

Vergelijking van de derde generatie Determine™ antistof hiv-sneltest met de antistof detectie van de nieuwste vierde generatie Determine™ antigeen/antistof hiv-sneltest

Comparison of third generation Determine™ antibody HIV-rapid test with antibody detection of newest fourth generation Determine™ antigen/antibody HIV-rapid test

M.S. van Rooijen, G.B. Linde, M. Damen, R.B. Geskus, E.J.M. van Leent

Samenvatting

Patiënten met een verhoogd risico op hiv worden op de soa-polikliniek in Amsterdam getest met de derde generatie antistof hiv-sneltest (HIV 1/2-antistof test Alere Determine™, Inverness Medical Innovations, Princeton NJ, Verenigde Staten). Deze test wordt binnenkort vervangen door de eerste op de markt te verkrijgen gecombineerde antigeen/antistof hiv-sneltest (vierde generatie hiv-sneltest; Alere Determine™, HIV1/2 Ag/Ab-Combo, Princeton NJ, Verenigde Staten). Door toevoeging van de antigeendetectie kan een hiv-infectie eerder worden aangetoond. Doel van dit onderzoek was het vergelijken van de werking van het antistof gedeelte van beide testen bij de hoog-risicopatiënten van de soa-polikliniek. In de routine zijn N=497 volbloedmonsters met zowel de derde als de vierde generatie hiv-sneltest getest. Een speciaal geselecteerd panel met N=200 bij -20°C opgeslagen serummonsters, is ook met beide testen getest. Van deze N=200 monsters waren op volbloed in de derde generatie antistof hiv-sneltest: N=75 negatief, N=75 positief en N=50 niet-interpreteerbaar (na confirmatie alle 50 hiv-negatief). Zowel op volbloed als op serum waren de sensitiviteit en specificiteit 100%. Het aantal hiv-sneltesten met de uitslag 'niet-interpreteerbaar' was op volbloed ongeveer gelijk (de derde generatie: 0,6%, de vierde generatie: 0,8%) en op serum hoger in de vierde generatie hiv-sneltest (de derde generatie: 0,5%, de vierde generatie: 1,5%). De sensitiviteit en de specificiteit van de vierde generatie hiv-sneltest is

Auteur: dhr. drs. M.S. van Rooijen, datamanager, GGD Amsterdam, Cluster Infectieziekten, mw. ing. G.B. Linde, hoofd analist, Streeklaboratorium, Cluster Infectieziekten, dhr. dr. R.G. Geskus, senior onderzoeker, afdeling Onderzoek, Cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam, mw. dr. M. Damen, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, dhr. dr. E.J.M. van Leent, dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. M.S. van Rooijen, datamanager, GGD Amsterdam, Cluster Infectieziekten, Nieuwe Achtergracht 100, 1018 WT Amsterdam, tel.: 020 555 52 31, e-mailadres: mvrooijen@ggd.amsterdam.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: antigeentest, hiv-sneltest, vierde generatie.

Keywords: antigen test, fourth generation, HIV rapid test.

Ontvangen 15 april 2011, geaccepteerd 03 oktober 2011.

hoog. In de praktijk van de soa-polikliniek is deze nieuwe test op volbloed een geschikte test voor het testen op hiv bij hoog-risicopatiënten.

(Tijdschr Infect 2012;7:53-6)

Summary

At the STI-outpatient clinic in Amsterdam, clients with an increased risk for HIV are tested using the 3rd generation antibody HIV-rapid test (HIV 1/2-antistof test Alere Determine™, Inverness Medical Innovations, Princeton NJ, United States). This test will be replaced by the first commercially available combined antigen/antibody HIV-rapid test (4th generation HIV rapid test Alere Determine™, HIV1/2 Ag/Ab-Combo, Princeton NJ, United States). The added antigen detection could demonstrate an HIV infection at an earlier phase. Goal of the study was to compare the performance of the antibody detection of both tests in the high-risk population at the STI-clinic. In the routine N=497 whole blood samples were tested using both the 3rd and the 4th generation HIV-rapid test. A special selected panel of N=200 at -20°C stored serum samples were tested with both tests. At whole blood these N=200 serum samples were, using the 3rd generation antibody rapid test, N=75 HIV-negative, N=75 HIV-positive and N=50 with a not interpretable result (all 50 HIV-negative after confirmation). Sensitivity and specificity were both 100% in whole blood and serum panel. At whole blood the number of rapid tests with a not interpretable result was almost equal (3rd generation 0.6%; 4th generation 0.8%) and at serum higher in the 4th generation Ag/Ab HIV-rapid test (3rd generation 0.5%; 4th generation 1.5%). In conclusion, the sensitivity and specificity of the 4th generation HIV rapid test is high. In the practice of the STI-clinic this new test is suitable for testing HIV at whole blood from high-risk clients.

Inleiding

Vanaf oktober 2004 gebruikt de soa-polikliniek van de GGD Amsterdam de derde generatie hiv-sneltest (HIV 1/2-antistof test Alere Determine™, Inverness Medical Innovations, Princeton NJ, Verenigde Staten) voor screening op hiv bij bezoekers met een hoger risico op een hiv-infectie. Bij een op de polikliniek uitgevoerde pilot bij 597 patiënten waren de sensitiviteit en de specificiteit van deze test beide 100%.¹ Volgens de fabrieksopgave is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 99,75%.² Deze hoog-sensitieve en specifieke test zal in de nabije toekomst vervangen gaan worden door een volgende generatie hiv-sneltest: de vierde generatie hiv-sneltest (Alere Determine™ HIV1/2 Ag/Ab-Combo, Princeton NJ, Verenigde Staten). Aan deze vierde generatie-test is naast de bestaande antistof test een p24-antigeentest toegevoegd. Dit is de eerste vierde generatie antigeen/antistof hiv-sneltest die op de markt is gebracht. Deze vierde generatie antigeen/antistof hiv-sneltest is voor de soa-polikliniek van belang omdat na vervanging van de derde generatie hiv-sneltest, dit de enige CE-gecertificeerde hiv-sneltest in Nederland is.

De door de fabrikant opgegeven sensitiviteit van deze vierde generatie antigeen/antistof hiv-sneltest is 100% en de specificiteit is 99,66%. In een panel met seroconversie monsters detecteerde de vierde generatie hiv-sneltest (HIV1/2 Ag/Ab-Combo) gemiddeld vijf dagen eerder dan de derde generatie antistof hiv-sneltest.³ Met het antigeen gedeelte van de vierde generatie hiv-sneltest (HIV1/2 Ag/Ab-Combo) is er mogelijk een goede test beschikbaar om recente hiv-infecties bij hoog-risicopatiënten eerder te detecteren. Op dit moment wordt incidenteel op klinische gronden de p24-antigeentest (VIDAS®, Biomérieux, Marcy l'Etoile, Frankrijk) uitgevoerd. Door het kleine aantal patiënten waarbij het p24-antigeen gedetecteerd kan worden (recent geïnfekteerden, is het aantal benodigde monsters voor een evaluatie van het antigeen gedeelte groot.⁴ Hierdoor zal er pas na ingebruikname van de vierde generatie hiv-sneltest als routine hiv-sneltest, ervaring mee worden opgedaan. De vierde generatie hiv-sneltest is door de fabrikant met een speciaal panel in het laboratorium geëvalueerd. De toepasbaarheid van deze nieuwe test bij hoog-risicopatiënten van



Figuur 1. Links staat de derde generatie Alere Determine™ antistof hiv-sneltest weergegeven, waarbij de controleband is opgekomen en de antistofband (op de strip van de patiënt) niet is opgekomen. De uitslag is hiv-negatief. De rechter test is de vierde generatie Alere Determine™ HIV 1/2 Ag/Ab Combo-sneltest met een opgekomen controleband. Zowel bij het antigeen (op de strip-Ag) als het antistof (op de strip-Ab) gedeelte is geen bandje opgekomen. Het resultaat is hiv-negatief.

een soa-polikliniek is nog niet bekend.

Deze studie heeft als doel om het gebruik van de vierde generatie hiv-sneltest (HIV 1/2 Ag/Ab Combo) in de praktijk van de soa-polikliniek te evalueren. De uitkomstmaten waren de overeenkomst van de resultaten van het antistof gedeelte en de vergelijking van de praktische toepasbaarheid van de derde generatie antistof met de vierde generatie hiv-sneltest.

Methode

Zowel de derde generatie antistof hiv-sneltest als de vierde generatie hiv-sneltest (HIV 1/2 Ag/Ab Combo) kunnen gebruikt worden met serum, plasma en volbloed.^{2,3} Momenteel wordt op de soa-polikliniek volbloed (EDTA) gebruikt.

De evaluatie is uitgevoerd op twee verschillende bronmaterialen. Het eerste panel (N=497) is uitgevoerd op het laboratorium van de soa-polikliniek en bestond uit volbloedmonsters welke dubbel getest zijn met zowel de derde generatie antistof hiv-sneltest als de vierde generatie hiv-sneltest. Hierbij is de uitslag van de derde generatie antistofsneltest gebruikt voor het stellen van de diagnose.

Het tweede panel (N=200) is uitgevoerd op het Streeklaboratorium van de GGD Amsterdam. Deze monsters waren oorspronkelijk op volbloed getest met de derde generatie antistof hiv-sneltest waarna het

serum opgeslagen is bij -20°C . Dit panel is speciaal gekozen om een oversampling te kunnen maken van monsters waarbij de derde generatie antistof test positief of niet interpreteerbaar was. Van deze 200 samples waren de volgende oorspronkelijke uitkomsten in de derde generatie antistof hiv-sneltest op volbloed bekend: 75 geconfirmeerd hiv-positief, 75 geconfirmeerd hiv-negatief en 50 niet-interpreteerbaar welke na confirmatie hiv-negatief bleken. Voor de confirmatie werd als gouden standaard gebruik gemaakt van de gecombineerde uitslag van de antigeen/antistof test (HIV Ag/Ab-Combo, AxSYM system, Abbott Diagnostics Division, Illinois, Verenigde Staten), p24-antigeentest (VIDAS®) en de immunoblot (Line Immunoassay, INNO-LIATM HIV I/II Score; Innogenetics NV, Gent, België). De hiv-positieve diagnose werd gesteld bij een positieve p24-antigeentest (VIDAS®) en/of een positieve immunoblot (Innogenetics NV).

Voor de vergelijking van het antistof gedeelte zijn voor aanvang van de evaluatie drie criteria opgesteld. De vierde generatie hiv-sneltest wordt geaccepteerd wanneer er geen fout-negatieve, minder dan 2% fout-positieve en minder dan 5% niet-interpreteerbare resultaten aangetoond worden. Daarnaast is gekeken naar de volgende aspecten van de nieuwe vierde generatie hiv-sneltest ten opzichte van de derde generatie hiv-sneltest: gebruiksvriendelijkheid, 'hands-on time', incubatietijd, houdbaarheid en de kosten van de test.

Resultaten

Antistof test, volbloedmonsters. Op volbloed waren 486 monsters met een negatieve uitslag en zeven monsters met een positieve uitslag concordant in beide sneltesten. Bij drie monsters (0,6%) waren zowel de derde generatie antistof hiv-sneltest als de vierde generatie hiv-sneltest niet-interpreteerbaar. Bij één monster (0,2%) was de uitslag van de derde generatie antistof hiv-sneltest negatief en van de vierde generatie hiv-sneltest niet-interpreteerbaar.

Antistof test, serummonsters. Alle 75 bekende negatieve monsters waren als serum in zowel de derde generatie antistof hiv-sneltest als de vierde generatie hiv-sneltest negatief (100%). Van de 75 bekende positieve monsters was 72 (96%) zowel positief in de derde generatie antistof hiv-sneltest als in de vierde generatie hiv-sneltest. De overige drie (4%) monsters waren positief in de derde generatie antistof hiv

-sneltest en niet-interpreeteerbaar in de vierde generatie hiv-sneltest. De 50 monsters waarvan bekend was dat de derde generatie antistof hiv-sneltest op volbloed niet-interpreeteerbaar was, waren op serum bij 47 (94%) van de gevallen zowel negatief in de derde generatie antistof hiv-sneltest als de vierde generatie hiv-sneltest. Bij twee (4%) monsters was de derde generatie antistof hiv-sneltest (vals) positief en de vierde generatie hiv-sneltest negatief. Van één (2%) monster was de uitslag van de derde generatie antistof hiv-sneltest niet interpreeteerbaar en de uitslag van de vierde generatie hiv-sneltest was negatief.

Antigeentest, volbloedmonsters. Van de 497 volbloedmonsters was in geen van de gevallen het antigeen gedeelte van de vierde generatie hiv-sneltest opgekomen.

Antigeentest, serummonsters. Bij twee van de 200 sera waren zowel het antigeen als het antistof gedeelte van de vierde generatie hiv-sneltest positief.

Conclusie

De conclusie na de evaluatie van het antistof gedeelte van de vierde generatie hiv-sneltest is dat deze bij de hoog-risicopopulatie, waarbij hiv-diagnostiek plaatsvindt met een hiv-sneltest, even goed presteert als de derde generatie antistof hiv-sneltest. Deze simpele en snelle testmethode biedt, naast het testen op hiv-antistoffen, wellicht ook de mogelijkheid vroege hiv-infecties op te sporen. De negatieve en positieve uitslagen van de vierde generatie hiv-sneltest weken zowel op volbloed als in serum niet af van de gouden standaard (sensitiviteit: 100%; specificiteit 100%).

De uitslag niet-interpreeteerbaar wordt gegeven wanneer de antigeen of antistof-band slechts een klein beetje is opgekomen en/of wanneer de controlestreep niet goed is opgekomen. Tussen de twee testen was op volbloed nauwelijks verschil te meten in het aantal monsters waarbij de uitslag niet interpreeteerbaar was (derde generatie antistof hiv-sneltest 0,6%; vierde generatie hiv-sneltest 0,8%). Op serum waren meer testen niet-interpreeteerbaar in de vierde generatie hiv-sneltest (0,5% versus 1,5%). Op volbloed is het aantal niet-interpreeteerbare resultaten geen probleem waardoor de vierde generatie hiv-sneltest in de routine gebruikt kan worden. Doordat serum, dat bij -20°C bewaard is, vaker een niet-interpreeteerbaar resultaat geeft in de vierde generatie hiv-sneltest, is deze test hiervoor mogelijk minder geschikt. De vierde

generatie hiv-sneltest voldoet in deze evaluatie aan alle drie de gestelde criteria (geen fout-negatieve, minder dan 2% fout-positieve en minder dan 5% niet-interpreeteerbare resultaten).

De twee discrepanties bij de derde generatie antistof hiv-sneltest betroffen een vals-positief resultaat. Na herhaling van deze monsters was het resultaat in de derde generatie antistof hiv-sneltest negatief. Op volbloed waren deze monsters niet-interpreeteerbaar en mogelijk kan het invriezen ook van invloed geweest zijn op de vals-positieve uitslag.

Wat betreft de gebruiksvriendelijkheid komt het inzetten van de beide testen overeen. Ontwerp en uitvoering zijn vrijwel hetzelfde waardoor een speciale opleiding of instructie tot een minimum beperkt kan worden. In vergelijking met de derde generatie antistof hiv-sneltest wordt bij de vierde generatie hiv-sneltest één extra indicator (antigeen) afgelezen. Hierdoor wordt de 'hands-on time' van de vierde generatie hiv-sneltest met vijf minuten verlengd, tot vijftien minuten. De incubatietijd van de vierde generatie hiv-sneltest alvorens deze kan worden afgelezen, is vijf minuten langer (vijftien minuten versus twintig minuten). De houdbaarheid van de vierde generatie hiv-sneltest is vier maanden korter (veertien versus tien maanden).^{2,3} De hogere aanschafkosten maakt het gebruik van de vierde generatie hiv-sneltest duurder. Validatie en gebruik van de antigeenuitslag van de vierde generatie hiv-sneltest valt buiten de hier beschreven evaluatie, omdat hiervoor vele duizenden monsters van hoog-risicopatiënten nodig zijn. Deze validatie zal naar verwachting kunnen plaatsvinden als de vierde generatie hiv-sneltest vijf jaar in de soa-polikliniek in gebruik is.

Referenties

1. Middelburg JG, Van Rooijen MS, Damen M, et al. Evaluatie van de hiv-sneltest in de hoog-risicopopulatie van de Amsterdamse soa-polikliniek. *Tijdschr Infect* 2010;(5):3-10.
2. Brochure Determine® HIV-1/2. Te raadplegen op: <http://www.determinetest.com/pdf/Determine%20HIV%20sales%20brochure.pdf> (Bekeken op: 01 september 2011).
3. Brochure Determine® HIV-1/2 Ag/ Ab Combo. Te raadplegen op: http://www.determinetest.com/hiv-1/2_combo/product_specifications.aspx (Bekeken op: 01 september 2011).
4. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;(324):961-4.