

H.I.V. screeningtests : vigilanceprogramma in België

Screeningtests H.I.V. : programme of vigilance in Belgium

door

Libeer J-C.¹

Abstract

There isn't any specific regulation in Belgium concerning reagents for laboratory diagnostics. Bloodtransfusion centres insist on more legal security of choices to be made concerning used screeningtests for H.I.V. This is the reason why the College of Reference Laboratories for AIDS, the Scientific Institute of Public Health (I.P.H.) and the FIDIAG (Fabrikanten en Invoorders van Diagnostica, diagnostic test distributors) have commonly established a voluntary surveillance programme. The programme is based on the following criteria :

- a document with standardised information for every screeningkit;*
- a kit fullfils essential basic criterias and is accepted by an official body in at least one European country;*
- a follow-up of the results obtained with screeningkits by the AIDS Reference Laboratories;*

¹ Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid – Louis Pasteur, Afdeling Klinische Biologie, Juliette Wytsmanstraat 14, B-1050 Brussel, België.

— a promotion of the use of efficient internal control quality programmes in laboratories.

Based on the two first criteria, a list of screeningkits of H.I.V., used by AIDS Reference Laboratories, is made and is disseminated at regular intervals.

A procedure has been developed to quickly offer information to concerned people on shortcomings of H.I.V. screeningkits observed in Belgium or in Europe.

The surveillance procedure already showed its efficiency and could be considered as an example for other critical laboratory tests.

Key-words

H.I.V. screening, quality assurance, vigilance.

Inleiding

De kwaliteit van een klinisch laboratoriumresultaat is enerzijds afhankelijk van het laboratorium zelf, maar anderzijds wordt de kwaliteit van een test grotendeels bepaald door de gebruikte kit of het toegepaste systeem. De kwaliteit van deze industrieel bereide reagentia kan niet altijd door de gebruiker grondig worden geëvalueerd. Ter bescherming van de patiënt, verwachten biologen dan ook veel van de nieuwe Europese richtlijn voor in-vitro diagnostica (1), die betere garanties moet bieden voor de aangeboden reagentia.

Er bestaat in België geen specifieke reglementering inzake reagentia voor laboratoriumdiagnostiek. Voor H.I.V.-screeningstesten werd vooral vanuit de bloedtransfusiecentra aangedrongen op een betere rechtszekerheid betreffende de keuze van de gebruikte H.I.V.-screening-testkits. Daarom zetten FIDIAG (Belgische koepelorganisatie van diagnosticadistributeurs), het college van AIDS-Referentielaboratoria en het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid – Louis Pasteur (W.I.V.), samen een vrijwillig vigilanceprogramma op voor H.I.V.-screening-testkits.

H.I.V.-vigilanceprogramma

Het H.I.V.-vigilanceprogramma steunt op volgende pijlers:

Een uniform informatiedossier voor elke screeningkit

Dit informatiedossier bevat geüniformeerde gegevens over het kwaliteitssysteem van fabrikant en distributeur. Veel aandacht wordt besteed aan de recall, klachten- en batch-release procedures. Daarnaast bevat het dossier ook een exemplaar van de bijsluiter, bibliografische gegevens en een kopij van het attest van de officiële organismen in de Europese landen waar de testkit werd aanvaard (zoals het Paul Ehrlich Instituut in Duitsland, L'Agence du Médicament in Frankrijk). Het dossier vermeldt naam, telefoon- en faxnummer van de persoon (en zijn vervanger) met de bevoegdheid een specifiek lot of de kit zelf in te trekken. Dit informatiedossier moet het mogelijk maken vertrouwen te hebben in de wijze waarop de kit wordt gefabriceerd, gecontroleerd en verdeeld. De informatiedossiers worden beoordeeld door een coördinatie-cel, bestaande uit enkele leden van de H.I.V.-referentielaboratoria en medewerkers van het W.I.V.

De dossiers zijn vertrouwelijk en worden bijgehouden op de Dienst Klinische Biologie van het W.I.V. volgens een standaardprocedure, opgenomen in hun eigen kwaliteitssysteem.

Vereiste basiscriteria

De kit moet in ten minste één Europees land door een officieel organisme zijn aanvaard en beantwoorden aan volgende basiscriteria:

- zowel H.I.V. 1 (inclusief type O) als H.I.V. 2 antilichamen kunnen detecteren;
- een gevoeligheid en specificiteit hebben voor vroegtijdige detectie van seroconversies die vergelijkbaar of beter is dan de andere H.I.V.-screeningkits op de Belgische markt;
- geen prozone-effecten vertonen, wat in normale werkomstandigheden voor een serum van een seropositieve patiënt aanleiding geeft tot een negatief resultaat.

In functie van nieuwe ontwikkelingen kunnen deze criteria worden aangevuld. Zij zijn opgesteld door het college van H.I.V.-Referentielaboratoria.

De testkit die voldoet aan bovenstaande eisen (een aanvaard informatiedossier en beantwoordend aan de basiscriteria), komt op een positieve lijst te staan. Deze wordt op regelmatige tijdstippen verspreid ten behoeve van de Minister van Volksgezondheid, de laboratoria en de transfusiecentra. De lijst biedt gebruikers de garantie dat de kwaliteit van de opgenomen testkits wordt opgevolgd en dat deze voldoen aan de vereiste criteria. Wie toch nog andere kits blijft gebruiken, draagt hiervoor zelf de verantwoordelijkheid.

Opvolging van de resultaten van screeningstesten door de AIDS-Referentielaboratoria

Klinische laboratoria worden in België uitsluitend terugbetaald voor het uitvoeren van H.I.V.-screeningstesten, niet voor confirmatietesten. Voor deze testen zijn een aantal referentielaboratoria erkend (2). Zij voldoen aan specifieke criteria, waaronder accreditatie volgens de Europese norm EN 45001 (3). Alle positieve testen uit de screening worden door de laboratoria naar één van de centra gestuurd. Bij de versturing hoort een formulier met inlichtingen over het doorsturend laboratorium, de gebruikte testkit en de bekomen resultaten. De gegevens laten het H.I.V.-Referentiecentrum toe om de vals-positieve resultaten per gebruikte testkit te registreren.

Wanneer blijkt dat eenzelfde laboratorium abnormaal veel vals-positieve resultaten bekomt, dan kan vanuit het H.I.V.-Referentiecentrum contact worden opgenomen met het betreffende laboratorium om na te gaan wat er misloopt.

De H.I.V.-Referentiecentra screenen alle monsters met twee verschillende kits. Samen met de gegevens van de kit gebruikt door het doorsturend laboratorium, kan een vrij goed beeld worden gevormd over specificiteit en gevoeligheid van de screening-testkits op de Belgische markt. De gegevens van de referentiecentra worden gebundeld en jaarlijks gepubliceerd in het activiteitenrapport.

Externe kwaliteitsevaluatie

H.I.V.-screening is opgenomen in het verplicht programma voor externe kwaliteitsevaluatie, waaraan alle Belgische laboratoria, werkzaam binnen het kader van het RIZIV, onderworpen zijn. De transfusiecentra die H.I.V.-testen uitvoeren, nemen eveneens deel aan deze evaluaties.

Jaarlijks wordt binnen het programma "infectieuze serologie" een survey georganiseerd voor het opsporen van H.I.V.-antilichamen.

De monsters worden bereid volgens een standaardprotocol van de W.G.O. (4) en ter beschikking gesteld door één van de H.I.V.-Referentiecentra. De resultaten worden door dezelfde groep geëvalueerd. Naast de evaluatie van de deelnemers zelf, wordt dankzij de enquêtes een duidelijk beeld gevormd van de testkits die in België worden gebruikt, alsook hun marktaandeel.

Wanneer voor een bepaalde kit discrepanties worden vastgesteld, wordt deze kit onder een verhoogde vigilantie geplaatst, zoals beschreven in de paragraaf over anomalieën en disfuncties.

Post-market vigilantie

De kwaliteit van de testkits voor serologische bepalingen is lot-afhankelijk. Lot tot lot-variaties zijn voor deze bepalingen vrij groot en kunnen aanleiding geven tot verschillende resultaten.

Uit de batch-release gegevens kan een idee gevormd worden over de variaties tussen de loten die door de fabrikant worden getolereerd. Post-market vigilantie maakt het mogelijk om voor elk lot na te gaan of de vooropgestelde criteria worden gehaald bij routinegebruik in het laboratorium.

De vigilantie wordt enerzijds gegarandeerd door de interne kwaliteitscontrole in elk laboratorium en anderzijds door gebruik en controle in de H.I.V.-Referentiecentra. Er werd immers een akkoord bereikt tussen de H.I.V.-Referentiecentra, waarbij alle testkits uit de positieve lijst over de verschillende centra, tenminste gedurende een bepaalde termijn over meerdere loten worden gebruikt. Bij deze bepalingen worden de gangbare interne controles van referentiecentra opgevolgd.

Interne kwaliteitscontroleprogramma's in routinelaboratoria

Klinische laboratoria kennen een lange traditie van interne kwaliteitscontrole voor biochemische testen. De interne kwaliteitscontrole voor H.I.V.-testen beperkt zich in de meeste routinelaboratoria echter meestal tot het meenemen van een negatieve en een positieve controle die door de testkitfabrikant wordt meegeleverd.

Alhoewel interne kwaliteitsbewaking in klinische laboratoria ook in andere disciplines (klinische chemie, hematologie, stolling) is ingeburgerd, wordt voor serologische testen meestal alleen gebruik gemaakt van positieve en negatieve kitcontroles. Deze controles hebben als nadeel dat zij geen lot tot lot-variaties detecteren en de concentraties van de positieve controles zijn meestal veel te hoog om zelfs grove manipulatiefouten te detecteren.

Hierdoor hebben deze controles slechts een beperkte gebruikswaarde. Anderzijds blijkt het vrij moeilijk om adequaat controlemateriaal te vinden, onafhankelijk van de kits en met de geschikte concentraties in het gebied met 1,5 tot 2 maal de cut-off-waarde. De laatste jaren werden door de diagnosticafabrikanten echter nieuwe controlematerialen aangeboden die onafhankelijk zijn van de testkits. Een bijkomende moeilijkheid ligt in het feit dat de resultaten van deze testen een niet normale verdeling volgen en dat de klassieke controleregels, waarmee biologen vertrouwd zijn voor de verwerking van hun interne controle, in andere disciplines niet goed bruikbaar zijn.

Behandeling van anomalieën en disfuncties

Anomalieën en disfuncties vastgesteld door H.I.V.-Referentiecentra, transfusiediensten, routinelaboratoria of bij externe kwaliteitsevaluatie, worden besproken in het college van H.I.V.-Referentiecentra. De gevalueerde testkit wordt in ten minste één van de H.I.V.-Referentiecentra verder geëvalueerd. Indien redenen voor doorgedreven actie worden vastgesteld, zal een coördinatievergadering worden gehouden door de H.I.V.-Referentiecentra en de medewerkers van het W.I.V. Op deze vergadering wordt een duidelijke beschrijving gemaakt van de vastgestelde problemen, te nemen maatregelen worden voorgesteld en er wordt vooral aandacht besteed aan het gebruik in transfusiediensten (Kan de kit onder welomschreven voorwaarden verder worden gebruikt? Zijn er gevolgen voor de reeds geteste bloedproducten?).

Met deze gegevens wordt contact opgenomen met fabrikant of distributeur, waarna de Minister van Volksgezondheid op de hoogte wordt gebracht en over voldoende elementen beschikt om een gefundeerde beslissing te nemen.

Indien wordt beslist om het gebruik van een bepaalde kit te beperken of te verbieden, wordt dezelfde informatie doorgestuurd naar alle gebruikers en Europese landen.

Voor anomalieën of disfuncties die in andere landen worden vastgesteld, werd eveneens een standaardprocedure uitgewerkt om de informatie zo snel mogelijk door te sturen naar potentiële Belgische gebruikers.

Besluit

De Europese richtlijn voor in-vitro diagnostica vraagt de lidstaten een vigilantieprocedure uit te werken. Het model dat in België wordt gebruikt voor vigilantie van H.I.V.-screeningstesten is eenvoudig en efficiënt.

Hetzelfde model kan worden toegepast voor andere kritische laboratoriumtesten.

Résumé

En Belgique il n'existe pas de réglementation spécifique quant aux réactifs pour le diagnostic de laboratoire. Pour les tests de screening V.I.H., les centres de transfusion sanguine ont souligné l'importance d'une meilleure sécurité juridique concernant le choix des tests de screening utilisés pour le V.I.H. C'est pourquoi le Collège des Laboratoires de Référence pour le SIDA, l'I.S.P. et la FIDIAG (Fabricants et Importateurs de Diagnostics, organisation belge de coordination des distributeurs de diagnostic) ont communément établi un programme volontaire de vigilance, basé sur les critères suivants :

- un dossier d'information uniforme à déposer pour chaque kit de screening;
- le kit doit répondre à un certain nombre de critères de base essentiels et doit être accepté par un organisme officiel dans au moins un pays européen;
- le suivi des résultats obtenus avec des kits de screening par les Laboratoires de Référence du SIDA;
- la promotion de l'utilisation de programmes de contrôle interne efficaces dans les laboratoires de routine.

Sur base des deux premiers critères, une liste positive de kits de screening V.I.H., utilisés par les Laboratoires de Référence du SIDA, a été élaborée et est diffusée régulièrement.

De plus, une procédure a été développée afin de pouvoir procurer rapidement aux personnes concernées les renseignements requis concernant les lacunes qui ont été observées lors de l'utilisation d'un kit de screening V.I.H. déterminé, tant en Belgique que dans d'autres pays européens.

La procédure de vigilance a déjà prouvé son efficacité et peut être utilisée comme exemple pour d'autres tests critiques de laboratoire.

Mots-clés

Screening V.I.H., assurance de qualité, vigilance.

Samenvatting

Er bestaat in België geen specifieke reglementering inzake reagentia voor laboratoriumdiagnostiek. Voor H.I.V.-screeningstesten werd vooral vanuit de bloedtransfusiecentra aangedrongen op een betere rechtszekerheid betreffende de keuze van H.I.V.-screeningstesten. Daarom werd in samenwerking tussen FIDIAG (Fabrikanten en Invoerders van Diagnostica, d.i. de Belgische koepelorganisatie van diagnosticadistributeurs), het College van Referentielaboratoria voor AIDS en het W.I.V. een vrijwillig vigilanceprogramma opgezet gebaseerd op volgende criteria:

- een uniform informatiedossier neerleggen voor elke screeningkit;
- de kit moet beantwoorden aan een aantal essentiële basiscriteria en moet in tenminste één Europees land door een officieel organisme zijn aanvaard;
- de resultaten opvolgen van screeningstesten door de AIDS-Referentielaboratoria;
- efficiënte interne kwaliteitscontroleprogramma's voor deze testen promoten in routinelaboratoria.

Op basis van de eerste twee criteria is een positieve lijst opgesteld van H.I.V.-screeningkits, welke worden opgevolgd door de AIDS-Referentielaboratoria. De lijst wordt op regelmatige tijdstippen verspreid.

Daarnaast is een procedure uitgewerkt om aan alle betrokkenen snel inlichtingen te kunnen verschaffen over tekortkomingen die zijn vastgesteld bij het gebruik van een welbepaalde H.I.V.-screeningkit in België of andere Europese landen.

De vigilanceprocedure heeft reeds haar efficiëntie bewezen en kan worden gebruikt als model voor andere kritische laboratoriumtesten.

Sleutelwoorden

H.I.V. screening, kwaliteitsgarantie, vigilantie.

Referenties

1. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Proposal for a European Parliament and Council Directive on in vitro medical devices. Draft common position of the Community, April 1995.
2. Koninklijk Besluit van 8 oktober 1996 houdende vaststelling van de criteria voor de erkenning van de referentielaboratoria voor het verworven immunodeficiëntiesyndroom. BS 28/11/1996; 29910-29913.
3. European standard EN 45001, CEN/CENELEC. The joint European Standards Institutions, BIN/IBN, Brussels 1989.
4. Global programme on AIDS: guidelines for organizing national external quality assessment schemes for H.I.V. serological testing. W.H.O. 1991.