



Zürich, 5. September 2019

Empfehlung des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren (NZR) zur Vermeidung falsch negativer oder unterschätzter HIV-1 Viruslastbestimmungen durch den Cepheid *Xpert HIV-1 Viral Load Test*

Präambel

Die HI-Viruslastmessung bei Patienten unter antiretroviraler Therapie bildet einen der Eckpfeiler der *Test-and-Treat*-Strategie zur Eindämmung der HIV-1 Epidemie in der Schweiz. Kritisch ist dabei die zuverlässige Unterscheidung von Patienten mit unterdrückter, d.h. nicht nachweisbarer Viruslast von Patienten mit einer nicht vollständig unterdrückten Viruslast. Nur bei vollkommen unterdrückter Viruslast kann davon ausgegangen werden, dass kein Risiko zur HIV-1 Übertragung bei ungeschütztem Sexualverkehr vorliegt. Für diese Überwachung der HIV-1-Viruslast sind in der Schweiz Tests von mehreren Anbietern im Verkehr.

Falsch negatives Resultat durch *Xpert HIV-1 Viral Load Test*

Kürzlich wurde an einer Klinik im Raum Zürich ein falsch-negatives Resultat mit dem CE-markierten *Xpert HIV-1 Viral Load Test* von Cepheid festgestellt. Der Sachverhalt des falsch-negativen Testresultats wurde vom NZR in Zusammenarbeit mit der betroffenen Klinik und Diagnostik verifiziert. Die Zielsequenz des *Xpert HIV-1 Viral Load Tests* liegt nahe des 5'-Ende des viralen Genoms. Die Sequenzierung dieser Genregion beim Virus des untersuchten Falles hat eine 24 Nukleotid lange Deletion aufgezeigt, die mit grosser Wahrscheinlichkeit für das falsche Resultat verantwortlich ist.

Es ist dies der erste Schweizer Fall bei dem Probleme mit dem *Xpert HIV-1 Viral Load Test* dokumentiert wurden. International mehren sich Berichte über ähnliche Fälle die dem Hersteller und einer Behörde gemeldet wurden.

Am 16. Mai 2019 hat das Nationale Referenzzentrum für Retroviren in Deutschland fünf solcher Fälle beschrieben. Die wissenschaftliche Literatur enthält zwar einige Arbeiten mit Hinweisen auf Viruslastunterschätzungen durch den Test, eine zuverlässige Aussage über die Häufigkeit ist jedoch basierend auf den publizierten Daten derzeit nicht möglich. Mehrere solcher unterdetektierten oder verpassten Viren wurden in den publizierten Arbeiten sequenziert. Es ergibt sich daraus ein



heterogenes Bild. Verschiedenste Virusvarianten von unterschiedlichen HIV-1 Subtypen existieren, die mit dem *Xpert HIV-1 Viral Load Test* unterdetektiert oder verpasst wurden. Es ist deshalb auch möglich, dass die Häufigkeiten solcher Varianten in verschiedenen Ländern deutlich variieren können.

Zusammengefasst ist zum heutigen Zeitpunkt der Anteil von HIV-Infektionen mit Viren die vom *Xpert HIV-1 Viral Load Test* unterschätzt oder nicht erkannt werden niedrig. Präzise Zahlen zur Häufigkeit der Fehldiagnose durch diesen Test liegen aber noch nicht vor.

Die Ursache für die falsch gemessenen Viruslastwerte liegt darin, dass es sich bei dem *Xpert HIV-1 Viral Load Test* um einen Test mit nur einer Zielsequenz handelt. Treten in dieser Zielsequenz mehrere Mutationen oder Deletionen oder Insertionen auf, so binden Primer oder Sonden des Amplifikationssystems nicht oder nur ungenügend. Solche Ausfälle sind bei Viruslast-Tests die zwei Zielsequenzen verwenden sehr viel seltener.

Die Firma Cepheid weist in der Packungsbeilage seit Juli 2018 explizit darauf hin, dass durch Mutationen im Zielbereich der PCR Unterschätzungen oder auch negative Resultate trotz der Anwesenheit von Virus vorkommen können. Eine neue Testversion mit einer Dual-Target-Strategie ist in Aussicht gestellt worden. Bis diese Version verfügbar wird, muss davon ausgegangen werden, dass bei einer Analyse mit dem *Xpert HIV-1 Viral Load Test* der bestimmte Wert der Viruslast unterschätzt oder gar falsch negativ sein könnte.

Empfehlung des NZR zur Nutzung des *Xpert HIV-1 Viral Load Tests*

Das NZR empfiehlt auf Grund der oben dargestellten Sachverhalte, dass die aktuell zur Verfügung stehende Version des *Xpert HIV-1 Viral Load Tests* nur dann zur Therapie-Überwachung eines Patienten eingesetzt wird, wenn für den betroffenen Patienten an Hand von Vergleichswerten mit anderen Viruslasttests sichergestellt ist, dass das mit dem *Xpert HIV-1 Viral Load Tests* bestimmte Resultat vertrauenswürdig ist, d.h. quantitativ vergleichbare Resultate liefert. In allen anderen Fällen wird davon abgeraten das System einzusetzen. Nur durch eine konsequente Einhaltung dieser Empfehlung kann sichergestellt werden, dass alle Patienten in der Schweiz immer mit einer adäquaten Methode zur Viruslastbestimmung überwacht werden, auch dann wenn sie einen Orts- oder Arztwechsel vornehmen.

Für das Nationale Referenzzentrum für Retroviren

PD. Dr. Jürg Böni
Dr. Michael Huber
Prof. Dr. Alexandra Trkola

Diese Empfehlung ist in Deutsch, Französisch und Italienisch auf der Webseite des NZR verfügbar:
<https://www.virology.uzh.ch/de/NZR2/statements.html>