



HIV p24 antigeen detectie, meerwaarde bij een HIV-screening?

I. HIV-SCREENINGSTESTEN

1. Klassieke HIV-test: antilichamen

De klassieke HIV-screeningstest die totnogtoe gebruikt werd, spoort de *antilichamen* tegen het virus op. Deze antilichaamproductie verloopt volgens het klassieke immunologisch patroon: het vraagt een zekere tijd vooraleer ze detecteerbaar zijn. De periode tussen de besmetting en het tijdstip waarop de eerste screeningstest positief is, noemt men klassiek de *window-periode*.

De window-periode wordt gekenmerkt door een relatief hoge besmettelijkheid niettegenstaande een negatieve HIV-screeningstest. Deze window-periode bedraagt *gemiddeld* 4 tot 5 weken, maar kan uitzonderlijk maanden duren.

2. HIV-antigentest

De window-periode kan onderverdeeld worden in twee fasen. Een eerste fase waarbij het virus zich in de lymfocyten nestelt en zich via die weg repliceert en een tweede fase waarbij het virus ook massaal in het plasma terecht komt. De productie van antilichamen betekent het einde van de window-periode. Het virus wordt uit het plasma geklaard en resideert verder in de lymfocyten.

Een test die het HIV-antigeen opspoorde, zal dus gedurende een korte tijd van de window-periode positief zijn, m.n. vanaf het vrijkomen van het virus uit de lymfocyten in het plasma tot het klaren van het virus door de antilichamen. Daarna blijft de antigenetest negatief totdat het immuunsysteem jaren later, in het laatste stadium van de HIV-infectie (AIDS-stadium), bezwijkt onder de HIV-replicatie.

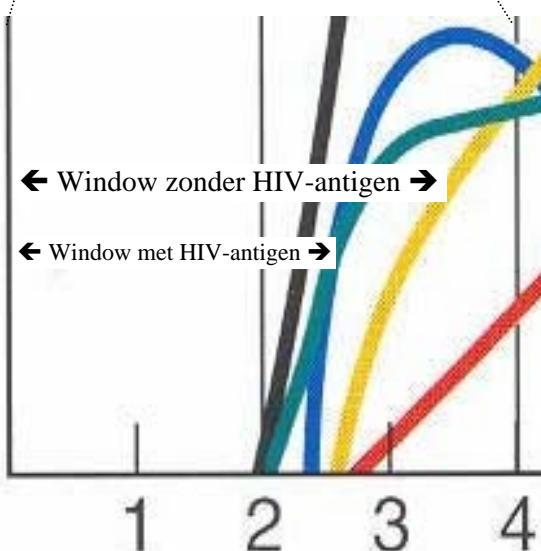
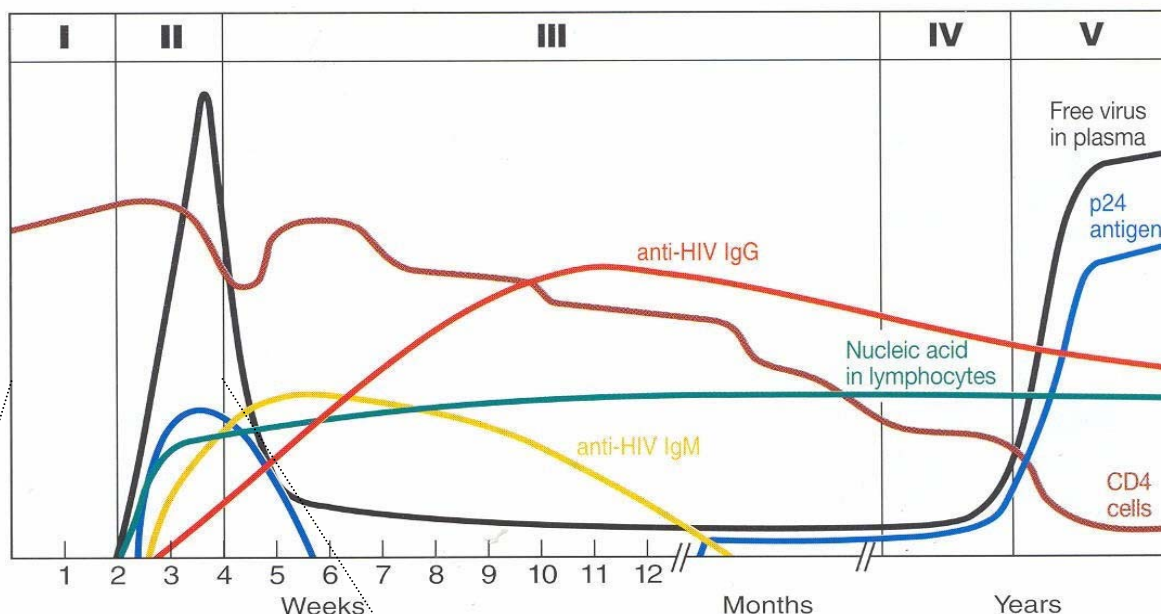
Hieruit volgt dat een HIV-antigentest als *complementaire* test op de HIV-antilichaamtest moet gezien worden, en deze nooit kan vervangen.

3. Nieuwe HIV-screeningstest: antigeen- én antilichaamdetectie

De nieuwe HIV-screeningstest detecteert gelijktijdig het antigeen (HIV p24) en de antilichamen, combineert de antigeen- én de antilichaamtest. De window-periode wordt daarbij gemiddeld met één week ingekort. Vanaf gemiddeld de 3^{de} week detecteert de test het HIV-antigeen, vanaf de 4-5^{de} week worden de antilichamen gedetecteerd.

Niettegenstaande deze snellere detectie blijft er nog een periode van gemiddeld 3 weken bestaan waarbinnen de patiënt wel besmettelijk is, doch de screeningstest negatief blijft.

Een HIV-antigentest vervangt de HIV-antilichaamtest niet,
zij is een aanvulling hierop
met als doel de window-periode in te korten.



Het HIV-antigen (blauwe curve) verdwijnt 4 tot 6 weken na de infectie om terug detecteerbaar te worden in het laatste stadium, op het ogenblik dat de CD4-lymfocyten dramatisch laag worden. Het optreden van het HIV-antigen in het laatste stadium wijst op een massieve viremie t.g.v. een falende afweer.

Met de klassieke HIV-test wordt anti-HIV opgespoord. Deze antilichamen (gele en rode curve) zijn detecteerbaar vanaf de 3^{de} - 4^{de} week na de infectie, uitzonderlijk vanaf de 8^{de} - 12^{ste} week, bij immunodpressie of -deficiëntie nog later.

Met de nieuwe test wordt ook het p24 antigen opgespoord. Dit is detecteerbaar vanaf de 2^{de} - 3^{de} week na de infectie.

Door combinatie van beide detectiemethoden wordt de window-periode met gemiddeld 1 week ingekort.

II. HET HUMAAN IMMUNDEFICIËNTIE VIRUS

1. Voorkomen

Wereldwijd kunnen we twee grote groepen HIV onderscheiden: HIV-1, dat het meest algemeen verspreid is, en HIV-2, dat vooral endemisch is in West-Afrika. HIV-2 is minder pathogeen dan HIV-1.

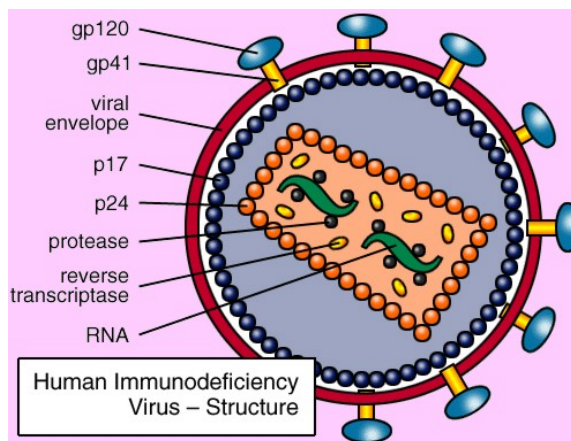
Zowel voor HIV-1 als voor HIV-2 zijn er aanwijzingen dat de overstap aap-mens verschillende malen is gebeurd. Voor HIV-1 heeft dit aanleiding gegeven tot ten minste 3 verschillende groepen (aangeduid als M, N en O). Binnen de M-groep, die de meest verspreide groep is (verantwoordelijk voor meer dan 95% van alle HIV-1 infecties), kunnen we onderscheid maken tussen een aantal subtypes die ontstaan zijn door natuurlijke evolutie en die elk een verschillende geografische verspreiding hebben. In Europa en Noord-Afrika circuleert vooral het HIV-1, subtype B.

Met de nieuwe generatie HIV-testen worden antilichamen tegen alle gekende HIV-varianten gedetecteerd, m.a.w. zowel HIV type 1 als type 2, en alle belangrijke subtypen.

2. Structuur

De kern van het HIV-partikel bevat twee identieke RNA-strengen die omgeven zijn door structurele eiwitten: het capsid proteïne (p24) en het matrix proteïne (p17). Dit geheel wordt omgeven door een *enveloppe* die is opgebouwd uit delen van de celwand van de gastheercel, waarop virale enveloppeproteïnes zijn ingeplant.

Het p24 antigeen verschijnt vroeg na de infectie door de initiële virusreproductie en is vergezeld van hoge viremie waarbij de patiënt erg besmettelijk is.



Met de nieuwe screeningstesten wordt ook het p24 antigeen als bijkomende vroegtijdige merker opgespoord met een detectielimiet van 25 pg HIV-antigeen/mL (50 pg/mL subtype B)

III. CONFIRMATIEMOGELIJKHEDEN

1. Confirmatietesten

Een positieve screeningstest wordt **altijd en automatisch** gevolgd door een confirmatie in één van de erkende AIDS-referentielaboratoria. Op het rapport verschijnt dan de uitslag:

HIV-1/HIV-2 Al: confirmatietest in uitvoering

HIV Al confirmatie: volgt

Het positieve resultaat (of resultaat in de 'twijfelzone') wordt u persoonlijk getelefoneerd. Totdat de resultaten van de confirmatie bekend zijn, is geen definitieve conclusie mogelijk en dient de patiënt als besmettelijk beschouwd te worden.

In het referentielaboratorium worden minstens twee screeningstesten uitgevoerd, waarvan er minstens één naast de antilichamen, ook het antigeen opspoor. Daarnaast wordt een immunoblotanalyse uitgevoerd die de antilichamen identificeert. De immunoblotanalyse spoort géén antigeen op.

De screeningstest is in de eerste plaats gericht op een vroegtijdige detectie van een HIV besmetting. De gevoeligheid ligt dan ook zeer hoog.

De gevoeligheid en specificiteit van de confirmatietesten anderzijds zijn van die aard dat zij uitermate geschikt zijn om een positieve screening verder te investigeren. Zij hebben echter géén nut als bijkomende test indien de screeningstest negatief is, en kunnen deze ook niet vervangen. Ook in de window-periode, het zeer vroege stadium van de besmetting gedurende hetwelk de serologische merkers niet detecteerbaar zijn, blijven de confirmatietesten negatief.

2. Vervolgstalen

Enkel een negatieve screeningstest op een staal afgenomen buiten de window-periode, behoeft geen verdere opvolging.

In alle andere gevallen is doorgaans een vervolgstaal noodzakelijk:

- a. Werde het staal afgenomen binnen de window-periode, dan kan géén uitspraak gedaan worden over een *negatieve screeningstest* en dient de test herhaald te worden tot 12 weken na het mogelijk infectieuze contact.
- b. Is de *screeningstest positief doch de confirmatietesten negatief*, dan kan geen uitspraak gedaan worden. Eén of meerdere controlestalen met een interval van 4 tot 6 weken kunnen nodig zijn vooraleer men tot een besluit kan komen.
 - Bij een recente infectie zal doorgaans de confirmatietest op het vervolgstaal positief worden.
 - Indien de stalen buiten ieder risicocontact zijn afgenomen en indien er geen argumenten zijn om een immuundeficiënte status aan te nemen, kan – na herhaalde controles – besloten worden tot een vals positieve screeningstest (zie verder).
- c. Zijn de confirmatietesten *twijfelachtig*, dan is geen uitspraak mogelijk. Een controlestaal is dan noodzakelijk.
- d. Zijn de confirmatietesten *positief*, dan is - gezien het enorme belang en de ernstige consequenties - ook een nieuw staal nodig, ditmaal **ter bevestiging** van het resultaat. Tevens zult u gevraagd worden voor de dienst epidemiologie, op een standaardformulier de nodige gegevens over de patiënt door te geven.
- e. Uiteraard kan het noodzakelijk zijn bij twijfel controlestalen af te nemen na meerdere maanden. Het aantal en het tijdsinterval zijn functie van de kliniek (immuunstatus, risicocontacten, ...).

Herhaaldelijk discordante resultaten tussen screening en confirmatie moeten steeds getoetst worden aan het tijdstip van de afname (binnen/buiten window-periode) en de klinische context (o.a. risicofactoren, immuundeficiëntie).

3. Discordante uitslagen

Iedere test heeft zijn eigen gevoeligheid en specificiteit. Voor de HIV-testen liggen deze specificaties begrijpelijkerwijze zéér hoog.

Hierbij ligt de gevoeligheid van de screeningstesten zeer hoog, met wat toegeving op de specificiteit, terwijl voor de confirmatietesten de specificiteit primeert, met de gevoeligheid op de tweede plaats. Dit heeft tot gevolg dat vals positieve resultaten – hoewel uitermate zeldzaam – niet kunnen uitgesloten worden en eerder voorkomen in de screeningstest dan in de confirmatietest.

Nochtans mag een éénmalige positieve screening met negatieve confirmatie niet automatisch doen besluiten dat de screening vals positief zou zijn.

Zo is de waarde van het “positieve” resultaat ook afhankelijk van de populatie waartoe de patiënt behoort. De kans dat het om een echt positief resultaat gaat is immers groter indien de patiënt behoort tot de risicogroepen dan indien er geen sprake is van risicofactoren.

Daarnaast moet rekening gehouden worden met het tijdstip van staalname en de duur van de window-periode. De window-periode duurt doorgaans 3 à 4 weken, maar kan uitzonderlijk tot 12 weken aanslepen, bij onderdrukking van het immuunsysteem nog langer. Hieruit volgt dat bij normale immuniteit, pas 12 weken na het laatste infectieuze contact een definitieve uitspraak kan gedaan worden.

Hoe dan ook zullen herhaaldelijk discordante resultaten tussen screening en confirmatie in overleg met het laboratorium moeten opgevolgd worden alvorens tot “vals positieve” resultaten mag besloten worden.