



Adobe/ADP

## Koronainfektion laboriodiagnostiikka: Miten laboratorio valitsee menetelmät?

Laboratoriot valitsevat käyttöönsä testit käyttötarkoituksen ja soveltuvuuden perusteella siten, että diagnostiikka on mahdollisimman vaikuttavaa. PCR on luotettavin koronavirustartunnan toteamiseen, mutta etenkin tuoreissa tartunnoissa voidaan käyttää antigeenitestejä.

**K**oronavirustestaus on keskeisessä roolissa pandemian torjunnassa. Rokotuskattavuuden laajetessa strategiaa on päivitetty ja testauskriteereitä kohdennettu.

Keskustelu testausmenetelmistä on polarisoitunut tarpeettomasti. Laboratorio valitsee testit suorituskyvyn ja soveltuvuuden perusteella käyttötarkoituksen mukaisesti, toimintaympäristönsä huomioon ottaen.

### Nukleiinihapon osoitusmenetelmät sopivat suurille näytemäärille

Nukleiinihapon osoitusmenetelmillä haetaan näytteestä viruksen nukleiinihappoa. Käytetyin menetelmä on PCR,

joka on laajasti käytössä mikrobi-infektioiden diagnostiikassa. Koska pandemian aiheuttajana oli aikaisemmin tuntematon virus, alkuvaiheessa oli käytävissä vain laboratoriodien omavalmisteisia, työläitä testejä. Myöhemmin saatiin käyttöön kaupalliset, automatisoitavat testit ja noin puolen vuoden kuluttua antigeeninosoitustestit. Pandemian edetessä testien suorituskyvystä ja soveltuvuudesta on opittu paljon.

PCR on luotettavin menetelmä koronavirustartunnan toteamiseen (1). Sen analyttinen herkkyys on useimmissa testeissä noin 50–150 virusgenomia nenänielunäytteessä, jossa keskimääräinen kopioluku on noin  $10^7$ . Suorituskykyyn vaikuttavat monet tekijät,

kuten itse testi, näytteenoton onnistuminen, anatominen näytteenottoaika, näytteenoton ajankohta sekä potilaan taudinkuva. Näistä syistä sen kliininen herkkyys on parhaimmillaankin 70–80 %, vaikka analyttinen herkkyys on erinomainen (2). Laboratorio seuraa testiajojen luotettavuutta kontrollein ja osallistuu säännöllisesti ulkoiisiin laadunarviointikierroksiin.

PCR-testit ovat hyvin spesifisiä, joten positiivinen testituloks on luotettava. Herkällä menetelmällä saadaan väistämättä myös raja-arvoisia tuloksia, joiden merkitystä hoitava lääkäri joutuu puntaaroimaan (3). Laboratorio näkee useimista ajamistaan testeistä monistuskierroksen (Ct-arvo), jolla näyte on havaittu

positiiviseksi, mutta testin tulos ei kerro suoraan tartuttavuudesta tai infektion tuoreudesta (4). Mitä varhaisemmilla kierroksilla näyte tulee positiiviseksi, sitä enemmän näytteessä on viruksia, mutta tuloksia ei vastata kvantitatiivisina ilman kvantitatiivisia kontrolleja eikä Ct-arvoja ilmoiteta vastausten yhteydessä.

PCR-menettelmien etuna on suorituskyvyn lisäksi soveltuvuus suurien näytemäärien automatisoituun testaukseen. Nopeat ns. pika-PCR-testit ovat mahdollistaneet ripeän diagnostiikan esimerkiksi päivystyksessä. Tyypillisesti näillä voidaan tutkia kerrallaan 1–16 näytettä ja ajoaika laitteessa on 1–1,5 tuntia. Monianalyttisinä versioina testeistä (PCR ja pika-PCR) saadaan vastaus useammasta viruksesta samanaikaisesti, esimerkiksi influenssa A, influenssa B, RSV ja SARS-CoV-2.

### Antigeenitestit soveltuvat oireisten tuoreiden tartuntojen toteamiseen

PCR-testauksen lisäksi voidaan käyttää myös antigeenitestausta etenkin silloin, kun PCR-testiin ei ole mahdollisuuksia tai sitä ei ole pitkien viiveiden vuoksi järkevää toteuttaa (5). Antigeenitestien herkkyyttä verrataan aina PCR-testin herkkyyteen. Eri testien suorituskyvyssä on paljon vaihtelua; herkkyyks PCR-testiin verrattuna on 11–90 % vaihdellen mm. tutkitun potilasaineiston mukaan (6–8).

Antigeenitestit tunnistavat parhaiten oireisten henkilöiden tartunnat, kun oireiden alkamisesta on korkeintaan 5 päivää (9). Käsiyövaltaisina testit eivät sovellu erittäin suurien (yli 500 näytettä/pv) määrien testaamiseen, mutta niiden etuna on nopeus: tulos saadaan 20–90 minuutin kuluttua ja testi voidaan tehdä esimerkiksi terveysasemalla.

Epidemiatilanteissa tai kohderyhmässä, joissa tartuntojen esiintyvyys on suuri, antigeenitestejä voidaan harkita oireettomien henkilöiden testaamiseen, jos tällä saavutetaan merkittävää etua jatkotartuntojen estämisessä. Kohdistamattomaan oireettomien henkilöiden seulontaan niiden käyttö ei ole perusteltua (10).

### Voiko testillä todeta tartuttavuuden?

Tartunnan saaneen henkilön tartuttavuus korreloi ylähengitysteissä olevan virusmäärän kanssa. Antigeenitestillä positiiviseksi todettu on todennäköisesti keskimäärin tartuttavampi kuin henkilö, jonka näyte todetaan positiiviseksi vain PCR-menetelmällä, mutta negatiivinen antigeenitesti tulos ei takaa tartuttamattomuutta (9).

Suomalaisessa antigeenitestien vertailussa PCR-positiivisista, antigeeninegatiivisista näytteistä 11 % osoittautui virusviljelyllä positiiviseksi (7). Positiivinen virusviljelytulos varmistaa tartuttavuuden, mutta negatiivinen tulos ei sulje sitä pois, sillä virusviljely on menetelmästä kaikkein herkin virhelähteille näytteenotossa, näytteen kuljetus-, säilytys- ja testiolosuhteissa. Lisäksi koronaviruksen eri muunnokset eroavat viljeltävyydeltään.

Antigeenitestikin, kuten PCR, voi tunnistaa positiivisiksi näytteitä, joissa elävää virusta ei ole enää läsnä (11), ja myös vääriä positiivisiä tuloksia todetaan (8).

### Testausmenetelmän valinta ja testauksen toteutus

Mikrobianalytiikkaan tarkoitettujen testien käyttö edellyttää joko kliinisen mikrobiologian toimilupaa tai valvontasopimusta toimiluvallisen laboratorion kanssa (12). Laboratoriot valitsevat käyt-

töönsä testit niiden käyttötarkoituksen ja soveltuvuuden perusteella siten, että diagnostiikka on mahdollisimman vaikuttavaa.

Koronavirusdiagnostiikka on esimerkki analytiikasta, jossa osa tutkimuksista on ollut järkevää keskittää ja osa toteuttaa hajautetusti lähipalveluna. Mikäli tavoitteena on löytää kaikki tartunnat, testin herkkyydellä on merkitystä. Tiheästi asutulla seudulla tartunnat leviävät nopeasti, joten herkästä ja tarkasta menetelmästä on tällöin hyötyä. Lisäksi kun testattavana on suuri määrä näytteitä, ovat massatestaukseen soveltuvat PCR-menettelmät automaattisin laittein ensisijainen valinta. Yksittäisten tai muutamien potilaiden nopeasti tarvittavat tutkimustulokset tuotetaan lähipalveluna tyypillisesti joko pika-PCR- tai antigeenitestein.

Testaustoiminta on monivaiheinen prosessi, joka edellyttää suunnittelua, hankintoja, sopimuksia, tarvittavien tietoyhteyksien rakentamista, ohjeistuksia, perehdytystä, raportointia sekä jatkuvaa analytiikan laadunvalvontaa (13). Pandemian aikana toimintaa ovat haastaneet lisäksi poikkeukselliset olosuhteet ja testien ja tarvikkeiden huono saatavuus. Testausprosessin suunnittelussa ja testivalikoimassa on otettava huomioon myös osaavan henkilökunnan saatavuus sekä logistiset seikat. Mikäli pitkät välimatkat aiheuttavat pitkiä vastausviiveitä, testauksen tuottaminen lähipalveluna on perusteltua.

### Koronaviruskantojen perimän sekvensointi

Koronaviruksen perimä muuntuu jatkuvasti. Muunnosten havaitseminen edellyttää viruksen perimän emäsjärjestyksen määrittämistä eli sekvensointia.

Sekvensointiin ohjataan satunnaisotannalla koronapositiiviseksi osoitetuista näytteistä, jotta kliinisesti merkittävät uudet muunnokset havaitaan nopeasti ja jotta voidaan seurata Suomessa kiertäviä viruskantoja. Tapauskohtaisesti harkiten sekvensoidaan lisäksi mm. poikkeavia tartuntaryppäitä aiheuttaneet



viruskannat. Sekvensointi palvelee myös testien suorituskyvyn valvontaa.

Sekvensoinnin merkitys korostuu, kun uuden virusvariantin leviämistä halutaan seurata tehostetusti.

## Lopuksi

Pandemian edetessä sen luonne ja riski muuttuvat ja myös koronaviruksen perimä muuntuu. Muutokset vaikuttavat testaustoiminnalle asetettaviin vaatimuksiin.

Kansallinen testaus- ja jäljitysstrategia (14) on vastikään päivitetty osana hallituksen linjaamaa hybridistrategiaa ja sen toimintasuunnitelmaa. Strategian mukaisesti on perusteltua pitää yllä kansallista kykyä todeta tartuntaryppäät nopeasti, jäljittää tartuntaketjuja ja estää tartuntojen leviämistä sekä sekvensoida riittävä otos positiivisista löydöksistä.

Pandemian laantuessa näytteenoton ja laboratorioanalytiikan määrää sovitetaan hallitusti vähenevään diagnostiiseen tarpeeseen, jotta palvelujärjestelmä ei kuormitu kohtuuttomasti. Näin turvataan myös kiireettömien palvelujen saatavuus ja kohdennetaan niukat voimavarat tarkoituksenmukaisesti. ●

### MAIJA LAPPALAINEN

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, vastualuejohtaja  
Hus Diagnostiikkakeskus, Huslab, kliininen mikrobiologia

### SATU KURKELA

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri  
Hus Diagnostiikkakeskus, Huslab, kliininen mikrobiologia

### HANNA JARVA

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri  
Hus Diagnostiikkakeskus, Huslab, kliininen mikrobiologia

### TAPIO SEISKARI

LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri  
Fimlab Laboratoriot Oy, kliininen mikrobiologia

### ULLA KÄRKKÄINEN

LT, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri, vastualuejohtaja  
Itä-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymä, Islab, kliininen mikrobiologia

### TUIJA MÄNNISTÖ

dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, ylilääkäri  
Pohjois-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymä NordLab

### LAURA SAVOLAINEN

FT, sairaalamikrobiologi, vastualuepäällikkö  
NordLab, kliinisen mikrobiologian vastualue

### SOHVI HÖRKKÖ

professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, lääketieteellinen johtaja  
Synlab Suomi Oy

### TIMO WALLE

LL, kliinisen mikrobiologia erikoislääkäri  
Vita Laboratoriot Oy

### CARITA SAVOLAINEN-KOPRA

dosentti, johtava asiantuntija, yksikön päällikkö  
THL, Terveysturvaajat -osasto, asiantuntijamikrobiologiayksikkö

### MATTI WARIS

dosentti, yliopistolehtori, biokemisti  
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos ja Tyks kliininen mikrobiologia

### ANTTI HAKANEN

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, toimialuejohtaja  
Tyks Laboratoriot

### KAISU RANTAKOKKO-JALAVA

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri, vastualuejohtaja  
Tyks Laboratoriot, kliininen mikrobiologia

### TYTTI VUORINEN

dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, toimialuejohtaja  
Tyks Laboratoriot, kliininen mikrobiologia ja Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

## SIDONNAISUUDET

Maija Lappalainen: Asiantuntijalausunnat ja luentopalkkiot (Labquality). Labquality Oy:n hallituksen jäsen –2020. Kuntaliiton laboratorionimikkeistöryhmän puheenjohtaja. Satu Kurkela: Konsultointipalkkiot (Labquality). Tapio Seiskari: Luentopalkkiot (Suomen infektioentorjuntayhdistys ry). Tuija Männistö: Luentopalkkiot (Koulab Oy, Labquality). Carita Savolainen-Kopra: Asiantuntijalausunnat (vääntöset) (Helsingin ja Tampereen yliopistot). Matti Waris: Konsultointipalkkiot (Labquality). Toimeksiantoja laitokselle (Johnson & Johnson, Labmasters Oy, Valukumpu Oy). Kaisu Rantakokko-Jalava: Konsultointipalkkiot (Labquality), luentopalkkiot (Turunmaan Duodecim-seura, Koulab Oy). Tytti Vuorinen: Konsultointipalkkiot (Labquality), asiantuntijalausunnat (Helsingin yliopisto ja Tampereen yliopisto). Hanna Jarva, Ulla Kärkkäinen, Laura Savolainen, Sohvi Höökkö, Timo Walle, Antti Hakanen: Ei sidonnaisuuksia.

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities. Interim guidance 25 June 2021, WHO.
- 2 Kortela E, Kirjavainen V, Ahava MJ ym. Real-life clinical sensitivity of SARS-CoV-2 RT-PCR test in symptomatic patients. PLoS One 2021;16:e0251661.
- 3 Boeckmans J, Cartuyvels R, Hilken P ym. Follow-up testing of borderline SARS-CoV-2 patients by rRT-PCR allows early diagnosis of COVID-19. Diagn Microbiol Infect Dis 2021;100:115350.
- 4 Dahdoh E, Lázaro-Perona F, Romero-Gómez MP ym. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. J Infect 2021;82:414–51.
- 5 Ohje antigeenitestien käytöstä koronavirusdiagnoosikassa. THL, päivitetty 9.11.2021.
- 6 Allan-Blitz L-T, Klausner JD. A real-world comparison of SARS-CoV-2 rapid antigen testing versus PCR testing in Florida. J Clin Microbiol 2021;59:e01107–21.
- 7 Jääskeläinen AE, Ahava MJ, Jokela P ym. Evaluation of three rapid lateral flow antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. J Clin Virol 2021;137:104785.
- 8 Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013705.
- 9 Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaedert M ym. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2021;18:e1003735.
- 10 Willeit Pr, Bernar B, Zurl C ym. Sensitivity and specificity of the antigen-based anterior nasal self-testing programme for detecting SARS-CoV-2 infection in schools, Austria, March 2021. Euro Surveill 2021;26:2100797.
- 11 Cates KL. Clinical considerations in the diagnosis of viral respiratory infections. Diagn Microbiol Infect Dis 1986;4:235–335.
- 12 Kliinisen mikrobiologian laboratoriodien toimilupaneettely. THL, päivitetty 29.10.2021. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/palvelut-ja-yhteystiedot/kliinisen-mikrobiologian-laboratoriodien-toimilupaneettely>
- 13 Loginov R, Lappalainen M. Koronavirusinfektion nukleinihappodiagnostiikka. Kliinlab 2020;5:151–5.
- 14 Kansallinen COVID-19-testaus- ja jäljitysstrategia. Sosiaali- ja terveysministeriö 14.9.2021.