

Matti Waris, Olli Ruuskanen, Jarmo Oksi, Tytti Vuorinen ja Ville Peltola

Multiplex-PCR-virusdiagnoosiin kliininen käyttö hengitystieinfektioissa

Virusten aiheuttamat hengitystieinfektiot ovat tavallisimpia sairauksiamme. Niiden spesifinen toteaminen on tehostunut markkinoille tulleiden multiplex-PCR-testien avulla, jotka tunnistavat 12–16 virusta. Nukleiinihappojen osoitustesteillä voidaan löytää jopa yli 90 % lasten flunssan aiheuttajista. On hämmästyttävää, ettei diagnostiikka eri tutkimuksissa vähennä mikrobilääkehoitojen määrää. Toisaalta todeissa virusinfektioissa potilaat on voitu eristää, aloitettu mikrobilääkehoito lopettaa ja sairaalahoitoa lyhentää. Monivirustestien kliininen merkitys on kuitenkin kyseenalaistettu, sillä ainoastaan influenssaan on viruslääke eikä viruslöydös sulje pois samanaikaista bakteeri-infektiota. Multiplex-PCR-testien herkkyyttäkin tulisi tutkia lisää. Testien tulkinta voi olla vaikeata, koska 20–30 %:ssa tapauksista lapsilla tunnistetaan useita viruksia. Multiplex-PCR-virusdiagnoosiin on kliinistä merkitystä epidemioiden toteamisessa, sairaalainfektioissa, teho-osastoilla ja immunosuppressiopotilailla.

Viruksen aiheuttama hengitystieinfektio on ihmiskunnan yleisin äkillinen sairaus. Tautitaakka on erityisen suuri lapsilla. Alle kaksivuotiaalla lapsella esiintyy hengitystieinfektion oireita keskimäärin 50 päivää, ja hän sairastaa keskimäärin kuusi äkillistä hengitystieinfektiota vuodessa (1,2). Pienen lapsen nenänielun limasta voidaan löytää respiratorinen virus jopa puolet vuodesta, riippumatta siitä, onko lapsella hengitystieinfektion oireita (1). On mahdollista, että oireeton lapsi tartuttaa virusinfektioita. Tämä selittäisi osaltaan virusinfektioiden hallitsematonta leviämistä.

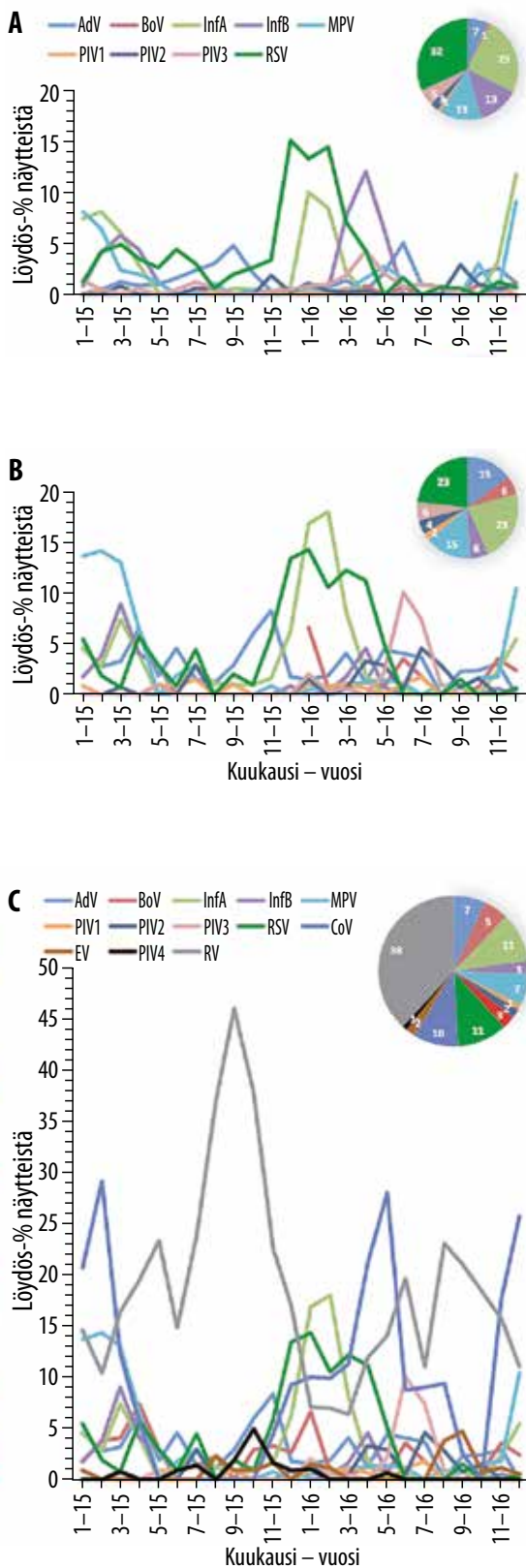
Aikuiset sairastavat viruksen aiheuttamia hengitystieinfektioita vähemmän kuin lapset. Tämä johtuu pienemmästä altistumisesta, paremmin toimivista elimistön puolustusmekanismeista ja elämän varrella hankitusta immunitetista. Iästä riippuen aikuiset sairastavat 2–4 hengitystieinfektiota vuodessa. Uudessa perhetutkimuksessa aikuiset sairastivat 4–5 infektiota vuodessa ja antoivat viruspositiivisen näytteen noin kuudesosan vuodesta (1). Äkillisen hengitystieinfektion oireet kestävät aikuisilla 7–9 vuorokautta ja lapsilla pidempään.

Hengitystieinfektioiden kansantaloudellinen merkitys on suuri. Yhden työpäivän kustannus Suomessa on noin 350 euroa, ja on arvioitu, että hengitystieinfektioiden aiheuttamat sairauspoissaolot aiheuttavat vuodessa 700–1 000 miljoonan euron menetykset (3). Esimerkiksi Husin työntekijöillä oli vuonna 2007 oman tai lapsen hengitystieinfektion takia 81 000 poissaolopäivää (4). On siis selvää, että hengitystieinfektioiden diagnostiikan ja hoidon tutkimukseen tulee panostaa.

Hengitystieinfektioita aiheuttavat virukset

Kymmenen eri virusryhmää aiheuttaa valtaosan hengitystieinfektioista (**TAULUKKO 1**) (5,6). Virusten alatyyppejä on satoja, mutta alatyyppejen tunnistamisella ei yleensä ole kliinistä merkitystä. Rinovirus aiheuttaa puolet kaikista hengitystieinfektioista ja on myös merkittävä vaikeiden alahengitystieinfektioiden aiheuttaja (7).

Hengitystieinfektioita aiheuttaville viruksille on tyypillistä vuodenaikavaihtelu (**KUVA**) (8). On epäselvää, miksi eri virusten aiheuttamat



epidemiat ajoittuvat toisistaan poikkeavasti. Parhaiten tunnetaan kausi-influenssaepidemioiden esiintyminen pohjoisella pallonpuoliskolla säännöllisesti talvikuukausina. Ilman absoluuttinen kosteus ja lämpötila vaikuttavat keskeisesti influenssaepidemian siirtymiseen maapallolla. Influenssavirus säilyy paremmin kuivassa ja kylmässä ilmassa ja suhteellinen kosteus vaikuttaa tartuttavien pisaroiden kokoon ja tartuttavuuteen (9). Rinovirusinfektioita esiintyy kaikkina vuodenaikoina, mutta selvät syksyiset ja keväiset esiintymishuiput todetaan vuosittain. Monesta muusta maasta poiketen RS-virus esiintyy Suomessa kahden vuoden jaksoissa; joka toinen vuosi lievempää kevätepidemiaa seuraa laajempi alkutalven epidemia (KUVA). Syy maiden väliseen eroon on epäselvä. On tärkeää korostaa, että väestössä esiintyy aina epidemioidenkin aikana useiden eri virusten aiheuttamia infektoita (KUVA).

Hengitystieinfektion aiheuttajaa ei voi arvata oireiden perusteella, sillä kaikki respiratoriset virukset voivat aiheuttaa samanlaisia nuha-, yskä- ja kuumesairauksia. Toisaalta jotkut virukset aiheuttavat suurimman osan tietyistä sairauksista, esimerkkinä RSV-bronkioliitti, adenovirusnielurisatulehdus ja parainfluenssaviruskurkunpääntulehdus (TAULUKKO 1). Ainoastaan influenssa on tärkeää diagnosoida nopeasti, sillä sitä on mahdollista hoitaa tehokkaasti oseltamivirilla mikäli oireet eivät ole kestäneet yli 48 tuntia (10). Influenssan kliinisen diagnoosin osuvuus oli vain 38 % turkulaisessa

KUVA. Hengitystieviruslöydökset multiplex-PCR-diagnostiikalla Tyksissä 2015–2016. Löydökset esitetään kuukausittain viivakuvaajassa, löydösten jakautuminen (%) seuranta-aikana piirakkakuvaajassa. A) Antigeeninosoituksen tulokset; näyttöjen kokonaismäärä 6 756, löydöksiä 1 177, positiivisia näytteitä 16 %. BoV vain vuonna 2016. B) Multiplex-PCR-tulokset samoille viruksille kuin kuviossa A; näyttöjen kokonaismäärä 3 116, löydöksiä 647, positiivisia näytteitä 19 %. C) Kaikki multiplex-PCR-tulokset; näyttöjen kokonaismäärä 3 116, positiivisia löydöksiä 1 393, positiivisia näytteitä 39 %.

AdV, adenovirus; BoV, bokavirus; Inf, influenssavirus (A/B); MPV, metapneumovirus; PIV, parainfluenssavirus (1/2/3/4); RSV, respiratory syncytial -virus (PCR: yhdistetty A ja B); CoV, koronavirus (PCR: yhdistetty OC43, 229E ja NL63); EV, enterovirus; RV, rinovirus.

TAULUKKO 1. Tärkeimmät respiratoriset virukset ja niiden aiheuttamat taudit (5,6).

Virus	Flunssa		Nielu- tulehdus/ nielurisa- tulehdus	Kurkun- pää- tulehdus	Bronkio- liitti	Ahtautta- va keuh- koputki- tulehdus	Keuhko- tulehdus	
	Lapset	Aikuiset					Lapset	Aikuiset
RNA-virukset								
Rinovirus	++++	++++	++	+	++	++++	++++	++
Koronavirukset	+	+++	+	+	+	+	+	+
RS-virus	+++	++	+	+	++++	+++	++++	++
A- ja B-influenssavirukset	++	++	++	++	+	+	+	+++
Parainfluenssavirus tyypit 1–4	++	+	++	++++	+	+	+	+
Metapneumovirus	++	+	+	+	+	++	++	+
Enterovirukset	++	+	++	+	+	+	+	+
DNA-virukset								
Bokavirus	+++	+	+	+	++	+++	++	+
Adenovirus	++	+	+++	+	+	+	++	+
Epstein–Barrin virus	+		+++					

tutkimuksessa, jossa oli 2 288 hengitystieinfektioon sairastunutta lasta (11). Jos halutaan selvittää hengitystieinfektion aiheuttaja, on käytettävä virustutkimuksia.

Hengitystieinfektioiden virusdiagnoosiikka

Tavanomaisesti virusinfektioita on diagnosoitu virusviljelyllä. Virusviljely vaatii erityistä osaamista, se on työläs ja hidas (yleensä 3–8 vuorokautta), ja monia viruksia ei osata tai on vaikea viljellä käytettävissä olevissa solukoissa. Monissa diagnostisissa viruslaboratorioissa virusviljelyä tehdään enää vain tutkimustyössä. Turussa virusviljelyn ohelle kehitettiin 1980-luvulla virusantigeenin määritysmenetelmiä, jotka saavuttivat laajan käytön. Lisäksi käytössä oli kaupallisia yhden viruksen vieritestejä RS-virukselle ja influenssavirukselle. Testin teki sairaanhoitaja, ja tuloksen saaminen kesti 15–60 minuuttia. Pikatestien herkkyys laboratoriotestiin verrattuna on kuitenkin noin 80 % lapsilla ja vain noin 30 % aikuisilla (12). Valikoimattomassa sairaala-aineistossa seitsemää virusta etsivä antigeenitesti löysi viruksen vain noin kolmasosalla potilaista. Tavallisinta virusta, rinovirusta ei voi diagnosoida antigeenitestillä. Tyksin lasten poliklinikassa on ollut käytössä automaattinen mariPOC-antigeeni-

testi (ArcDia Oy, Turku), jolla diagnosoidaan yhdeksän eri virusta (influenssavirukset A ja B, RS-virus, parainfluenssavirus 1–3, boka-virus, metapneumovirus, adenovirus) (13). Antigeenitestit siis löytävät vain osan viruksista ja eivät ole herkkiä osalle viruksista. Aikuisilla virusmäärät ovat pienemmät ja antigeenitestien herkkyudet huonommat kuin lapsilla. Näin ollen niiden käyttö kliinisessä työssä ei ole optimaalista. Antigeenitestiä voi suositella RS-virusten ja influenssavirusten diagnoosiikassa vain lapsille.

Polymeraasiketjureaktio (PCR) mullisti virusdiagnoosiikan 1990-luvulla. Siihen ja muihin geenimonistusmenetelmiin perustuva nukleiinihaponosoitus (NhO) on jatkuvasti kehittynyt, ja tarjolla on lukuisia enemmän tai vähemmän automatisoituja kaupallisia testejä. Geenimonistusmenetelmien etuna on suuri herkkyys ja mahdollisuus löytää viruksia, joita on vaikea viljellä tai joilla ei ole yhteistä antigeenia antigeenitestiin. Niiden herkkyys arviointi on ongelmallista, koska menetelmille ei ole niin sanottua gold standard -vertailumenetelmää. Markkinoilla on useita PCR-vieritestejä influenssaviruksille ja RS-viruksille, jotka ovat käyttökelpoisia epidemian aikana. Muuna aikana yhden tai muutaman viruksen testi vaatii kuitenkin tilaajalta hyvää arvauskykyä, sillä oireet harvoin ennustavat aiheuttajaa.

Ydinasiat

- ▶ Multiplex-PCR-virusdiagnoosiikka lisää mahdollisuuksia tunnistaa hengitystieinfektioiden aiheuttajia.
- ▶ Multiplex-PCR-virusdiagnoosiikkaa suositellaan epidemioiden toteamisessa, sairaalainfektioissa, teho-osastoilla ja immunosuppressiopotilailla.
- ▶ Multiplex-PCR-virusdiagnoosiikan käyttö lyhentää mikrobilääkehoitojen ja sairaalahoidon pituutta ja vähentää tarpeettomia tutkimuksia.
- ▶ Multiplex-PCR-virusdiagnoosiikan käyttö ei ole vähentänyt tutkimuksissa mikrobilääkehoitojen määrää.

Multiplex-PCR-virusdiagnoosiikka

Yhdysvaltain lääkevirasto hyväksyi ensimmäisen kaupallisen multiplex-PCR-testin 12 virukselle vuonna 2009. Euroopassa on saatavilla tällä hetkellä ainakin kuusi kaupallista multiplex-PCR-testiä (14). Suomessa on käytössä kolme erilaista testiä, joilla voi samanaikaisesti diagnosoida korkeintaan 16 eri virusta (**TAULUKKO 2**). Jotkut testit etsivät virusten lisäksi myös atyyppisiä bakteereita (*Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae*). Multiplex-PCR-testien herkkyys vaihtelee 50–80 %:n välillä yksittäisiin PCR-testeihin verrattuna; varsinkin rinovirusten huono löytyminen pienentää merkittävästi herkkyyttä (15). Herkkyden mittaamisessa vertailumenetelmänä on yleensä ollut monoplex-testi. Multiplex-PCR-testien herkkyyttä pitäisi tutkia lisää infektioissa, joiden tiedetään olevan aina (yli 90 %) viruksen aiheuttamia, kuten flunssa (16) ja lapsen akuutti obstruktio (17). Multiplex-PCR-testin keskeinen etu on myös se, että vastaus saadaan testistä riippuen 1–6 tunnissa (14) (**TAULUKKO 2**).

Multiplex-PCR-testien tulkinta ei ole ongelmatonta. Akuuttiin hengitystieinfektioon sairastuneilla lapsilla todetaan 20–40 %:ssa tapauksista multiplex-PCR-testillä 2–4 virusta. On ra-

portoitu lapsia, joilla on todettu samanaikaisesti jopa seitsemän respiratorista virusta. Aiheellisesti on kysytty, mikä tai mitkä viruksista aiheuttavat akuutin taudin ja mitkä ovat jäännöksiä edellisestä taudista tai ovat ”viattomia sivustakatsojia”. Toisaalta lähes kaikissa tutkimuksissa on todettu, että useamman kuin yhden viruksen löytyminen ei liity sairauden vaikeusasteeseen (18). Tutkijoita on lisäksi hämmentänyt se, että multiplex-PCR-testeillä respiratorisia viruksia on todettu 10–60 %:lla oireettomista lapsista. Lähes kaikki respiratoriset virukset häviävät perusterveen ihmisen hengitysteistä 5–15 vuorokauden kuluessa oireiden alkamisesta (19). Respiratorisen viruksen löytyminen oireettomalta tulkitaan yleensä merkiksi oireettomasta infektiosta. On serologista näyttöä, että esimerkiksi influenssa- ja RS-virusinfektioista 15–30 % on oireettomia tai lieväoireisia (20, 21). Toisaalta on muistettava, että multiplex-PCR-testin osoittaman viruksen (nukleiinihapon) ei tarvitse olla infektiokykyinen.

Useat multiplex-PCR-testit mittaavat myös löydetyn viruksen määrää. Viruksen pitoisuutta kuvataan kopioluvulla, ja se korreloituu käänteisesti PCR-testin syklien määrään (niin sanottu C_T -luku), joka tarvitaan positiiviseen tulokseen. On tutkimuksia, joissa suuri kopiomäärä liittyy vaikeaan alahengitystieinfektioon, ja on tutkimuksia, joissa viruksen määrällä ja taudin vaikeudella ei ole mitään yhteyttä. Tällä hetkellä kopiomäärän kliininen merkitys on epäselvä. Kopiomäärä voi vaihdella eri virusten välillä. Siihen vaikuttavat vielä näytteenottotapa ja näytteen ajankohta. On mielenkiintoista, että influenssaviruksen kopiomäärä ei näytä liittyvän viruksen tartuttavuuteen (22) ja toisaalta oireettomissa influenssoissa on todettu pienempiä kopiomääriä kuin oireisissa infektiossa (20). Uuden sukupolven sekvensointimenetelmiä (NGS) käytetään jo tutkimuksissa, joissa selvitetään ihmisen viromia terveenä ja sairaana, mutta hinta ja multiplex-PCR-tutkimustakin monimutkaisempi tulosten tulkinta pitävät sen vielä poissa rutiinidiagnostiikasta (23).

Kaikessa mikrobiagnostiikassa oikea näyte on keskeinen osa tutkimusta. Antigeeninosisotustestissä nenänielun imulimanäyte antaa merkittävästi enemmän positiivisia tuloksia

TAULUKKO 2. Suomessa käytössä olevat multiplex-PCR-testit, jotka etsivät hengitystieviruksia.

Testin nimi, valmistaja	Teknologia	Viruksia	Viruksen määrän mitta	Tekoaika (h)	Hinta (euroa)
Allplex, Seegene	Reaaliaikainen PCR	16 ¹	Kyllä	3,5	140
FilmArray, BioMerieux	PCR	15 ²	Ei	1	140
x-TAG RVP, Luminex	PCR	12 ³	Ei	6	150

¹ Koronavirus HKU1 puuttuu; lisäksi antaa A-influenssavirus-H1- ja -H3-alatyypit.

² Rino/enterovirus- ja RS-virus A/B-erottelut puuttuvat; lisäksi antaa influenssa A-influenssavirus-H1- ja -H3-alatyypit.

³ Rino/enterovirus-, RS-virus A/B- ja koronaviruslajierottelut puuttuvat.

kuin tikulla nenästä otettu näyte. Imulimanäyte otetaan ohuella imulaitteeseen yhdistetyllä katetrilla nenänielun takaosasta 6–8 cm:n syvyydestä. Toimenpide on epämiellyttävä. Nukleiinihappojen osoitukseen perustuvat testit ovat niin herkkiä, että ne löytävät viruksen yhtä usein nenäkäytävästä 3–4 cm:n syvyydestä Copan-harjatikulla otetusta nenätikkunäytteestä kuin imulimanäytteestä. Keuhkoinfektioissa suositellaan yskösnäytettä, koska näin saadaan merkitsevästi enemmän positiivisia löydöksiä verrattuna nenänielunäytteeseen (24). Näyte tulee toimittaa välittömästi laboratorioon tai säilyttää yön yli jääkaapissa. Osa respiratorisista viruksista (adenovirus, enterovirukset, bokavirus, Epstein–Barrin virus) leviää elimistössä veren kautta, ja niitä voidaan etsiä verestä ja mahdollisista kohde-elimistä.

Multiplex-PCR-testin käyttökokemuksia Turussa

Turun yliopiston virusopin laboratoriossa otettiin multiplex-PCR-menetelmä käyttöön hengitystievirusten diagnostiikassa vuonna 2008. Vuosina 2015–2016 Tyksin klinisen virologian laboratoriossa tutkittiin yhteensä 3 116 näytettä multiplex-PCR-testillä, joka tunnistaa 16 virus-ta (**TAULUKKO 2**). Näytteistä 39 % oli positiivisia (**KUVA**). Alle 13-vuotiaiden lasten näytteissä positiivisuusosuus oli 60 % ja aikuisten näytteissä 30 %. Lapsista suurin osa oli infektiopotilaita, kun taas aikuispotilaista päivystyspoliklinikan potilaiden lisäksi huomattava osa oli hematologisen osaston immunosuppressiossa olevia potilaita. Hematologisilta kantatasolusiirtopotilailta on tapana ottaa ennen siirtoa seulontanäytteitä, joiden perusteella voidaan harkita spesifistä hoitoa jo ennen kuin oireita ilmaantuukaan tai

vaihtoehtoisesti tulos voi toisinaan siirtää kantatasolusiirron ajankohtaa.

Yleisimmät virukset lapsilla olivat rinovirus (positiivisista 54 %), bokavirus (15 %), adenovirus (14 %) ja RS-virus (13 %). Aikuisilla yleisimmät virukset olivat rinovirus (38 %), A-influenssavirus (15 %), koronavirus (15 %) ja RS-virus (12 %). RS- ja influenssavirusten suhteellisen alhaisia osuuksia selittää maripOC-antigeeniosoituksen käyttö erityisesti lasten päivystyspoliklinikassa ja siinä negatiiviseksi jääneiden tai vaativien tapausten tutkiminen multiplex-PCR-menetelmällä (**KUVA**). Lähes 10 000 näytteestä kuitenkin vain 440 otettiin samana päivänä ja tutkittiin molemmilla monianalyttimenetelmillä. Näistä positiivisia oli multiplex-PCR-menetelmällä yhteensä 186, joista 72 samalla viruspaneelilla kuin maripOC, jolla saatiin 44 positiivista tulosta. Kaksi tai useampi virus todettiin lapsilla 24 %:ssa kaikista multiplex-PCR-positiivisista näytteistä ja nuorilla sekä aikuisilla 8 %:ssa. Antigeeniosoituksella monivirustulos oli harvinainen (alle 1 %).

Multiplex-PCR-testin klininen käyttö

Puolesta. Virusinfektion toteaminen ja erottaminen bakteeri-infektiosta voi vähentää turhia tutkimuksia, aiheetonta mikrobilääkkeiden käyttöä ja sairaalahoidon tarvetta. Virusdiagnoosiikka myös mahdollistaa potilaiden kohortoinnin etiologian mukaisesti. On muistettava, että respiratoriset virukset aiheuttavat lievien hengitystieinfektioiden lisäksi kuolemaan johtavia vaikeita infektiota, joiden aiheuttaja on tärkeää selvittää. Monivirustestit ovat lisäksi tärkeitä epidemioiden toteamisessa.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin potilaita ennen multiplex-PCR-testin käyttöä (2 349 lasta) ja testin käytön aikana (2 430 lasta). Testin tulos oli saatavilla kolmen tunnin kuluttua. Multiplex-PCR-testiryhmässä keuhkojen röntgenkuvausten määrä ja yli kaksi vuorokautta kestäneiden mikrobilääkehoitojen määrä puolittui ja toisaalta potilaiden hoito eristyshuoneessa kaksinkertaistui (25). Äskettäin julkaistussa kontrolloidussa tutkimuksessa Englannissa tehtiin multiplex-PCR-vieritesti 362 akuuttiin hengitystieinfektioon sairastuneelle aikuiselle 24 tunnin kuluessa sairaalan tulosta. Potilaiden hoitoa verrattiin 358 potilaaseen, joille ei tehty rutiinimaisesti virustestiä. Respiratorinen virus todettiin 45 %:lla testiryhmästä (vastaus tuli 2,3 tunnissa) ja 15 %:lla verrokkiryhmästä, joita tutkittiin normaalin klinisen käytännön mukaisesti. Mikrobilääkehoidon yleisyydessä ei ollut eroa ryhmien välillä, koska testiryhmässä 84 % ja verrokkiryhmässä 83 % potilaista sai mikrobilääkettä. Testiryhmässä mikrobilääkehoito kuitenkin lopetettiin nopeammin, sairaalahoido lyheni ja useampi potilas hoidettiin eristyshuoneessa. Lisäksi testiryhmässä todettiin enemmän influenssatapauksia ja useampi potilas hoidettiin influenssalääkkeellä (26).

Nopea tieto taudinaiheuttajasta lisää potilastyytyväisyyttä (27). Lääkärin on paljon helpompi hoitaa spesifistä virusinfektiota kuin hoitaa ”jotain virusinfektiota”. Yhden ajattelutavan mukaan potilas paranee paremmin, kun lääkäri ja potilas tietävät taudinaiheuttajan. Nimetty virusinfektio mahdollistaa joka tapauksessa potilaan luotettavan informoinnin sairauden oireista, taudinkulusta, komplikaatioista ja tartuttavuudesta.

Vastaan. Mikrobidiagnostiikan keskeinen tavoite on löytää taudinaiheuttaja, mikä mahdollistaa tehokkaan spesifisen antimikrobihoidon. Hengitysteiden virusinfektioiden antiviraalisen hoidon kehitys on ollut hidasta. Ainostaan influenssaan on saatavilla viruslääke, oseltamiviiri, ja senkin tehosta on eriäviä mielipiteitä (10). On aiheellista kysyä, onko muulla

Virusinfektion toteaminen ja erottaminen bakteeri-infektiosta voi vähentää turhia tutkimuksia ja aiheetonta mikrobilääkkeiden käyttöä

virusdiagnostiikalla merkitystä, kun spesifistä hoitoa ei ole saatavilla. Multiplex-PCR-testien herkkyydet eri viruksille vaihtelevat, eikä herkkyyksiä ole riittävästi tutkittu. Lapsipotilaita koskevassa tutkimuksessa virusdiagnostiikka ei vähentänyt mikrobilääkehoitoja eikä vaikuttanut potilaiden hoitoon, eikä sen yleistä käyttöä

suositeltu (28). Toisessa tutkimuksessa aikuisilla ainoastaan influenssaviruksen toteamisella oli vaikutusta hoitoon. Potilaita, joilla multiplex-PCR-testin tulos oli negatiivinen tai löydöksenä oli muu kuin influenssavirus, hoidettiin yhtä usein mikrobilääkkeellä (29). Multiplex-PCR-testin klininen tulkinta

voi olla vaikeaa, kun testi löytää useita viruksia samanaikaisesti. Lisäksi samanaikaiset virus- ja bakteeri-infektiot ovat yleisiä, ja viruksen toteaminen on vain puolet diagnostiikasta (30). Virusdiagnostiikan klinistä merkitystä heikentää myös vastauksen kesto. Vaikka itse testi voidaan tehdä muutamassa tunnissa, laboratorion sijainti ja aikataulu aiheuttavat viiveitä tiedon saapumisessa klinikalle. Multiplex-PCR-testi maksaa keskussairaaloiden yhteydessä toimivissa laboratorioissa sopimuksesta ja sisäisestä laskutuksesta riippuen 100–150 euroa, ja sen hinta-hyötysuhde on kyseenalaistettu, vaikka hinta taudinaiheuttajaa kohden on kohtuullinen. On korostettu, että valtaosa hengitysteiden virusinfektioista voidaan diagnosoida kliinisesti, eikä hoitoon vaikuttamattomia testejä pitäisi tehdä (31).

Lopuksi

Hengitystieinfektioiden multiplex-PCR-virusdiagnostiikka parantaa lääkärin mahdollisuuksia diagnosoida hengitystieinfektion aiheuttaja, ja PCR on siihen varteenotettavin menetelmävaihtoehto. Diagnostiikka lisää tietoa virusinfektioiden kliinisestä kuvasta, epidemiologiasta ja riskiryhmistä. Testit ovat hyödyllisiä virusepidemioiden toteamisessa. Multiplex-PCR-virusdiagnostiikan klininen merkitys on vielä kiistanalainen, koska vain influenssaan on saatavilla tehokas viruslääke. Virusdiagnostiik-

ka vaikuttaa tällä hetkellä hyvin vähän lääkärin päätökseen hoitaa akuutti infektio mikrobilääkkeellä. On kysyttävä, miksi lääkärit määräävät mikrobilääkettä todettuihin virusinfektioihin. Virusdiagnoosiin pitäisi olla hyötyä vastasyntyneiden (32), lasten ja aikuisten (15) tehohoidossa, sairaalainfektioiden toteamisessa

(33), tietyissä riskiryhmissä kuten immunosuppressiopotilailla (34) ja keuhkohtaumatautipotilailla (6). Päivystyspoliklinikkaan tulleen potilaan eristystarpeen määrittelyssä nopea vastaus on tärkeää. On todennäköistä, että tulevaisuudessa multiplex-PCR-testit suoritetaan päivystystesteinä. ■

MATTI WARIS, FT, dosentti, yliopistotutkija

TYTTI VUORINEN, LT, dosentti, ylilääkäri

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, virusoppi
TYKS, kliininen virologia

OLLI RUUSKANEN, infektioautiopin emeritusprofessori

TYKS-säätiön tutkimusyksikkö

JARMO OKSI, infektioautiopin professori

TYKS, sisätautien klinikka

VILLE PELTOLA, infektioautiopin professori

TYKS, lasten ja nuorten klinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Byington C, Ampofo K, Stockmann C, ym. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah better identification of germs-longitudinal viral epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis* 2015;61:1217–24.
- Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karpinen S, ym. Rhinovirus infections in the first 2 years of life. *Pediatrics* 2016;138:e20161309.
- Virtanen S. 1,7 miljardin vuosikustannukset: nämä kolme syytä saavat suomalaiset useimmin sairaalomalalle [verkojulkaisu]. *Tekniikka ja talous* 7.10.2013.
- Pitkäranta A. Flunssan hoito. *Duodecim* 2008;124:2561–7.
- Treanor J. Respiratory infections. Kirjassa: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, toim. *Clinical Virology*. 4. painos. Washington DC: ASM Press 2017, s. 9–29.
- Biancardi E, Fennell M, Rawlinson W, ym. Viruses are frequently present as the infecting agent in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients presenting to hospital. *Intern Med J* 2016;46:1160–5.
- Ruuskanen O, Waris M, Ramilo O. New aspects on human rhinovirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:553–5.
- Fisman D. Seasonality of viral infections: mechanisms and unknowns. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:946–54.
- Deyle E, Maher M, Hernandez R, ym. Global environmental drivers of influenza. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:13081–6.
- Dobson J, Whitley R, Pocock S, ym. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729–37.
- Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, ym. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis* 2005;41:1198–200.
- Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, ym. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015;53:3738–49.
- Gunell M, Antikainen P, Porjo N, ym. Comprehensive real-time epidemiological data from respiratory infections in Finland between 2010 and 2014 obtained from an automated and multianalyte mariPOC (R) respiratory pathogen test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:405–13.
- Pillet S, Lardeux M, Dina J, ym. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One* 2013;8:e72174.
- Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, ym. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014;59:62–70.
- Ruohola A, Waris M, Allander T, ym. Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009;15:344–6.
- Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, ym. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:796–803.
- Nascimento-Carvalho C, Ruuskanen O. Clinical significance of multiple respiratory virus detection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:338–9.
- Peltola V, Waris M, Kainulainen L, ym. Virus shedding after human rhinovirus infection in children, adults and patients with hypogammaglobulinaemia. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E322–7.
- Ip D, Lau L, Leung N, ym. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clin Infect Dis* 2017;64:736–42.
- Kutsaya A, Teros-Jaakkola T, Kakkola L, ym. Prospective clinical and serological follow-up in early childhood reveals a high rate of subclinical RSV infection and a relatively high reinfection rate within the first 3 years of life. *Epid Infect* 2016;144:1622–33.
- Tsang T, Fang V, Chan K, ym. Individual correlates of infectivity of influenza A virus infections in households. *PLoS One* 2016;11:e015448.
- Schlaberg R, Queen K, Simmon K, ym. Viral pathogen detection by metagenomics and pan-viral group polymerase chain reaction in children with pneumonia lacking identifiable etiology. *J Infect Dis* 2017;215:1407–15.
- Wolff BJ, Bramley AM, Thurman KA, ym. Improved detection of respiratory pathogens by use of high-quality sputum with Taqman array card technology. *J Clin Microbiol* 2017;55:110–21.
- Subramony A, Zachariah P, Krones A, ym. Impact of multiplex polymerase chain reaction testing for respiratory pathogens on healthcare resource utilization for pediatric inpatients. *J Pediatr* 2016;173:196–201.
- Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, ym. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:401–11.
- Schreckenberger P, McAdam A. Point-Counterpoint: Large multiplex PCR panels should be first-line tests for detection of respiratory and intestinal pathogens. *J Clin Microbiol* 2015;53:3110–5.
- Esposito S, Principi N. The role of the NxTAG (R) respiratory pathogen panel assay and other multiplex platforms in clinical practice. *Expert Rev Molec Diagn* 2017;17:9–17.
- Green D, Hitoilaj L, Kotansky B, ym. Clinical utility of on-demand multiplex respiratory pathogen testing among adult out-

- patients. *J Clin Microbiol* 2016;54:2950–5.
30. Branche AR, Falsey AR. Viral diagnostics: Only half the battle. *J Infect Dis*, julkaistu verkossa 15.6.2017. DOI: 10.1093/infdis/jix289.
 31. Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, ym. Testing for respiratory viruses in children: to swab or not to swab. *JAMA Pediatr* 2017;171:798–804.
 32. Luoto R, Jartti T, Ruuskanen O, ym. Review of the clinical significance of respiratory virus infections in newborn infants. *Acta Paediatrica* 2016;105:1132–9.
 33. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-acquired respiratory viral infections: incidence, morbidity, and mortality in pediatric and adult patients. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:oxf006.
 34. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl 5):S344–51.

SUMMARY

Clinical use of multiplex PCR tests in respiratory infections

Viral respiratory tract infections are among the most common human illnesses. Their specific detection has improved with the availability of commercial multiplex PCR tests targeting 12–16 respiratory viruses. With nucleic acid amplification tests it is possible to detect 90% of causative agents of common cold in children. Surprisingly, the use of multiplex PCR testing does not affect the decision to whether treat the infection with antibiotics or not. On the other hand, there is evidence that PCR testing can rationalize isolation, shorten the duration of antibiotic treatment, and shorten the length of hospital stay. Multiplex testing for respiratory viruses has been questioned, because treatment is available only for influenza and the virus finding does not exclude simultaneous bacterial infection. More studies are also needed on the sensitivity of multiplex PCR tests. In children, interpretation of test results may be difficult, because more than one virus is detected in 20–30% of the cases. Undoubtedly, multiplex PCR testing for viruses has clinical impact in outbreak detection, nosocomial infections, intensive care, and treatment of immunocompromised patients.