

Veli-Jukka Anttila

## Viruslääkkeet SARS-CoV-2-koronavirusinfektion hoidossa

Koronavirusinfektion hoitoon ja ehkäisyyn on EU-alueella hyväksytty käyttöön kaksi viruslääkettä ja neljä vasta-ainehoittoa. Viruslääkkeistä käytössä ovat suonensisäisesti annettava remdesiviiri ja suun kautta otettava nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmä. Ritonaviirillä on runsaasti yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Viruslääkkeet tulisi aloittaa 3–5 vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta. Remdesiviiristä on osoitettu olevan hyötyä myös lisähappea tarvitseville sairaalapotilaille. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat herkkiä koronavirusen piikkiproteiinissa tapahtuville muutoksille, eivätkä käytössä olevat SARS-CoV-2-virusvasta-aineet tehoa viruksen kaikkiin kantoihin. Nirmatrelviirin ja ritonaviirin sekä remdesiviirin käytöstä hyötyvät potilaat, joiden rokotevasteiden tiedetään sairauden tai puolustuskykyä lamaavan lääkityksen takia huonoksi. Lääkkeiden jakamiseksi suuren riskin potilaille on kehitetty hyvinvointialueille järjestelmiä, joiden kautta lääkitykset voidaan aloittaa potilaalle varhain.

Euroopan lääkevirasto on hyväksynyt (tilanne 30.4.2023) kahdeksan lääketta koronavirusinfektion hoitoon (1). Näistä kaksi on varsinaista viruslääkettä (remdesiviiri sekä nirmatrelviiri ja ritonaviiri), neljä lääketta on vasta-ainehoittoa (silgavimabi ja tiksagevimabi, regdanvimabi, kasirivimabi ja imdevimabi, sotrovimabi) ja kaksi lääketta tulehdusreaktion estoon (tosilitsumabi ja anakinra) ([KUVA](#)). Keskityn tässä katsauksessa viruslääkkeiden ja vasta-ainehoittojen käyttöön koronavirusinfektioiden ehkäisyssä ja hoidossa.

### Varsinaiset viruslääkkeet

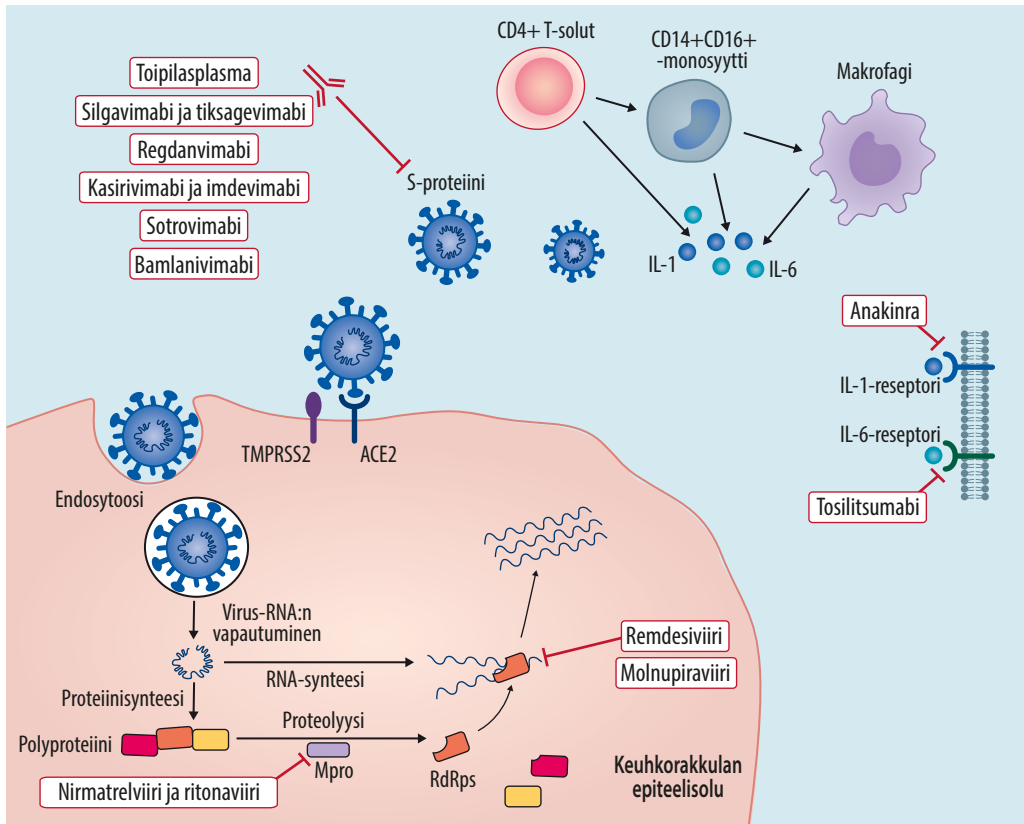
Remdesiviiri (Veklury) on SARS-CoV-2-viruksen RNA-polymeraasin estäjä, joka hillitsee viruksen monistumista. Jos remdesiviiri aloitetaan seitsemän vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta ja potilas on hyväkuntoinen, riittää kolmen päivän hoito (2). Sairaalapotilaita hoidetaan yleensä viisi vuorokautta (3). Kontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien tai kaikkien ilmoitettujen haittavaikutusten määrät eivät ole eronneet lumelääkkeeseen verrattuna, joskin remdesiviiriryhmissä hoito on keskeytynyt use-

ammin kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden hoito (4). Lääketta on käytetty Suomessa, mutta aika ajoin on ollut saatavuushäiriöitä.

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri (Paxlovid) annetaan kahden lääkkeen yhdistelmänä. Nirmatrelviiri on varsinainen viruslääke, joka estää viruksen pääproteaasia (Mpro) ja viruspartikkeleiden rakentumista, mistä seuraa virusmäärän väheneminen. Ritonaviiri estää nirmatrelviirin CYP3A-välitteistä hajoamista, jolloin nirmatrelviirin pitoisuus plasmassa suurenee. Lääke on hyvin siedetty, mutta ritonaviirillä on runsaasti yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Lääke on yleisin Suomessa käytetty SARS-Cov-2-virusta vastaan toimiva lääke. Varsinaisten viruslääkkeiden keskeiset ominaisuudet esitetään [TAULUKOSSA](#).

### Vasta-ainehoidot

Neljä Euroopan lääkeviraston hoitoon hyväksymää vasta-ainetta sitoutuvat SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiiniin. Kahta piikkiproteiinin eri kohtiin sitoutuvaa vasta-ainetta sisältävät silgavimabi ja tiksagevimabi (Evusheld) sekä kasirivimabi ja imdevimabi (Ronapreve). Reg-



**KUVA.** Artikkelissa esitetyjen SARS-CoV-2-lääkkeiden vaikutusmekanismit. Toipilasplasma sisältää neutraloivia vasta-aineita, ja antiviraalisten vaikutusten lisäksi sillä voi olla anti-inflammatorisia vaikutuksia.

ACE2 = angiotensiinikonvertaasi 2; IL = interleukiini; Mpro = SARS-CoV-2:n pääproteasi (3C:n kaltainen proteaasi 3CLpro); RdRps = RNA-riippuvaiset RNA-polymeraasit; TMPRSS2 = transmembrane serine protease 2

danvimabi (Regkirona) ja sotrovimabi (Xevudy) sisältävät vain yhtä vasta-ainetta. Vasta-aineiden sitoutuminen piikkiproteiiniin estää viruksen pääsyn solun sisään, jolloin se ei pysty lisääntymään. Vasta-aineita on voitu käsitellä siten, että niiden vaikutusaika on pidentynyt. Kaikkia näitä annetaan parenteraalisesti, joko lihakseen, ihon alle tai laskimoon. Vasta-ainehoidojen haittavaikutukset ovat olleet lähinnä paikallisreaktioita pistoskohtaan ja pistoksen tai infuusion aiheuttamia allergisia reaktioita. Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia.

Koronaviruksen piikkiproteiineihin kohdistuu muuntelua eli mutaatioita. Siksi vasta-ainehoidojen teho eri varianttikantoja vastaan vaihtelee ja vasta-aineet voivat menettää kykynsä sitoa eri kantojen koronavirusta. Stanfordin yliopisto pyrkii pitämään yllä ajantasaista tietoa eri piikkiproteiinien mutaatiomuutoksista ja

vasta-aineiden kyvystä neutraloida näitä kantoja (**TIETOLAATIKKO**). Ajankohtainen herkkyystilanne kannattaa tarkistaa sieltä. Tämäkään tieto ei takaa välttämättä vasta-aineen tehoa käytännössä potilaiden hoidossa. Kliininen tehotieto saadaan usein viiveellä, jolloin yleensä kyseinen SARS-CoV-2-viruksen kanta on väistynyt tai väistymässä.

## Kliiniset tutkimukset viruslääkkeiden tehosta

Viruslääkkeiden ja vasta-ainehoidojen kliiniset tutkimukset voidaan jakaa eri käyttöaiheeseen: tartuntojen ehkäisyyn, varhaiseen hoitoon 3–7 vuorokautta ensi oireiden alkamisesta sekä vakavasti sairaiden koronaviruspotilaiden hoitoon myöhemmässä vaiheessa. Suurin osa kliinisistä tutkimuksista on tehty henkilöillä, joilla

**TAULUKKO.** Remdesiviirin sekä nirmatrelviirin ja ritonaviirin keskeisiä ominaisuuksia.

Lääke (kauppanimi) ja vahvuus	Remdesiviiri (Veklury) 100 mg	Nirmatrelviiri ja ritonaviiri (Paxlovid) 150 mg + 100 mg
Vaikuttavat aineet	Remdesiviiri	Nirmatrelviiri
Vaikutusmekanismi	SARS-CoV-2-viruksen RNA-polymeraasin estäjä	Nirmatrelviiri estää SARS-CoV-2-viruksen pääproteasia, CYP3A4-estäjä ritonaviiri suurentaa nirmatrelviirin pitoisuutta plasmassa
Annos	Ensimmäisenä vuorokautena 200 mg, sen jälkeen 100 mg vuorokaudessa laskimoinfuusiona	300 mg nirmatrelviiriä (kaksi 150 mg:n tablettiä) ja 100 mg ritonaviiriä (yksi 100 mg:n tabletti) suun kautta 12 tunnin välein
Suosittelun kesto	3–5(–10) vuorokautta	5 vuorokauden ajan
Lasten annokset	Neljän viikon iästä 40 kg:n painoon asti 5 mg/kg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 2,5 mg/kg	Ei tietoa alle 18-vuotiaiden hoidosta tai annoksista
Hoidon aiheet	Varhainen hoito aloitetaan 7 vuorokauden kuluessa oireiden alusta Sairaalapotilaille ja immuunipuutteisille voidaan aloittaa myöhemminkin, hyötyä ei ole osoitettu, jos potilas hengityskoneessa	5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta aikuisille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut vaikea-asteisen COVID-19-taudin riski
Munuaisten vajaatoiminta	Ei annoksen muutosta, jos eGFR on $\geq 30$ ml/min Remdesiviiriä ei pidä antaa potilaille, joiden eGFR on $< 30$ ml/min	Lievän munuaisten vajaatoiminnan (eGFR $\geq 60 - < 90$ ml/min) yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan (eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/min) yhteydessä 150 mg nirmatrelviiriä ja 100 mg ritonaviiriä 12 tunnin välein. Vasta-aiheinen vaikean munuaisten vajaatoiminnan (eGFR $< 30$ ml/min) yhteydessä ja hemodialyysipotilaiden hoidossa
Yleisimmät haittavaikutukset	Pahoinvointi ja maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, makuhäiriöt ja päänsärky
Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa	Mm. CYP3A4-substraatti, ei voimakas estäjä. Tiedot puutteellisia, mutta todennäköisesti ei voimakkaita yhteisvaikutuksia useimpien CYP3A4-substraattien kanssa	Nirmatrelviiri ja ritonaviiri CYP3A4-substraatteja ja ritonaviiri voimakas CYP3A-estäjä, ks. tarkemmin valmisteyhteenveto

on ollut vakavan koronavirusinfektion riskitekijöitä. Lasten osalta tutkimuksia on tehty vähän. Vakavasti sairaiden koronapotilaiden hoitotutkimukset on tehty sairaalapotilailla, joilla on suuri kuolemanriski. Pääosassa kliinisistä kontrolloiduista lääketutkimuksista on tutkittu rokottamattomia henkilöitä. Suurin osa tutkimuksista on tehty ennen kuin omikronvariantit olivat valtaviruksia.

## Tutkimukset tartuntojen ehkäisystä

Remdesiviirin puoliintumisaika plasmassa on noin tunti, ja sen farmakologisesti vaikuttavan aineenvaihduntatuotteen (GS-443902) puoliintumisaika on 43 tuntia (5). Lääkkeestä ei ole julkaistu kontrolloituja tutkimuksia COVID-19-infektioiden ehkäisyssä suuren riskin

altistustapauksissa. Nirmatrelviirin ja ritonaviirin valmistaja on ilmoittanut keväällä 2022, että lääkkeen tutkimuksissa kotialtistuksissa saavutettiin viiden päivän hoidolla 32 %:n ja kymmenen päivän hoidolla 37 %:n ehkäisyteho (6). Tutkimuksessa ei saavutettu ennalta asetettua tehotavoitetta. Nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä ei suositella tartuntaa ehkäiseväksi lääkkeeksi.

Vasta-ainehoidoista kahden vasta-aineen yhdistelmävalmisteiden (kasirivimabi ja imdevimabi sekä silgavimabi ja tiksagevimabi) käyttöaiheena on yli 12-vuotiaiden koronavirusinfektion ehkäisy.

**Kasirivimabin ja imdevimabin** ehkäisy-tutkimuksessa tutkittiin henkilöitä, joilla oli COVID-19-infektion kotialtistus (7). Tutkimukseen osallistui 1 505 potilasta, joista 752 sai subkutaanisesti lumepistoksen ja 753 tut-

**TIETOLAATIKKO.** Hyödyllisiä linkkejä.

HUS:n ohje terveydenhuollon ammattilaisille:  
Paxlovid-lääke koronavirusinfektion hoitoon erityisryhmille.

<https://www.hus.fi/ajankohtaista/koronavirus-covid-19/paxlovid-koronaviruslaake>

Stanfordin yliopisto: Coronavirus antiviral & resistance database. <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>

kittavaa 1 200 mg aktiivisia vasta-aineita. Päätemuuttujana oli oireinen koronavirusinfektio 28 vuorokauden aikana. Seuranta-aikana 11 aktiivilääkeryhmäläistä ja 59 lumelääkeryhmäläistä sai oireisen koronainfektion. Suhteellinen riskin vähenemä oli 81 % ( $p < 0,001$ ) ja riskisuhde 0,19. Aktiivilääkettä saaneilla oli jonkin verran useammin pistospaikan paikallisoireita, mutta ei muita haittavaikutuksia. Tutkimuksessa ei mainita, mitä virustyyppiä tuolloin esiintyi, joskin omikronvarianttityypit yleistyivät vasta selvästi tutkimusajanjaksoa myöhemmin.

**Silgavimabin ja tiksagevimabin** kolmannen vaiheen kontrolloidussa tutkimuksessa vertailtiin valmisteen turvallisuutta ja tehoa lumelääkkeeseen koronavirusinfektion ehkäisyssä pistosta seuranneen puolen vuoden aikana (8). Tutkittavien tuli olla sellaisia, joiden rokotevasteet olivat todennäköisesti huonoja tai heillä oli suuri riski saada koronavirustartunta. Vasta-aineet annettiin lihakseen (molempia vasta-aineita 150 mg).

Tutkittavia oli yhteensä lähes 5 200, joista kaksi kolmasosaa sai aktiivista lääkettä ja yksi kolmasosa lumelääkettä. Koska tulokset julkaistiin tutkimuksen ollessa vielä käynnissä, tehon arviointiin otettiin vain ne tutkittavat (30 %), joiden seurantavaihe oli jo päättynyt. Turvallisuusanalyysi perustui koko aineistoon.

Lääkkeen haittavaikutukset eivät poikenneet lumelääkkeestä. Oireiseen COVID-19-infektioon sairastui aktiivilääkeryhmässä 8/3 441 (0,2 %) ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä 17/1 731 (1,0 %). Suhteellinen riskin vähenemä oli 77 % (95 %:n luottamusväli 46–90 %) ja riskisuhde 0,23. Tutkimukseen osallistuneista viisi sairastui vakavaan COVID-19-infektioon, ja kaksi potilasta kuoli: kaikki lumelääkettä saa-

neiden ryhmässä. Tutkimuksen aikana sairastuneilla oli alfa-, beeta- ja deltavariantin aiheuttamia infektioita.

## Varhaisen hoidon tutkimukset

**Remdesiviiriä** verrattiin lumelääkkeeseen rokottamattomien potilaiden kaksoissokkotutkimuksessa, jossa potilailla oli suuri vakavaoireisen infektion riski (2). Potilaat saivat kolmen päivän hoidon, ja tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oireiden alkamisesta oli kulunut alle seitsemän vuorokautta. Päätetapahtumana oli sairaalaan joutuminen tai kuolema 28 vuorokauden kuluessa. Tutkimuksessa oli kaiken kaikkiaan 562 potilasta. Lumelääkeryhmästä joutui sairaalaan tai kuoli 15/283 (5,3 %) ja remdesiviiriä saaneista potilaista 2/279 (0,7 %), riskisuhde oli 0,13 (95 %:n luottamusväli 0,03–0,59).

**Nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä** verrattiin lumelääkkeeseen rokottamattomilla niin sanottujen suuren riskin potilaiden hoidossa. Mukana oli 2 246 tutkittavaa, joista puolet sai aktiivihoidtoa (300 mg nirmatrelviiriä + 100 mg ritonaviiriä 12 tunnin välein viiden vuorokauden ajan) ja puolet lumelääkettä (9). Oireiden alusta oli kulunut alle viisi vuorokautta ja ensisijaisena päätetapahtumana oli sairaalaan joutuminen tai kuolema 28 vuorokauden kuluessa. Sairaalaan joutui tai kuoli nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä saaneessa ryhmässä 5/697 (0,72 %) ja lumelääkettä saaneista 44/682 (6,5 %). Suhteellinen riskin vähenemä oli 89 % ja riskisuhde 0,11. Kaikki tutkimuksen aikana kuolleet (13 potilasta) saivat lumelääkettä. Makuhäiriöitä ja ripulia esiintyi nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä saaneessa ryhmässä useammin kuin lumelääkettä saaneilla.

**Silgavimabin ja tiksagevimabin yhdistelmä** verrattiin lumelääkkeeseen rokottamattomien henkilöiden hoidossa tammi-heinäkuussa 2021 (10). Kyse oli varhaisesta hoidosta, jolloin potilaan oireet olivat lieviä tai kohtalaisia. Päätetapahtumana oli 29 vuorokauden mennessä ilmennyt vakava COVID-19-infektio tai kuolema. Tutkimukseen otettaessa koronavirus oli todettu enintään kolmen vuorokauden kuluessa. Aktiivilääkkeitä annettiin lihakseen

yhteensä 600 mg kahtena ruiskeena (molempia aktiivisia vasta-aineita 300 mg:n annos). Kuolleita tai vakavaan COVID-19-infektioon sairastuneita oli aktiivihoitoryhmässä 18/407 (4 %) ja lumelääkeryhmässä 37/415 (9 %), suhteellinen riskin vähenemä oli 51 % (95 %:n luottamusväli 15–71 %) ja riskisuhde 0,49.

**Sotrovimabin** kolmannen vaiheen tutkimuksessa potilaat saivat olla rokotettuja, ja heillä oli lieviä tai kohtalaisia oireita avohoidossa (11). Oireiden alusta oli kulunut enintään viisi vuorokautta. Lääke annettiin infuusiona laskimoon. Tutkimus aloitettiin tammikuusta 2021, ja valtaosalla oli niin sanottu alkuperäinen SARS-CoV-2-virustyyppi. Päätemuuttujana oli sairaalaan joutuminen tai kuolema. Potilaista kuoli tai joutui sairaalaan 28 päivän seuranta-aikana sotrovimabiryhmässä 3/291 (1 %) ja lumeryhmässä 21/292 (7 %). Sotrovimabia saaneiden potilaiden suhteellinen riskin vähenemä oli 85 % (97,2 %:n luottamusväli 44–96 %) ja riskisuhde 0,15.

**Kasirivimabin ja imdevimabin sekä regdanvimabin** osalta tiedot perustuvat lääketietokannassa annettuihin valmisteyhteenvedon lukuihin. Kasirivimabi ja imdevimabi -vertailuun otettiin mukaan potilaita, jotka eivät tarvinnut lisähappea mutta joiden riski joutua sairaalaan oli suuri. Päätetapahtumina olivat sairaalaan joutuminen tai kuolema neljän viikon kuluessa. Kasirivimabia ja imdevimabia saaneiden potilaiden ryhmästä 11/1 192 (0,9 %) ja lumelääkeryhmästä 40/1 193 (3,4 %) joutui sairaalaan. Vastaavanlaisessa tutkimusasetelmassa regdanvimabia saaneista sairaalaan joutui 14/446 (3,1 %) ja lumelääkettä saaneista 48/434 (11 %).

Yhtäkään edellä mainituista tutkimuksista ei ole tehty omikronin tai sen alavarianttien kiertäessä maailmaa.

## Viruslääkkeiden käyttö sairaalahoitoisessa vakavassa infektiassa

**Remdesiviiriä** on tutkittu sairaalapotilailla, joilla on ollut alempien hengitysteiden infektio ja joista osa on saanut lisähappea tai hengityskonehoitoa (12). Ensimmäisessä tutkimuk-

## Ydinasiat

- ▶ SARS-CoV-2-koronaviruksen aiheuttamien infektioiden hoidossa voidaan käyttää varsinaisia viruslääkkeitä tai monoklonaalisia vasta-aineita, kun potilaalla on riski sairastua henkeä uhkaavaan infektioon.
- ▶ Varhain aloitetulla koronaviruslääkityksellä voidaan estää potilaiden vakavaa tautia ja kuolemia.
- ▶ Käytössä olevien monoklonaalisten vasta-aineiden teho omikronkantojen aiheuttamiin koronavirusinfektioihin on heikentynyt.
- ▶ Viruslääkkeet remdesiviiri sekä nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmä ovat edelleen tehokkaita koronavirusinfektioiden hoidossa.
- ▶ Nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä on runsaasti yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

sessä kymmenen päivän remdesiviirihoitoa verrattiin lumelääkkeeseen. Ensisijaisena päätepahtumana oli toipuminen, kotiutus tai hetki, josta eteenpäin potilasta pidettiin sairaalassa vain tartunnan torjunnan takia. Remdesiviiri lyhensi toipumisaikaa viidellä vuorokaudella: toipumisaika oli kymmenen vuorokautta remdesiviiriryhmässä ja 15 vuorokautta lumelääkeryhmässä ( $p < 0,001$ ). Remdesiviiriä saaneiden kuolleisuus neljän viikon kuluessa oli 11 % ja lumelääkeryhmässä 15 % (riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,52–1,03). Vakavia haittapahtumia raportoitiin useammin lumelääkettä saaneilla. Remdesiviiristä ei näyttänyt olevan hyötyä potilaille, joita hoidettiin hengityskoneessa.

Toisessa avoimessa tutkimuksessa vakavaa COVID-19-infektiota sairastaneet, joita ei kuitenkaan hoidettu hengityskoneessa, saivat remdesiviiriä joko viiden tai kymmenen päivän ajan (3). Lyhyemmän hoidon saaneiden hoitotulos oli yhtä hyvä.

Maailman terveysjärjestön johtamassa Solidarity-tutkimuksessa remdesiviiristä ei osoitettu olevan hyötyä hengityskonehoitoa saaville

sairaalapotilaille (13). Pieni ero remdesiviirin hyväksi havaittiin infektion etenemisessä hengityskonehoitoa vaativaksi (14 % vs 16 %, riskisuhde 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,77–1,00). Samansuuntaiset tulokset on julkaistu sairaalapotilaita koskevassa remdesiviiritutkimusten meta-analysissä (14).

Sairaalapotilaiden koronavirusvasta-aineita on tutkittu yhdessä tutkimuksessa (15). Siinä annettiin bamlanivimabi-nimistä vasta-ainetta remdesiviirin oheen. Verrokkiryhmä sai lumentäätettä ja remdesiviiriä. Vasta-aineen lisääminen remdesiviiriin ei tuonut hoitoon lisätehoa.

Sairaalahoitoisten potilaiden nirmatrelviiri- ja ritonaviirilääkityksen tehosta ei ole julkaistu kontrolloituja tutkimuksia.

## Muut viruslääkkeet ja toipilasplasma

**Molnupiraviiri** on ribonukleosidijohdoksen, N-hydroksisytidiinin (NHC) aihiolääke. NHC siirtyy RNA-viruksen genomiin ja estää viruksen replikaation. Molnupiraviiri otetaan suun kautta ja sillä on vähemmän yhteisvaikutuksia kuin nirmatrelviirillä ja ritonaviirillä.

Molnupiraviiristä on julkaistu kolmannen vaiheen kliininen tutkimus, jonka tulokset olivat ristiriitaiset (16). Tutkimuksen välianalyysissä näytti, että molnupiraviiri vähentää neljän viikon kohdalla sairaalaan joutumisia tai kuolemia noin puolella lääkityistä, mutta lopullisissa tuloksissa tämä osuus pieneni alle kolmasosaan. Näytti siltä, että välianalyysin jälkeen mukaan otettujen potilaiden osalta lääkkeen teho menetetettiin. Tämä lienee tärkein syy, miksi Euroopan lääkevirasto ei ole hyväksynyt lääkettä. Lääke on hyväksytty koronavirusinfektion hoitoon muun muassa Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa. Isossa-Britanniassa tehdyssä yli 26 000 potilaan tutkimuksessa varhain aloitettu molnupiraviirilääkitys ei vähentänyt sairaalahoidon tarvetta eikä kuolemia (17).

**Toipilasplasma** on tutkittu sekä vakavan COVID-19-keuhkokuumeen että avohoidossa todettuun tuoreeseen (kahdeksan vuorokautta oireiden alusta) koronavirusinfektioon sairastuneiden hyväkuntoisten potilaiden hoidossa (18,19). Varhaisessa hoitotutkimuksessa kerta-

annos toipilasplasmaa vähensi sairaalaan joutumista neljän viikon kuluttua noin puoleen verrattuna tavalliseen plasmaan. Tutkimus tehtiin aikana ennen kuin omikronvariantit olivat valtaviruksia. Lähes kaikki sairaalaan joutuneet potilaat (53/54) olivat rokottamattomia (19). Vakavan keuhkokuumeen yhteydessä toipilasplasmasta ei ole ollut hyötyä potilaille (18).

## Lopuksi

Kliinisten tutkimusten lisäksi tutkimusnäyttöä on kertynyt terapeuttisten vasta-aineiden kyvystä sitoutua laboratorio-olosuhteissa eri SARS-Cov-2-viruksen variantteihin. Nykyisin sekä Suomessa että maailmalla yleisemmin leviävissä omikronvarianteissa on noin 30 mutaatiota, jotka vaikuttavat piikkiproteiinin rakenteeseen. Kaikkien Suomessa käytössä olevien vasta-aineiden alkuperäiset kontrolloidut kliiniset tutkimukset on tehty ennen kuin omikronkannoista tuli valtavirus. Näyttää siltä, että vasta-ainehoidojen kyky neutraloida omikronvarianttikantoja on heikentynyt. Keväällä 2023 ovat kiertäneet omikronvarianttien kannat XBB.1, XBB.1.5 ja CHH.1.1, joita vastaan vain sotrovimabilla on jonkinlaista, joskin heikentynyttä tehoa (THL:n tiedote muunnettuna koronaviruksista, päivitys 14.4.2023 ja Stanfordin yliopiston Coronavirus antiviral & resistance -verkkosivut).

Varsinaiset viruslääkkeet remdesiviiri sekä nirmatrelviiri ja ritonaviiri ovat säilyttäneet laboratoriotestien mukaan tehonsa omikronkantojen viruksia vastaan (20). Tätä tukee yli 44 000 COVID-19-potilaan rekisteriaineisto, jossa nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä saaneiden potilaiden joutuminen sairaalaan tai kuolema oli harvinaisempaa kuin sellaisten potilaiden, jotka eivät saaneet lääkettä (21). Tutkimusmateriaalin keräämisaikaan ja -alueella omikronvariantit olivat valtaviruksia. Viruslääkkeiden osalta on käynnissä useita kontrolloituja tutkimuksia, muun muassa WHO:n johtamat Recovery-tutkimukset, joista osan tuloksia odotetaan vielä tämän artikkelin kirjoitusvaiheessa.

Kun vakavan taudin kehittymisen riski on suuri, Suomessa varhaiseen hoitoon käytetään nirmatrelviiriä ja ritonaviiriä sekä remdesiviiriä

ja vasta-aineista silgavimabia ja tiksagevimabia sekä sotrovimabia. Edellä mainittuja vasta-ainehoitoja on käytetty myös infektion ehkäisyyn pienissä potilasryhmissä (muun muassa kantasolusiirto- ja eräät viimeaikaiset elinsiirtopotilaat), joissa potilailla on henkeä uhkaavan COVID-19-infektion kehittymisen riski. Sairaalat ja hyvinvointialueet ovat tehneet yksityiskohtaisia ohjeistuksia lääkkeiden kohderyhmistä

ja jakelusta. Lääkkeiden antaminen rokottamattomille suuren riskin potilaille tai sellaisille potilaille, joiden rokotevasteen tiedetään jäävän puutteelliseksi, on järkevää. Remdesiviiri suonensisäisenä lääkkeenä on ollut käytössä lähinnä sairaalapotilaiden hoidossa. Viruslääkehoito kannattaa aloittaa mahdollisimman varhain, jos oireita ilmaantuu potilaille, joiden riski saada vaikea tauti on suurentunut. ■

#### VELI-JUKKA ANTTILA, infektio lääkäri

HUS, Tulehduskeskus, rokotetutkimuskeskus MeVac

#### VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

#### SIDONNAISUUDET

**Veli-Jukka Anttila:** Apuraha (GSK, Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, MSD, Roche, Unimed, GSK, BMS, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca), luottamustoimet (STM, tartuntatautien neuvottelukunta; Filha, hallitus; Suomen eläinlääketieteen säätiö, hallitus), muut sidonaisuudet (Pfizer, GSK, vastaava tutkija)

#### KIRJALLISUUTTA

1. COVID-19 treatments: authorized. Amsterdam: European Medicines Agency 2023. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorized](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorized).
2. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, ym. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305–15.
3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, ym. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827–37.
4. Härkönen U, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Remdesiviiri. Arviointikooste. Helsinki: Fimea 2020.
5. European medicines Agency. Assessment report on group of variations including an extension of indication assessment report 15.9.2022.
6. Pfizer shares top-line results from phase 2/3 EPIC-PEP study of PAXLOVID™ for post-exposure prophylactic use. New York: Pfizer 2022. [www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-2-3-epic-pep-study](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-2-3-epic-pep-study).
7. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, ym. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1184–95.
8. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, ym. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:2188–200.
9. Hammond J, Leister-Teppe H, Gardner A, ym. Oral nirmatrelvir for high-risk, non-hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–408.
10. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, ym. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:985–96.
11. Gupta A, Gonzales-Rojas Y, Juarez E, ym. Early treatment for covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941–50.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, ym. Remdesivir for the treatment of covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
13. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. WHO Solidarity Trial Consortium. *Lancet* 2022;399:1941–53.
14. Amstutz A, Speich B, Mentré F, ym. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:453–64.
15. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:905–14.
16. Jayk Bernal A, Gomez Da Silva MM, Musungaie DB, ym. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386:509–20.
17. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, ym. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platformadaptive randomised controlled trial. *Lancet* 2023;401:281–93.
18. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, ym. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619–29.
19. Sullivan DJ, Kebo KA, Shoham S, ym. Early outpatient treatment for covid-19 with convalescent plasma. *N Engl J Med* 2022;386:1700–11.
20. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, ym. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022;198:105252.
21. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, ym. Nirmatrelvir plus ritonavir for early covid-19 in a large U.S. health system. *Ann Intern Med* 2023;176:77–84.