



UMC Utrecht

HIV rondzendingen – QBAse rapportage vs. MUSE

Greet Boland
UMC Utrecht



Declaration of interest

- Nothing to declare

HIV rondzendingen – QBAse rapportage vs. MUSE

- Algoritmen in de HIV diagnostiek
- Resultaten van de rondzending 2005-nu
- Aanpassingen in de rondzending



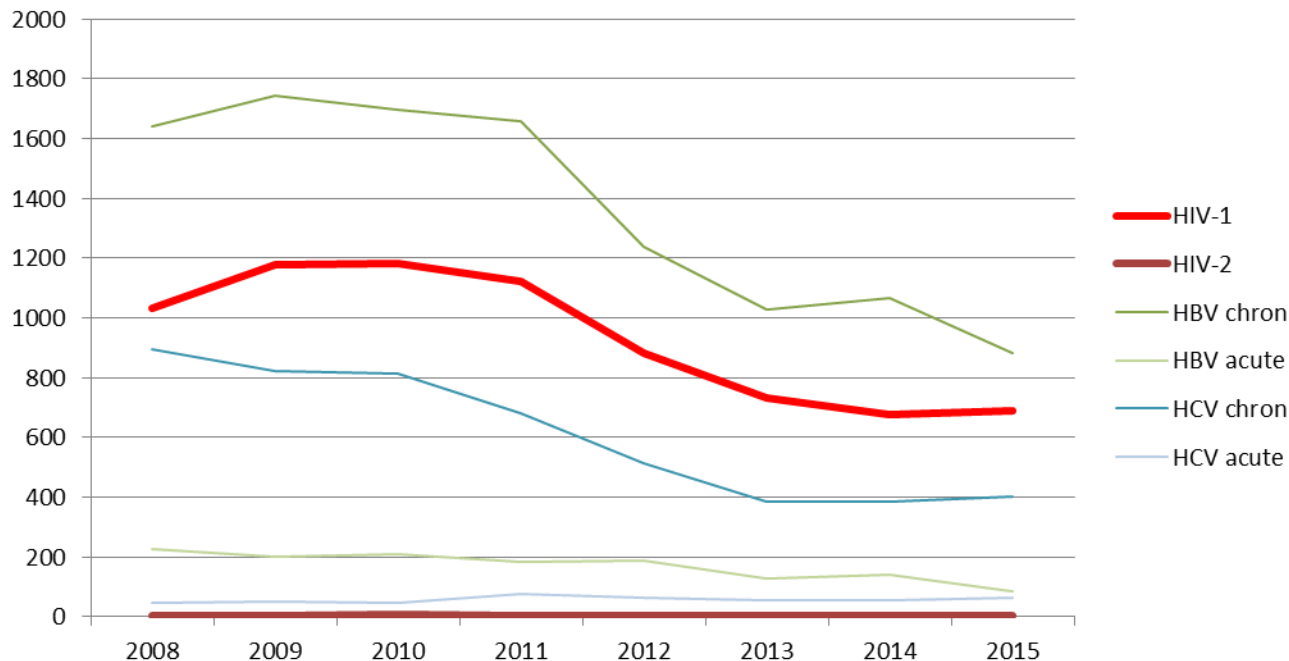
Doel kwaliteitsronzending HIV:

Zodat deelnemers de kwaliteit van hun diagnostiek kunnen borgen en daarmee voldoen aan ISO15189 § 5.6.3

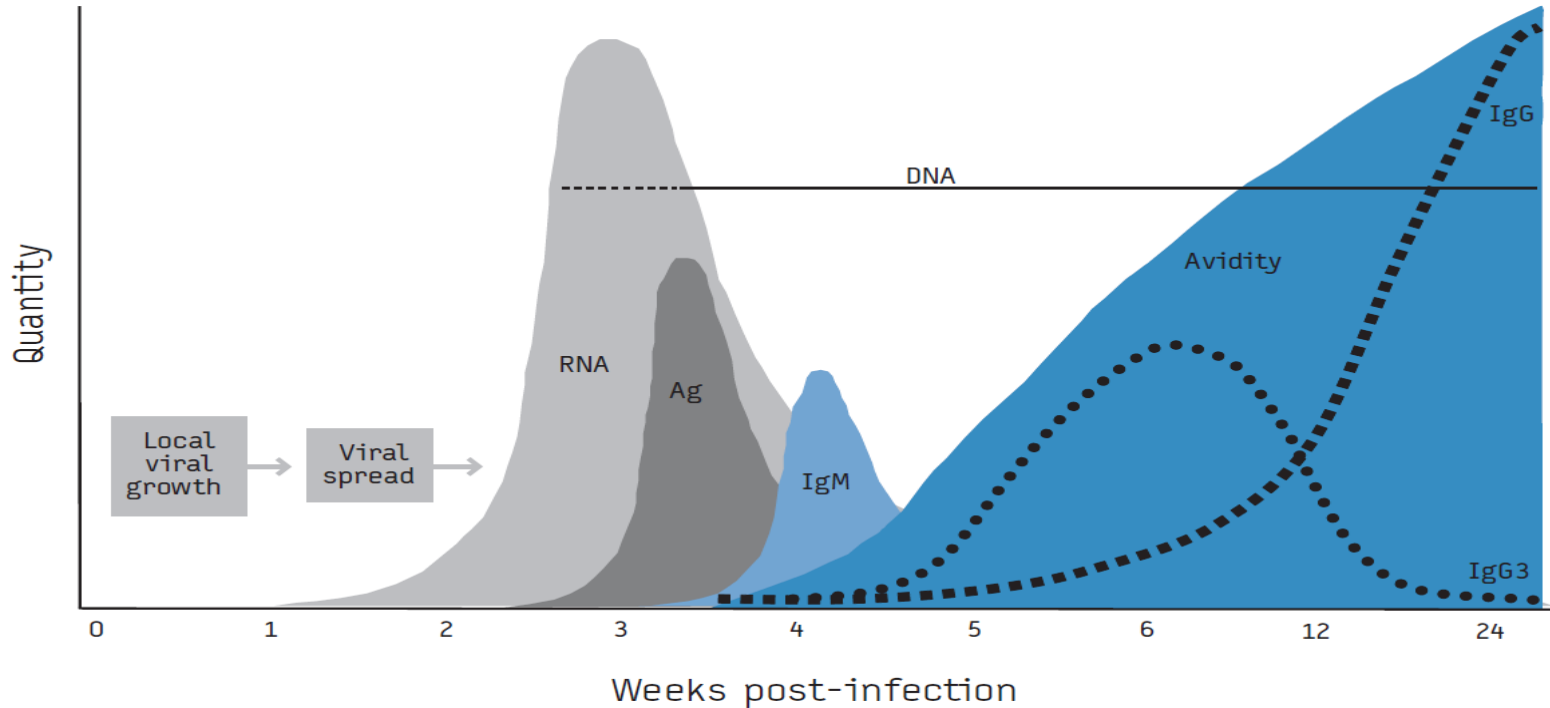
- Fout-positieve of fout-negatieve resultaten: geen punten
- Verkeerde interpretatie of conclusie: geen punten
- Monster verwisseling: geen punten



HIV-incidentie in Nederland



Viremie en seroconversie na HIV-1 infectie



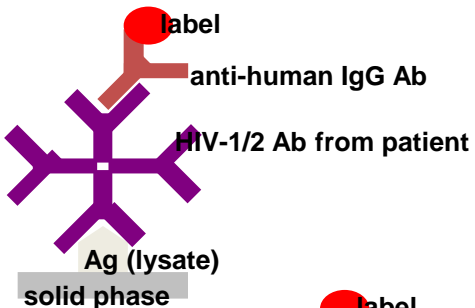
(Murphy et al, 2008, Eurosurveillance)



HIV-diagnostics

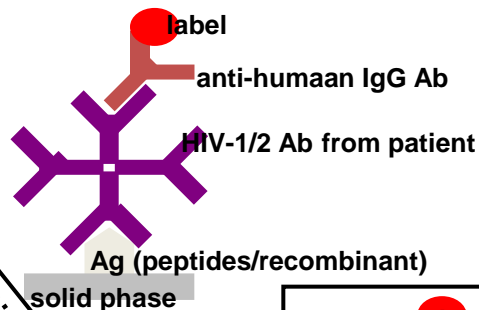
1986 1st generation ELISA

- only detection HIV-1 IgG
- no detection HIV-2 IgG or HIV-1 groep O IgG
- contamination



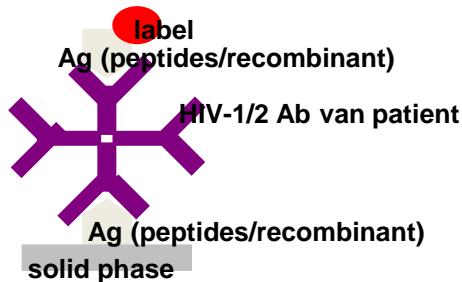
1987 2nd generation ELISA

- detection HIV-1/-2 IgG
- rarely detection HIV-1 group O



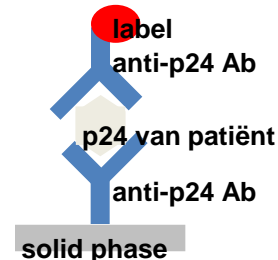
From 1990 3rd generation ELISA

- detection HIV-1 (also group O)/HIV-2



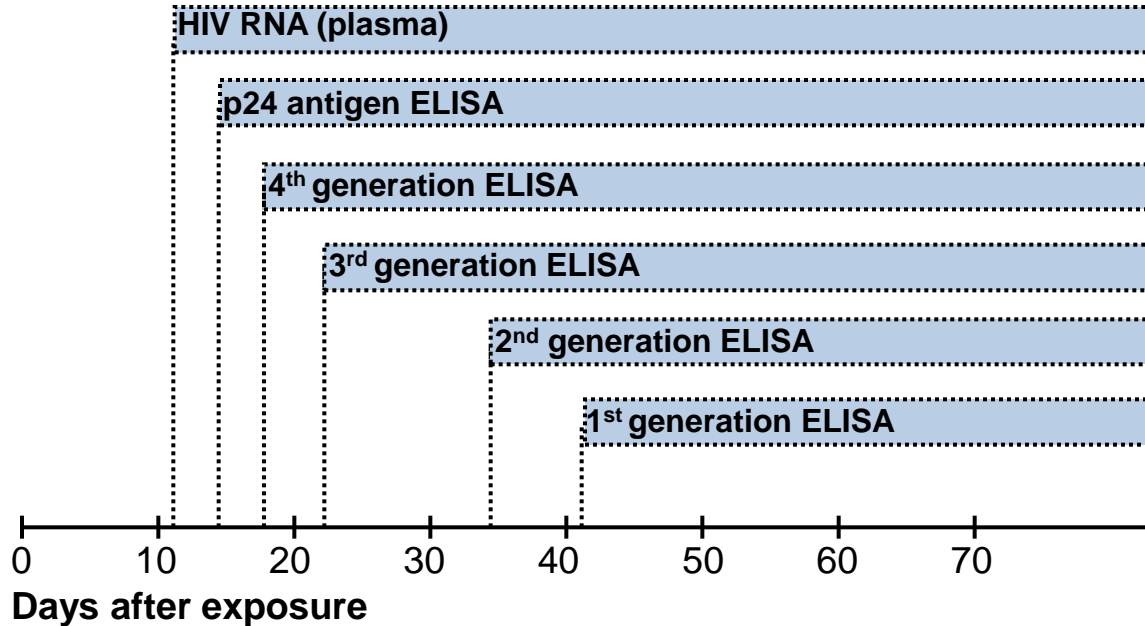
From 1997 4th generation ELISA

- detection HIV-1 (also group O)/HIV-2
- detection p24 antigeen



Reduction windowphase
and detection of more
HIV-variants

Window phase in relation to HIV-tests



Sensitiviteit en Specificiteit

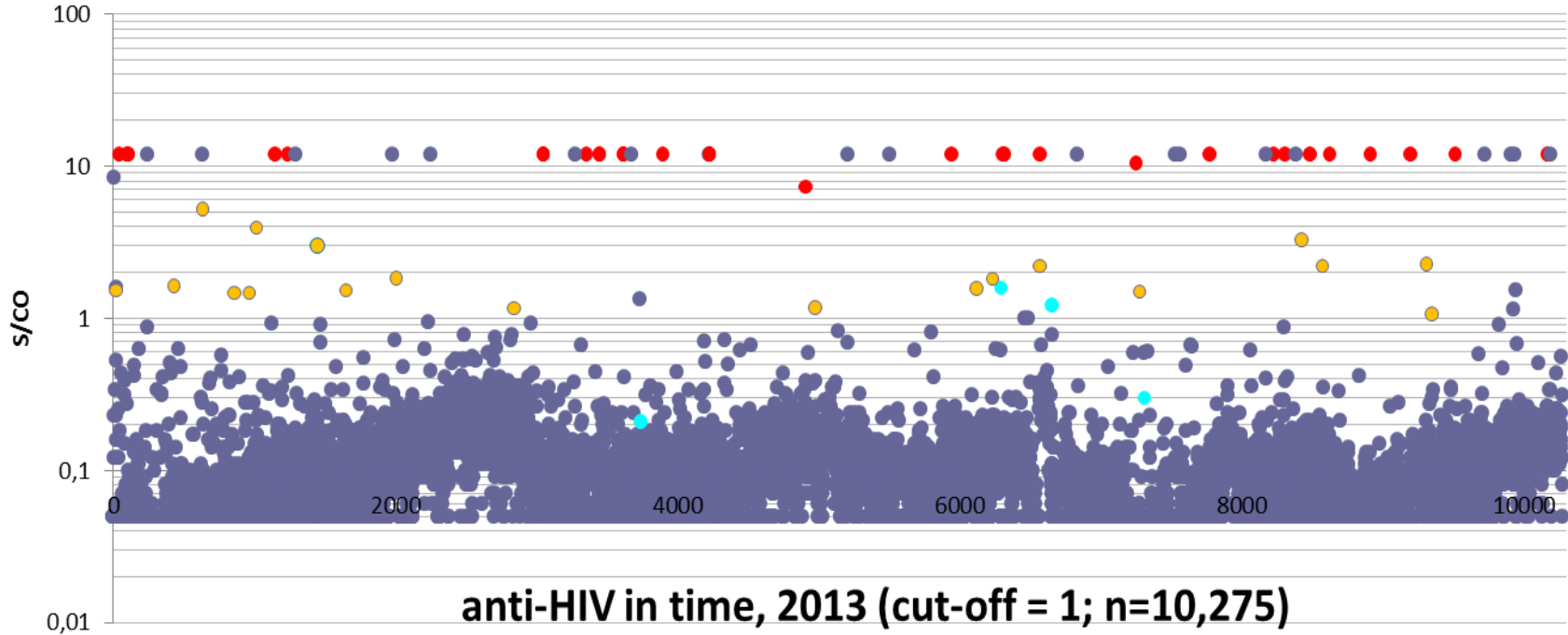
	Verschijningsjaar	Sensitiviteit (%) n = 669	Specificiteit (%) n = 1005
4^{de} generatie ELISA			
ARCHITECT HIV Combo	2004	100	100
Genscreen Plus HIV Ag/Ab Combo	2000	100	99.9
Genscreen Ag/Ab HIV Ultra	2005	100	99.8
Modular HIV Combi	2003	100	99.8
AxSYM HIV Ag/Ab Combo	2002	100	99.8
Enzygnost HIV Integral	1997	99.9 (subtype C)	99.7
Murex HIV Ag/Ab Combo	2000	100	99.6
Vironostika HIV Uniform II Ag/Ab	1997	100	99.6
VIDAS HIV DUO Quick	2005	100	99.5
VIDAS HIV DUO Ultra	2005	100	99.5
VIDAS HIV DUO	1998	99.9 (subtype F)	99.5
Cobas Core HIV Combi	2001	100	99.4
3^{de} generatie ELISA			
Ortho HIV-1/HIV-2 Ab Capture	1995	100	100
Genscreen HIV ½ v.2	1995	99.8 (groep O, subtype B)	99.4

553 HIV-1 groep M:
 113 subtype A,
 75 subtype B,
 71 subtype C,
 40 subtype D,
 11 subtype F,
 9 subtype G,
 83 CRF01_AE,
 292 CRF02_AG,
 59 mozaiek;
 6 HIV-1 groep O;
 110 HIV-2;
 1005 negatieve samples

*(Ly et al, 2007, Journal of Virological Methods;
 Ly et al, 2004, Journal of Virological Methods)*



Kwaliteitscontrole in HIV serologie – monitoren test resultaten



Rood = blot pos, oranje = blot neg, lichtblauw = blot indet



HIV laboratorium diagnostiek

- LCI richtlijn HIV:
 - 3e of 4e generatie EIA (incl. M- en O-groep en subtypes, incl. p24 detectie)
 - Confirmatie met immunoblot, differentiatie HIV-1 en -2
 - Tweede monster voor confirmatie en exclusie monsterverwisseling – PCR

 - Sneltest HIV:
 - Minder sensitief in windowfase, vooral in speeksel
 - Confirmatie met EIA bij positieve bevinding



HIV laboratory diagnostics

- CDC richtlijn HIV (niet voor oral fluid en DBS):
 - 4e generatie EIA (incl. subtypes en p24)
 - Confirmatie met 2^e EIA (géén Western blot) voor onderscheid HIV-1 en -2. Positief: HIV bevestigd
 - Tweede test negatief of indeterminate: PCR
 - PCR negatief: Fout-positieve EIA. PCR positief: infectie bevestigd
 - Sneltesten HIV:
 - Minder gevoelig in windowfase
 - Positief resultaat bevestigen met EIA en volgens schema handelen



Algoritmen in de rondzending HIV

	Alleen 1e test	1e test. 2e test of blot bij pos monsters	1e en 2e test	1e test. 2e test èn blot bij pos monsters	1e en 2e test bij alle monsters, blot bij pos monsters	Overige algoritmen
maximaal aantal punten	10	16	20	22	26	18 - 36
aantal deelnemers	16	25	5	3	1	2



Methodegebruik HIV rondzending:

2006

Axsym	31
VIDAS	23
Architect	2
Access Beckman-Coulter	2
Andere	9
Beckman Array protein system	1

2015

methode screening	1e test	2e test
CLIA Architect	14	3
"Andere" (specificeer bij opmerking)	11	1
EIA Diasorin	8	1
ELFA Vidas	7	12
CLIA ADVIA	5	0
CLIA Access	4	2
MEIA AxSYM	2	2
ECLIA Elecsys	1	0
HIV sneltest	1	5
EIA Dade Behring	0	1

Methode/apparaat toevoegen!



Fout-positieve/negatieve EIA

- **Fout-positieve test resultaten**
 - Kruisreactie
 - Aspecifieke reactie
 - Fout in laboratorium / monsterverwisseling
- **Fout-negatieve test resultaten**
 - Window fase
 - Genetische variabiliteit HIV
 - Atypische seroconversie (PEP)
 - Immunosuppressie
 - Fout in laboratorium / monsterverwisseling

Score in HIV rondzending - serologie

	2006			2007			2008			2009			2010		
	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet
A	57	0	0	59	0	0	1	55	0	55	1	0	56	1	0
B	56	0	0	59	0	0	56	0	0	1	54	1	56	0	0
C	56	0	0	0	56	2	56	0	0	0	56	0	0	56	0
D	0	54	2	0	58	1	1	55	0	56	0	0	56	1	0
E	55	1	0	58	0	0	56	0	0	56	0	0	1	55	0
	2011			2012			2013*			2014			2015		
	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet	pos	neg	indet
A	56	0	0	56	0	0	1	54	0	0	57	0	52	0	0
B	0	56	0	56	0	0	55	1-1	0	57	0	0	0	52	0
C	55	0	0	0	56	0	56	1	0	57	0	0	52	0	0
D	1	56	0	0	56	0	56	1	0	0	56	1 qck	52	0	0
E	55	1	0	51	1**	4	0	55	0	57	0	0	0	52	0

sample exchange

wrong test result

test result OK, wrong
conclusion

* All pos samples were found negative with a rapid test

** Recent HIV, antigen positive, AxSYM failed



HIV rondzending – resultaten in blot

- HIV-1: geen problemen
- HIV-2:

sample	HIV-1	HIV-2	HIV-1+2	Indet	negative
1	0	17	0	0	0
2	0	19	1	0	0
3	1	12	1	11	1
4	0	20	1	1	0
5	0	21	0	0	0
6	0	21	2	1	0
7	1	5	0	17	0
8	0	11	0	16	0
9	1	23	0	1	0
10	0	16	2	5	0

- Recente HIV (p24 positief) – correct gediagnosticeerd in 55/56 laboratoria



Score tot nu:

- QBAse rapport:
 - Conclusie 1 p
 - Immunoblot 1 p

Conclusievragen

Is de HIV-screenings-test positief?

Score	Antwoord	Aantal	%
0	Negatief	0	(0%)
1	Positief	56	100%
0	Grenswaarde	0	(0%)
	Niet verricht	0	
	Geen antwoord	1	

Conclusie uit de immunoblot

Score	Antwoord	Aantal	%
1	Positief HIV-1	24	(100%)
0	Positief HIV-2	0	(0%)
0	Positief HIV 1+2	0	(0%)
0	Negatief	0	(0%)
0	Indeterminate	0	(0%)
	Niet verricht	29	
	Geen antwoord	4	

- MUSE rapport:
 - 1st test 2 p
 - 2nd test 2 p
 - Immunoblot 2 p

Monster:	B Serum.
Patiënt:	Bezoeker SOA-poli, homoseksuele man, 45 jaar oud. De SOA-screenings-testen op chlamydia en gonorrhoe bleken enkele weken geleden beide positief te zijn. Er vindt verder onderzoek plaats naar andere seksueel overdraagbare aandoeningen, o.a. HIV.
Vraag:	Zijn antistoffen tegen HIV aantoonbaar? Indien antistoffen aanwezig zijn, confirmatietest uitvoeren, bij voorkeur met immunoblot.

Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen		Score	
	kwal.	kwant.	kwal.	kwant.		
HIV antistoffen (1e test)	E	Positief	131.3 ^M ratio	Positief	>12 ratio	■
HIV antistoffen (2e test)	E	Positief	99.4 ^M ratio	Positief	30.3 ratio	■
HIV-confirmatie (immunoblot)	E	Pos HIV-1		Pos HIV-1		■
anti HIV-gp41	E	+		+		
anti HIV-gp120	E	+		+		
anti HIV-p17	E	+		+		
anti HIV-p24	E	+		+		
anti HIV-p31	E	+		+		

E = Expertwaarde ; M = Methodegroepconsensus

Totaal

6



MUSE rapport score – aanpassingen 2016

Uitslagen	Expertwaarden		Uw uitslagen		Score
	kwal.	kwant.	kwal.	kwant.	
HIV antistoffen (1e test) p24 antigeen	E Positief	77.9 ^M ratio	Positief	>12 ratio	2
HIV antistoffen (2e test)	E Positief	28.33 ^M ratio	Positief	32.4 ratio	2
HIV-confirmatie (immunoblot)	E Pos HIV-2		Pos HIV-2		2
anti HIV-gp36	E +		+		
anti HIV-gp105	E +		+		
anti HIV-p17	E +		+		
anti HIV-p24	E +		+		
anti HIV-p31 conclusievragen	E +		+		

E = Expertwaarde ; M = Methodegroepconsensus

Totaal 6



Aanpassingen 2016:

- HIV p24 antigeentest:
 - HIV 1^e test
 - HIV 2^e test
 - **HIV p24 antigeen**
 - HIV confirmatie immunoblot 2 punten
- Conclusievragen toegevoegd:
 - **Past bij infectie met HIV?**
 - **Past bij acute infectie met HIV?**
 - Antwoordopties:
 - Ja
 - Nee
 - Inconclusive
 - serologie niet verricht (NV)
 - 2 punten
- Interpretatie blot aangepast:
 - positief HIV-1
 - positief HIV-2
 - **positief HIV untypable**
 - negatief
 - **indeterminate**
 - niet verricht
 - Elders
- **Score op conclusievragen en op de immunoblot**

Conclusies:

- Sensitiviteit assays bijna 100%, specificiteit 99,5 - 100%
- Sneltesten niet optimaal in sensitiviteit
- Verschillende algoritmes
- EIA bepalingen leveren geen problemen
- Fouten door monsterverwisseling of verkeerde invoer
- Enkele aanpassingen in de rondzending in 2016



Questions?

