



Jahresbericht 2016

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Vertrag Nr. 15.002847 / 304.0001-1000

Zusammenfassung:

Organisatorisches.

Die Organisation des Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NZR) blieb im Jahr 2016 unverändert. Die Leitung obliegt PD Dr. Jürg Böni und seinem Stellvertreter Dr. Michael Huber. Ebenso bleibt die Einbettung in das Institut für Medizinische Virologie (IMV) unter der Leitung von Frau Prof. Alexandra Trkola und in die Abteilung *Virologische Diagnostik & Entwicklung* weiter bestehen. Die Durchführung der Tests des Bereichs NZR obliegt einem technischen Personalpool, den das NZR mit den anderen Bereichen der Abteilung teilt. Personal- und Finanzadministration erfolgen gemeinsam. Aus dem Dienstleistungs-Vertrag besoldet wurde im Berichtsjahr eine Laborantin des technischen Personalpools. Auf Grund einer doppelten Mutterschaft bei der Diagnostikleitung und des gleichzeitigen Personalausfalls infolge Kosteneinsparungen durch die Universität musste der Leiter des NZR im Berichtsjahr ausserordentlich für das Tagesgeschäft der diagnostischen Routine einspringen. Die Situation hat sich auf End Jahr wieder normalisiert.

Aufsicht über die HIV-Bestätigungsdiagnostik.

Durch das In Kraft treten des revidierten Epidemiengesetzes per 1. Januar 2016 mussten die HIV-Meldungen an das BAG brieflich oder per Fax übermittelt werden. Die elektronischen HIV-Meldungen aus dem Excel-Tool wurden nur noch an das NZR übermittelt. Die Kontrolle der eingegangenen elektronischen HIV-Meldungen erfolgte lückenlos. Im 2016 führten die Meldelabors total 1'544 HIV-Bestätigungen durch, 12.3% weniger als im 2015. Daraus resultierten 629 elektronische Meldungen an das NZR, 12 (1.9%) mehr als im Vorjahr. Von den vier Resistenztestlabors wurden insgesamt 795 Sequenzen in das "BSV-Register" eingetragen. Davon waren 637 als Sequenzen neuer HIV-Diagnosen bezeichnet.

Dienstleistungen.

Die durch das NZR betreute HIV- und HTLV-Diagnostik am IMV ging gegenüber dem Vorjahr um 4.2% auf 14'000 Untersuchungen zurück. Der Leiter des NZR war auch im Jahr 2016 als Experte der CSCQ für die Ringtests des HIV-Screening tätig. Das NZR stellte im Berichtsjahr mehrere forensische Gutachten für Behörden aus.

Forschung.

Im Jahr 2016 wurden 9 Originalarbeiten mit einer Beteiligung von Mitarbeitern aus dem Bereich des NZR publiziert.

Zürich , im April 2017

PD Dr. Jürg Böni



Jahresbericht 2016

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Vertrag Nr. 15.002847 / 304.0001-1000

Zusammenfassung:

Organisatorisches.

Die Organisation des Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NZR) blieb im Jahr 2016 unverändert. Die Leitung obliegt PD Dr. Jürg Böni und seinem Stellvertreter Dr. Michael Huber. Ebenso bleibt die Einbettung in das Institut für Medizinische Virologie (IMV) unter der Leitung von Frau Prof. Alexandra Trkola und in die Abteilung *Virologische Diagnostik & Entwicklung* weiter bestehen. Die Durchführung der Tests des Bereichs NZR obliegt einem technischen Personalpool, den das NZR mit den anderen Bereichen der Abteilung teilt. Personal- und Finanzadministration erfolgen gemeinsam. Aus dem Dienstleistungs-Vertrag besoldet wurde im Berichtsjahr eine Laborantin des technischen Personalpools. Auf Grund einer doppelten Mutterschaft bei der Diagnostikleitung und des gleichzeitigen Personalausfalls infolge Kosteneinsparungen durch die Universität musste der Leiter des NZR im Berichtsjahr ausserordentlich für das Tagesgeschäft der diagnostischen Routine einspringen. Die Situation hat sich auf End Jahr wieder normalisiert.

Aufsicht über die HIV-Bestätigungsdiagnostik.

Durch das In Kraft treten des revidierten Epidemiengesetzes per 1. Januar 2016 mussten die HIV-Meldungen an das BAG brieflich oder per Fax übermittelt werden. Die elektronischen HIV-Meldungen aus dem Excel-Tool wurden nur noch an das NZR übermittelt. Die Kontrolle der eingegangenen elektronischen HIV-Meldungen erfolgte lückenlos. Im 2016 führten die Meldelabors total 1'544 HIV-Bestätigungen durch, 12.3% weniger als im 2015. Daraus resultierten 629 elektronische Meldungen an das NZR, 12 (1.9%) mehr als im Vorjahr. Von den vier Resistenztestlabors wurden insgesamt 795 Sequenzen in das "BSV-Register" eingetragen. Davon waren 637 als Sequenzen neuer HIV-Diagnosen bezeichnet.

Dienstleistungen.

Die durch das NZR betreute HIV- und HTLV-Diagnostik am IMV ging gegenüber dem Vorjahr um 4.2% auf 14'000 Untersuchungen zurück. Der Leiter des NZR war auch im Jahr 2016 als Experte der CSCQ für die Ringtests des HIV-Screening tätig. Das NZR stellte im Berichtsjahr mehrere forensische Gutachten für Behörden aus.

Forschung.

Im Jahr 2016 wurden 9 Originalarbeiten mit einer Beteiligung von Mitarbeitern aus dem Bereich des NZR publiziert.

Zürich , im April 2017

PD Dr. Jürg Böni



A. Organisatorisches

Gegenüber dem Vorjahr haben sich sowohl in der Struktur als auch beim Personal des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren (NZR) keine Änderung ergeben. Das NZR betreibt seine Analytik vollständig innerhalb der Abteilung *Virologische Diagnostik & Entwicklung* des Instituts für Medizinische Virologie, im Rahmen des akkreditierten Diagnostiklabors und unter der fachlichen Leitung von PD Dr. Jürg Böni. Auch in diesem Berichtsjahr wurde aus dem Dienstleistungs-Vertrag eine Laborantin besoldet die dem technischen Personalpool des Diagnostiklabors zugewiesen wurde.

Im Berichtsjahr standen die folgende Milestones und Zwischenziele an:

Milestones 2016

Meilensteine/Zwischenziele	Erreichungstermine	Status
Prüfung der HIV-Statusabklärung auf Vollständigkeit/Qualität und FB an die Meldelaboratorien	laufend	Fortlaufend erledigt
Fachliche sowie administrative Führung der Meldelaboratorien	laufend	Fortlaufend erledigt
Fachliche Prüfung und Aktualisierung des HIV-Testkonzepts (Anhang IV; auf D oder F) gemäss Auftrag der EKSG bzw. des BAG	nach Bedarf	Keine Aktualisierung im Jahr 2016
Übermittlung Daten und Jahresbericht des NZR gemäss Vorgaben	31.03.2016	erledigt
Vertragliche Abgeltung der Leistungen der Meldelaboratorien	30.09.2016	erledigt

Letztlich konnten alle Milestones innerhalb des Jahres 2016 erfolgreich abgeschlossen werden. Aus mehreren Gründen verzögerte sich aber die Erledigung des Jahresberichtes deutlich, so dass ein erster kurzer Jahresbericht nachträglich mit einem Addendum, welches insbesondere die Qualitätsbeurteilung der Aktivitäten der HIV-Meldelaboratorien enthielt, ergänzt werden musste. Ausgelöst wurde diese Verzögerung durch einen unvorhergesehenen, mehrfachen Personalausfall in der Diagnostikleitung am Institut für Medizinische Virologie (Mutterschaften). Da die Budgetkürzungen der Universität Zürich zur Folge hatten, dass auch nicht auf die ausgebildeten Stellvertretungen zurückgegriffen werden konnte, musste der Leiter der NZR mehrheitlich das gesamte Tagesgeschäft Diagnostik übernehmen. Mit der Rückkehr der Ko-Leiterinnen des Diagnostiklabors hat sich die Situation wieder entspannt.



B. HIV-Meldewesen im Jahr 2016

B.1. Organisation

Mit der Einsetzung des revidierten Epidemiengesetzes per 1. Januar 2016 wurden organisatorische Anpassungen für die Meldung der neu diagnostizierten HIV-Infektionen durch die HIV-Meldelaboratorien nötig. Das bis Ende 2015 verwendete System mit simultan verschickten elektronischen Labormeldungen an das NZR und das BAG konnte wegen derer Inkonformität nicht mehr weiter geführt werden.

An Stelle der früher elektronisch übermittelten Daten, wurden in einer ersten Phase von der Mehrheit der HIV-Meldelaboratorien der aus dem Excel-Melde-Tool erstellte Papier-Ausdruck, der alle meldungsrelevanten Informationen zur HIV-Diagnostik enthält, an das BAG verschickt. Die Übernahme der meldungsrelevanten Informationen von diesem Dokument hat sich jedoch auf Seiten des BAG als ineffizient und fehleranfällig erwiesen. Nach Aussage der Mehrheit der HIV-Meldelaboratorien wurden in der Folge die Angaben von Hand auf das neue Formular „Meldung zum laboranalytischen Befund“ übertragen und dem BAG zugestellt.

B.2. Anpassungen des Excel-Tools für die elektronischen Meldungen

Wegen der oben erwähnten organisatorischen Änderungen bei den HIV-Meldungen musste das Excel-Meldetool im Berichtsjahr in drei Punkten geringfügig angepasst werden.

- In Übereinstimmung mit den neuen Formularen für die HIV-Labormeldung wurde das Feld „Geschlecht“ um die Möglichkeit zur Angabe von Transgender erweitert, so dass nun auch m=>f und f=>m angegeben werden kann.
- Die Adressliste der Kantonsärzte wurde auf den aktuellen Stand (2016) gebracht
- Das BAG wurde als Empfänger der elektronischen Meldung gelöscht, so dass der Versand der elektronischen Meldung nur noch an das NZR erfolgte.

Das in drei Landessprachen überarbeitete Tool wurde den Laboratorien anfangs Mai 2016 zugestellt, so dass ab diesem Zeitpunkt alle Meldefälle mit Hilfe der neuen „Version 5.3corr“ bearbeitet und übermittelt werden konnten.

B.3. Test- und Meldeaktivität der HIV-Meldelaboratorien

Im Verlauf des Berichtjahres führten die HIV-Meldelaboratorien insgesamt 257'993 HIV-Screening-Tests durch (Tabelle 1). Dies bedeutet eine Zunahme von 10'723 Analysen (+4.3%) gegenüber dem Vorjahr. Bemerkenswert ist dabei der Umstand, dass im Jahr 2016 deutliche Verschiebungen bei der Test-Aktivität stattgefunden haben. Während das SRK BDS, das NZR und das HIV-Bestätigungslabor in Zürich/Immunologie zusammen einen Rückgang von 10'912 HIV-Screening-Tests zu verzeichnen hatten, legten die restlichen Bestätigungslaboratorien um 21'635 Screening-Tests zu. Insbesondere die Privatlaboratorien Synlab und Viollier verzeichneten 16'714 Analysen mehr als im 2015 (+27.5%!).



Bei den HIV-Bestätigungen zeigte sich ein etwas anderes Bild. Total wurden 1'544 HIV-Bestätigungen durchgeführt, d.h. 217 weniger als im Jahr 2015 (-12.3%). Aus diesen Bestätigungsuntersuchungen resultierten insgesamt 634 elektronische Meldungen an das NZR, 17 (2.8%) mehr als im Vorjahr.

Von den vier Resistenztestlabors wurden im Berichtsjahr insgesamt 795 Sequenzen in das "BSV-Register" neu eingetragen. Davon waren 637 (Vorjahr 564, +12.9%) als Sequenzen einer Erstuntersuchung gekennzeichnet.

Die Kontrolle der elektronischen HIV-Meldungen aus den HIV-Meldelabors erfolgte auch im 2016 lückenlos und ergab, abgesehen von den irregulär an das BAG übermittelten elektronischen Meldungen, keine neuen Probleme. Die Auswertung und Kommentierung der elektronischen Meldungen unter dem Gesichtspunkt des HIV-Testkonzeptes und der HIV-Resistenzuntersuchungen finden sich im Abschnitt C „Qualitätsüberwachung der HIV-Meldungen 2016“.

B.4. Vergütung der Leistungen an die HIV-Meldelaboratorien

Im Jahr 2016 wurde zum ersten Mal eine Vergütung der Leistungen unter den neuen Vertrags-Bedingungen an die HIV-Meldelaboratorien fällig. Als Folge der Anpassung des Vergütungszeitraums an den laufenden Vertrag des BAG mit dem NZR, erfolgte die Vergütung nicht mehr auf der Basis eines Kalenderjahres. Konkret deckte die Vergütung den Aufwand für die 17 Monate vom 1.1.2015 bis zum 31.5.2016 ab. Als zusätzliche Änderungen kamen zum ersten die Fallpauschale von CHF 90 pro HIV-Meldung, resp. CHF 10 pro vollständiger Eintrag in die SmartGene Resistenz-Datenbank zur Anwendung. Für den gesamten Zeitraum wurden 877 HIV-Meldungen (617 von 2015, 260 von 2016) sowie 1033 Einträge in die SmartGene Datenbank (98 von 2014, 662 von 2015, 273 von 2016) über den Betrag von CHF 89'260 vergütet.



Tabelle 1a Analysenstatistik der HIV-Meldelabouratorien für das Jahr 2016

HIV Statistics 2016 of the HIV Notification Labs: HIV-1/2 Aufträge / demandes d'analyses VIH

	NZR/IMV	BS	BE UNI	BE BDS	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLLL	SOU	TOTAL	% *	N Change	% Change **	
HIV-1/2 Screening tests	1'226	592	8'872	125'422	13'920	9'520	5'629	4'665	9'563	22'083	55'394	1'107	257'993	99.4	10'723	4.3	
HIV-1/2 Confirmations	134	125	51	504	193	107	17	33	197	66	37	80	1'544	0.6	-217	-12.3	
done for external labs																	
resulting from own screening	k.A.	48	33	322	0	42	5	9	k.A.	22	2	68	551		-200	-26.6	
Total	k.A.	77	18	182	193	65	12	24	k.A.	44	0	12	627		-115	-15.5	
		1'360	717	8'923	125'926	14'113	9'627	5'646	4'698	9'760	22'149	55'431	1'187	259'537	100.0	10'506	4.2

* Percent of the annual total;

** Percent change compared to previous year

Changes, details

Difference to preceding year, Screening (n)	-811	52	1'326	-8'994	1'758	731	203	839	-1'107	13'893	2'821	12	10'723			
(%)	-40	10	18	-7	14	8	4	22	-10	170	5	1	4.3			
Difference to preceding year, Confirmation (n)	33	31	-33	-94	-23	1	-21	-3	35	-19	-111	-13	-217			
(%)	33	33	-39	-16	-11	1	-55	-8	22	-22	-75	-14	-12.3			

COMMENT TO HIV-1/2 Screeningtests:

- Excluded should be tests done for confirmation purposes or tests on samples already known to be positive for other reasons
- this line should correspond to the Line "HIV-1/2 Screeningtests, total" in "Detaillierte RESULTATESTATISTIK" below
- multiple tests per sample and multiple samples per person should count only once. If this is not possible, please specify accordingly.

COMMENT TO HIV-1/2 Confirmations:

- includes all tests done, regardless of result

For Comparison: Notification Lab Statistics 2015: HIV-1/2 Aufträge / demandes d'analyses VIH

	NZR/IMV	BS	BE UNI	BE BDS	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLLL	SOU	TOTAL	% *	
HIV-1/2 Screening tests	2'037	540	7'546	134'416	12'162	8'789	5'426	3'826	10'670	8'190	52'573	1095	247'270	99.3	
HIV-1/2 Confirmations	101	94	84	598	216	106	38	36	162	85	148	93	1761	0.7	
done for external labs	k.A.	32	46	323	147	42	6	6	k.A.	72	5	72		751	
resulting from own screening	k.A.	62	38	275	69	64	32	30	k.A.	13	143	16		742	
Total		2'138	634	7'630	135'014	12'378	8'895	5'464	3'862	10'832	8'275	52'721	1'188	249'031	100.0



Tabelle 1B: Resultatstatistik der HIV-Analysen der HIV-Meldelaboratorien im Jahr 2016

Detailed Results Statistics 2016 (enter your data into these fields)

Resultat	NZR/IMV	BS	BE UNI	BE BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
HIV-1/2 Screening tests, total														
NEG	1'191	583	8'813	125'240	13'710	9'469	5'613	4'631	9'454	22'017	55'295	1'095	257'111	99.7
IND	0	0		0	70	0	0	0	0	0	36	0	106	0.0
POS	35	9	59	182	140	51	16	34	109	66	63	12	776	0.3
TOTAL	1'226	592	8'872	125'422	13'920	9'520	5'629	4'665	9'563	22'083	55'394	1'107	257'993	100.0

Comment: TOTAL line will correspond to "HIV-1/2 Screenigtests" in "AUFTRAGSSTATISTIK" above

HIV-1/2 Confirmations, total	NEG	50	85	0	316	83	53	7	12	111	25	1	66	809	52.4
	IND	0	0	0	27	3	4	0	1	3	0	0	2	40	2.6
	POS	84	40	51	161	107	50	10	20	83	41	36	12	695	45.0
	TOTAL	134	125	51	504	193	107	17	33	197	66	37	80	1'544	100.0

Comment: TOTAL line will correspond to "HIV-1/2 Bestätigungen" in "AUFTRAGSSTATISTIK" above

done for external labs	NEG	23	0	153	0	26	1	2		3	0	61	269	48.8
	IND	0	0	8	0	2	0	0		0	0	2	12	2.2
	POS	25	33	161	0	14	4	7		19	2	5	270	49.0
	TOTAL	k.A.	48	33	322	0	42	5	9 k.A.	22	2	68	551	100.0

Comment: TOTAL line will correspond to "davon für externe Laboratorien" in "AUFTRAGSSTATISTIK" above

resulting from own screening	NEG	62	0	163	83	27	6	10		22		5	378	60.3
	IND	0	0	19	3	2	0	1		0		0	25	4.0
	POS	15	18	0	107	36	6	13		22		7	224	35.7
	TOTAL	k.A.	77	18	182	193	65	12	24 k.A.	44	0	12	627	100.0

Comment: TOTAL line will correspond to "resulting from own screening" in "AUFTRAGSSTATISTIK" above



Tabelle 1C: Kommentare der HIV-Meldelabouratorien zu den übermittelten Fallzahlen

Comments

n.a., differentiated results not available; n.d., not done

<u>NZR/IMV</u>	Lower number of screening tests due to lower activity of the anonymous HIV testing
<u>CL BASEL</u>	<i>none</i>
<u>CL Blutspendedienst SRK Bern AG</u>	<i>none</i>
<u>CL LAUSANNE 2012</u>	<i>none</i>
<u>CL St. Gallen</u>	<i>none</i>
<u>CL TICINO</u>	From 34 screening test positive: 9 were known HIV positive therefore confirmation not performed, 1 sample were send twice.
<u>CL Synlab</u>	<i>none</i>
<u>CL Völlier</u>	Screening indeterminate: 36 primary test reactive, secondary test negativ, repetition negative; Screening positive: 16 patients already known, 13 patients confirmed in another lab, 33 confirmed, 1 not confirmed..
<u>CL Zürich</u>	<i>none</i>
<u>CL La Source</u>	<i>none</i>
<u>CL BE UNI</u>	Difference of confirmation tests and BAG notifications is due to other labs involved. Less tests from external Labs due to fusion of those hospitals into the SpitalNetz-Bern group
<u>CL LCV Geneva (2006)</u>	Multiple samples for the same patient are counted



C. Qualitätsüberwachung der HIV-Meldungen 2016

C.1. Übersicht über die HIV-Meldungen und Bereinigung des Datensatzes

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die elektronischen HIV-Meldungen die im Jahr 2016 am NZR eingegangen sind. Bei 35 neuen Diagnosen wurden insgesamt 70 Doppelmeldungen (11.1%) identifiziert. Für die weitere statistische Auswertung wurden diese auf je eine Meldung reduziert. Die Auswahl dieser Meldungen erfolgte auf Grund der Vollständigkeit der Meldungen und einer Gewichtung mit den nachfolgenden Kriterien: Alle Kriterien erfüllt > Verwechslung ausgeschlossen > Verschiedene Tests positiv. Bei gleicher Qualität wurde jeweils die Meldung mit dem frühesten Blutentnahmepunkt berücksichtigt.

Tabelle 2 Elektronisch am NZR eingegangene HIV-Meldungen

HIV-Meldelabor	Meldungen	Mehrfach-Meldung	2016 bereinigt	2015 bereinigt	% vs 2015
BASEL, MIKROBIOL	40	2	38	32	18.8%
BERN, INFektionskrankheiten	49	2	47	68	-30.9%
BSD SRK	143	5	138	141	-2.1%
CHUV	53	1	52	44	18.2%
GENEVE*	103	6	97	99	-2.0%
GÜNTERT	34	0	34	11	209.1%
LA SOURCE	11	2	9	20	-55.0%
NZR	64	5	59	52	13.5%
ST. GALLEN	9	0	9	14	-35.7%
TICINO	20	0	20	14	42.9%
VIOLIER	41	0	41	33	24.2%
ZÜRICH	62	14	48	58	-17.2%
Summe	629	35	592	586	1.0%

* zwei Meldungen bezogen sich auf Infektionen die schon in früheren Jahren gemeldet wurden

Wie bereits im letzten Jahresbericht erwähnt, ist ein direkter Vergleich mit früheren Zahlen nur unter Vorbehalt möglich, weil der verfügbare Datensätze nicht auf die gleiche Weise bereinigt wurden. Die Anzahl der bereinigten Meldungen dürfte bedingt durch mindestens drei Faktoren auch im 2016 überschätzt sein. So wurden wiederum Personen mit einem Wohnsitz im Ausland nicht entfernt, und nicht alle Meldungen von anonymen Teststellen für die eine BerDa-Meldung existiert konnten einer späteren Labormeldung zugeordnet werden, und schliesslich wurden die neuen Meldungen nur unvollständig darauf hin kontrolliert, ob Patienten bereits in früheren Jahren diagnostiziert und gemeldet wurden. Konkret wurden lediglich zwei Fälle die bereits im Jahr 2015 gemeldet wurden aus dem Datensatz entfernt.

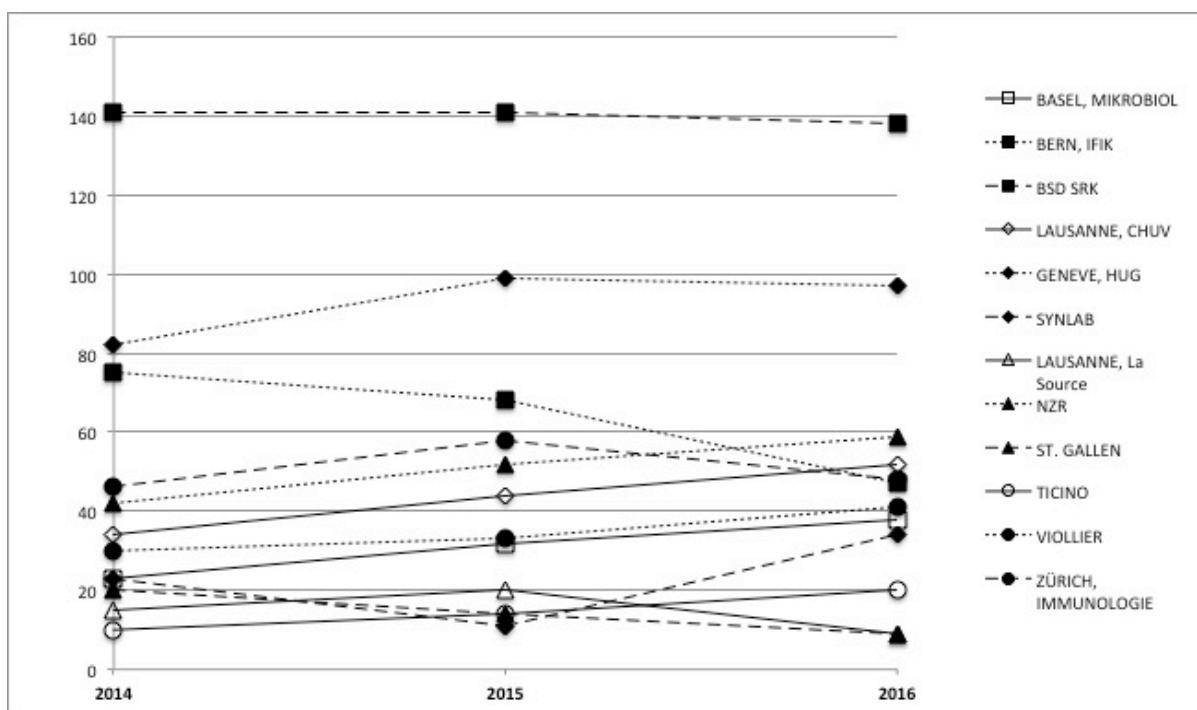
Für die weiteren Qualitäts-Untersuchungen wurde der Datensatz der 592 Meldungen eingeschlossen.

Im Vergleich zum Vorjahr haben die gemeldeten und bereinigten Labordiagnosen um 6 oder 1.0% zugenommen. Im Quervergleich über die letzten drei Jahre zeigen sich für die einzelnen HIV-Meldelabotorien jedoch unterschiedliche Trends (Abb. 1). Während die Laboratorien Basel, Lausanne CHUV, Ticino, Violier und das NZR eine Zunahme der HIV-Neudiagnosen verzeichneten,

blieb die Anzahl beim BSD/SRK und in Genève praktisch konstant. Hingegen nahm die Zahl der HIV-Meldungen bei den Laboratorien in Bern/Infektionskrankheiten, St. Gallen und Lausanne La Source und Zürich ab.

Völlig ausserhalb dieses Trends befindet sich das Labor Güntert/Synlab. Dieses hatte im Jahr 2015 einen deutlichen Abfall auf 11 HIV-Meldungen zu verzeichnen, während es im Jahr 2016 mit 34 Meldungen dann deutlich über dem Wert der beiden Vorjahre lag. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Schwankungen nicht die HIV-Neudiagnosen wiedergeben, sondern mit einer mangelnden Meldeaktivität zusammen hängen, weil der Anstieg zeitgleich mit dem Wechsel zur neuen Verantwortlichen dieser HIV-Meldelaboratoriums erfolgte.

Abb. 1 Entwicklung der HIV-Labormeldung in den letzten drei Jahren



C.2. Angaben zum Testsetting und zum Patienten

Tabelle 3 gibt einen Überblick über das Testsetting in dem die HIV-Diagnostik initiiert wurde. Insgesamt 9HIV-Meldungen gingen im 2016 von anonymen Test-Stellen aus. Gegenüber den 15 Fällen des Vorjahres bedeutet dies einen Rückgang um 40%. Innerhalb von zwei Jahren hat sich damit die Zahl der bei den anonymen HIV-Teststellen neu identifizierten HIV-Infektionen um fast 53% reduziert.

Bei den HIV-Meldungen die über die VCT-Stellen initiiert wurden, ging die Fallzahl von 49 im Vorjahr auf 42 zurück (-14.2%). Beim Setting „OTHER“ gab es einen Zuwachs der Meldefälle, der allerdings



mit 3.4% deutlich geringer als Vorjahr ausfiel (+10%). Bemerkenswert ist auch der Umstand, dass im Rahmen des Blutspendewesens im Jahr 2016 wieder vier HIV-Infektionen festgestellt wurden.

Tabelle 3 Testsetting für die neu identifizierten HIV-Infektionen

Test Setting	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
Anonymous Screening	9	1.5	15	2.6
Blood Donor Screening	4	0.7	2	0.3
OTHER	537	90.7	519	88.6
VCT Checkpoint	42	7.1	49	8.4
ohne Angaben	0	0.0	1	0.2
Summe	592	100.0	586	100.0

Die Angaben zum Patienten blieben im 2016 auf erfreulich hohem Niveau (Tabelle 4). Mit 2.5% (14 Meldungen) fehlte der Vornamenscode am Häufigsten. Diese unvollständigen HIV-Meldungen waren meist bei mehreren Angaben zur Person mangelhaft. 10/14 Meldungen ohne Vornamenscode stammten aus dem Setting der anonymen HIV- oder VCT-Teststellen, zwei aus dem Blutspendewesen, und nur zwei aus dem Setting OTHER.

Tabelle 4 Angaben zum Patienten

Angaben zur Person	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)2	2015 (%)
Geburtsdatum	585	98.7	578	98.6
Geschlecht	582	98.1	573	97.8
Vornamenscode	578	97.5	577	98.5
Probenentnahmedatum	588	99.2	586	100.0
Wohnkanton	587	99.0	575	98.1
Arztadresse	588	99.2	580	99.0
Total	592	100.0	586	100.0

C.3. Einhaltung der BAG-Kriterien für Bestätigung der HIV-Diagnose

C.3.1 Vollständigkeit der Meldung (Alle Kriterien erfüllt)

Von den 592 eingeschlossenen elektronischen Meldungen, erfüllten 358 (60.5%) alle Kriterien des nationalen Testkonzeptes (Tabelle 5). Da bei Spezialfällen wie HIV-2 oder Doppelinfektionen nicht alle Kriterien angewendet werden können, werden sie als eigene Kategorie ausgewiesen. Der Wert von über 60% vollständiger Bestätigungsdiagnosen war somit vergleichbar mit demjenigen des Vorjahres. Nach wie vor könnten aber fast 40% aller Meldungen verbessert werden.

Tabelle 5 Vollständigkeit der Meldungen

Alle Kriterien erfüllt	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
NEIN	233	39.4	228	38.9
Spezialfälle (HIV-2/Doppelinfektionen)	1	0.2	3	0.5
JA	358	60.5	354	60.4
keine Angaben	0	0.0	1	0.2
Total	592	100.0	586	100.0



C.3.2 Eindeutige Reaktivität in zwei unterschiedlichen HIV-Testformaten

Das Kriterium, dass eine eindeutige Reaktivität in zwei unterschiedlichen Testformaten fordert, wurde in 587 von 592 HIV-Meldefällen (99.2%) erfüllt (Tabelle 6). Dieser hohe Wert bewegt sich im Rahmen früherer Jahre.

Bei fünf Meldungen blieb dieses Kriterium aus unterschiedlichen Gründen unerfüllt:

- In zwei Fällen des HIV-Meldelaboratoriums in Zürich/Immunologie (128753-C9-42510 / IM 16054884, 128843-K8-42509 / IM 16055066) blieb die Anfrage nach einer zweiten Blutprobe unbeantwortete, so dass nur die Informationen des INNOLIA verfügbar sind. Es keinen Hinweis darauf, dass diese zwei Fälle durch eine anderes HIV-Meldelabor abgeklärt und gemeldet wurden.
- In einem weiteren Fall des HIV-Meldelaboratoriums in Zürich/Immunologie (131797-L7-42706 / IM 16120619) sind die Kriterien der vollständigen HIV-Diagnose gemäss Testkonzept in der Summe eigentlich erfüllt. Weil eine frühe Serokonversion vorliegt in der INNOLIA erst eine eindeutige Bande gegen gp41 zeigt (und deshalb nicht „positiv“ ist), und die positive HIV-1-Viruslast an der späteren Probe extern am NZR durchgeführt wurde, interpretiert das Excel-Tool die Bedingung als nicht erfüllt.
- In einem Fall des HIV-Meldelaboratoriums in Lausanne CHUV (131793-F9-ZZ / 16 1111 2646, nur positive Viruslastbestimmung) wird kommentiert, dass eine Erstprobe vermutlich am Checkpoint in Genf untersucht wurde. Möglicherweise handelt es sich um den Patienten mit dem Berda-Code BerDa_20161024. Ein dazu passende Meldung vom HIV-Meldelabor in genf liegt vor, die darin enthaltenen Angaben erlauben aber weder einen sicheren Ausschluss noch eine eindeutige Identifikation.
- In einem Fall aus dem NZR in Zürich (9-XY-42398 BerDa_KINN 80170 / VD 1601 4670) blieb das Kriterium unerfüllt, weil die Meldung nur die Resultate des anonymen HIV-Screenings beinhaltete (HIV-Combo Test der 4. Generation und HIV-1 p24 Antigennachweis ohne Neutralisation).

Tabelle 6 Reaktivität in unterschiedlichen Tests

Kriterium erfüllt	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
NO	5	0.8	3	0.5
YES	587	99.2	583	99.5
keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	592	100.0	586	100.0

B.3.3 Ausschluss einer Probenverwechslung (übereinstimmende Resultate in zwei unabhängigen Blutentnahmen)

In 308 Fällen (52.0%) war das Kriterium durch Analysen die ausschliesslich in den HIV-Meldelaboratorien durchgeführt wurden erfüllt (Tabelle 7, Kategorie „JA“). Der Wert bewegt sich im Rahmen der Vorjahre (2015: 51.0, 2014: 45.0%, 2013: 50.4%, 2012: 56.1%). Unter Berücksichtigung von Analysenresultaten externer Laboratorien erfüllten weitere 176 HIV-Meldungen (29.7%) dieses



Kriterium (Tabelle 6, Kategorie „Ja – aber...“). Insgesamt wurde im Jahr 2016 in 81.7% der Meldefälle eine Probenverwechslung mit Sicherheit ausgeschlossen. Gegenüber den letzten drei Jahren liegt dieser Wert geringfügig höher (2015: 80.0%, 2014: 77.7%, 2013: 78.4%, 2012: 78.1%).

Tabelle 7 Ausschluss einer Probenverwechslung durch Tests an einer zweiten Blutentnahme

Kriterium erfüllt	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
NEIN	108	18.2	117	20.0
JA	308	52.0	299	51.0
Ja – aber mit Angaben aus externem Labor	176	29.7	170	29.0
Keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	592	100.0	586	100.0

Bei 108 Meldungen (18.2%) wurde das Kriterium formal nicht erfüllt. Davon stammten vier (4) Fälle von einer anonymen HIV-Teststelle, zwei (2) von einer VCT-Teststelle und 102 aus anderen Test-Settings. Der grösste Anzahl der Meldungen, bei denen eine Probenverwechslung nicht ausgeschlossen ist ($65/592 = 11\%$ aller Meldungen, $65/108 = 60.2\%$ aller Meldungen mit nicht erfülltem Kriterium), stammt wie in früheren Jahren vom HIV-Meldelabor des BSD SRK. Insgesamt sind

C.3.4 Bestimmung des HIV-Typen

C.3.4.1 Identifikation des HIV-Typen

Informationen die zur Bestimmung des Virus-Typen verwendet werden konnten waren in 100% der HIV-Meldungen verfügbar. In 584/592 (98.6%) wurde HIV-1 als Ursache der Infektion bestimmt (Tabelle 8). Eine Doppelinfektion mit HIV-1 und HIV-2 wurde im Jahr 2016 nicht identifiziert. Vom HIV-Meldelabor in Genf wurde in einem Fall eine Infektion mit HIV-2 diagnostiziert (Meldung 160914.0176).

In insgesamt sieben Fällen wurde der HIV-Typ als unklar interpretiert (Meldung 61634343 vom Labor Basel, Meldungen 2016_4340 und 2016_862 vom Labor BSD SRK, Meldungen 160118.0042 und 161223.0193 vom Labor Genf, Meldung VD 1601 4670 vom NZR, sowie Meldung IM 16120619 vom Labor Zürich/Immunologie).

In drei dieser Fälle (61634343, 160118.0042 und 161223.0193) lag eine vollständige Serokonversion gegen HIV-1 vor mit einer zusätzlichen Reaktivität im INNOLIA gegen HIV-2 gp35 mit einer Intensität von 2+. In keinem der Fälle wurde eine weitere Abklärung mittels Mega-PCR am NZR beantragt.

Da bei der Konstellation einer vollständigen HIV-1 Serokonversion in Verbindung mit einer zusätzlichen Reaktivität gegen gp35 von HIV-2 bei allen bisherigen Nachbestimmungen am NZR immer nur HIV-1 identifiziert werden konnte, nie aber eine Doppelinfektion HIV-1 und HIV-2, stellt sich die Frage, ob die Anforderung .

Bei den restlichen vier Meldungen konnte der HIV-Typ durch den Algorithmus im Excel-Tool nicht eindeutig bestimmt werden, weil der INNOLIA noch zu wenige reaktive Banden auswies. An Hand der



vorliegenden Reaktivität und der Neutralisierbarkeit im HIV-1 p24 Antigen-Test, handelt es sich in drei dieser Fälle ebenfalls um Infektionen mit HIV Typ 1. Lediglich in einem Fall (Meldung IM 16120619 vom Labor Zürich/Immunologie) kann wegen fehlender zusätzlicher Untersuchungen keine Zuordnung vorgenommen werden.

Bei sechs der sieben Fälle mit einem als unklar interpretierten HIV-Typen handelt es sich demnach ebenfalls um Infektionen mit HIV-1, womit der Anteil an HIV-1-Infektionen unter allen Meldungen bei 590/592 liegt (99.7%).

Tabelle 8 HIV-Typen bei den Neudiagnosen im Jahr 2016

HIV-Typ	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
HIV-1	584	98.6	578	98.6
HIV-2	1	0.2	3	0.5
HIV-1 & HIV-2 Doppelinfektion	0	0.0	0	0.0
unklar	7	1.2	5	0.9
keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	592	100.0	586	100.0

Vom Labor in Genf und vom NZR wurden das Virus durch Sequenzierung bei 61 Neudiagnosen eindeutig als der Gruppe M zugehörig bestimmt und in der HIV-Meldung ausgewiesen. Bei allen restlichen 529 Meldungen ergab die Interpretation durch das Excel-Tool jeweils „wahrscheinlich HIV-1 M“ (Tabelle 9).

Tabelle 9 Identifikation der wahrscheinlichen HIV-1 Gruppe

HIV-1 Gruppe	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
HIV-1 M (Sequenzierung)	61	10.3	70	11.9
Gruppe O (Sequenzierung)	0	0.0	1	0.2
Wahrscheinlich HIV-1 M	529	89.4	512	87.4
Nicht anwendbar (HIV-2)	1	0.2	3	0.5
keine Angaben	1	0.2	0	0.0
Total	592	100.0	586	100.0

C.3.5. Bestimmung der HI-Viruslast

Viruslastbestimmungen liegen für 445 (75.2%) Meldungen vor und fehlten somit in 147 (24.8%) Fällen (Tabelle 10). Im Vergleich zu den Vorjahren war das Kriterium wieder geringfügig häufiger erfüllt (2015: 74.7%, 2014: 68.7%, 2013: 68.4%, 2012: 71.9%). Die Unterschiede nach Testsetting sind aber weiterhin beträchtlich. Während bei den VCT Checkpoints in keinem einzigen von 42 Fällen (0%) eine Viruslast gemeldet wurde, lag der Wert für das anonyme Screening bei 33.3% (3/9), und für Testsetting OTHER bei 82.1%.

Bei insgesamt 56 Viruslastmessungen (9.5% aller Meldungen, 10.4% der Meldungen mit einer Viruslastbestimmung) lag der bestimmte Wert unter 1'000 RNA-Kopien/ml. Gegenüber 2015 (8.2%) bedeutet dies eine weitere, geringfügige Zunahme. In sechs HIV-Meldungen verweisen die Kommentare darauf, dass es sich um Immigranten mit bekannten HIV-Infektionen handelt, die unter



einer antiviralen Therapie stehen. Eine getrennte Beurteilung der Viruslastwerte für behandelte und nicht-behandelten Patienten ist deshalb nicht möglich.

Eine Plausibilisierung der niedrigen Viruslast durch eine Nachtestung mit dem PERT Assay am NZR wurde bei insgesamt 9 Proben vorgenommen. Diese erfolgte im Durchschnitt 34 Tage nach der Probe die für die Bestätigungsdiagnostik entnommen (Bereich 8 bis 90 Tage). In allen Fällen wurde die ursprünglich gemessene niedrige Viruslast bestätigt.

Tabelle 10 Viruslastbestimmung und Plausibilität bei niedriger Viruslast

Test Setting	Keine VL	nnwb*	<100	101-1'000	1'001-10'000	>10'000	Total
Anonymous Screening	6				1	2	9
Blood Donor Screening	0				2	2	4
OTHER	99	13	16	27	51	331	537
VCT Checkpoint	42						42
keine Angaben	0						0
Total	147	13	16	27	54	335	592
Total%	24.8%	2.2%	2.7%	4.6%	9.1%	56.6%	100.0%

* nicht nachweisbar

C.3.6. Abschätzung der HIV-Inzidenz

Für die Bestimmung der Inzidenz neuer Infektionen liegt bei 583 Meldungen eine Bewertung zur „RECENTY“ vor, bei 9 Meldungen war dieses Feld leer. In acht dieser neun Fälle wurde der INNOLIA jedoch durchgeführt:

- In einem Fall handelte es sich um Infektion mit HIV-2 (229911-C5-42627 / 160914.0176 vom Labor Genf).
- In drei Fällen (130756-A5-42693 / 61634343 vom Labor Basel, 130518-I6-42387 / 160118.0042 und 229911-C5-42627 / 160914.0176 vom Labor Genf), wurde die Recency nicht beurteilt, weil der HIV-Typ als unklar gewertet wurde. Wie unter 3.4.1. Identifikation des HIV-Typen vermerkt, handelt es sich in all diesen Fällen auf Grund der Bandenmuster im INNOLIA um alte Infektionen.
- In zwei Fällen (128753-C9-42510 / IM 16054884 und 128843-K8-42509 / IM 16055066 vom Labor Zürich/Immunologie) waren die Kriterien der Bestätigung nicht erfüllt. Es fehlen sowohl ein gültiger Viruslastwert als auch eine Zweitprobe. Die ausgebildeten Bandenmuster im INNOLIA würden aber eindeutig als alte Infektionen interpretiert (*älter als 3 bis 6 Monate*).
- In einem Fall (131797-L7-42706 / IM 16120619 vom Labor Zürich/Immunologie) handelt es sich um eine bestätigte HIV-Infektion in der (sehr) frühen Serokonversionsphase, so dass diese für die Auswertung in Tabelle 10 als *recent* beurteilt wurde.
- Keine Berücksichtigung in der Statistik von Tabelle 10 fand die Meldung 9-XY-42398 BerDa_KINN 80170 / VD 1601 4670 aus dem NZR. Für diese Meldung aus der anonymen HIV-Teststelle liegt mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Bestätigung durch das HIV-Meldelabor Zürich/Immunologie vor, die aber nicht eindeutig zugeordnet werden kann.



Bei einer Meldung (131793-F9-ZZ / 16 1111 2646 vom Labor Lausanne CHUV) wurde kein INNOLIA durchgeführt. Als Viruslast wird 15'000 K/ml reportiert, es sind jedoch keine weiteren Angaben in der Meldung enthalten, die eine Aussage über den Infektionszeitpunkt erlauben. Diese Meldung erscheint nicht in der Statistik der Tabelle 11.

Tabelle 11 Inzidenz der HIV-Infektion

Bewertung des Infektionsdauer	2016 (n)	2016 (%)	2015 (%)	2014 (%)
Less than 12 months, with a probability of about 98%	84	14.3	14.1	11.3
Less than 12 months, with a probability of about 94%	23	3.9	6.3	5.4
RECENT (significant reactivity increase in 2. Inno-Lia)	0	0.0	0.2	0.0
Probably longer than 3 to 6 months	482	81.8	79.4	83.3
Total	589	100.0	100.0	100.0

Von den insgesamt 589 beurteilbaren Infektionen mit HIV-1 wurden im Jahr 2016 107 (18.2%) als recent, und 482 (81.8%) als old beurteilt. Gegenüber 2015 ist bei den frischen Infektionen sowohl bei den absoluten Zahlen (107 vs. 120) als auch bei der Häufigkeit (18.2% vs. 20.4%) ein geringfügiger Rückgang zu verzeichnen, während die absolute Zahl der als old beurteilten Infektionen von 463 auf 482 weiter anstieg (+4.1%). Die Häufigkeit frischer HIV-Infektionen verbleibt deutlich oberhalb des Anteils von 13% aller HIV-Meldungen, die im Jahr 2013 beobachtet wurde.

C.3.7 HIV-Resistenzuntersuchungen

HIV-Resistenzbestimmungen wurden in 63 Meldefällen bereits im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik durchgeführt und die dabei bestimmten HIV-1 Clades waren in der Meldung enthalten (s. Tabelle 9 Identifikation der wahrscheinlichen HIV-1 Gruppe). Insgesamt wurden im Jahr 2016 in der BSV-Datenbank 795 HIV-Resistenzbestimmungen erfasst. Davon waren 642 HIV-Resistenzanalysen als Patient first resistance Test markiert, und 637 enthielten Sequenzen der viralen Protease und Reversen Transkriptase von HIV. Die restlichen fünf Einträge sind entweder leer, oder enthalten nachträglich in Auftrag gegebene Ergänzungen zur viralen Integrase oder zum Tropismus.

Tabelle 12 HIV-Resistenzuntersuchungen bei Neudiagnosen (*patient's first resistance test*)

Meldelabor	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)	2014 (n)	2014 (%)
Basel	71	11.1	96	14.5	105	16.5
Lausanne CHUV	159	25.0	144	21.7	131	20.6
Genf HUG	180	28.3	205	30.9	188	29.5
NZR	227	35.6	218	32.9	213	33.4
Total	637	100.0	663	100.0	637	100.0

Die Zahl der im Jahr 2016 durchgeführten Resistenzbestimmungen lag wiederum höher als die Anzahl der eingegangenen HIV-Meldungen. Gegenüber den Vorjahren ergibt sich aber eine weitere Abnahme des Verhältnisses der beiden Zahlen auf $637/592 = 1.08$ (2015: $663/586 = 1.13$, 2014: $637/544 = 1.17$).



Die für das Jahr 2015 beobachtete Diskrepanz zwischen den Zahlen der HIV-Resistenzuntersuchungen mit der Angabe *Patient first resistance Test* gilt auch für das Jahr 2016. Einige möglichen Erklärungen wurden im letzten Jahresbericht erwähnt und nun an Hand der neuen Zahlen überprüft:

- Das Labor gibt die Motivation für den Test falsch in der BSV-Datenbank an:
 - Diese Erklärung ist unwahrscheinlich. Ein Datenabgleich aller HIV-Resistenzbestimmungen der BSV-Datenbank vom 1.12.2015 bis zum 31.3.2017 mit den vorliegenden Meldungen des Jahres 2016 ergab nur zwei (2) falsch markierte Einträge (*OTHER* statt *Patient first resistance Test*).
- Die Auftrag gebenden Ärzte geben den Grund für die Analyse nicht korrekt an, weshalb mehrere Resistenzbestimmungen beim gleichen Patienten mit dieser Anamnese durchgeführt werden:
 - Diese Erklärung ist ebenfalls höchst unwahrscheinlich. Insgesamt weist die BSV-Datenbank für das berichtsjahr neun (9) Duplikate von Resistenzbestimmungen auf. Teilweise wurden diese vom gleichen Laboratorium durchgeführt, teilweise an einem anderen Ort. Auffällig ist jedoch, dass in allen Fällen immer die korrekte Motivation *Patient first resistance Test* angegeben war.
- Die Angaben zu den Patienten sind fehlerhaft, so dass die Einträge der BSV-Datenbank nicht mit den HIV-Meldungen zugeordnet werden können:
 - Diese Erklärung wurde durch Stichproben vom Labor in Basel und dem NZR überprüft. Diese Laboratorien melden einerseits Daten elektronisch an das NZR und deponieren andererseits die genotypischen Resistenzbestimmungen in der SmartGene Datenbank. Dabei stammen Meldedaten und Sequenzdaten häufig von der gleichen Blutentnahme. Die Stichproben haben ergeben, dass für die Mehrzahl der HIV-Meldungen, die nicht mit einem Eintrag in der SmartGene-Datenbank verknüpft werden konnten, ein fehlerhafter Eintrag gefunden wurde. In der Regel ist das Geburtsdatum oder der Vornamenscode falsch. Auch wenn diese Überprüfung nur stichprobenweise erfolgte, deutet die hohe Erfolgsrate an gefundenen SmartGene Einträgen darauf hin, dass dies der Hauptgrund für die
- In der Schweiz werden wesentlich mehr Neudiagnosen gestellt, für die eine HIV-Resistenzabklärung durchgeführt wird, als durch die HIV-Meldelaboratorien bestätigt und gemeldet werden.
 - Diese im letzten Jahresbericht geäusserte Befürchtung scheint an Hand der vorangehenden plausiblen Erklärung unwahrscheinlich.



C.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

An Hand der Qualitätsüberwachung der 2016 eingegangenen elektronischen HIV-Meldungen folgendes Fazit gezogen werden:

- Die Zahl der bereinigten HIV-Meldungen stieg gegenüber dem Vorjahr von 586 auf 592.
- 60.5% der Meldungen erfüllten sämtliche Kriterien (60.4% im 2015, 56.1% im 2014).
- 99.2% der Meldungen dokumentierten eine eindeutige Reaktivität in unterschiedlichen Tests.
- Bei 81.7% der Meldungen war mehr als eine Blutprobe eindeutig positiv (80.0% im 2015, 77.8% im 2014).
- Die Identifikation des HIV-Typen und der HIV-1 Gruppe erfolgte mit vergleichbar hoher Qualität wie in den vergangenen Jahren.
- 75.2% der Meldung enthielten Viruslast-Information (74.7% im 2015, 68.7% im 2014).
- Die Anzahl der Proben mit einer Viruslast $\leq 1'000/\text{ml}$ hat im 2016 auf 9.5% zugenommen (8.4% im 2015, 4.2% im 2014). Die Zunahme ist mindestens teilweise bedingt durch die Meldung bereits im Ausland diagnostizierter und behandelter Patienten.
- Die Verifizierungsrate bei Viruslasten $\leq 1'000/\text{ml}$ ist weiterhin niedrig, wenn vorgenommen wurde die niedrige Viruslast aber durch die Nachfolgeuntersuchung bestätigt.
- In 18.2% aller Meldungen wurden die HIV-Infektion als recent beurteilt, was zum zweiten Mal in Folge eine Zunahme bedeutet (20.6% im 2015, 16.7% im 2014).

Die im 2016 durchgeföhrten HIV-Resistenzuntersuchungen in der BSV-Datenbank mit der Motivation Patient first resistance Test übersteigen die Anzahl an HIV-Meldungen.



D. Diagnostische Dienstleistungen des NZR

Tabelle 13 zeigt die Entwicklung aller diagnostischen Analysen für die vergangenen vier Jahre, die unter der fachlichen Leitung des NZR durchgeführt wurden. Die durch das NZR betreute HIV- und HTLV-Diagnostik am IMV ging gegenüber dem Vorjahr um 4.2% auf 14'000 Untersuchungen zurück. Für die Mehrheit der Analysenverfahren lässt sich kein Trend ausmachen, da die Analysen-Zahlen klein sind und von Jahr zu Jahr deutliche Schwankungen aufweisen.

Bei den nachfolgenden Untersuchungen sind Kommentare aber möglich oder notwendig:

- Die Aufträge aus dem klinischen Umfeld für das HIV-Screening blieben auf dem Vorjahresniveau. Diese Konstanz ist auch in der Zahl der HIV-p24 Antigen-Nachweise reflektiert, die in der überwiegenden Mehrheit als Folgeuntersuchung bei einem reaktiven HIV-Screening-Test durchgeführt werden.
- In starkem Kontrast dazu steht die Entwicklung der Anzahl HIV-Screening-Tests die im Rahmen der anonymen HIV-Teststelle am UniversitätsSpital Zürich (USZ) in Auftrag gegeben wurden. Die Anzahl Tests war um 792 Analysen, d.h. um über 46%, rückläufig. Der in den früheren Jahren beobachtete Trend setzte sich somit dramatisch fort. Der wahrscheinliche Auslöser für diesen Rückgang ist eine Verschiebung der Klientele vom USZ an andere VCT-Stellen im Raum Zürich.
- Bei den HIV-Bestätigungsabklärungen mittels Immunoblot (INNOLIA) gab es im Jahr 2016 eine deutliche Zunahme der Analysen von 14.5%. Diese Zunahme beruht ausschliesslich auf der Übernahme von 38 Bestätigungen für das HIV-Meldelabor Dr. Güntert/Synlab. Ohne diese Fälle läge die Anzahl durchgeföhrter Immunoblots im Jahr 2016 bei 175, d.h. 11, resp. weniger als im Jahr 2015.
- Die HIV-1-RNA-Nachweise nahmen auch im 2016 weiter zu. Allerdings fiel der Anstieg mit 112 Analyse (+1.0%) etwas weniger deutlich aus als in den Vorjahren.
- Bei den HIV-Resistenzbestimmungen setzt sich der abnehmende Trend der Vorjahre mit 407 Analysen (-6.2%) im 2016 fort. Bemerkenswert ist sicher, dass entgegen dem Trend bei den Gesamtzahl der Analysen, die HIV-Resistenzbestimmungen mit dem Test-Rationale „Patient first resistance test“ von 219 auf 232 zunahmen (+5.9%).
- Bei den serologischen HTLV-Abklärungen ergaben sich im 2016 weitere Verschiebungen. Während die Bestätigungsdiagnostik mittels Immunoblot wieder weniger gefragt war (42 Analysen, -40%), stieg die Anzahl Analysen für den HTLV-Screening-Test von 33 auf 108 (+327%).
- Die Nachfrage nach Untersuchungen auf Reverse Transcriptase mittels des PERT Assays blieb in den letzten Jahren ziemlich konstant bei etwa 120 Analysen.



Da die gesamte NZR-Diagnostik weiterhin innerhalb des administrativen und finanziellen Rahmens der Abteilung *Virologische Diagnostik & Entwicklung* des IMV abgewickelt wird, gibt es für NZR auch weiterhin *keine* separate diagnostische Abrechnung.



Tabelle 13. Diagnostische Analysen HIV & HTLV, 2013 – 2016 am IMV/NZR

Virus	Test	2013	2014	2015	2016	% Change
HIV 1+2	HIV 1+2 AK & p24 AG qual (Screening) (ELISA)	347	305	324	326	+0.6
	HIV 1+2 AK & p24 AG qual (Screening) (ELISA) Anonyme USZ	1'897	1'766	1'713	921	-46.2
HIV-1	HIV-1 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HIV-1 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	184	175	186	213	+14.5
	HIV-1 p24 Antigen-Nachweis quant.	28	33	64	64	+/-0.0
	HIV-1 p24 Antigen-Spezifikation nach Dissoz. quant.	0	0	0	0	---
	HIV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR) / Gruppe M*	1	0	1	2	+100.0
	HIV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR) / Gruppe O*	0	0	0	0	---
	HIV-1 DNA-Nachweis High Input (Mega-PCR), ql	5	5	23	14	-39.1
	HIV-1 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR)	10'292	10'614	10'853	10'965	+1.0
	HIV-1 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR) im Liquor	14	43	45	58	+28.9
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, PR+RT	478	440	434	407	-6.2
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, gp41	6	4	0	2	---
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, IN	327	377	353	379	+7.4
	HIV-1 Corezeptor Tropismus CCR5/CXCR4	68	100	99	95	-4.0
HIV-2	HIV-2 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HIV-2 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	183	175	186	212	+14.0
	HIV-2 DNA-Nachweis qual. (PCR)	0	1	2	4	+100.0
	HIV-2 DNA-Nachweis High Input (Mega-PCR) qual.	10	12	10	8	-20.2
	HIV-2 RNA-Nachweis qual. (RT-PCR)	1	7	11	9	-18.2
	HIV-2 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR)	0	0	0	0	---
	HIV-2 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen	3	1	2	4	100.0
HTLV 1+2	HTLV 1+2 Antikörper-Screening	—	24	33	108	+327.3
HTLV-1	HTLV-1 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HTLV-1 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	285	67	70	42	-40.0
	HTLV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR)	1	1	8	4	-50.0
	HTLV-1 DNA-Nachweis quant. (PCR)	0	0	1	0	---
HTLV-2	HTLV-2 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HTLV-2 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	283	67	71	42	-40.8
	HTLV-2 DNA-Nachweis qual. (PCR)	1	1	6	2	-66.7
	HTLV-2 DNA-Nachweis quant. (PCR)	0	0	0	0	---
Retroviren	Nachweis Reverser Transcriptase quant. (PERT)	120	123	112	119	+6.3
Total		14'534	14'341	14'607	14'000	-4.2



D. Forschungstätigkeit

D.1. Etablierung eines HIV-1 (und ev. HIV-2) p24 Antigen WHO Reference Reagents

Die am NZR entwickelten und produzierten rekombinanten, virusähnlichen Partikel (VLPs) von HIV-1 und HIV-2, die das gesamte Spektrum der HIV Subtypen und die wichtigsten *circulating recombinant forms* (CRFs) von HIV-1 in der Kapsidkomponente (p24) abbilden, sind geeignet, die Qualität der HIV-1 p24-Antigentests oder der p24 Antigen-Komponente der kombinierten HIV-Screeningstests der 4. Generation zu beurteilen und zu vergleichen. Auf Grund der fehlenden Infektiosität der VLPs und der wahrscheinlich natürlichen Konformation des viralen p24-Antigens.

Um die begonnenen Bestrebungen zur Etablierung eines *WHO Reference Reagents* zu unterstützen, hat das NZR im 2016 in Zusammenarbeit mit der Technologietransferstelle *Unitectra* der Universität Zürich ein *Material Transfer Agreement* ausgearbeitet, der eine einmalige Schenkung der nachfolgend aufgelisteten 12 VLPs an das *National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)* ermöglichte:

VLP Name	Virustyp	Subtyp/Gruppe
pBV22-A1	HIV-1	A1
pBV8-B	HIV-1	B
pBV21-B	HIV-1	B
pBV14-C	HIV-1	C
pBV43-D	HIV-1	D
pBV46-BFrec	HIV-1	BF rekombinant
pBV52-G/43_02G	HIV-1	G/CRF02 rekombinant
pBV30-20BG	HIV-1	BG rekombinant
pBV12-01AE	HIV-1	CRF01_AE
pBV10-02AG	HIV-1	CRF02_AG
pBV64-H	HIV-1	H
pBV51-O	HIV-1	O
HIV-2 A7312	HIV-2	A

Die an das NIBSC gelieferten VLPs wurden aliquotiert und das NIBSC hat in einem multinationalen Projekt (*Collaborative Study to evaluate the performance of the proposed 1st International reference panel for HIV p24*) zu einem Ringversuch eingeladen. Das NZR nimmt an dieser Studie ebenfalls teil. Die Aussendung für den Ringversuch findet erst im 2017 statt.

D.2. Diagnostische Vorgehen bei HIV-1 und HIV-2 Ko-Infektionen

Das CDC hat im Jahr 2014 seine Empfehlungen zur Bestätigung und Typisierung einer HIV-Infektion überarbeitet. In diesem kosteneffizienteren und schnelleren Testalgorithmus wird dem positiven Nachweis von HIV-1-RNA eine führende Rolle bei der Bestimmung des HIV-Typen zugeordnet. Das NZR wurde wiederholt mit der Frage konfrontiert, ob dieser Algorithmus nicht in das Testkonzept der Schweiz übernommen werden könnte. In der Schweiz liegt die Prävalenz von HIV-1-Infektionen bei



HIV-2 Infizierten massiv höher als bei nicht HIV-2 Negativen. In einer retrospektiven Analyse wurden deshalb die theoretischen Auswirkungen einer Übernahme des CDC Algorithmus für die Diagnostik von HIV-1/HIV-2-Koinfektionen im Falle der Schweiz untersucht. 7 von 9 Ko-Infektionen wären demnach unerkannt geblieben, d.h. einzig als HIV-1-Infektionen diagnostiziert worden.

Importance of an Early HIV Antibody Differentiation Immunoassay for Detection of Dual Infection with HIV-1 and HIV-2.

BACKGROUND:

HIV-2 is primarily endemic in West Africa and India, however, in time of global migration, a possible HIV-2 infection or co-infection with HIV-1 should be recognized right at the time of HIV diagnosis, in order to enable optimized antiretroviral treatment. Laboratory HIV testing consists of a combined HIV1/2/O antibody + antigen screening test and subsequent confirmation and type differentiation by a serological test formatted as a multi-line or multi-spot assay. CDC has proposed a revised alternative HIV diagnostic strategy which, in case of a reactive result in a combined HIV1/2/O antibody + antigen screening test, comprises an HIV-1 nucleic acid test (NAT) for HIV confirmation instead of an antibody differentiation immunoassay (ADI). Only a negative NAT must be further investigated by an ADI, thus saving expenses for ADI in most instances. We have investigated this alternative strategy with respect to its recognition of dual HIV-1 and HIV-2 infection.

METHODS AND RESULTS:

Anonymized data of HIV notifications of patients newly diagnosed with HIV in Switzerland between 2007 and 2014 were analysed retrospectively. In a total of 4'679 notifications, we found 35 HIV-2 infections, 9 (25.7%) of which were dually infected with HIV-1. In 7 of the 9 dual HIV-1 and HIV-2 infections, HIV-1 RNA testing at the time of HIV diagnosis was positive with concentrations from 102 to 94'300 copies/mL plasma. HIV-1 RNA data were not available for the other two cases.

CONCLUSIONS:

The alternative CDC strategy would have missed the concomitant HIV-2 infection in at least 7, but probably even more, of the 9 dually infected patients, as the detectable HIV-1 RNA would have precluded a supplemental ADI. Early ADI is mandatory for diagnosis of dual HIV-1/HIV-2 infection and guidance of appropriate therapy.

D.3. Publikationen

Im Jahr 2016 erschienen insgesamt neun Publikationen mit Autoren-Beteiligung aus dem Bereich des NZR

Marzel A., Shilah M., Yang W.-L., Böni J., Yerliy S., Klimkait T., Aubert V., Braun D.L., Calmy, A., Furrer H., Cavassini M., Battegay M., Vernazza P.L., Bernasconi E., Günthard H.F., and Kouyos R.D., for the Swiss HIV Cohort Study. (2016). HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 62: 115 – 122.

Scherer A.U., Wyl von V., Yang W.-L., Kouyos R., Böni J., Yerliy S., Klimkait T., Aubert V., Cavassini M., Battegay M., Furrer H., Calmy A., Vernazza PL., Bernasconi E., Günthard H., Swiss HIV Cohort Study. (2016). Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. Clin Infect Dis 62: 1310 - 1317.

Oberle C.S., Joos B., Rusert P., Campbell N.K., Beauparlant D., Kuster H., Weber J., Schenkel C., Scherer A.U., Magnus C., Kouyos R., Rieder P., Niederöst B., Braun D.L., Pavlovic J., Böni J.,



Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Trkola A., Metzner K.J., Günthard H.F. and the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). (2016). Tracing HIV-1 transmission: Envelope traits of HIV-1 transmitter and recipient pairs. *Retrovirology* 13: 62.

Bader J., Schöni-Affolter F., Böni J., Gorgievski-Hrisoho M., Martinetti G., Battegay M. and Klimkait T. for the Swiss HIV Cohort Study (2016). Correlating HIV tropism with immunological response under combination antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 17: 615 - 622.

Scherrer A.U., Yang W.L., Kouyos R.D., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Cavassini M., Battegay M., Hauser C., Calmy A., Schmid P., Bernasconi E., and Günthard H.F. for the Swiss HIV Cohort Study. (2016). Successful Prevention of Transmission of Integrase Resistance in the Swiss HIV Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 214: 399 - 402.

Rusert P., Kouyos R.D., Kadelka C., Ebner H., Schanz M., Huber M., Braun D.L., Hozé N., Scherrer A., Magnus C., Weber J., Uhr T., Cippa V., Thorball C.W., Kuster H., Cavassini M., Bernasconi E., Hoffmann M., Calmy A., Battegay M., Rauch A., Yerly S., Aubert V., Klimkait T., Böni J., Fellay J., Regoes R.R., Günthard H.F., Trkola A. and the Swiss HIV Cohort Study. Determinants of HIV-1 broadly neutralising antibody induction. *Nat Medicine* 22: 1260 – 1267.

Montazeri H., Kuipers J., Kouyos R., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Günthard H.F., Beerewinkel N., and the Swiss HIV Cohort Study. (2016). Large-scale inference of conjunctive Bayesian networks. *Bioinformatics* 32: i727 – i735.

Zbinden A., Dürig R., Shah C., Böni J., Schüpbach J.. (2016). Importance of an early HIV antibody differentiation immunoassay for detection of dual infection with HIV-1 and HIV-2. *PLoS ONE* 11(6): e0157690.

Ragonnet-Cronin M., Shilaih M., Günthard H.F., Emma Hodcroft E.B., Böni J., Fearnhill E., Dunn D., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Yang W.-L., Delpech V., Lycett S., Kouyos R. and Leigh Brown A.J., (on behalf of the Swiss HIV Cohort Study and the UK HIV Drug Resistance Database). A Direct Comparison of Two Densely Sampled Western European HIV Epidemics: The UK and Switzerland. *Sci Reports* 6:32251. DOI: 10.1038/srep32251.

E. Weitere Aktivitäten und Leistungen des NZR

E.1. Qualitätssicherung

Das NZR hat auch im Jahr 2016 Probenmaterial im Auftrag des Schweizerischen Zentrums für Qualitätskontrolle (CSCQ) zubereitet und geliefert. Diese werden für die in der Schweiz jährlich mehrmals durchgeführten externen Qualitäts-Kontrollen (Ringversuche) im Bereich des HIV-Screenings verwendet. Die Besonderheit liegt jeweils darin, dass ein Plasma, das keine HIV-spezifischen Antikörper enthält nur mit HIV-1 p24 Antigen versetzt wird. Diese Konstellation, die eine akute HIV-Infektion vor der Serokonversion simulieren soll, soll die Anwender von HIV-Tests der



dritten Generation und von Schnelltests die nur Antikörper nachweisen können die Grenzen dieser diagnostischen Mittel aufzeigen, und sie bewegen, negative Befunde mit den notwendigen Vorbehalten zu reportieren und Nachtestungen zu veranlassen.

Die Expertentätigkeit für die CSCQ wurde auch im Jahr 2016 durch den Leiter des, PD Dr. Jürg Böni, wahrgenommen. Im Rahmen dieser Aktivität wurden in Zusammenarbeit mit der CSCQ jeweils die Anamnesen für die einzelnen Proben im HIV-Screening Ringversuch bestimmt, und nach der Rückmeldung der Resultate durch die Teilnehmer, die Zusammenfassung der Resultate kommentiert. Es bleibt das Ziel, mit Hilfe diese Kommentare auf die Grenzen der Test hinzuweisen und die Screening-Laboratorien für den korrekte Durchführung der HIV-Bestätigungsdiagnostik gemäss dem schweizerischen Laborkonzept zu sensibilisieren.

E.2. Lehre

E.2.1 Vorträge

Keine Vorträge im Jahr 2016

E.2.2 Aus- und Weiterbildung

PD Dr. Jürg Böni arbeitete im vergangenen Jahr als Mitglied von einem PhD Thesis Committee mit.

Herr Herbert Mbunkah, in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Karin Metzner, Klinik für Infektionskrankheiten des Universitätsspitals Zürich, arbeitet an einem Projekt mit dem Titel *Molecular Epidemiology of Transmitted HIV-1 Drug Resistance in Drug-Naïve and Newly Diagnosed Patients in Cameroon*. Ziel dieser Arbeit ist, das Ausmass der Resistenzentwicklung und die Übertragungshäufigkeit dieser Varianten in Kamerun abzuschätzen. Für die Probensammlung und die Erhebung der epidemiologisch relevanten Informationen hat er in seinem Heimatland mehrere Studienzentren gewinnen können und diese geschult. Für die Verwendung von sog. Dry Blood Spots zur Probensammlung etablierte er die genotypische Resistenzuntersuchung. Erste Resultate mit dieser Methode und für Patienten aus Kamerun liegen nun vor. Es ist davon auszugehen, dass die Arbeit und deren Auswertung mindestens bis ins Jahr 2017 andauern werden.

E.3. Gutachtertätigkeit

Im Jahr 2016 wurde das NZR um folgende Gutachten angegangen.

- Ein umfangreiches Gutachten mit einer phylogenetischen Analyse zu einer möglichen HIV-Transmission wurde für die Staatsanwaltschaft des Kantons Bern, Region Emmental-Oberaargau, im Jahr 2015 begonnen und 2016 fertiggestellt.
- Ein umfangreiches Gutachten mit phylogenetischer Analyse konnte für die Staatsanwaltschaft des Kantons Zürich im Jahr 2016 erledigt werden.



- Für die Staatsanwaltschaft des Kantons Luzern wurden für ein laufendes Untersuchungsverfahren drei kleine diagnostische Gutachten erstellt.