvin harhaanjohtavia. Ne eivät ota huomioon ensinnäkään väestön määrän jakaumista eri alueille lämpötilan ja kosteuden mukaan.

Toiseksi esim. Huang et al (2020) tutkimus on sidottu ajanjaksoon 22.1.2020-6.5.2020. Kolmanneksi Covid-19-pandemian alkuaajan tartuntaluvut ovat hyvin epävarmoja testaamiseen rajallisuudesta ja testien todennäköisestä valikoivuudesta (testit painottuivat voimakkaasti oireellisiin) johtuen.

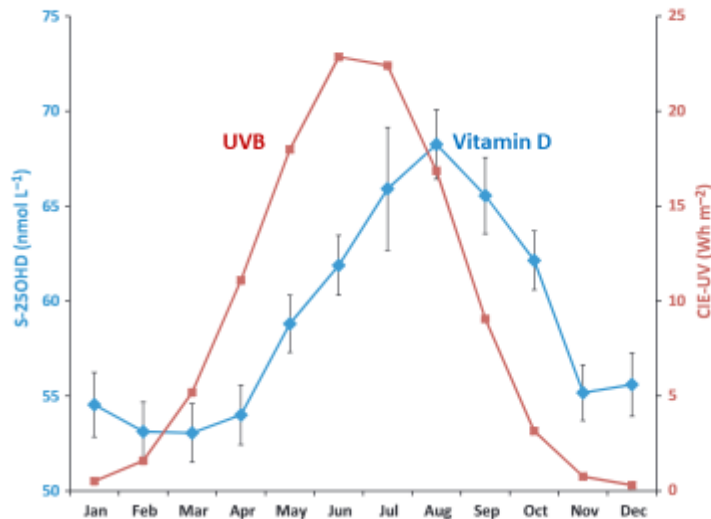
Suurin ongelma Mecnas et al (2020) katsausartikkelissa ja siinä tarkastelluissa 17 tutkimuksessa on kuitenkin, että ne rajoittuvat yleisesti tarkastelemaan vain lämpötilan ja ilman kosteuden vaikutuksia. Tämä ongelma on erityisesti korrelaatioiden merkitsevyyteen perustuvissa tutkimuksissa. Lämpötila ja ilman kosteus voivat olla korreloituneita monien muuttujien kanssa, jotka todellisuudessa selittävät Covid-19-tartuntojen leviämistä. Tämän takia jaksossa 3 ja liitteessä C tarkastellut Merow ja Urban (2020) sekä Moozipurath et al (2020) tutkimukset ovat tärkeitä niihin liittyvistä jaksossa 3 mainituista muista ongelmista huolimatta.

4 Covid-19-taudin vakavuuden kausivaihtelu

Väestön D-vitamiinitasojen vaihtelut vuoden sisällä ovat vahvasti sidoksissa UV-säteilyn määrän muutoksiin. Kliinisissä tutkimuksissa on voitu havaita auringon UVB-säteilyn seurauksena ihmisen kehon synnyttämän D-vitamiinin säilyvän kehon rasvassa pitkän aikaa, päinvastoin kuin esim. elintarvikkeiden kautta tai D-vitamiinitablettien kautta saatu D-vitamiini.

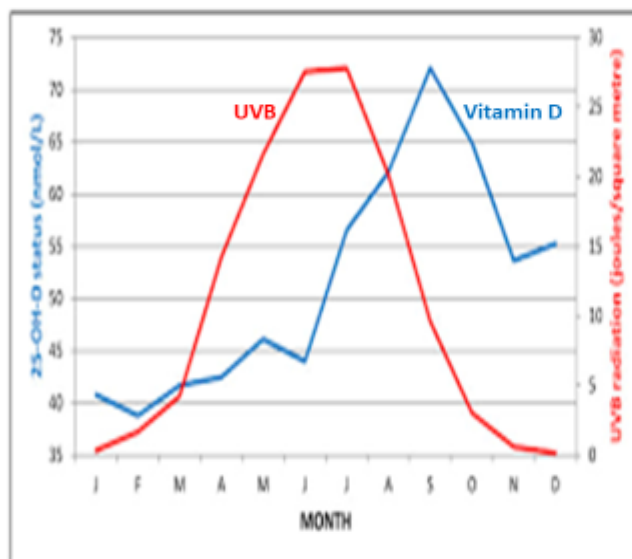
Ihmisen D₃-vitamiinitasojen vaihtelut seuraavat UV-säteilyn kausivaihteluja (kuviot 6a, 6b ja 6c).

Kuvio 6a. UVB-säteily ja 25-hydroxyvitamiini D₃:n pitoisuus ruotsalaisten naisten (ka. 68-v) otoksessa



K. Michaelsson et al (2017). The seasonal importance of serum 25-hydroxyvitamin D for bone mineral density in older women. *Journal of Internal Medicine* 281(2):167-178. DOI: [10.1111/joim.12563](https://doi.org/10.1111/joim.12563)

Kuvio 6b. UVB-säteily ja 25-hydroxyvitamiini D₃:n pitoisuus Ison-Britannian väestössä



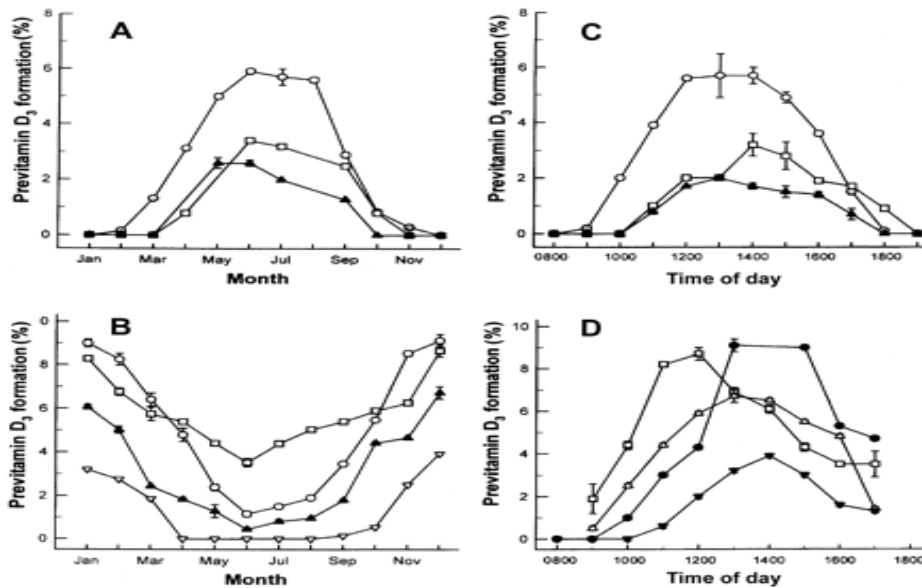
Disanto et al (2012). Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: A case control study. *BMC Medicine* 10(1):69. DOI: [10.1186/1741-7015-10-69](https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-69)

"These findings are interesting since several lines of evidence now support a role for vitamin D deficiency in the pathogenesis of ID [immune-mediated diseases][23,24]. Notably, vitamin D production is strictly dependent on UVB radiation and vitamin D levels therefore follow a seasonal distribution [23]."

"It is important to note that our UVB and vitamin D correlation analysis does not prove causation and that, although the vitamin D hypothesis is supported by both epidemiological and functional observations, seasonality dominates many features of the global environment and other seasonal factors may play a role in determining the risk of ID."

Kuvioista 6a ja 6c voidaan havaita, että elimistön D-vitamiinipitoisuuden viive UV-säteilystä on keväällä lyhyempi kuin syksyllä. Talven jäljiltä keväällä elimistön D-vitamiinipitoisuus on matala, minkä takia UV-säteilyn määrän kasvu lisää nopeasti elimistön D-vitamiinin määrää. Sen sijaan kesän jäljiltä UV-säteilyn muodostama D-vitamiini pysyy pitkään varastoituneena ihmisen kehossa. Kuvio 6c kuvaa, miten kehon D-vitamiinipitoisuuden varastointi- tai tankkausajankohdat ovat vuoden sisällä toistensa peilikuvia maapallon pohjoisella ja eteläisellä puoliskoilla.

Kuvio 6c. D₃-vitamiinin muodostus pohjoisella (A ja C: Boston, ○; Edmonton, □; Bergen, ▲) ja eteläisellä (B: Buenos Aires, ○; Johannesburg, □; Cape Town, ▲; Ushuala, ▼; D: Buenos Aires, ●; Johannesburg, □; Cape Town, ▲; Ushuala, ▼) pallonpuoliskolla. Kellonajat C:ssä ja D:ssä ovat heinäkuussa (C) ja tammikuussa (D)



Holick, Michael (2004), Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 3, March 2004, Pages 362–371, <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362> <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/3/362/4690120>

Kehon D-vitamiinipitoisuuden on todettu tutkimuksissa vaikuttavan merkitsevästi immuunijärjestelmän toimintaan. D-vitamiinipuutoksen on todettu altistavan ihmisen mm. vakaville infektiotauksille. Elimistön D-vitamiinitaso vaihtelee voimakkaasti vuodenaikojen mukaan D-vitamiinin puutosten yleistyessä vuoden loppua kohden. D-vitamiinipuutos puolestaan heikentää elimistön immuunijärjestelmän toimintaa. Maapallon pohjoispuoliskolla väestön keskimääräinen veren D-vitamiinipitoisuus on korkeimmillaan kesän jälkeen, minkä jälkeen se alkaa laskea yleensä jyrkästi vasta lokakuussa. Tämä on mahdollinen selitys sille, että Covid-19-kuolemat alkoivat kasvaa voimakkaasti Euroopassa yleisesti vasta lokakuussa.

Britannian Royal Societyn yhteenvetoartikkeli korostaa elimistön D-vitamiinipitoisuuden ja samalla sen vastustuskyvyn vuoden sisäisen vaihtelun merkitystä Covid-19 taudin vakavuudelle, ks. Griffin et al (2020):

- "The amount of UVB obtained from sunlight is affected by the height of the sun in the sky (zenith angle) and hence by season and latitude. Ozone absorbs around 95% of UVB. When the sun is low the UVB has to travel further through the ozone layer, increasing absorption or reflection back into space. In the UK sufficient UVB for vitamin D synthesis only occurs on sunny days, from around 10.00 to 15.00, April to September."
- "People living more than 35° latitude away from the equator, including the UK (London, latitude 51.5°), are unlikely to receive sufficient UVB to avoid insufficiency without supplementation. Consequently, vitamin D levels in the UK in February are about 50% of those in September [3]."

Jos Covid-19-taudilla on jo muiden vuosittain kiertävien koronavirusten normaali kausivaihtelu, lisääntyy Covid-19- tartuntojen kasvupaine syksyllä. Kun ihmisten D-vitamiinitasot keskimäärin vähenevät vuoden loppua kohden, on olemassa myös riski, että ihmisten keskimääräinen vastustuskyky Covid-19-tautia vastaan heikkenee vuoden loppua kohden. Nämä kaksi tekijää voivat vaarantaa tehohoidon kapasiteetin riittävyyden nyt pahemmin kuin viime keväänä.

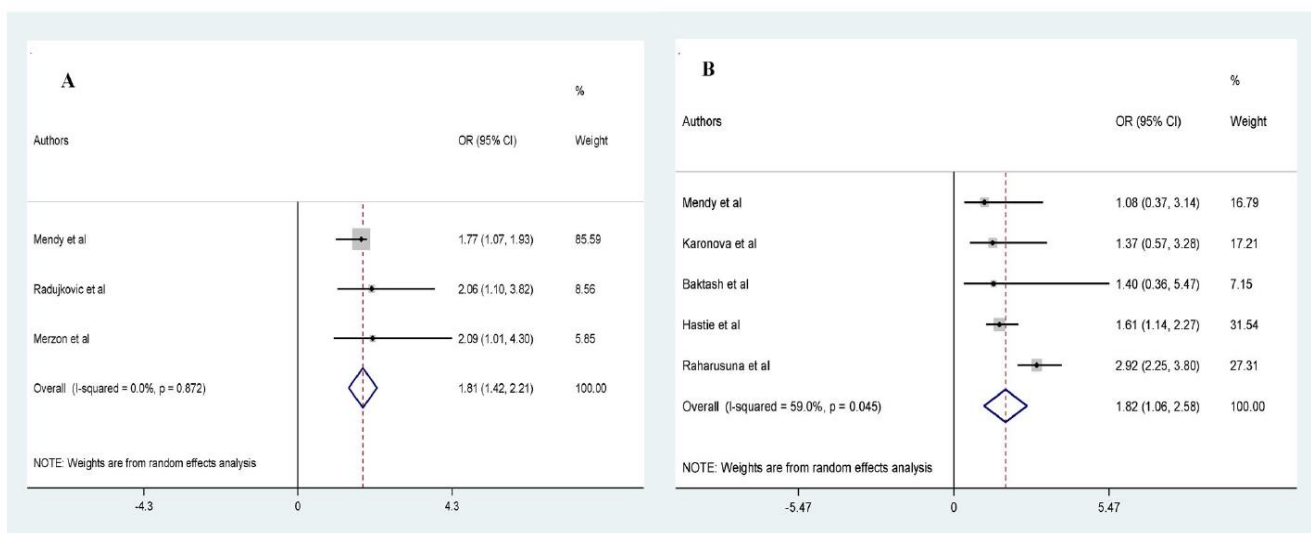
Covid-19-taudin vakavuuden yhteys ihmisen immuunijärjestelmän toimintaan on todettu lukuisissa asiaa koskeneiden tutkimusten meta-analyyseissa, esim. Khinda et al (2020). Immuunijärjestelmän toiminnan ja D-vitamiinipuutoksen yhteys on jo aiemmin monissa tutkimusyhteenvedoissa todettu. Pereira et al (2020) esittävät ilmeisesti ensimmäisen systemaattisen meta-analyysin D-vitamiinin puutoksen ja Covid-19-taudin vakavuuden yhteyttä koskevista tutkimuksista.

Pereira et al (2020) identifioivat 1 542 asiaa koskevaa tutkimusartikkelia, joista ilmeisen perustelluin kriteerein analyysiin valittiin 27 artikkelia. Edelleen näistä artikkeleista kolmen tuloksia käytettiin arvioissa Covid-19 sairastavien sairaalaan joutumisen ja D-vitamiinin puutoksen yhteyden määrittämiseksi ja viittä kuoleman ja D-vitamiinin puutoksen yhteyden määrittämiseksi (taulukko 3).

Taulukko 3 mukaan D-vitamiinin puutoksen ja sairaalaan joutumisen ns. odds-suhde (OR) on 1,81, jonka 95 %:in luottamusväli on 1,41-2,21 ja kuolemien OR=1,82, jonka 95 %:in luottamusväli on 1,06-2,58. Pereira et al (2020) meta-tutkimuksen päätulema on D-vitamiinin puutoksen korkea ilmaantuvuus vakavasti Covid-tautiin sairastuvilla.

Sen sijaan D-vitamiinin puutoksen ja Covid-19-tartuntojen välillä ei voitu todettu olevan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Tutkimuksesta ei voida myöskään vetää johtopäätöstä, että D-vitamiinilisät torjuisivat vakavaa Covid-19-tautia. Siitä ei ole selvää näyttöä tähän mennessä laadittujen satunnaistettuun koeasetelmaan perustuvien tutkimusten nojalla.

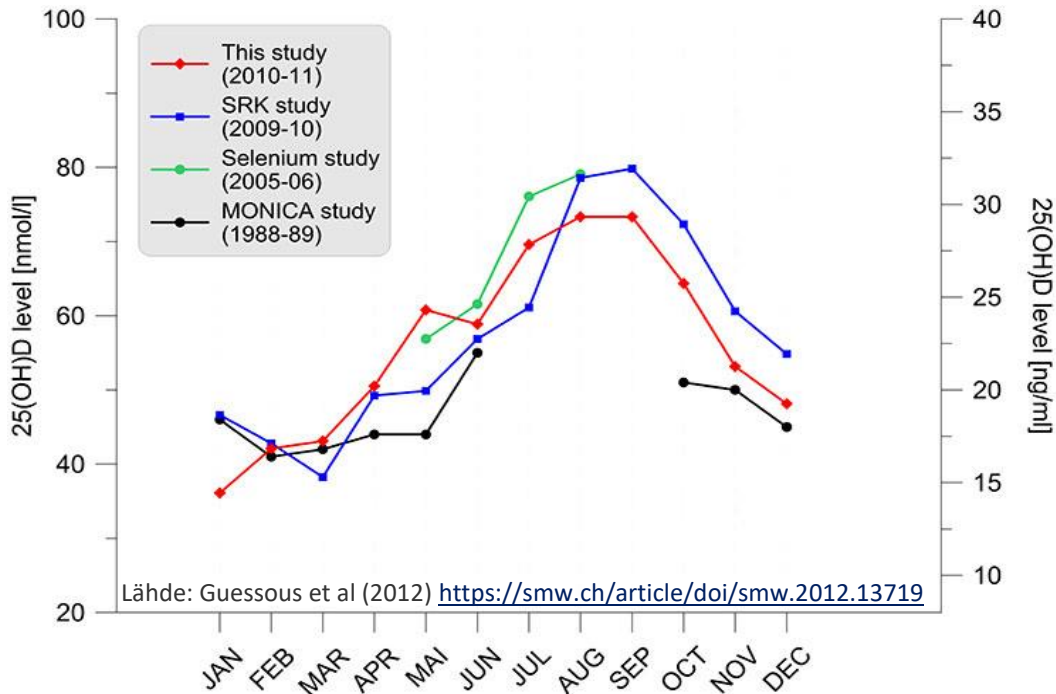
Taulukko 3. D-vitamiinin puutosta potevien Covid-19-tartunnan saaneiden sairaalaan joutumisen (A) ja kuoleman odds-suhteet



Pohjoisella puoliskolla D-vitamiinipitoisuus ja vastustuskyky ovat talven jälkeen heikkoja, kun taas kesällä keho varastoi D-vitamiinia. Kuviossa 7 D-vitamiinipitoisuus on joulukuussa samalla tasolla kuin maaliskuussa, vaikka joulukuun UV-säteilyn määrä on pieni huhtikuuhun nähden. Isala et al (2020) tutkimuksen tulosten mukaan Covid-19-taudin vakavuuden vaihtelu Italiassa on ilmeisen selvästi liittynyt UV-säteilyn kausivaihtelun aiheuttamaan ihmisen immuunijärjestelmän kausivaihteluun.

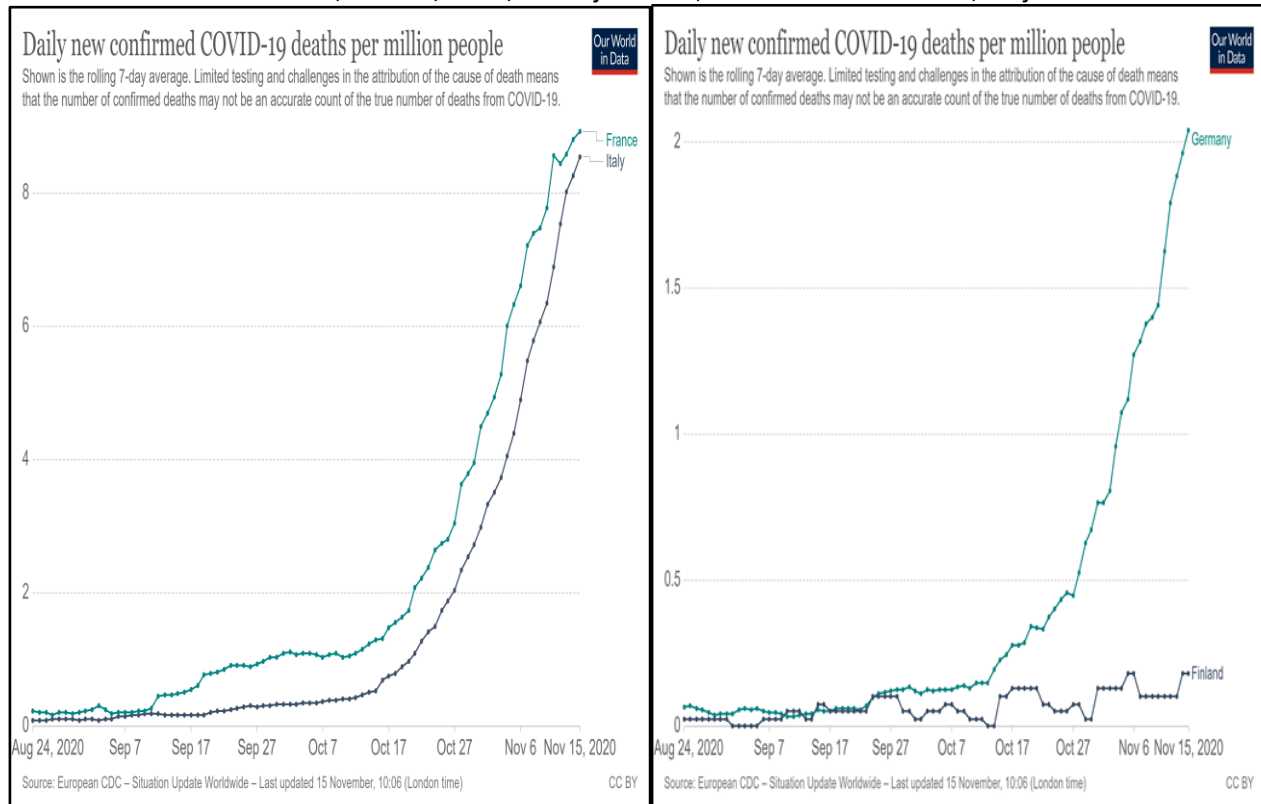
Maapallon pohjoispuolella kesän UV-huipun tuoma D-vitamiinitaso alkaa laskea vasta lokakuussa (kuvio 7). Tämä on johdonmukaista sen kanssa, että niissä maissakin, joissa Covid-19-tartuntojen ilmaantuvuus oli merkittävää jo elokuussa, kuolemat ovat alkaneet lisääntyä enemmän vasta lokakuussa (kuvio 8).

Kuvio 7. D-25-vitamiinin* pitoisuus Sveitsin aikuisväestössä eri tutkimusten mukaan



*Elimistön D-vitamiini muodostuu ihossa auringon UV-valon vaikutuksesta, ja osa ravinnon mukana. Maksassa niistä muodostuu D-25-vitamiinia, joka on verenkierrossa esiintyvä pääasiallinen D-vitamiinimuoto. Pitoisuus on korkeimmillaan loppukesällä ja matalimmillaan keskitalvella.

Kuvio 8. Covid-19-kuolemat, Ranska, Italia, Saksa ja Suomi, 24.8.2020-15.11.2020, miljoonaa asukasta kohti



D-vitamiinihoidon vaikutus Covid-19-potilaiden tehohoidon tarpeeseen ja kuolleisuutteen

Espanjassa satunnaistettuun koeasetelmaan perustuvassa tutkimuksessa 76 Covid-19-potilaan otoksesta 50 hoidettiin vahvoilla D-vitamiinin lisäannoksella. Ilman D-vitamiinia hoidetuista 50 % joutui tehohoitoon, joista 15 % kuoli. D-vitamiinihoidetuista yksi eli 2 % joutui tehohoitoon eikä hänkään kuollut.⁷

Toinen, myös Espanjassa toteutettu satunnaistettuun koeasetelmaan perustuva tutkimus pohjautui 216 Covid-19 potilaan otokseen, jossa 82,4 %:lla oli D-vitamiinin puute, kun 197 henkilön väestöperusteisessa kontrolliryhmässä se oli 47,2 %:lla. Covid-19 potilaiden D-vitamiinipuutos oli selvästi yleisempi kuin kontrolliryhmässä. D-vitamiinin puutteen suuruudella ei kuitenkaan voitu todeta olevan kausaalista vaikutusta taudin vakavuuteen.⁸

USA:ssa ollaan tekemässä 1 500 Covid-19 potilaan otoksella hyvin suunniteltua satunnaistettua koetta D-vitamiinihoidon vaikutuksista.⁹

Metatutkimuksen johtopäätös D-vitamiinin ja Covid-19 yhteydestä on seuraava¹⁰:

“Substantial evidence supports a link between vitamin D deficiency and COVID-19 severity but it is all indirect. Community-based placebo-controlled trials of vitamin D supplementation may be difficult. Further evidence could come from study of COVID-19 outcomes in large cohorts with information on prescribing data for vitamin D supplementation or assay of serum unbound 25(OH) vitamin D levels. Meanwhile, vitamin D supplementation should be strongly advised for people likely to be deficient.”

⁷ Castillo et al (2020), Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Vol. 203, October 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076020302764>

⁸ Hernández et al (2020), Vitamin D Status in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>

⁹ Wang et al (2020), The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. Contemporary Clinical Trials, 10 October 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714420302548>

¹⁰ Rhodes et al (2020), Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13149>

Lähteet:

- Arnold S Monto, Peter M DeJonge, Amy P Callear, Latifa A Bazzi, Skylar B Capriola, Ryan E Malosh, Emily T Martin, Joshua G Petrie (2020), Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Issue 1, 1 July 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161>
- Atkeson Andrew , Karen Kopecky, Tao Zha (2020), Four Stylized Facts about COVID-19. NBER WP No. 27719. https://www.nber.org/system/files/working_papers/w27719/w27719.pdf
- Avery Christopher, William Bossert, Adam Clark, Glenn Ellison, Sara Fisher Ellison (2020), An Economist's Guide to Epidemiology Models of Infectious Disease. *Journal of Economic Perspectives*—Vol. 34, Number 4—Fall 2020, 79–104. <https://pubs.aeaweb.org/doi/pdfplus/10.1257/jep.34.4.79>
- Castillo et al (2020), Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Vol. 203, October 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076020302764>
- Griffin G. et al (2020), Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. Evidence synthesis. Royal Society Publishing. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.201912>
- Hernández et al (2020), Vitamin D Status in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>
- Holick, Michael (2004), Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 3, March 2004, Pages 362–371, <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362> <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/3/362/4690120>
- Huang Zhongwe, Jianping Huang, Qianqing Gu, Pengyue Du, Hongbin Liang, Qing Dong (2020), Optimal temperature zone for the dispersal of COVID-19. *Science of The Total Environment* Volume 736, 20 September 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720330047?via%3Dihub>
- Ianevski et al (2019), Low Temperature and Low UV Indexes Correlated with Peaks of Influenza Virus Activity in Northern Europe during 2010–2018. *Viruses*. 2019 Mar; 11(3): 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466003/>
- Isala G., H. Diémoz, F. Maluta, I. Fountoulakis, D. Ceccon, A. di Sarra, S. Facta, F. Fedele, G. Lorenzetto, A. M. Siani, G. Isaia (2020), Does solar ultraviolet radiation play a role in COVID-19 infection and deaths? An environmental ecological study in Italy. *Science of The Total Environment*, 2020, 14375. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143757> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720372880>
- Khinda Jaskaran, Naveed Z. Janjua, Shannon Cheng, Edwin R. van den Heuvel, Parveen Bhatti, Maryam Darvishian (2020), Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Medical Virology*, August 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26411>
- Li et al (2020), *Journal of Infectious Diseases*. <https://academic.oup.com/jid/article/222/7/1090/5874220>
- Mecenas Paolo, Renata Travassos da Rosa Moreira Bastos, Antonio Carlos Rosário Vallinoto, David Normando (2020), Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *Plos one*. September 2020. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238339>

Merow Cory, Mark Urban (2020), Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. PNAS November 3, 2020 117 (44) 27456-27464 <https://www.pnas.org/content/117/44/27456> Estimointitulokset ovat erillisessä liitteessä. <https://www.pnas.org/content/pnas/suppl/2020/10/12/2008590117.DCSupplemental/pnas.2008590117.sapp.pdf>

Moozhipurath, R.K., Kraft, L. & Skiera, B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep* **10**, 17705 (2020). <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74825-z> Estimointitulokset ovat esitetty artikkelin erillisessä liitteessä. https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41598-020-74825-z/MediaObjects/41598_2020_74825_MOESM1_ESM.pdf

Neher et al (2020), Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20224. <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20224>

Nelson, M., Holmes, E. The evolution of epidemic influenza. *Nature Review Genetics* **8**, 196–205 (2007). <https://www.nature.com/articles/nrg2053>

Pereira Marcos, Alialdo Dantas Damascena, Laylla Mirella Galvão Azevedo, Tarcio de Almeida Oliveira & Jerusa da Mota Santana (2020) Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090 <https://www.tandfonline.com/doi/figure/10.1080/10408398.2020.1841090?scroll=top&needAccess=true>

Ratnesar-Shumate et al (18 other authors) (2020), Simulated sunlight rapidly inactivates SARS-CoV-2 on surfaces. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Issue 2, 15 July 2020. <https://academic.oup.com/jid/article/222/2/214/5841129>

Rezaie A, Leite GGS, Melmed GY, Mathur R, Villanueva-Millan MJ, Parodi G, et al. (2020) Ultraviolet A light effectively reduces bacteria and viruses including coronavirus. *PLoS one*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0236199>

Rhodes et al (2020), Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13149>

Riddell, S., Goldie, S., Hill, A. *et al*. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology* **17**, 145 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7> <https://virology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01418-7>

Sagripanti Jose-Luis, C. David Lytle (2020), Estimated Inactivation of Coronaviruses by Solar Radiation With Special Reference to COVID-19. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, June 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/php.13293>

Tang Liwei, Min Liu, Bingyu Ren, ZongtingWu, Xunci Yu, Chen Peng, JingTian (2020), Sunlight ultraviolet radiation dose is negatively correlated with the percent positive of SARS-CoV-2 and four other common human coronaviruses in the U.S. *Science of The Total Environment* Volume 751, 10 January 2021, 141816. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720353456>

Wang et al (2020), The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary Clinical Trials*, 10 October 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714420302548>

Weitz Joshua S., Sang Woo Park, Ceyhun Eksin, Jonathan Dushoff (2020), Awareness-driven behavior changes can shift the shape of epidemics away from peaks and toward plateaus, shoulders, and oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Dec. DOI: 10.1073/pnas.2009911117 <https://www.pnas.org/content/pnas/early/2020/11/30/2009911117.full.pdf>

Zhang, Y., Yakob, L., Bonsall, M.B. *et al* (2020), Predicting seasonal influenza epidemics using cross-hemisphere influenza surveillance data and local internet query data. *Sci Rep* **9**, 3262 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39871-2> <https://www.nature.com/articles/s41598-019-39871-2#article-info>