



# Bijlage II Evidence-based literatuuronderzoek

---

## Literatuursearch

Voor de richtlijn Hivinfectie heeft het Provinciaal Overleg Infectieziektebestrijding Utrecht een knelpuntenanalyse uitgevoerd en vier uitgangsvragen geformuleerd. Een literatuursearch is gedaan in Medline en Embase van januari 1996 tot en met maart 2011. Met behulp van deze literatuursearch werden vragen uit de knelpuntenanalyse beantwoord en werd paragraaf 3 (Diagnostiek) herschreven. Tevens werd de gehele richtlijn herzien, werd nieuwe informatie (als getallen/percentages) toegevoegd en verouderde informatie verwijderd.

## Uitgangsvragen

*1. Het gebruik van hiv combi-testen versus andere testen om acute infecties in windowfase te ondervangen (met name bij hoogerisicogroepen).*

---

## Samenvatting onderzoek

De huidige derde en vierde generatie ELISA-testen hebben een hoge sensitiviteit (99.9-100%) en specificiteit (99.4-100%), gemeten op sera van bekend hivgeïnfecteerde personen. Daarnaast worden de genetische varianten, de groepen M en O en de subtypen van hiv-1, met de derde en vierde generatie ELISA-testen gedetecteerd. Met de ontwikkeling van de vierde generatie ELISA-testen, waarbij naast antilichamen viraal antigeen (p24) wordt gedetecteerd, is de windowfase met gemiddeld drie tot elf dagen gereduceerd. De sensitiviteit waarmee p24 antigeen gedetecteerd wordt, is binnen de vierde generatie ELISA's vergelijkbaar met de p24 antigeen ELISA's (ELISA's waarbij alleen p24 antigeen gedetecteerd wordt).

Bij een positieve reactie van een ELISA-test op hiv, moet op hetzelfde serummonster een bevestigingstest worden uitgevoerd, de immunoblot.

NB Bij volwassenen wordt de hiv-PCR niet gebruikt als diagnostische test, wegens de kans op een fout-negatieve uitslag en de beperkte winst in vroege detectie ten opzichte van de vierde generatie ELISA. Daarnaast is de hiv-PCR geen geschikte methode voor het screenen van grote aantallen monsters.

## Overige overwegingen

### Aanbeveling

Het gebruik van een vierde generatie ELISA als diagnostische test is aanbevolen boven een derde generatie ELISA, wegens een reductie van de windowfase met gemiddeld 3 tot 11 dagen. Confirmatie van een positieve test dient plaats te vinden middels immunoblot.

## Literatuur

- Ly et al. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? Journal of Virological Methods 2007;86-94.
- Ly et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays. Journal of Virological Methods 2004;18-194.
- Miedouge et al. Analytical sensitivity of four HIV combined antigen/antibody assays using the p24 WHO standard. Journal of Clinical Virology 2011;57-60.
- Weber. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. Expert Review of Molecular Diagnostics 2006;399-411.

## *2. Implicaties voor het gebruik hivsneltesten op de soa-poliklinieken, eventueel combi-sneltesten?*

---

### Samenvatting onderzoek

Wanneer sera van bekend hivgeïnfecteerde personen wordt getest, hebben de meeste sneltesten een hoge sensitiviteit en specificiteit, waarbij de sensitiviteit het hoogst is in serum (96.4-100%), gevolgd door vingerprik bloed (94.5-99%) en daarna speeksel (86.5%). Echter, de sensitiviteit op sera die zijn afgenomen in de seroconversie periode ligt voor sneltesten een stuk lager (17.2-73.9%) in vergelijking met die van de derde en vierde generatie ELISA's (89.1-100%). Tijdens de seroconversiefase worden deze sneltesten twee tot acht dagen later positief dan derde generatie ELISA-testen en 5-19 dagen later dan vierde generatie ELISA's. Deze verminderde sensitiviteit tijdens de seroconversiefase is een beperking van deze sneltesten. Sinds kort zijn er sneltesten in ontwikkeling en op de markt die zowel hivantistoffen als p24 antigeen detecteren, wat potentieel de windowfase kan reduceren. Echter, de analytische sensitiviteit om p24 antigeen te detecteren met deze sneltest ligt tot nu toe veel lager dan die van vierde generatie ELISA-testen en p24 antigeen ELISA-testen. Indien een hivsneltest positief is, moet deze geconfirmeerd worden middels een ELISA-test of immunoblot.

### Overige overwegingen

#### Aanbeveling

Indicaties voor het gebruik van sneltesten zijn: toepassing in landen waar onvoldoende faciliteiten, financiële middelen of getraind personeel aanwezig zijn voor het uitvoeren van ELISA-testen en immunoblot. Buiten het ziekenhuis op GGD soa poliklinieken, waarbij een afweging moet worden gemaakt tussen het bereiken van een grotere en andere populatie door gebruik van de sneltest en het mogelijk missen van een infectie in de vroege fase wegens de lagere sensitiviteit. Binnen het ziekenhuis buiten kantooruren, waarbij altijd herhaling met een vierde generatie ELISA binnen kantooruren wordt aanbevolen. Een positieve hivsneltest moet geconfirmeerd worden middels een ELISA-test of immunoblot.

## Literatuur

- Beelaert et al. Evaluation of a rapid and simple fourth-generation hiv screening assay for qualitative detection of hiv p24 antigeen and/or antibodies to hiv-1 and hiv-2. Journal of Virological Methods 2010;218-222.
- Fiscus et al. Rapid, real-time detection of acute HIV infection in patients in Africa. Journal of Infectious Diseases 2007;416-424.
- Gomes et al. The performance of the VIKIA® HIV1/2 rapid test-Evaluation of the reliability and sensitivity. Journal of Virological Methods 2011.
- Makuwa et al. Reliability of rapid diagnostic tests for HIV variant infection. Journal of Virological Methods 2002;183-190.
- Pandori et al. Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. Journal of Clinical Microbiology 2009;2639-2642.
- Pavie et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. PloS ONE 2010;e11581.
- Rosenberg et al. Detection of acute HIV infection: a field evaluation of the determine® HIV-1/2 Ag/Ab combo test. Journal of Infectious Diseases 2012;528-534.

### *3. In het veld is op sommige GGD'en nog discussie over aanbieden van hivtest "universeel" of op basis van risicogroep en risicogedrag.*

---

## Samenvatting onderzoek

Sinds kort richten de GGD'en zich meer op effectief screenen, waarbij op basis van risicogedrag en risicogroep op hiv getest wordt. Hierbij wordt de kans op het missen van een hiv diagnose in een laag-prevalentiegroep afgewogen tegen de hogere a priori kans op een fout-positieve uitslag in deze groep. De overstap naar effectief screenen is mede geïnitieerd door de Subsidieregeling publieke gezondheid, een regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op grond van deze regeling worden aan GGD'en subsidies verstrekt voor de opsporing en behandeling van soa's. Voor het jaar 2012 is een wijziging doorgevoerd in deze regeling, waarbij een scherpere triage wordt angewend zodat voorzieningen worden aangeboden aan de juiste doelgroepen. Deze doelgroepen betreffen personen met een verhoogd risico op een soa, personen die in het kader van bron- en contactopsporing gewaarschuwd zijn voor een soa, personen met klachten die passen bij een soa en personen jonger dan 25 jaar. Bij de eerste drie groepen wordt gescreend op chlamydia, gonorrhoe, syfilis en hiv. Bij personen jonger dan 25 jaar, niet behorende tot de drie bovenvermelde groepen, wordt alleen gescreend op chlamydia. Indien de chlamydia test positief is, wordt pas gescreend op gonorrhoe, syfilis en hiv.

Sinds 2010 wordt elke bezoeker van een soa polikliniek op hiv getest, tenzij hij/zij weigert. Reeds eerder, in januari 2004, werd dit beleid geïntroduceerd in het nationale screeningsprogramma voor zwangere vrouwen. Het vooraf standaard aanbieden van de hivtest, zonder uitdrukkelijke toestemming vragen, wordt opting out methode genoemd. De patiënt kan aangeven als hij/zij deze test niet wil ondergaan. De testuitslag is strikt vertrouwelijk en wordt al dan niet telefonisch meegedeeld. Met het invoeren van deze methode is het aantal mensen dat op de hoogte is van zijn eigen hivstatus gestegen. Daarnaast werden meer hivinfecties opgespoord.

## Overige overwegingen

### Aanbeveling

Het beschrijven van de verandering in hiv testbeleid binnen de GGD'en, waarbij men meer richting effectief screenen gaat. In de literatuur werd geen (landelijke) evaluatie gevonden waarbij universeel testen versus testen op basis van risicogedrag en risicogroep met elkaar vergeleken worden. Ook zijn er geen beleidsdocumenten van de WASS (werkgroep artsen werkzaam in de soa bestrijding en seksualiteitshulpverlening) te vinden.

Handhaven van de opting out methode. Met het invoeren van de opting out methode werden meer hivinfecties opgespoord en is het aantal mensen dat op de hoogte is van zijn eigen hivstatus gestegen. Door de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen is het belang van vroegtijdige kennis van hivserostatus groter geworden. Tevens is er, sinds de introductie van het nationale screeningsprogramma voor zwangere vrouwen in januari 2004, een substantiële daling in het aantal moeder-naar-kind-transmissies. De mogelijkheden van vroegtijdige behandeling en de daardoor te behalen gezondheidswinst zijn reden om altijd in te gaan op een individueel verzoek voor een hivtest.

### Literatuur

- Staatscourant, sept 2011, nr 16603, regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 6 september 2011, nr. PG/OGZ 3077212, houdende wijziging van de Subsidiereregeling publieke gezondheid ten behoeve van het jaar 2012.
- Dukers-Muijers et al. Effectiveness of an opting out strategy for HIV testing: evaluation of 4 years of standard HIV testing in a STI clinic. Sexually Transmitted Infections 2009;226-230.
- Heijman et al. Opting out increases HIV testing in a large sexually transmitted infections outpatient clinic. Sexually Transmitted Infections 2009;249-255.
- RIVM: Nationaal Kompas Volksgezondheid.

### Samenvatting onderzoek

- Periode tussen hivbesmetting en acuut retroviraal syndroom: meestal twee tot vier weken.
- Periode tussen hivbesmetting en seroconversie (windowfase): meestal drie tot zes weken na infectie zijn hivantistoffen detecteerbaar. Afhankelijk van de transmissieroute en de viral load kan dit twee weken na infectie zijn (bijvoorbeeld na bloedtransfusie) tot in zeer zeldzame gevallen pas meer dan zes maanden na infectie. Het virale manteleiwit p24 is gemiddeld zeven dagen eerder aantoonbaar dan hivantistoffen. Na drie maanden is het merendeel van alle voorheen gezonde hivgeïnfecteerde personen positief in de ELISA-antistof/antigeentest. Postexpositie behandeling kan het optreden van seroconversie vertragen tot 6 maanden.
- Periode tussen hivbesmetting en diagnose aids: varieert van minder dan een jaar tot meer dan vijftien jaar. De mediane incubatietijd bij volwassenen bedroeg acht tot tien jaar. Nu kan door de behandeling met antiretrovirale middelen de progressie naar aids worden voorkomen.

## Overige overwegingen

### Aanbeveling

Pas na het verstrijken van de windowfase, wat bij het merendeel van de hivgeïnfecteerde personen na maximaal drie maanden is, betekent een negatieve testuitslag, geen infectie met hiv. Het gebruik van postexpositie behandeling (PEP) kan een seroconversie uitstellen, waardoor de windowfase verlengd kan zijn tot 6 maanden. Bij seks/prikaccidenten waarbij gestart wordt met PEP, wordt

daarom geadviseerd op 3 en 6 maanden te testen op hiv. Indien geen PEP wordt gestart bij een seksaccident, is een follow-up van 3 maanden toereikend. Bij laagrisico prikaccidenten wordt niet getest op hiv. Bij een hoogrisico prikaccident waarbij de status van de bron onbekend is, maar wordt ingeschat als een laag risico op seropositiviteit, wordt geen PEP gestart, maar wel op 3 en 6 maanden op hiv getest.

#### **Literatuur**

- Brum et al. HIV seroconversion in a health care worker who underwent postexposure prophylaxis following needlestick injury. *American Journal of Infection Control* 2013; 471-472.
- Terzi et al. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007; 262-263.
- Landelijke richtlijn Prikaccidenten (RIVM, LCI-Draaiboek).
- Draaiboek seksaccidenten (RIVM, LCI-Draaiboek).
- Richtlijn seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum (CBO).
- Weber. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2006; 399-411.
- Murphy et al. Assays for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Eurosurveillance* 2009.