



Schlussbericht 2018

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Vertrag Nr. 15.002847 / 304.0001-1000

Zusammenfassung:

Organisatorisches.

Die Organisation des Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NZR) blieb im Jahr 2017 unverändert. Die Leitung oblag PD Dr. Jürg Böni und seinem Stellvertreter Dr. Michael Huber. Ebenso blieb 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.

Aufsicht über die HIV-Bestätigungsdiagnostik.

Die im Berichtsjahr an das NZR übermittelten HIV-Meldungen erfolgten alle elektronisch aus dem Excel-Tool und waren ausschliesslich an das NZR und ggf. an Kopieempfänger des versendenden Meldelabors adressiert. Die Kontrolle der eingegangenen elektronischen HIV-Meldungen erfolgte zeitnah und lückenlos. Im 2017 führten die Meldelabors total 1'479 HIV-Bestätigungen durch, 0.6% weniger als im 2016. Daraus resultierten insgesamt 524 elektronische Meldungen an das NZR, 97 (16.7%) weniger als im Vorjahr. Von den vier Resistenztestlabors wurden insgesamt 740 Sequenzen in das "BSV-Register" eingetragen. Davon waren 572 als Sequenzen neuer HIV-Diagnosen markiert.

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 2017 als Experte der CSCQ für die Ringtests des HIV-Screening tätig. Das NZR stellte im Berichtsjahr mehrere forensische Gutachten und Stellungnahmen für Behörden aus.

Forschung.

Im Jahr 2017 wurden 9 Originalarbeiten mit einer Beteiligung von Mitarbeitern aus dem Bereich des NZR publiziert.

Zürich, im Juni 2018

Prof. Dr. Alexandra Trkola
Institutsdirektorin

PD Dr. Jürg Böni
Leiter Nationales Referenzzentrum für Retroviren



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 der letzten Berichtsperiode wurde aus dem Dienstleistungs-Vertrag eine Laborantin 100% besoldet, die dem technischen Personalpool des Diagnostiklabors zugewiesen wurde.

Im Berichtsperiode standen folgende Milestones und Zwischenziele an:

Milestones 2017 bis Mai 2018

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 2017
Übermittlung Daten und Jahresbericht des NZR gemäss Vorgaben	31.03.2017	erledigt
Vertragliche Abgeltung der Leistungen der Meldelaboratorien	30.09.2017	erledigt
Übermittlung Daten und Präsentation der Auswertungen im Rahmen eines Fach-Kolloquiums am BAG	31.03.2018	erledigt
Übermittlung Jahresbericht des NZR gemäss Vorgaben, sowie Schlussabrechnung über die gesamte Vertragsperiode	31.5.2018	s. vorliegender Bericht

Das IMV hat seit 2017 ein verstärktes Diagnostik-Leiterteam. Dies hat sich auf den Betrieb des NZR positiv ausgewirkt, da dadurch PD. Dr Jürg Böni sich verstärkt den Leitungsaufgaben des NZR widmen konnte. In der Folge konnten die fortlaufende Prüfung der elektronischen Meldungen viel



zeitnäher erledigt werden. Milestones 2017 wurden weitgehendst eingehalten. Alle Milestones wurden bis zur Einreichung dieses Schlussberichtes erfolgreich abgeschlossen.



B. HIV-Meldewesen im Jahr 2017 bis Mai 2018

B.1. Organisation

Nachdem die Umstellung des HIV-Meldeverfahrens im Jahr 2016 von einigen Übermittlungsfehlern der HIV-Meldelaboratorien begleitet war, gestaltete sich das Jahr 2017 und die Zeit bis Ende Mai 2018 unauffällig. Die separate Übermittlung der HIV-Meldungen an das BAG und die elektronische Übermittlung der detaillierten Labordaten an das NZR haben sich eingespielt. Es wurde von den HIV-Meldelaboratorien kein weiterer Klärungsbedarf geäussert und es kamen keine weiteren Rückfragen auf das NZR zu. Die elektronischen Meldungen erfolgten ausschliesslich an die Adresse des NZR sowie ggf. an Kopieempfänger der Institution welche die elektronische Meldung verschickte.

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

Im Jahr 2017 wurden keine Anpassungen am Excel-Tool für die elektronischen HIV-Meldungen vorgenommen. Von den Meldelaboratorien wurden auch keine Änderungswünsche geäussert. Auf Grund der Veränderungen auf der Liste der Kantonsärzte ist eine - zumindest geringfige - Revision für 2018 geplant.

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

Im Verlauf des Berichtjahres führten die HIV-Meldelaboratorien insgesamt 241'573 HIV-Screening-Tests durch (Tabelle 1). Dies bedeutet eine Abnahme um 16'420 Analysen (-6.4%) gegenüber 2016 und zum ersten Mal seit Jahren überhaupt ein Rückgang bei der Testaktivität. Die Reduktion wird allerdings fast vollständig durch den Rückgang der HIV-Screening-Tests beim SRK BDS (-16'295, -12.9%) erklärt. Ohne das Labor SRK BSD beträgt die Differenz 125 HIV-Tests, d.h das Testvolumen der anderen HIV-Meldelaboratorien war recht stabil.

Die Kontrolle der elektronischen HIV-Meldungen aus den HIV-Meldelabors erfolgte auch im 2017 kontinuierlich und lückenlos, und ergab keine neuartigen Probleme. Auffällig sind die markanten Verbesserungen der Qualität beim Labor Bern IFIK (5.7% nicht alles erfüllt im 2017 gegenüber 51.1% im 2016) und beim Labor Güntert/Synlab (0.0% nicht alles erfüllt im 2017 gegenüber 11.8% im 2016). Beide stehen wohl im Zusammenhang mit den Veränderungen der verantwortlichen Personen an diesen Zentren in den letzten zwei Jahren. Bei den anderen HIV-Meldelaboratorien waren nur geringfige Schwankungen der Qualität gegenüber dem Vorjahr zu beobachten. Die detaillierte 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 2017“.

Im Zeitraum von Januar 2018 bis Ende Mai 2018 sind 187 elektronische Meldungen an das NZR übermittelt worden. Diese Meldungen wurden für die Qualitätsüberwachung 2017 nicht berücksichtigt, sondern werden erst im Rahmen der Überwachung 2018 ausgewertet. Vom gleichen Zeitraum des



Vorjahres stammen 233 Meldungen. Auch wenn noch einige Meldungen für den Monat Mai 2018 ausstehen dürfen und die Zahl deshalb unter Vorbehalt beurteilt werden kann, deutet die gegenüber 2017 geringere Zahl von Meldungen auf einen weiteren Rückgang der HIV-Neudiagnosen im 2018 hin.

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

Im Jahr 2017 wurde die Vergütung der Leistungen der HIV-Meldelaboratorien für den Zeitraum vom 1. Juni 2016 bis 31. Mai 2017 fällig. Zum zweiten Mal erfolgte diese mittels einer Fallpauschale von CHF 90 pro HIV-Meldung, resp. CHF 10 pro vollständigem Eintrag in die SmartGene Resistenz-Datenbank. Für den gesamten Zeitraum konnten 600 HIV-Meldungen sowie 621 Einträge in die SmartGene Datenbank über den Betrag von CHF 60'210 vergütet werden. Die detaillierte Übersicht über die Leistungen und Zahlungen findet sich in Tabelle 2. Die Vergütung der Leistungen für den Zeitraum von 1. Juni 2017 bis 31. Mai 2018 erfolgt erst nach Abgabe dieses Berichts.

B.5. Datenabgleich mit dem BAG

Für den Datentransfer an das BAG erfolgten zwei Anfragen. Im April 2017 wurden die Daten der Meldungen aus den Jahren 2015 und 2016 gemeinsam übermittelt. Die Daten aus den Meldungen des Jahres 2017 wurden im Rahmen der Erledigung der Meilensteine/Zwischenziele im Juni 2018 übermittelt.

B.6. Elektronischer Datentransfer an das BAG

Anhang III "Aufgaben und Sonderaufgaben" des Leistungsauftrags sieht für die Unterstützung der Behörden in der Surveillance unter Punkt D.3. vor, dass "das NZR die vom BAG bereitgestellten Schnittstellen und (online) Applikationen für den Datentransfer" verwendet. Eine Anweisung des BAG für eine Umstellung des NZR auf den elektronischen Datentransfer ist aber noch ausstehend.



Tabelle 1a Analyesenstatistik der HIV-Meldelabotorien für das Jahr 2017

HIV Statistics 2017 of the HIV Notification Labs: HIV-1/2 Aufträge / demandes d'analyses VIH

	NZBIMM	BS	BE UNI	BE BDS	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLAB	SOU	TOTAL	% *	% Change **
HIV-1/2 Screening tests	1'043	552	9656	108127	13170	9849	5164	4798	10121	20483	56236	1142	241573	39,4	-6,4
HIV-1/2 Confirmations	82	93	37	516	189	153	35	21	148	57	28	110	1479	0,6	-6,5
done for external labs															
resulting from own screening	k.A.	30	18	337	k.A.	55	15	9	k.A.	28	4	99	595	4,4	8,0
Total	1'125	63	16	179	k.A.	108	20	12	k.A.	29	11	462	1'65	-26,3	
* Percent of the annual total															
** Percent change compared to previous year															-16,45%

Changes, details

Difference to preceding year: Screening (n)	-183	-40	784	-16295	-800	129	15	133	510	-1800	842	35	-16,42%	
Difference to preceding year: Confirmation (n)	-15	-7	9	-73	-6	1	0	3	6	-7	2	3	-6,4	
(%)	-5,2	-32	14	12	4	56	18	24	12	-49	9	-9	-65	
(%)	-3,9	-26	-27	2	-2	52	106	-66	-235	-24	-24	38	-4,2	

COMMENT TO HIV-1/2 Screening tests:

- 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 Screening tests, total" in "Detaillierte RESULTATE/STATISTIK" 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 2016: HIV-1/2 Aufträge / demandes d'analyses VIH

	NZBIMM	BS	BE UNI	BE BDS	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLAB	SOU	TOTAL	% *
HIV-1/2 Screening tests	1'216	592	6872	125422	13920	9120	5629	4865	9561	22093	55394	1107	257993	99,4
HIV-1/2 Confirmations	134	125	51	504	193	107	17	33	197	66	37	80	1544	0,6
done for external labs														
resulting from own screening	k.A.	48	33	322	0	42	5	9	k.A.	22	2	68	551	
Total	1'360	77	18	182	193	65	12	24	k.A.	44	0	12	627	
	717	6923	125326	14113	9827	5646	4598	9760	22149	553431	1487	259537	100,0	

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

Detailed Results Statistics 2017 (enter your data into these fields)

Resultat	NFR/AN/	BS	BE/INI	BE/BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
HIV-1/2 Screening tests, total														
NEG	1038	548	9573	108396	12391	9351	5613	4764	10039	20476	56095	1131	240335	99.6
IND	0	0	7	42	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1

POS	15	4	76	89	1337	98	31	34	94	0	0	0	245	0.1
TOTAL	1043	552	9656	109127	13420	9849	5644	4798	10123	20443	56236	1142	241573	100.0

Comment: TOTAL line will correspond to "HIV-1/2 Screeningtests" in "AUFRAGSSSTATIK" above

Resultat	NEG	IND	BS	BE/INI	BE/BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
HIV-1/2 Confirmations, total															
NEG	21	74	3	303	77	76	19	9	87	28	2	81	780	52.7	
IND	0	1	0	56	7	13	1	0	3	0	0	7	88	5.9	

POS	61	18	34	157	105	74	15	12	58	29	26	22	611	41.3
TOTAL	82	93	37	516	189	163	35	21	148	57	28	110	1479	100.0

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

Resultat	NEG	IND	BS	BE/INI	BE/BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
done for external labs															
NEG	18	1	169				23	8	3						
IND	0	0	0	15	15	3	1	0	0						

POS	12	17	153				29	6	6						
TOTAL	30	18	337	k.A.	55	15	9	k.A.	28	4	99	253	42.5		

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

Resultat	NEG	IND	BS	BE/INI	BE/BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
resulting from own screening															
NEG	56	0	134				53	11	6						
IND	1	0	41				10	0	0						

POS	6	16	4				45	9	6						
TOTAL	63	16	49	k.A.	108	20	12	k.A.	29	4	99	253	42.5		

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

Resultat	NEG	IND	BS	BE/INI	BE/BSD	GE	LAU	SG	TI	ZH	Synlab	VIOLL	SOU	TOTAL	%
resulting from own screening															
NEG	56	0	134				53	11	6						
IND	1	0	41				10	0	0						

POS	6	16	4				45	9	6						
TOTAL	63	16	49	k.A.	108	20	12	k.A.	29	4	99	253	42.5		

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

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

NZRM/MAV	Comments
	n.a., differentiated results not available, n.d., not done
NZRM/MAV	Further decline of anonymous HIV testing
CL BASEL	none
CL Blutspendedienst SRK Bern AG	none
CL LAUSANNE CHUV	none
CL St. Gallen	Multiple screening tests/samples for the same person cannot be excluded from the statistics.
CL TICINO	1 patient confirmed positive was screened twice, 12 patients were screened positive but were already known HIV positive
CL Syntab	57 INNOLIA, 18 notifications to BAG, 11 cases with known HIV infection, 28 cases negative
CL Völlier	IND: Centaur reactive, Architect negative, in repetition from second sample same constellation or negative in Centaur, 18 POS Screen already known, false request
CL Zürich	none
CL La Source	none
CL BE UNI	The increase in screening tests is possibly due to additional samples from CHECKPOINT Bern, the decrease in external HIV confirmation is probably due to CHECKPOINT Zürich
CL LCV Geneva	Multiple samples for the same patient are counted. Own and external confirmations not separated

Tabelle 2: Vergütung der Leistungen des HIV-Meldelabatorien im Jahr 2017

Recompensations for HIV Notifications 01.06.2016 to 31.05.2017

HIV Notification Laboratory	Notifications		SmartGene entries		Sum	Notifications CHF 10/case	SmartGene CHF 10/case	Total CHF
	2016 Jun to Dec	2017 Jan to May	2016 Jun to Dec	2017 Jan to May				
BASEL, MIKROBIOL	19	6	25	33	74	2'250	740	2'990
BERN, INFJEKTIONSKRANKHEITEN	26	16	42	-	-	3'780	-	3'780
GENEVE	49	49	98	102	84	8'820	1'860	10'680
LAUSANNE, CHUV	27	38	65	86	64	5'850	1'500	7'350
LAUSANNE, LA SOURCE	4	10	14	-	-	1'260	-	1'260
ST. GALLEN	7	6	13	-	-	1'170	-	1'170
TICINO, EOC	14	4	18	-	-	1'620	-	1'620
ZÜRICH	44	21	65	-	-	5'850	-	5'850
BERN, BSD SRK	83	58	141	-	-	12'690	-	12'690
VÖLLIERT	23	12	35	-	-	3'150	-	3'150
GÜNTERT /SYNLAB	21	8	29	-	-	2'610	-	2'610
NZR	36	19	55	142	69	4'950	2'110	7'060
Totals	353	247	600	363	258	621	54'000	6'210
							60'210	

*flat fees including value added tax

SNCR_J.Börn_recompensations 2016 / 2017.05.09.2017



C. Qualitätsüberwachung der HIV-Meldungen 2017

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

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die elektronischen HIV-Meldungen die im Jahr 2017 am NZR eingegangen sind. Insgesamt wurden 524 Meldungen übermittelt. Für 29 neue Diagnosen wurden insgesamt 58 Doppelmeldungen (11.1%) identifiziert. Für die Qualitätsüberwachung wurden diese auf je eine Meldung reduziert. Wenn die Meldung mit dem früheren Probeentnahmedatum vollständig war, wurde diese eingeschlossen. Wo dies nicht der Fall war, wurde aus den Mehrfachmeldungen eine Synthese vorgenommen, wobei die in den Meldungen angegebenen Daten der Proben-Eingangszeiten zur Bestimmung der ersten resp. zweiten Blutentnahme verwendet wurden.

Tabelle 3 Elektronisch am NZR eingegangene HIV-Meldungen

HIV-Meldelabor	Meldungen	Mehrfach-Meldung	2017 bereinigt	2016 bereinigt	% vs 2016
BASEL, MIKROBIOL	16	1	15	38	-60.5%
BERN, INFektionskrankh'N	35	0	35	47	-25.5%
BSD SRK	123	11	112	138	-18.8%
CHUV	69	2	67	52	28.8%
GENEVE	92	2	90	97	-7.2%
GÜNTERT*	18	1	17	34	-50.0%
LA SOURCE	24	1	23	9	155.6%
NZR*	52	3	49	59	-16.9%
ST. GALLEN	13	1	12	9	33.3%
TICINO	10	0	10	20	-50.0%
VIOLIER	23	1	22	41	-46.3%
ZÜRICH	49	6	43	48	-10.4%
Summe	524	29	495	592	-16.4%

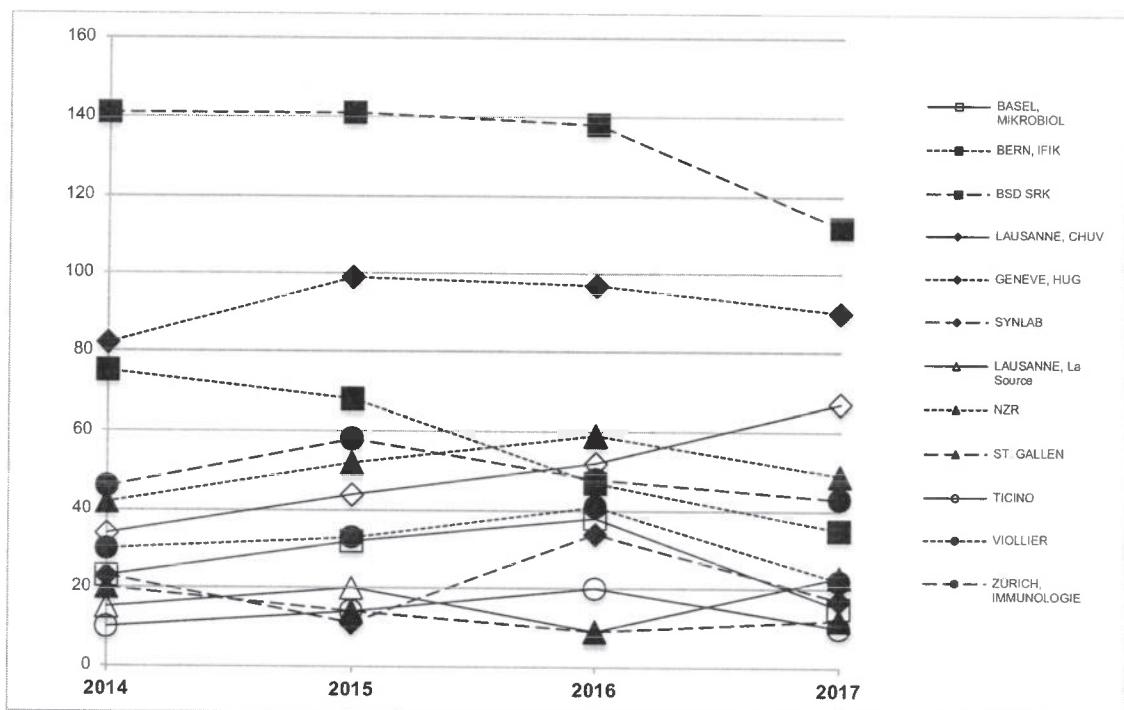
* je eine Meldung bezog sich auf Infektionen die schon durch ein anderes Laboratorium in Vorjahr gemeldet wurde

Gegenüber den beim BAG gemeldeten und als Neudiagnosen interpretierten Fällen dürfte die Anzahl der bereinigten Meldungen auch im 2017 überschätzt sein. Personen mit einem Wohnsitz im Ausland wurden nicht entfernt, und nicht alle Meldungen von anonymen Teststellen für die eine BerDa-Meldung existiert konnten einer späteren Labormeldung zugeordnet werden. Es ist zudem zu beachten, dass neue Meldungen retrospektiv nur bis zum Jahr 2015 darauf hin kontrolliert wurden, ob Patienten bereits in früheren Jahren diagnostiziert und gemeldet wurden. Konkret wurden lediglich zwei Fälle die bereits im Jahr 2016 gemeldet wurden aus dem Datensatz entfernt werden. Einige Bemerkungen in den Meldungen lassen allerdings vermuten, dass sich noch weitere Meldungen auf bereits bekannte Infektionen beziehen. Dies konnte aber in der laufenden Periode nicht verifiziert werden.

Für die weiteren Qualitäts-Untersuchungen wurde der Datensatz der 495 Meldungen eingeschlossen. Im Vergleich zum Vorjahr haben damit die gemeldeten und bereinigten Labordiagnosen um 16.4% abgenommen. (Abb. 1). Während die Mehrheit der HIV-Meldelaboratorien und das NZR eine z.T. deutliche Abnahme der HIV-Neudiagnosen verzeichnete, stieg die Anzahl der Meldungen vom Labor Lausanne CHUV zum dritten Mal in Folge weiter an. Im Vergleich zum Jahr 2014 hat sich die Zahl der vom Labor Lausanne CHUV gemeldeten HIV-Infektion verdoppelt, obwohl die Anzahl der HIV-

Screening Tests im gleichen Zeitraum lediglich von 8'200 auf 9'650 (+17.6%) zugenommen hat. Ob es sich um eine reine Verschiebung von Aufträgen von einem HIV-Meldelabor zu einem anderen handelt oder um eine lokale Zunahme bei der Identifikation von neuen HIV-Infektionen, lässt sich auf Basis der derzeit vorhandenen Daten nicht abschätzen.

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



C.2. Angaben zum Testsetting und zum Patienten

Tabelle 4 gibt den Überblick über das Testsetting in dem die HIV-Diagnostik initiiert wurde.

Bei den Anteilen gab es keine nennenswerten Verschiebungen zwischen den verschiedenen *Settings*. Insgesamt 10 HIV-Meldungen hatten ihren Ursprung im 2017 bei anonymen Test-Stellen. Diese Zahl ist vergleichbar mit den 9 Fällen des Vorjahres. Bei den HIV-Meldungen die über die VCT-Stellen initiiert wurden, ging die Fallzahl von 42 im Vorjahr auf 39 zurück (-7.1%), der Anteil lag jedoch mit 7.9% geringfügig höher als im Jahr 2016 mit 7.1%. Das Setting „OTHER“ lag mit einem Anteil von 89.7% aller gemeldeten praktisch auf dem Vorjahresniveau (90.7%). Bemerkenswert ist auch der Umstand, dass 2017 im Rahmen des Blutspendewesens wieder zwei HIV-Infektionen festgestellt wurden.



Tabelle 4 Testsetting für die neu identifizierten HIV-Infektionen

Test Setting	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
Anonymous Screening	10	2.0	9	1.5
Blood Donor Screening	2	0.4	4	0.7
OTHER	444	89.7	537	90.7
VCT Checkpoint	39	7.9	42	7.1
ohne Angaben	0	0.0	0	0.0
Summe	495	100.0	586	100.0

Die Angaben zum Patienten wurden im 2017 mit einer sehr hohen Zuverlässigkeit angegeben (Tabelle 5). Mit je sechs unvollständigen Meldungen (1.2%) fehlte die Wohnkantonsangabe und die Angabe des Geschlechtes am Häufigsten. Wurden im Jahr 2014 diese Angaben in 95.5% der Fälle gemacht, verbesserte sich die Zuverlässigkeit im Jahr 2017 auf einen neuen Höchstwert von 99.2%!

Tabelle 5 Angaben zum Patienten

Angaben zur Person	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
Geburtsdatum	491	99.2	585	98.7
Geschlecht	489	98.8	582	98.1
Vornamenscode	491	99.2	578	97.5
Probenentnahmedatum	493	99.6	588	99.2
Wohnkanton	489	98.8	587	99.0
Arztadresse	492	99.4	588	99.2
Total	495	100.0	592	100.0

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

C.3.1 Vollständigkeit der Meldung (Alle Kriterien erfüllt)

Von den 495 eingeschlossenen elektronischen Meldungen, erfüllten 321 (64.8%) alle Kriterien des nationalen Testkonzeptes (Tabelle 6). Da bei Spezialfällen wie HIV-2 oder Doppelinfektionen nicht alle Kriterien angewendet werden können, werden sie als eigene Kategorie ausgewiesen. Der Wert von ca. 65% vollständiger Bestätigungsdiagnosen war somit etwas höher als im Vorjahr. Nach wie vor könnte aber etwa jede Dritte HIV-Diagnose verbessert werden.

Tabelle 6 Vollständigkeit der Meldungen

Alle Kriterien erfüllt	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
NEIN	172	34.8	233	39.4
Spezialfälle (HIV-2/Doppelinfektionen)	2	0.4	1	0.2
JA	321	64.8	358	60.5
keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	592	100.0	592	100.0

C.3.2 Eindeutige Reaktivität in zwei unterschiedlichen HIV-Testformaten



Das Kriterium, das eine eindeutige Reaktivität in zwei unterschiedlichen Testformaten fordert, wurde in 488 von 495 HIV-Meldefällen (98.6%) erfüllt (Tabelle 7). Dieser hohe Wert bewegt sich im Rahmen früherer Jahre.

Bei sieben Meldungen blieb dieses Kriterium aus unterschiedlichen Gründen unerfüllt:

- In zwei Fällen des HIV-Meldelaboratoriums in Zürich/Immunologie (132853-S0-43035 / IM 17107495, und 134074-S6-42970 / IM 17085701) wurden zwar verschiedene Tests durchgeführt, weil in beiden Fällen die Untersuchungen vor der HIV-Serokonversion durchgeführt wurden, zeigte der INNOLIA aber noch keine Banden, und wurde als NEGATIV interpretiert. Bei beiden Fällen wurde eine HIV-Resistenzprüfung erfolgreich am NZR durchgeführt. Unter Berücksichtigung dieser Information ist das Kriterium der Reaktivität in zwei unterschiedlichen Testformaten trotzdem erfüllt.
- Bei zwei weiteren Meldungen des HIV-Meldelaboratoriums in Zürich/Immunologie (128403-M0-43080 / IM 17122956, 136548-E7-42971 / IM 17086223) blieb die Anforderung nicht erfüllt, weil die ergänzenden Zweittests sowie die HIV-Resistenzuntersuchungen am NZR durchgeführt wurden, die Werte vom Meldelabor aber nicht übernommen wurden. Für die Diagnostik waren die Anforderung der eindeutigen Reaktivität in zwei unterschiedlichen Testformaten trotzdem erfüllt.
- Bei einem HIV-Meldefall aus Genf (145102-E8-42793 / 170227.0176) handelt es sich um die Diagnose einer HIV-Infektion bei einem Neugeborenen einer HIV-positiven Mutter. Weil in dieser Situation die Anwesenheit von maternalen Antikörpern kein serologisches Screening erlauben, beruht die Diagnose ausschliesslich auf molekularen Methoden. Die Diagnose ist durch die Bestätigung in einer zweiten Blutentnahme jedoch gesichert.
- Bei einem Fall des Meldelabors St. Gallen (229201-R5-42776 / 2017.05.11.3007) liegt nur eine initiale und isolierte HIV-1 Viruslastbestimmung vor. Wegen der Verlegung des Wohnsitzes ins Ausland, konnte in diesem Fall keine zweite Untersuchung veranlasst werden, und es wurde in der Folge auch auf einen zweiten Test mit dem gleichen Untersuchungsmaterial verzichtet.
- Etwas anders gelagert ist ein Fall des HIV-Meldelaboratoriums in Zürich/Immunologie (136975-T8-43000 / IM 17096439). Hier wurde ein einzelner Bestätigungstest (INNOLIA) für eine Person mit Wohnsitz im Ausland in Auftrag gegeben und durchgeführt. Ob es sich um die Einholung einer Zweitmeinung handelt oder ob andere Beweggründe für die Untersuchung dahinter stehen, ist aus der Meldung nicht zu entnehmen.

Tabelle 7 Reaktivität in unterschiedlichen Tests

Kriterium erfüllt	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
NO	7	1.4	5	0.8
YES	488	98.6	587	99.2
keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	495	100.0	592	100.0



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

In 261 Fällen (52.7%) war das Kriterium durch Analysen die ausschliesslich in den HIV-Meldelaboratorien durchgeführt wurden erfüllt (Tabelle 8, Kategorie „JA“). Der Wert bewegt sich im Rahmen der Vorjahre (2016: 18.2%, 2015: 51.0%, 2014: 45.0%, 2013: 50.4%, 2012: 56.1%). Unter Berücksichtigung von Analysenresultaten externer Laboratorien erfüllten weitere 145 HIV-Meldungen (29.3%) dieses Kriterium (Tabelle 8, Kategorie „Ja – aber...“). Insgesamt wurden im Jahr 2017 in 82.0% der Meldefälle eine Probenverwechslung mit Sicherheit ausgeschlossen. Der Wert entspricht demjenigen von 2016 (81.7%), und deutet auf die stabilen Verhältnisse.

Tabelle 8 Ausschluss einer Probenverwechslung durch Tests an einer zweiten Blutentnahme

Kriterium erfüllt	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
NEIN	89	18.0	108	18.2
JA	261	52.7	308	52.0
Ja – aber mit Angaben aus externem Labor	145	29.3	176	29.7
Keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	495	100.0	592	100.0

Bei 89 Meldungen (18.0%) wurde das Kriterium formal nicht erfüllt. Davon stammten zwei (2) Fälle von einer anonymen HIV-Teststelle, einer (1) von einer VCT-Teststelle und 86 aus anderen Test-Settings. Die grösste Anzahl der Meldungen, bei denen eine Probenverwechslung nicht ausgeschlossen ist oder werden konnte ($29/495 = 5.8\%$ aller Meldungen, $29/89 = 32.6\%$ aller Meldungen mit nicht erfülltem Kriterium), stammt wie in früheren Jahren vom HIV-Meldelabor des BSD SRK. Gegenüber früheren Jahren ging der Anteil der Meldungen vom BSD SRK ohne Ausschluss einer Probenverwechslung zurück, dies allerdings zu Lasten einer Zunahme dieser Meldung bei anderen HIV-Meldelaboratorien. Insgesamt gibt es eine klare Korrelation zwischen der Anzahl der HIV-Meldefälle und der Anzahl der Meldungen ohne Ausschluss einer Probenverwechslung ($y = 0.2833x - 4.2673$, $r^2 = 0.8455$).

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 489/495 (98.8%) wurde HIV-1 als Ursache der Infektion bestimmt (Tabelle 9). Eine Doppelinfektion mit HIV-1 und HIV-2 wurde im Jahr 2017 nicht identifiziert. Von den HIV-Meldelaboratorien Bern IFIK und Lausanne La Source wurde je ein Fall einer Infektion mit HIV-2 diagnostiziert (Meldungen 126116-B4-43021 / RO 1741 786 von Lausanne, und 26393-P7-42950 / 2742488 von Bern).

In insgesamt vier Fällen wurde der HIV-Typ vom Excel-Tool als «unklar» interpretiert (Meldungen 228824-S6-43003 / 2017_10548 und 131322-T6-42741 / 2017_0433 vom BSD SRK, sowie Meldungen 132853-S0-43035 / IM 17107495 und 134074-S6-42970 / IM 17085701 vom Labor Zürich/Immunologie). In allen vier Fällen handelt es sich um primäre HIV-Infektionen vor oder in der



frühen Serokonversion. In allen vier Fällen kann die Zuordnung des Virustypen zu HIV-1 nachvollzogen werden. Einerseits liegen positive Resultate des HIV-1 p24 Antigens-Tests inkl. Neutralisation vor, und andererseits finden sich in der BSV-Datenbank die viralen Sequenzen der HIV-Resistenzbestimmung, die ebenfalls die Infektion mit HIV-1 belegen. Insgesamt wurden im 2017 also 493 Infektionen mit HIV-1 und zwei mit HIV-2 gemeldet.

Tabelle 9 HIV-Typen bei den Neudiagnosen im Jahr 2016

HIV-Typ	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
HIV-1	489	98.8	584	98.6
HIV-2	2	0.4	1	0.2
HIV-1 & HIV-2 Doppelinfektion	0	0.0	0	0.0
unklar	4	0.8	7	1.2
keine Angaben	0	0.0	0	0.0
Total	495	100.0	592	100.0

Von den HIV-Meldelaboratorien in Genf und Lausanne und vom NZR wurde das Virus durch Sequenzierung bei 72 Neudiagnosen eindeutig als der Gruppe M zugehörig bestimmt und in der HIV-Meldung ausgewiesen. In vier Fällen fehlte eine Angabe und in den restlichen 417 Meldungen ergab die Interpretation durch das Excel-Tool jeweils „wahrscheinlich HIV-1 M“ (Tabelle 10).

Tabelle 10 Identifikation der wahrscheinlichen HIV-1 Gruppe

HIV-1 Gruppe	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
HIV-1 M (Sequenzierung)	72	14.5	61	10.3
Gruppe O (Sequenzierung)	0	0.0	0	0.0
Wahrscheinlich HIV-1 M	417	84.2	529	89.4
Nicht anwendbar (HIV-2)	2	0.4	1	0.2
keine Angaben	4	0.8	1	0.2
Total	495	100.0	592	100.0

C.3.5. Bestimmung der HI-Viruslast

Viruslastbestimmungen liegen für 386 (78.0%) Meldungen vor und fehlen in 109 (22.0%) Fällen. Im Vergleich zu den Vorjahren war das Kriterium wieder geringfügig häufiger erfüllt (2016: 75.2%, 2015: 74.7%, 2014: 68.7%, 2013: 68.4%, 2012: 71.9%). Für die Aufstellung in Tabelle 11 wurden die Viruslastbestimmungen für die Diagnosen bei den Neugeborenen und die HIV-2-Infektionen nicht berücksichtigt.

Die Unterschiede nach Testsetting sind weiterhin beträchtlich. Bei den VCT Checkpoints wurde in neun von 39 Fällen (23.1%) eine Viruslast gemeldet, was nach den 0.0% vom 2016 eine deutliche Verbesserung darstellt. Beim anonymen Screening lag der Wert bei 60.0% (6/10), beim Blutspendewesen bei 100.0% (2/2) und für Testsetting OTHER bei 83.0%.

Bei insgesamt 35 Viruslastmessungen (7.1% aller Meldungen, 9.2% der Meldungen mit einer Viruslastbestimmung) lag der bestimmte Wert unter 1'000 RNA-Kopien/ml. Dieser hohe Anteil ist weiterhin ein Zeichen dafür, dass sich hinter dieser Zahl nicht nur *HIV Controller* verbergen. In fünf



Fällen ist ein Vermerk vorhanden, dass es sich um eine bekannte Infektionen handelt, die ausserhalb der Schweiz diagnostiziert wurde. In all diesen Fällen liegt die Viruslast bei ≤ 100 Kopien/ml. Für weitergehende Aussagen stehen jedoch nicht genügend Informationen zur Verfügung.

Für die Plausibilisierung der niedrigen Viruslast wurde in drei Fällen eine Nachtestung mit dem PERT Assay am NZR veranlasst. In allen drei Fällen wurde ursprünglich gemessene niedrige oder nicht nachweisbare Viruslast bestätigt.

Tabelle 11 Viruslastbestimmung und Plausibilität bei niedriger Viruslast

Test Setting	Keine VL	nnwb*	<100	101-1'000	1'001-10'000	>10'000	Total**
Anonymous Screening	4	0	0	0	1	5	10
Blood Donor Screening	0	0	0	0	1	1	2
OTHER	75	10	14	11	40	290	440
VCT Checkpoint	30	0	0	0	0	9	39
keine Angaben	0	0	0	0	0	0	0
Total	109	10	14	11	42	305	491
Total%	22.2%	2.0%	2.9%	2.2%	8.6%	62.1%	100.0%

* nicht nachweisbar, ** ohne HIV-2 und Neugeborene

C.3.6. Abschätzung der HIV-Inzidenz

Für die Bestimmung der Inzidenz neuer Infektionen liegt bei 478 Meldungen eine Bewertung zur „RECENCY“ vor, bei 17 Meldungen war dieses Feld leer. In sieben dieser 17 Fälle wurde der INNOLIA jedoch durchgeführt:

- In zwei Fällen handelte es sich um Infektionen mit HIV-2 (126116-B4-43021 / RO 1741 786, und 26393-P7-42950 / 2742488).
- In fünf Fällen vom Meldelabor Zürich/Immunologie wurde ein INNOLIA durchgeführt, die automatische Interpretation wurde jedoch durch unbekannte Manipulationen verhindert. In drei Fällen handelte es sich um frische Infektionen mit einer Interpretation „Less than 12 months, with a probability of about 98%“ (132853-S0-43035 / IM 17107495, 134074-S6-42970 / IM 17085701, und 135249-S7-42836 / IM 17042800). In zwei Fällen handelt es sich um Neudiagnosen von älteren Infektionen mit der Interpretation „Probably longer than 3 to 6 months“ (136548-E7-42971 / IM 17086223, und 136975-T8-43000 / IM 17096439). Diese Werte wurden in die Statistik der Tabelle 12 übernommen.
- In zwei Fällen handelte es sich um Infektionen von Neugeborenen HIV-1-infizierte Mütter, so dass der INNOLIA für die Beurteilung der „RECENCY“ nicht aussagekräftig ist (145102-E8-42793 / 170227.0176, und 145011-I6-42808 / 170314.0209).
- In acht Meldungen findet sich kein verwertbarer Hinweis über die Dauer der Infektion, weil weder ein INNOLIA noch ein spezifischer Kommentar vorliegt. Diese acht Meldungen wurden für die Statistik in Tabelle 12 nicht berücksichtigt (225394-V7-42964 / 209999398 vom Labor Viollier, 229201-R5-42776 / 2017.05.11.3007 vom Labor St. Gallen, 134755-J5-43056 / 61731873 vom Labor Basel, 136325-J4-43024 / 17 1114 2469 vom Labor Lausanne CHUV, sowie die Meldungen 125503-F6-43073 / IM 17120662, 128403-M0-



43080 / IM 17122956, 130644-O7-43057 / IM 17115333 und 133483-J6-42876 / IM 17055872 vom Labor Zürich Immunologie).

Tabelle 12 Inzidenz der HIV-Infektion

Bewertung des Infektionsdauer	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)
Less than 12 months, with a probability of about 98%	64	13.1	84	14.3
Less than 12 months, with a probability of about 94%	27	5.6	23	3.9
RECENT (significant reactivity increase in 2. Inno-Lia)	0	0.0	0	0.0
Probably longer than 3 to 6 months	392	81.3	482	81.8
Total	483	100.0	589	100.0

Von den insgesamt 483 beurteilbaren Infektionen mit HIV-1 wurden im Jahr 2017 91 (18.7%) als *recent*, und 392 (81.3%) als *old* beurteilt. Gegenüber 2016 ist bei den frischen Infektionen bei den absoluten Zahlen (90 vs. 107) nicht aber bei der Häufigkeit (18.7% vs. 18.2%) ein Rückgang zu verzeichnen. Die absolute Zahl der als *old* beurteilten Infektionen ging von 482 auf 392 zurück (-18.7%). Die Häufigkeit frischer HIV-Infektionen verbleibt weiterhin oberhalb des Anteils von 13% aller HIV-Meldungen, die im Jahr 2013 beobachtet wurde.

C.3.7 HIV-Resistenzuntersuchungen

HIV-Resistenzbestimmungen wurden in 72 Meldefällen bereits im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik durchgeführt und die dabei bestimmten HIV-1 Clades waren in der Meldung enthalten (s. Tabelle 10 Identifikation der wahrscheinlichen HIV-1 Gruppe). Insgesamt wurden im Jahr 2017 in der BSV-Datenbank 572 HIV-Resistenzanalysen mit dem Rationale *Patient first resistance Test* mit Sequenzen der viralen Protease und der Reversen Transkriptase von HIV erfasst.

Tabelle 13 HIV-Resistenzuntersuchungen bei Neudiagnosen (*patient's first resistance test*)

Meldelabor	2017 (n)	2017 (%)	2016 (n)	2016 (%)	2015 (n)	2015 (%)
Basel	74	12.9	71	11.1	96	14.5
Lausanne CHUV	135	23.6	159	25.0	144	21.7
Genf HUG	202	35.3	180	28.3	205	30.9
NZR	161	28.1	227	35.6	218	32.9
Total	572	100.0	637	100.0	663	100.0

Die Zahl der im Jahr 2017 durchgeführten Resistenzbestimmungen lag wiederum höher als die Anzahl der eingegangenen HIV-Meldungen. Das Verhältnis war 572/495 = 1.16.

332/495 Neudiagnosen konnten mit einem Datenbankeintrag verknüpft werden. In 170 Fällen (51.2%) lag eine Infektion mit einem Subtyp B von HIV-1 vor, in 162 Fällen (48.8%) handelte es sich um eine Non-B-Infektion.



C.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

An Hand der Qualitätsüberwachung der 2017 eingegangenen elektronischen HIV-Meldungen folgendes Fazit gezogen werden:

- Die Zahl der bereinigten HIV-Meldungen sank gegenüber dem Vorjahr von 592 auf 495.
- 64.8% der Meldungen erfüllten sämtliche Kriterien (60.5% im 2016, 60.4% im 2015, 56.1% im 2014).
- 98.6% der Meldungen dokumentierten eine eindeutige Reaktivität in unterschiedlichen Tests (99.2% im 2016).
- Bei 82.0% der Meldungen war mehr als eine Blutprobe eindeutig positiv (81.7% im 2016, 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.
- 77.8% der Meldung enthielten Viruslast-Information (75.2% im 2016, 74.7% im 2015, 68.7% im 2014).
- Die Anzahl der Proben mit einer Viruslast $\leq 1'000/\text{ml}$ hat im 2017 auf 7.1% abgenommen (9.5% im 2016, 8.4% im 2015, 4.2% im 2014).
- Die Verifizierungsrate bei Viruslasten $\leq 1'000/\text{ml}$ ist sehr niedrig, die niedrige Viruslast wurde aber durch die Nachfolgeuntersuchung jeweils bestätigt.
- In 18.7 % aller Meldungen wurden die HIV-Infektion als *recent* beurteilt, was zum dritten Mal in Folge eine Zunahme bedeutet (18.2% im 2016, 20.6% im 2015, 16.7% im 2014).
- Von den im 2017 durchgeföhrten HIV-Resistenzuntersuchungen in der BSV-Datenbank konnten 332 Analysen mit einer HIV-Meldung verknüpft werden. Der Anteil an Infektionen mit HIV-1 Subtyp B betrug 51.5%, derjenige der Non-B Subtypen lag bei 48.8%.



D. Diagnostische Dienstleistungen des NZR

Tabelle 14 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 von 14'000 auf 12'647 Untersuchungen (-9.7%) zurück. Bei der Mehrheit der Analysenverfahren sind die Analysen-Zahlen weiterhin klein und mit deutlichen Schwankungen von Jahr zu Jahr verbunden. Trends können nur durch den Vergleich über mehrere hinweg Jahre erkannt werden. Bei den nachfolgenden Untersuchungen sind Kommentare aber möglich oder notwendig:

- Zum ersten Mal seit der Übernahme des HIV Monitorings der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie durch das NZR ergibt sich ein signifikanter Rückgang bei den HIV-1 RNA Quantifizierungen um über 700 Analysen. Dies entspricht mehr als der Hälfte des Volumenrückganges für alle im Jahr 2017 durchgeführten Untersuchungen. Ursache dafür ist die Abwanderung der Aufträge durch einen externen Kohorten-Arzt an ein Privatlabor.
- Die Anzahl der HIV-Screening-Tests die im Rahmen der anonymen HIV-Teststelle am UniversitätsSpital Zürich (USZ) in Auftrag gegeben wurden, hat im Jahr 2017 erneut abgenommen. Die Anzahl Tests war um 258 Analysen, d.h. um 28%, 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 von der anonymen Teststelle an VCT-Stellen im Raum Zürich.
- Die Aufträge aus dem klinischen Umfeld für das HIV-Screening haben um 78 Analysen zugenommen. Die Hauptursache dürfte in der vermehrten Anforderung des HIV Screenings bei stationären Patienten liegen, die wir seit einigen Monaten beobachten.
- Bei den HIV-Bestätigungsabklärungen mittels Immunoblot (INNOLIA) gab es im Jahr 2017 eine Abnahme der Analysen um einen Dritt (71 Analysen). Der Wegfall der Bestätigungsanalysen für das HIV-Meldelabor Dr. Güntert/Synlab, die das NZR interimistisch übernommen hatte, erklärt die Abnahme etwa zur Hälfte. Auffällig ist der Rückgang von Immunoblot negativen Analysen. Der Anteil der Immunoblot positiven Befunde ist von 70% im Jahr 2016 auf 77% im Jahr 2017 angestiegen. Ein Erklärungsversuch dafür könnte sein, dass die Einsender bei der Diagnose vermehrt auf den Schnelltest zur Bestimmung der HIV-1 RNA setzen, wodurch das NZR weniger falsch reaktive Proben zur Bestätigung resp. zum Ausschluss mittels Immunoblot erhält. Ein Indiz in diese Richtung ist die vermehrte anamnestische Mitteilung der HIV-1 Viruslast beim Bestätigungsaufrag.
- Bei den HIV-Resistenzbestimmungen setzt sich der abnehmende Trend der Vorjahre weiter fort (-17.9%). Von den insgesamt 334 am NZR durchgeführten HIV-Resistenz-Untersuchungen konnten 161 (48.2%, im Vorjahr 227) dem Test-Rationale „Patient first resistance test“ zugeordnet werden.



- Bei den serologischen HTLV-Abklärungen ergaben sich im 2017 weitere Verschiebungen. Während die Bestätigungsdiagnostik mittels Immunoblot massiv weniger gefragt war (nur noch 14 Analysen, -67%), ging die Anzahl Analysen für den HTLV-Screening-Test von 108 auf 89 (-17.6%) zurück, blieb aber über dem Niveau von 2014 und 2015. Keiner, der am NZR durchgeführten HTLV-Screening-Tests war positiv.
- Die Nachfrage nach Untersuchungen auf Reverse Transcriptase mittels des PERT Assay pendelt in den letzten Jahren zwischen 110 - 120 Analysen.

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



Tabelle 14. Diagnostische Analysen HIV & HTLV, 2014 – 2017 am IMV/NZR

Virus	Test	2014	2015	2016	2017	% Change
HIV 1+2	HIV 1+2 AK & p24 AG qual (Screening) (ELISA)	305	324	326	404	+23.9
	HIV 1+2 AK & p24 AG qual (Screening) (ELISA) Anonyme USZ	1'766	1'713	921	663	-28.0
HIV-1	HIV-1 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HIV-1 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	175	186	213	142	-33.0
	HIV-1 p24 Antigen-Nachweis quant.	33	64	64	39	-39.0
	HIV-1 p24 Antigen-Spezifikation nach Dissoz. quant.	0	0	0	0	---
	HIV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR) / Gruppe M*	0	1	2	0	-100.0
	HIV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR) / Gruppe O*	0	0	0	0	---
	HIV-1 DNA-Nachweis High Input (Mega-PCR), ql	5	23	14	22	+57.1
	HIV-1 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR)	10'614	10'853	10'965	10235	-6.7
	HIV-1 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR) im Liquor	43	45	58	48	-17.2
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, PR+RT	440	434	407	334	-17.9
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, gp41	4	0	2	3	+50.0
	HIV-1 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen, IN	377	353	379	319	-7.4
	HIV-1 Corezeptor Tropismus CCR5/CXCR4	100	99	95	47	-50.5
HIV-2	HIV-2 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HIV-2 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	175	186	212	142	-33.0
	HIV-2 DNA-Nachweis qual. (PCR)	1	2	4	1	-75.0
	HIV-2 DNA-Nachweis High Input (Mega-PCR) qual.	12	10	8	10	+25.0
	HIV-2 RNA-Nachweis qual. (RT-PCR)	7	11	9	2	-77.8
	HIV-2 RNA-Nachweis quant. (RT-PCR)	0	0	0	0	---
	HIV-2 Resistenz gg. antiretrovirale Substanzen	1	2	4	1	-75.0
HTLV 1+2	HTLV 1+2 Antikörper-Screening	24	33	108	89	-17.6
HTLV-1	HTLV-1 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HTLV-1 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	67	70	42	14	-66.7
	HTLV-1 DNA-Nachweis qual. (PCR)	1	8	4	6	+50.0
	HTLV-1 DNA-Nachweis quant. (PCR)	0	1	0	0	---
HTLV-2	HTLV-2 Isolierung mittels Zellkultur	0	0	0	0	---
	HTLV-2 Antikörperspezifikation semi-quant. (Immunoblot)	67	71	42	14	-66.7
	HTLV-2 DNA-Nachweis qual. (PCR)	1	6	2	2	+/- 0.0
	HTLV-2 DNA-Nachweis quant. (PCR)	0	0	0	0	---
Retroviren	Nachweis Reverser Transcriptase quant. (PERT)	123	112	119	110	-7.6
Total		14'341	14'607	14'000	12647	-9.7



D. Forschungs- und Entwicklungstätigkeit

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

Das NZR hat seine Unterstützung zur Etablierung eines neuen HIV-1 p24 Antigen WHO Reference Reagents im 2017 weitergeführt. Das NIBSC hat mit den vom NZR geschenkten 11 HIV-1 und dem einen HIV-2 VLP einen multinationalen Ringversuch (*Collaborative Study to evaluate the performance of the proposed 1st International reference panel for HIV p24*) durchgeführt, an dem auch das NZR teilgenommen hat. Die 15 teilnehmenden Laboratorien rekrutierten sich aus IVD-Herstellern, Blutspendezentren und Referenz-/Kontrolllaboratorien. Diese waren aufgefordert die 13 kodierten Proben in drei Verdünnungen und den WHO Standard insgesamt drei mal mit der/den im Labor verwendeten HIV-Screeningtests resp. dem HIV-1 p24 Antigentest zu testen. Am NZR wurden die Proben mit dem Abbott Architect HIV combo Tests untersucht.

Die Auswertung der Resultate erfolgte im ersten Trimester 2018. Von den 17 verschiedenen Tests die zum Einsatz kamen waren vier HIV-1 p24 Antigen-Tests und 13 HIV-Teste der 4. Generation. Die vom NIBSC anvisierte Zielgrösse der auszutestenden p24 Antigen-Konzentrationen lagen bei 20, 10 und 5 IU/ml. Da für die CE-Markierung ein positiver Nachweis von 2 IU/ml des bestehenden WHO Standards vorgeschrieben ist, müssten die Tests alle auch die niedrigste Konzentration von ca. 5 IU/ml HIV p24 Antigen nachweisen können. Die Auswertung ergab, dass einige ältere HIV-Screening Tests der 4. Generation p24-Antigen in Abhängigkeit des HIV-1 Subtypen nicht resp. nur mit einer deutlich erhöhten Nachweisgrenze detektieren. In geringerer Masse zeigte auch der überarbeitete HIV-Schnelltest von Alere eine reduzierte analytische Sensitivität für das p24 Antigen verschiedener HIV-1-Subtypen. Die jüngsten Entwicklungen der HIV-Labortests der 4. Generation vermochten hingegen bei der gesamten Breite der getesteten HIV-1-Subtypen zu überzeugen.

Basierend auf dieser Studie wurde von der NIBSC zu Handen der WHO ein Bericht vorbereitet. Diese wird nun darüber entscheiden, ob mit Hilfe der VLPs ein neuer WHO-Standard hergestellt werden soll.

D.2. Diagnostische HIV-1 Resistenzbestimmung mittels Deep Sequencing

Next Generation Sequencing (NGS, Deep Sequencing) basierte Diagnostik wird derzeit erst von wenigen, meist universitären Diagnostik-Instituten betrieben. Diese Technologie wird aber als wegweisend für die Zukunft angesehen. Am NZR haben wir in den vergangenen zwei Jahren die Voraussetzungen für den Wechsel von der klassischen, populationsbasierenden Sanger-Sequenzierungstechnik auf die neue Technologie geschaffen. Neben den Anpassungen der Sequenzierungstechnik und der dafür notwendigen Prozesse wurde auch eine Analysenpipeline aufgebaut und erfolgreich validiert. Das für Auswertung der Rohsequenzen verwendete Software-Tool *MinVar* (s. Abstract und D.3. Publikationen) ist eine Eigenentwicklung. Sie wurde publiziert und kann für Forschungsprojekte und für diagnostische Analysen lizenziert werden.

Seit Januar 2018 erfolgen nun sämtliche HIV-Resistenzuntersuchungen am NZR mit dem neuen Testverfahren. Die Umstellung auf NGS wurde nicht alleine mit Blick auf die Routine der Resistenz-Analytik vorgenommen. Es sind bereits einige wissenschaftliche Arbeiten erschienen, welche zeigen, dass die Bestimmung des Zeitpunktes an dem eine Infektion mit HIV erfolgte auf Grund der



Sequenzdiversität in der mittels Deep Sequencing untersuchten Viruspopulation möglich ist. Unser Interesse liegt deshalb in Entwicklungen welche die Möglichkeit bieten, eine zuverlässige Einschätzung der RECENCY der HIV-infektion aus den Resistenzuntersuchungen zu entnehmen. Durch eine solche Alternative würde sich für das HIV-Testkonzept in der Schweiz die Möglichkeit bieten, sich vom INNOLIA als zwingenden HIV-Bestätigungstest zu lösen.

MinVar: A rapid and versatile tool for HIV-1 drug resistance genotyping by deep sequencing.

Huber, M., Metzner K.J., Geissberger F.D., Shah C., Leemann C., Klimkait T., Böni J., Trkola A., Zagordi O. *J Vir Meth* 240: 7 – 13.

Abstract

Genotypic monitoring of drug-resistance mutations (DRMs) in HIV-1 infected individuals is strongly recommended to guide selection of the initial antiretroviral therapy (ART) and changes of drug regimens. Traditionally, mutations conferring drug resistance are detected by population sequencing of the reverse transcribed viral RNA encoding the HIV-1 enzymes target by ART, followed by manual analysis and interpretation of Sanger sequencing traces. This process is labor intensive, relies on subjective interpretation from the operator, and offers limited sensitivity as only mutations above 20% frequency can be reliably detected. Here we present MinVar, a pipeline for the analysis of deep sequencing data, which allows reliable and automated detection of DRMs down to 5%. We evaluated MinVar with data from amplicon sequencing of defined mixtures of molecular virus clones with known DRM and plasma samples of viremic HIV-1 infected individuals and we compared it to VirVarSeq, another virus variant detection tool exclusively working on Illumina deep sequencing data. MinVar was designed to be compatible with a diverse range of sequencing platforms and allows the detection of DRMs and insertions/deletions from deep sequencing data without the need to perform additional bioinformatics analysis, a prerequisite to a widespread implementation of HIV-1 genotyping using deep sequencing in routine diagnostic settings.

D.3. Publikationen

Im Zeitraum von Januar 2017 bis Mai 2018 erschienen insgesamt neun Publikationen mit Autoren-Beteiligung aus dem Bereich des NZR. Wie in den Vorjahren beruht eine Mehrheit der Arbeiten (5) auf den HIV-Sequenzen, die vom NZR im Rahmen der HIV-Diagnosestellung und für die Schweizerische HIV-Kohorte seit Jahren zur Verfügung stellt.

Huber, M., Metzner K.J., Geissberger F.D., Shah C., Leemann C., Klimkait T., Böni J., Trkola A., Zagordi O. (2017). MinVar: A rapid and versatile tool for HIV-1 Drug Resistance Genotyping by Deep Sequencing. *J Vir Meth* 240: 7 – 13.

Bader J., Däumer M., Thielen A., Schöni-Affolter F., Böni J., Gorgievski-Hrisoho M., Martinetti G., Klimkait T., and the Swiss HIV Cohort Study. (2017). Therapeutic immune recovery prevents emergence of CXCR4-tropic HIV-1. *Clin Infect Dis* 64: 295 – 300.

Kletenkov K., Hoffmann D., Böni J., Yerly S., Aubert V., Schöni-Affolter F., Struck D., Verheyen J., Klimkait T.1, and the SHCS. (2017) Role of Gag mutations in PI resistance in the Swiss HIV cohort study: bystander or contributors? *J Antimicrob Chemother* 72: 866 – 875.



Bachmann N., Turk T., Kadelka C., Marzel A., Shilaih M., Böni J., Yerly S., Aubert V., Klimkait T., Leventhal G.E., Günthard H.F., Kouyos R. and the Swiss HIV Cohort Study. (2017). Parent-offspring regression to estimate the heritability of an HIV-1 trait in a realistic setup. *Retrovirology* 14: 33.

Marzel A., Shilaih M., Turk T., Campbell N.K., Yang W.L., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Furrer H., Calmy A., Battegay M., Cavassini M., Bernasconi E., Schmid P., Metzner K., Günthard H.F., Kouyos R., for Swiss HIV Cohort Study (SHCS). (2017) Mining for pairs: shared clinic visit dates identify steady HIV-positive partnerships. *HIV Med* 18: 667 – 676.

Wittkop L., Arsandaux J., Trevino A., Schim van der Loeff M.F., Anderson J., van Sighem A., Böni J., Brun-Vezinet F., Soriano V., Boufassa F., Brockmeyer N., Calmy A., Dabis F., Jarrin I., Dorucci M.; Duque V., Fätkenheuer G., Zangerle R., Ferrer E., Porter K., Judd A., V Sipsas N.V., Lambotte O., Shepherd L., Leport C., Morrison C., Mussini C., Obel N., Ruelle J., Schwarze-Zander C., Sonnerborg A., Teira R., Torti C., Valadas E., Colin C., Friis-Møller N., Costagiola D., Thiebaut R., Chene G., Matheron S. on behalf of the COHERE in EuroCoord and ACHleV2e Study Group. (2017). CD4 cell count response to first-line combination antiretroviral treatment in HIV-2+ and patients compared with HIV-1+ patients: a multinational, multicohort European study. *J Antimicrob Chemother* 72: 2869 – 2878.

Turk T., Bachmann N., Kadelka C., Böni J., Yerly S., Aubert V., Klimkait T., Battegay M., Bernasconi E., Calmy A., Cavassini M., Furrer H., Hoffmann H., Günthard H.F., Kouyos R.D., and the Swiss HIV Cohort Study. (2017). Assessing the danger of self-sustained HIV epidemics in heterosexuals by population based phylogenetic cluster analysis. *eLife* 2017;6:e28721.

Bertels F., Leventhal G., Marzel A., Fellay J., Guenthardt H.F., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Aubert V., Battegay M., Rauch A., Cavassini M., Calmy A., Bernasconi E., Schmid P., Scherrer A., Müller V., Bonhoeffer S., Kouyos R., Regoes R.R. and the Swiss HIV Cohort Study. (2017) Dissecting HIV virulence: heritability of setpoint virus load, CD4+ T cell decline and per-parasite pathogenicity. *Molecular Biology and Evolution* 35: 27 - 37.

Marzel A., Kusejko K., Weber R., Bruggmann P., Rauch A., Battegay M., Bernasconi E., Calmy A., Cavassini M., Hoffmann M., Böni J., Yerly S., Klimkait T., Perreau M., Günthard H.F., D. Kouyos R.D. and the Swiss HIV Cohort Study. (2018) The cumulative impact of harm reduction on the Swiss HIV epidemic: cohort study, mathematical model and phylogenetic analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 5, Issue 4, 1 April 2018, ofy067.

E. Weitere Aktivitäten und Leistungen des NZR

E.1. Referenzmaterialien/HIV Stammsammlung

Das NZR führt und überwacht die HIV-Sequenzdatenbank, die bei der Firma SmartGene GmbH lokalisiert ist, und in welche die vier autorisierten HIV-Resistenz-Labore die HIV-Sequenzen die



im Zusammenhang mit den neuen HIV-Diagnosen für die Beurteilung einer Therapieresistenz generieren speichern (sog. BSV-Datenbank).

Ende 2016 enthielt die Datenbank insgesamt 15'356 Einträge. Die Anzahl hat sich im Jahr 2017 um 740 Einträge erhöht. Davon waren 575 als erste Untersuchung im Zusammenhang mit der Diagnose einer HIV-Infektion deklariert. 164 weitere Sequenzen wurden von den Laboratorien mit dem Zusatz «Other» versehen. Es handelt sich bei diesen mehrheitlich um Sequenzen aus der Diagnostik und für Patienten die nicht an der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie teilnehmen. Per Ende 2017 enthält die Datenbank nun 16'096, und am 31. Mai 2018 16'380 Einträge. Davon sind ca. 6'960 mit Sequenzeinträgen der Reversen Transcriptase und Protease als Erstuntersuchungen im Rahmen der HIV-Primärdiagnostik gekennzeichnet.

E.2. Qualitätssicherung

Das NZR hat im Jahr 2017 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 der vom NZR bereitgestellten Proben 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 rapportieren und Nachtestungen zu veranlassen.

Das im Jahr 2017 vorbereitete Material enthielt ein *Virus-Like Particle (VLP pBV14_C)* des Subtypen C in einer Konzentration von 20 IU/ml (ca. 105 pg/ml), und lag damit 10 mal über der in den *Common Technical Specifications* für HIV-Screening-Tests geforderten Nachweisgrenze von 2 IU/ml. Das Material wurde sowohl für die Qualitätskontrolle der HIV-Schnelltests als auch der Labortests der 4. Generation verwendet.

Während bei einem analogen gestalteten Ringversuch im Jahr 2014 die erste Version des *Alere Determine HIV-1/2 Combo Tests* ausschliesslich falsch-negative Resultate ergab, rapportierten mit der nun zur Verfügung stehenden überarbeiteten Testversion 31 von 46 Stellen (67%) korrekt ein reaktives Resultat. Dies stellt eine signifikante Verbesserung dar.

Bei den Labortests zeigten sich bei zwei Testherstellern Probleme. Bei einem Testhersteller ergaben alle verwendeten Testversionen falsch-negative Resultate, während bei einem weiteren Hersteller das Resultat nur grenzwertig reaktiv ausfiel (allerdings n=1). Diese Befunde verdeutlichen die Notwendigkeit der richtigen Kommunikation von HIV-negativen Screening-Resultaten.

Die Expertentätigkeit für die CSCQ wurde auch im Jahr 2017 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 dieser Kommentare auf die Grenzen der Test hinzuweisen und die



Screening-Labore für die korrekte Durchführung der HIV-Bestätigungsdiagnostik gemäss des schweizerischen Laborkonzepts zu sensibilisieren.

E.3. Lehre

E.3.1 Vorträge

Keine Vorträge im Jahr 2017

E.3.2 Aus- und Weiterbildung

PD Dr. Jürg Böni arbeitete im vergangenen Jahr als Mitglied zweier PhD Thesis Commitees 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 Newly Diagnosed and Drug Naïve Individuals in Cameroon*. Ziel dieser Arbeit ist, das Ausmass der Resistenzentwicklung und die Übertragungshäufigkeit dieser Varianten in Kamerun abzuschätzen, und die Risikofaktoren für die Transmission resistenter Viren zu bestimmen. In der von ihm organisierten multizentrischen Studie konnte er 360 Proben von vier Standorten mittels Dry Blood Spots für die Resistenzuntersuchungen und 334 Fragebogen mit epidemiologisch relevanten Informationen sammeln. Bei 298 Proben (82.8%) war er mit der etablierten Methode der genotypischen Resistenzuntersuchung basierend auf Next Generation Sequencing erfolgreich. Der Erfolg einer Resistenzbestimmung war korreliert mit hohen CD4-Zellzahlen und niedrigen HI-Viruslasten. Die Prävalenz von Resistenzmutationen betrug 6.4%, unter Berücksichtigung von HIV-Minoritätspopulationen 10.4%. Am häufigsten lagen Resistzenzen gegen NNRT-Inhibitoren vor. Die Doktorarbeit soll im Jahr 2018 abgeschlossen und publiziert werden.

Frau Nina Marty in der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Klimkait, vom Departement Biomedizin - Haus Petersplatz der Universität Basel hat im Jahr 2017 mit einer zweiteiligen Doktorarbeit begonnen. Im Teilprojekt *Clonal integration of HIV as contributor to altered cellular regulation?* klärt sie ab, ob die bei einer Teilgruppe HIV-Infizierter Patienten beobachtete Expansion von CXCR4-tropen Viren unter einer wirksamen HIV-Therapie durch klonale Expansion von infizierten Zellen verursacht ist, die allenfalls als eine Art prä-leukämische Form interpretiert werden müsste. Das zweite Teilprojekt *Phenotypic validation of the tropism of HIV-1 subtype CRF01_AE from South-East Asia* setzt sich zum Ziel, die Interpretation genotypischer Information zur Bestimmung des HIV-Ko-Rezeptors für die in Südost-Asien stark verbreiteten und auch in der Schweiz vorkommenden HI-Viren des CRF01_AE zu validieren. Das heute von den meisten Schweizer Laboratorien verwendete *geno2pheno*-Tool zur Interpretation der genotypischen Information wurde für den Subtypen B entwickelt und validiert. Es liefert jedoch für CRF01_AE eine hohe Rate von scheinbar CXCR4-tropen Viren. Da CXCR4-trope Viren nicht mit dem CCR-Antagonisten Maraviroc behandelt werden können, ist die korrekte Interpretation klinisch von grosser Bedeutung. Frau Marty führt die Arbeit seit einem Jahr durch. In dieser Zeit hat sie das technische Instrumentarium zur Analyse mit Hilfe von Modellen aufgebaut.



E.3.3 Wissenschaftliche Tagungen

PD Dr. Jürg Böni leitete am 30. August 2017 als Co-Chairman die Virologie-Session «VI2 – Virology» am Joint Annual Meeting 2017 of SSM, SSI, SSHH, SSTMP, SSTM Basel, 30.08.-01.9.2017

E.4. Gutachtertätigkeit

Vom Januar 2017 bis zum Mai 2018 wurde das NZR um folgende Gutachten und Stellungnahmen angefragt.

- Von der Staatsanwaltschaft des Kantons Zürich wurde im Rahmen eines Strafverfahrens eine Stellungnahme in Auftrag gegeben, in der die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung in Abhängigkeit der Viruslast eines HIV-Infizierten über einen mehrjährigen Zeitraum beurteilt wurde.
- Auf Grund der langjährigen Erfahrung in der Beurteilung von HIV-Übertragungen, erhielt das NZR im Rahmen einer Strafuntersuchung von der Staatsanwaltschaft Luzern einen Gutachterauftrag zur Beurteilung einer möglichen Transmission von Hepatitis C Virus.
- Für die Staatsanwaltschaft des Kantons Thurgau wurde im Rahmen eines Strafverfahren ein Gutachten zu einer möglichen HIV-Transmission erstellt.