

De waarde van aviditeitstesten in diagnostiek en rondzendingen



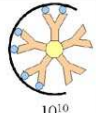
Greet Boland,
klinisch microbioloog / MMM'er

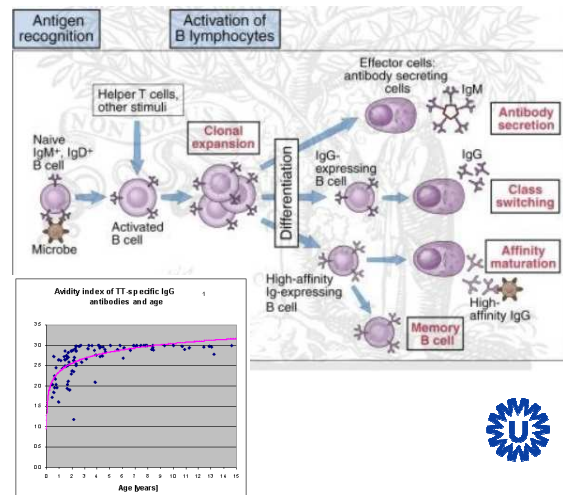
Aviditeitstesten

- Wat is aviditeit?
 - Wat betekent de uitslag?
 - Wanneer is toepassing zinvol/niet zinvol?
 - Toepassing in rondzendingen
- Toepassing bij:
- CMV
 - Toxoplasma

Aviditeit

- Definitie: optelling van de totale affiniteit van een niet-covalente binding
- Tijdens de immuunrespons ontwikkelt de aviditeit van laag naar hoog
- Laag-avide antistoffen afwasbaar met ureum

		
$K_{eq} = 10^4$ Affinity	10^6 Avidity	10^{10} Avidity



Aviditeit

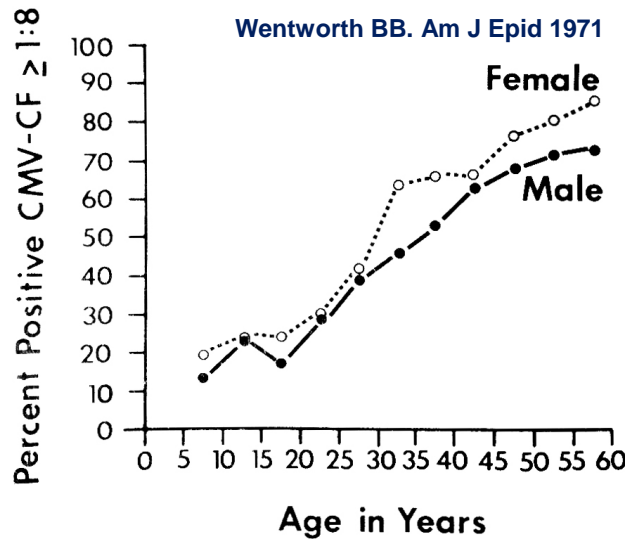
- Van toepassing als het voor de vraagstelling van belang is het moment van infectie in te kunnen schatten !



Cytomegalovirus

- Seroprevalentie¹: >35%

¹ data 1998-2000; Gaytant *et al.* J Med Vir 2005



Toxoplasma

NL: 35.2% (32.9–38.6)

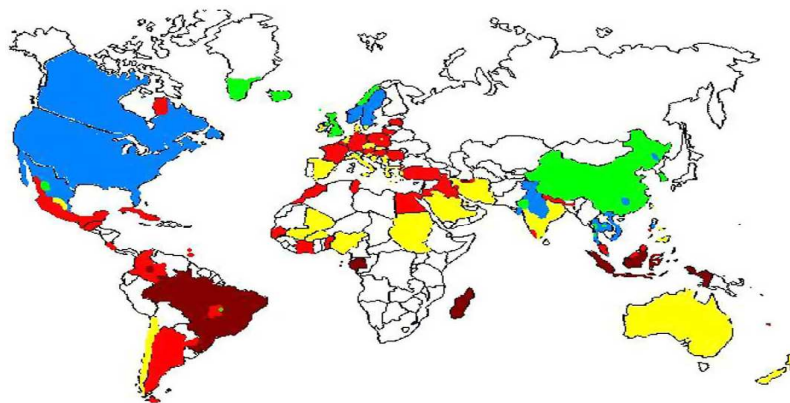


Fig. 1. Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence. Dark red equals prevalence above 60%, light red equals 40–60%, yellow 20–40%, blue 10–20% and green equals prevalence <10%. White equals absence of data. Data as described in tables and text (Section 3).

Toxoplasmosis snapshots: Global status; G. Pappas *et al.* Int J Parasitol 2009



CMV: diverse patiëntengroepen

- Primaire infectie vs reactivatie / reïnfectie
- Kliniek sterk afhankelijk van patiëntfactoren:

	voorkomen CMV kliniek:		Aviditeitstest zinnig?
	Primaire	Reactivatie	
immuundef - ernstig	+++	+++	nee
immuundef - mild / matig	+	+	nee
congenitaal geïnfecteerd neonaat	++	-	? (passief IgG)
zwangere	+	(+)	ja
immuuncompetent	+	-	afh vraagstelling



Toxoplasma: diverse patiëntengroepen

- Primaire infectie vs reactivatie / reïnfectie
- Kliniek sterk afhankelijk van patiëntfactoren:

	voorkomen Toxoplasma kliniek:		Aviditeitstest zinnig?
	Primaire	Reactivatie	
immuundef - ernstig	+	+++	nee
immuundef - mild / matig	+	+	nee
congenitaal geïnfecteerd neonaat	++	-	? (passief IgG)
zwangere	+	(+)	ja
immuuncompetent	+	-	afh vraagstelling



Gevolgen congenitale infectie

CMV

- Asymptotisch in zwangere
- laag geboortegewicht
- lever- en miltvergroting
- geelzucht, petechiën, purpura, pneumonie
- oogproblemen (cataract en chorioretinitis)
- neurologische problemen (zoals encefalitis, microcefalie en cerebrale calcificaties)
- Eerste levensjaren doofheid en mentale of motorische retardatie

Toxoplasma

- 1^e trimester: lagere kans maar meest schadelijk: hydrocefalus, cerebrale afwijkingen, mentale retardatie, microcefalie, oogafwijkingen en doofheid optreden (spontane abortus).
- 2^e en 3^e trimester: koorts, huiduitslag, trombocytopenie, anemie, lever- en miltvergroting of ooginfectie.
- >60% asymptomatisch
- Chorioretinitis na 15-20 jaar



Hoe vaak komt een congenitale CMV voor?

prevalentie	bijzonderheden	referentie
0,3-1,2%	14% hearing impairment	Pass, 2005
0,6-0,7%	12,7% symptomen bij geboorte; 40-58% gevolgen; 13,5% permanente gevolgen	Dollard, 2007
0,64%	11% symptomen bij geboorte (20% bij primaire infectie, 1,4% bij recurrent infectie)	Kenneson, 2007, review
0,2%	PCR pos op DBS	Engman, 2008
0,9%	IgM in pasgeborenen van CMV-pos moeders 1,2% pasgeborenen CMV in urine	Sohn, 1992



Hoe vaak komt een congenitale Tox voor?

prevalentie	bijzonderheden	referentie
0,03%	17% symptomen	Neto, 2000, Brazilië
0,01%	Schatting, geen exacte data	Jones, 2001, VS
0,05%	Schatting	Schotland, 1975-1977
0,05%	0,007% (14%) met symptomen	Zweden, 2001

Aantal spontane abortus, still-births ?



Aantallen in Nederland

CMV

- 180.000 geboortes (statline CBS)
 - Seroprevalentie ca 40%
 - At risk: 60%
 - Risico bij zwangerschap:
 - Omgang met kleine kinderen?
- 700 p.j., sympt. 70 (?)

Toxoplasma

- 180.000 geboortes
 - Seroprevalentie ca 35%
 - At risk: 65%
 - Risico bij zwangerschap:
 - Tuinieren
 - Kattebak
 - Undercooked meat
- 60 p.j., ca 10 sympt (?)



Diagnose Toxoplasma bij zwangere vrouwen (LCI)



- Serum IgG èn IgM positief: aviditeitstest zinvol
- Hoge aviditeit sluit recente infectie uit
- Toxoplasma PCR op vruchtwater: bij ernstige verdenking
 - Vanaf 21^e week



Diagnose Toxoplasma bij neonaten (LCI)

- Diagnose congenitale Toxoplasma:
 - Serum IgM (en IgA) wijst op congenitale infectie
 - Productie kan echter laag/vertraagd zijn: negatieve test sluit infectie niet uit
 - PCR op serum : hoge specificiteit, lage sensitiviteit



Diagnose CMV bij zwangere vrouwen

Literatuur



- Serum IgG èn IgM positief: aviditeitstest zinvol
- Hoge aviditeit sluit recente infectie uit
- Lage aviditeit is aanwijzing voor recente infectie
- PCR CMV op vruchtwater:
 - 6 weken na moment primaire infectie (als bekend)
 - Vanaf de 21^e week AD
 - Fout negatieve uitslagen komen soms voor!

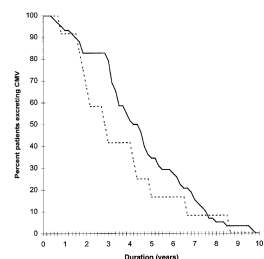


Diagnose CMV bij neonaten

Literatuur

- Diagnose congenitale CMV:
 - PCR CMV urine positief, jonger < 3 wk
 - PCR op speeksel lijkt ook mogelijkheid
- Betekenis urineload is beperkt
- Bij congenitale CMV:
 - Wrsch correlatie load bloed – symptomatische CMV
- Serologie – IgG passief, IgM lage sensitiviteit

— Asymptomatic n=58
- - - Symptomatic n=12



CMV aviditeitstesten

Table 1
Characteristics of commercial HCMV IgG avidity assays included in the study.

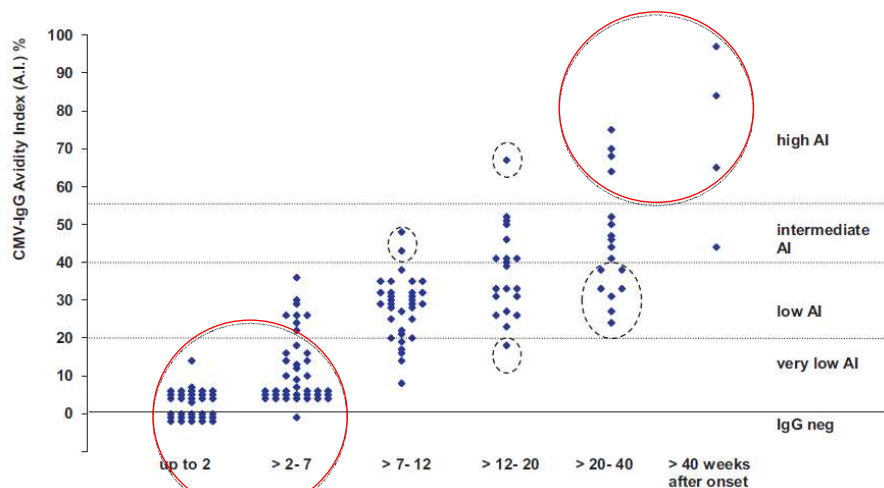
Manufacturer Name of the assay	Technology	Dissociating agent	Range and interpretation of results (according to manufacturer's instructions)
Abbott Architect CMV IgG avidity	Chemiluminescent Microparticle immunoassay Automated	None	<50% low avidity 50-59.9% grey zone >59.9% high avidity
bioMérieux VIDAS CMV IgG avidity	Enzyme-linked fluorescent assay Semi-automated	Urea	<0.2 strong indication of a primary infection dating back <3 months 0.2-0.8 does not distinguish a recent infection from a former infection >0.8 strong indication of a primary infection dating back >3 months
Bio-Rad Platelia CMV IgG avidity	ELISA	Urea	<0.4 low avidity, more in favour of recent primary infection of <3 months 0.40-0.55 grey zone >0.55 high avidity, more in favour of past infection of >3 months
DiaSorin LIAISON CMV IgG avidity	Chemiluminescent immunoassay Automated	Urea	<0.2 low avidity, possible primary infection acquired <3 months 0.2-0.3 moderate avidity, does not rule out a recent infection >0.3 high avidity, may exclude a primary infection in the past 3 months
Diesse Cytomegalovirus IgG avidity	ELISA	Urea	<30% low avidity 30-40% borderline avidity >40% high avidity
Euroimmun CMV IgG avidity	ELISA	Urea	<40% low avidity 40-60% equivocal range >60% high avidity
Radim Cytomegalovirus IgG avidity	ELISA	Urea	<35% low avidity, strong indication of infection in the previous 3 months 35-45% mean avidity >45% high avidity
Technogenetics BEIA CMV IgG avidity	ELISA	Potassium thiocyanate	<25 low avidity, primary infection in the last 3 months 25-45 medium avidity, primary infection in the last 6 months >45 high avidity, exclude primary infection in the last 3 months

Grens:
0,40-0,65
Vauloup-Fellous,
J Clin Virol 2013;
56:118-123



Revello et al Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. J Clin Virol 2010; 48: 255-259

CMV aviditeit n=147



Enders et al. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. J Clin Virol 2013; 56: 102-107



Aviditeit CMV, VIDAS

- IgM positief en hoge aviditeit (>0.65): Infectie > 3 mnd geleden
- IgM positief en lage aviditeit (<0.40): Infectie < 3 mnd geleden, herhaling na enkele maanden
- Grenswaarde: geen conclusie



Toxoplasma aviditeit

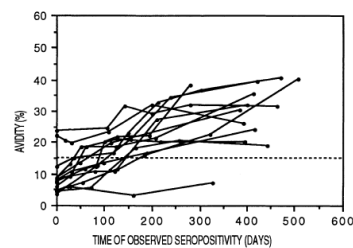
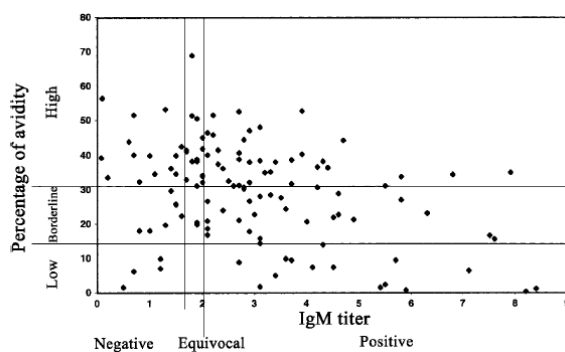


Figure 2. Maturation of toxoplasma IgG avidity after IgG seroconversion ($n = 13$).

Lapallainen, JID 1993; 167: 691-697

Weinig / geen recente literatuur over aviditeitsontwikkeling bij zwangeren

Liesenfeld et al. Effect of Testing for IgG Avidity in the Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: Experience in a US Reference Laboratory. JID 2001; 183 (8): 1248-1253



Aviditeit Toxoplasma, VIDAS

- IgM positief en hoge aviditeit (>0.30): Infectie > 4mnd geleden
- IgM positief en lage (<0.20) of grenswaarde aviditeit: Infectie < 4 mnd kan niet geëxcludeerd worden maar bewijst ook niet dat het recent is, tenzij de aviditeit erg laag is
- Behandeling heeft invloed op aviditeitsontwikkeling.



SKML rondzendingen

- Casuïstiek CMV EBV Toxoplasma
 - Vraagstelling kliniek
 - Past de serologie bij een recente infectie met
 - Ca 84 deelnemers

	Aantal aviditeitstest	VIDAS	LIAISON	Architect
CMV	23 - 27	16 - 19	5	2 - 3
Toxoplasma	12	9	3	



Casus 2013.2A

Monster:	A
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Jongetje van 2 weken, prematuur, verdenking op congenitale infectie. Naast virale kweek en PCR wordt de serologie uitgebreid onderzocht.
Vraagstelling:	Zijn er serologisch aanwijzingen die passen bij een congenitale infectie met CMV of Toxoplasma?

Resultaat: CMV en Toxoplasma IgG en IgM negatief

1. Conclusie?
2. Zou u een aviditeitstest doen?



Casus

Monster:	A
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Jongetje van 2 weken, prematuur, verdenking op congenitale infectie. Naast virale kweek en PCR wordt de serologie uitgebreid onderzocht.
Vraagstelling:	Zijn er serologisch aanwijzingen die passen bij een congenitale infectie met CMV of Toxoplasma?

Wat zou u concluderen bij:

1. CMV IgG positief, IgM negatief?
2. CMV IgG en IgM positief?
3. Is aviditeit zinvol bij de pasgeborene?



Casus

Monster:	A
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Jongetje van 2 weken, prematuur, verdenking op congenitale infectie. Naast virale kweek en PCR wordt de serologie uitgebreid onderzocht.
Vraagstelling:	Zijn er serologisch aanwijzingen die passen bij een congenitale infectie met CMV of Toxoplasma?

Wat zou u concluderen bij:

1. CMV IgG positief, IgM negatief? Passieve IgG meest waarschijnlijk
2. CMV IgG en IgM positief?
3. Is aviditeit zinvol bij de pasgeborene?



Casus

Monster:	A
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Jongetje van 2 weken, prematuur, verdenking op congenitale infectie. Naast virale kweek en PCR wordt de serologie uitgebreid onderzocht.
Vraagstelling:	Zijn er serologisch aanwijzingen die passen bij een congenitale infectie met CMV of Toxoplasma?

Wat zou u concluderen bij:

1. CMV IgG positief, IgM negatief? Passieve IgG meest waarschijnlijk
2. CMV IgG en IgM positief? Wijst op congenitale infectie
3. Is aviditeit zinvol bij de pasgeborene?



Casus

Monster:	A
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Jongetje van 2 weken, prematuur, verdenking op congenitale infectie. Naast virale kweek en PCR wordt de serologie uitgebreid onderzocht.
Vraagstelling:	Zijn er serologisch aanwijzingen die passen bij een congenitale infectie met CMV of Toxoplasma?

Wat zou u concluderen bij:

1. CMV IgG positief, IgM negatief? Passieve IgG meest waarschijnlijk
2. CMV IgG en IgM positief? Wijst op congenitale infectie
3. Is aviditeit zinvol bij de pasgeborene? Betekenis onduidelijk



Casus

Monster:	E
Materiaal:	Serum
Gegevens:	Patiënt, man, 65 jaar oud. Hij heeft 9 maanden geleden een stamceltransplantatie gehad en kampt met veel klachten van graft-versus-host-disease. Er wordt besloten diagnostiek en monitoring voor infectieziekten te intensiveren.
Vraagstelling:	Kan de serologie passen bij een infectie of reactivatie met CMV of EBV?
Beoogd resultaat:	De serologie kan passen bij een infectie of reactivatie met CMV.

- CMV IgM positief
- Conclusie?
- Zou u een aviditeitstest uitvoeren?



Casus

Monster: E
Materiaal: Serum
Gegevens: Patiënt, man, 65 jaar oud. Hij heeft 9 maanden geleden een stamceltransplantatie gehad en kampt met veel klachten van graft-versus-host-disease. Er wordt besloten diagnostiek en monitoring voor infectieziekten te intensiveren.
Vraagstelling: Kan de serologie passen bij een infectie of reactivatie met CMV of EBV?
Beoogd resultaat: De serologie kan passen bij een infectie of reactivatie met CMV.

- CMV IgM positief
- Conclusie? Infectie / reactivatie
- Zou u een aviditeitstest uitvoeren? Is het tijdstip belangrijk?



Casus

Monster: E
Materiaal: Serum
Gegevens: Patiënt, man, 65 jaar oud. Hij heeft 9 maanden geleden een stamceltransplantatie gehad en kampt met veel klachten van graft-versus-host-disease. Er wordt besloten diagnostiek en monitoring voor infectieziekten te intensiveren.
Vraagstelling: Kan de serologie passen bij een infectie of reactivatie met CMV of EBV?
Beoogd resultaat: De serologie kan passen bij een infectie of reactivatie met CMV.

- CMV IgM positief
- 15 deelnemers hadden aviditeitstest uitgevoerd
- 3x laag, 3x hoog, 9x grenswaarde



Resultaten 2013.1 B CMV aviditeit

Bepaling	Interpretatie	Testuitslag	Eenheid	Methode
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde		ratio	"Andere" (specificeer bij opmerking)
CMV-IgG aviditeit	Hoog	65	% inhibitie	"Andere" (specificeer bij opmerking)
CMV-IgG aviditeit	Laag	21	% inhibitie	"Andere" (specificeer bij opmerking)
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,2	ratio	CLIA Liaison
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,2	ratio	CLIA Liaison
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,2	"anders"	CLIA Liaison
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	ratio	CLIA Liaison
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde		N.V.T.	CLIA Liaison
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,4	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	N.V.T.	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,5	"anders"	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,6	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,6	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Grenswaarde	0,6	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Hoog	0,4	% inhibitie	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Hoog	1,3	"anders"	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	"anders"	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	"anders"	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	N.V.T.	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	0,5	ratio	ELFA Vidas
CMV-IgG aviditeit	Laag	41,8	% inhibitie	ELFA Vidas



Casus

Monster: C

Materiaal: Serum

Gegevens: Man, 26 jaar oud. Hij is net teruggekeerd van een vakantie in Athene. Hij heeft griepachtige verschijnselen met lichte koorts en lymfeklierzwellings. Hij vermoedt iets opgelopen te hebben in Athene waar hij veel op straat en in goedkope restaurants gegeten heeft. Hij heeft echter geen gastrointestinale klachten. Hij heeft wel veel last gehad van muggen en vlooiën.

Vraagstelling: Kan de serologie passen bij een recente infectie met CMV, EBV of *Toxoplasma*?

Beoogd resultaat: De serologie past bij een recente infectie met *Toxoplasma*

- Toxoplasma IgM positief
- Aviditeitstest was ook uitgevoerd



Casus

Monster: C
Materiaal: Serum
Gegevens: Man, 26 jaar
griepachtige
vermoedt iet
goedkope re
klachten. Hij
Vraagstelling: Kan de sero
Toxoplasma
Beoogd resultaat: De serolo

test	monster	interpretatie	waarde	methode
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Grenswaarde	0,3	CLIA Liaison
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Hoog	0,4	CLIA Liaison
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Hoog	0,4	CLIA Liaison
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag		CLIA Liaison
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Grenswaarde		ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,2	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag	0,3	ELFA Vidas
Toxoplasma IgG aviditeit	2013.1 C	Laag		ELFA Vidas



Hoe gaan we er mee om in de score?

- Omdat slechts een deel van de deelnemers aviditeitstesten uitvoeren, wordt een positieve IgM (ongeacht de IgG aviditeit) gezien als recente infectie / reactivatie
- Deelnemers die hoge aviditeit vinden bij positieve IgM en concluderen 'geen recente infectie' krijgen toch punten
- Resultaten/conclusies aviditeit varieert
- Lastig om goede monsters samen te stellen met 'eenduidige' aviditeit



Take home

- Infectie niet frequent, maar ernstig: tijdige diagnose belangrijk
- Aviditeitstest heeft toepassing als je wilt inschatten wanneer een infectie heeft plaatsgevonden **tijdens de zwangerschap**
- Toxoplasma: hoge aviditeit sluit recente infectie uit
- CMV: hoge aviditeit sluit recente infectie uit; lage aviditeit is aanwijzing voor recente infectie



Verder lezen?



Clinical Microbiology
Reviews

[HOME](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [ARCHIVE](#) | [ALERTS](#) | [ABOUT ASM](#) | [CONTACT US](#) | [TECH SUPPORT](#) | [Journals.ASM.org](#)

Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis

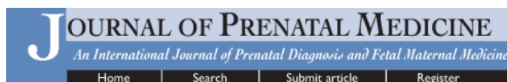
Florence Robert-Gangneux^{a,b} and Marie-Laure Dardé^{c,d}

[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

This Article

doi: 10.1128/CMR.05013-11
Clin. Microbiol. Rev. April 2012
vol. 25 no. 2 284-296

[Journal List](#) > [J Prenat Med](#) > v.5(1), Jan-Mar 2011 > [PMC3279147](#)



J Prenat Med. 2011 Jan-Mar; 5(1): 1-8.

PMCID: PMC3279147

Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature

Silvia Bonalumi,¹ Angelica Trapanese,¹ Angelo Santamaria,² Laura D'Emidio,³ and Luisa Mobili³

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►



Vragen?

