

Evaluierung des neuen Syva MicroTrak II ELISAs zum Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern

Evaluation of the new Syva MicroTrak II ELISA for the detection of HIV-1 and HIV-2 antibodies

B. Weber^{1,2} und Joann Paters¹

Zusammenfassung

Die Sensitivität für den frühen Nachweis HIV-spezifischer Antikörper und die Spezifität des neuen Syva MicroTrak II Screening Enzymimmunoassays wurde anhand eines Kollektivs von 274 Serumproben evaluiert. Das Probenkollektiv bestand aus Seren von AIDS-Patienten, Kindern mit kongenitaler HIV-Infektion, Angehörigen von Hochrisikogruppen und von Patienten mit anderen Erkrankungen als AIDS. Weiterhin wurden potentiell kreuzreaktive Seren und HIV-1-Serokonversionspanels untersucht. Als Vergleichstests wurden der Wellcozyme HIV 1+2 ELISA und der Western blot (New LAV blot I) eingesetzt. Beim Serokonversionspanel K wurde die HIV-1-Infektion 7 Tage früher mit dem Syva MicroTrak II als mit dem Wellcozyme HIV 1+2 nachgewiesen. Bei den übrigen Serokonversionen und Proben HIV-Infizierter wurden keine Unterschiede in puncto Sensitivität zwischen beiden Screening ELISAs beobachtet. Mit dem Syva MicroTrak II wurde eine höhere Anzahl ($n = 8$) falsch positiver Ergebnisse als mit dem Vergleichs-ELISA ($n = 4$) erzielt. Für den MicroTrak II wurde eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 96,3 % ermittelt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß der Syva MicroTrak II einen hoch sensitiven Test für die frühe Erkennung HIV-1-spezifischer Antikörper darstellt. Allerdings ist es schwierig, eine hohe Sensitivität mit einer optimalen Spezifität zu kombinieren, insbesondere wenn der entsprechende Test mit einem großen Kollektiv potentiell kreuzreaktiver Proben konfrontiert wird.

¹ Institut für Medizinische Virologie, Zentrum der Hygiene, Universitätskliniken Frankfurt a. M.

² Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Bernard Weber,
Institut für Medizinische Virologie, Zentrum der Hygiene,
Universitätskliniken Frankfurt,
Paul Ehrlich Straße 40, D-60596 Frankfurt a. M.
Fax: x49-69-6301-6477

Schlüsselwörter

HIV-Antikörper – ELISA – Serokonversionspanels – Western blot – falsch negative Ergebnisse – falsch positive Ergebnisse

Summary

The sensitivity for the early detection of HIV antibodies and the specificity of the new Syva MicroTrak II screening enzyme immunoassay (ELISA) was investigated by testing a panel of 274 well-characterized serum samples. The panel included sera from AIDS patients or children with congenital HIV infection, high-risk individuals and patients with conditions unrelated to AIDS. Potentially cross-reactive sera were also used in this evaluation along with five seroconversion panels. The results obtained with the MicroTrak II assay were compared to those obtained with the Wellcozyme HIV 1+2 screening ELISA and Western blot (New LAV blot I). In panel K, HIV-1 seroconversion was detected 7 days earlier with the Syva MicroTrak II than with the Wellcozyme HIV 1+2. No differences in sensitivity were observed between the two screening ELISAs in the other seroconversion panels and in sera from HIV-infected individuals. The MicroTrak II showed a higher amount of false positive results ($n = 8$) than the reference immunoassay ($n = 4$). The values for sensitivity and specificity of the Syva MicroTrak II were 100 % and 96.3 %, respectively. The results of our study show that the Syva MicroTrak II is a highly sensitive assay for the early detection of HIV-1 infection. However, it remains difficult to combine high specificity and sensitivity, especially when a screening assay is evaluated with a large collective of potentially cross-reactive serum samples.

Key words

HIV-antibodies – ELISA – Seroconversion panels – Western blot – false negative results – false positive results

Einleitung

Weltweit sind mehr als 100 kommerzielle Testkits zum Nachweis von HIV-Antikörpern verfügbar. Seit der Einführung der ersten Screening ELISAs und Western blots im Jahr 1985 wurde die Qualität der HIV-Antikörperdiagnostik entscheidend verbessert [1]. In der Routine-diagnostik werden seit 1985 als Suchtests für den Nachweis von HIV-Antikörpern sowohl indirekte als auch kompetitive ELISAs eingesetzt. In den Enzymimmunoassays der zweiten und dritten Generation werden ausschließlich rekombinante oder synthetische Peptide, die wesentlichen Epitopen der Virushülle und des Kapsids von HIV-1 und HIV-2 entsprechen, als Antigen eingesetzt. Im Gegensatz zu gereinigtem Virus sind gentechnologisch hergestellte oder synthetische Antigene frei von zellulären Bestandteilen, welche zu falsch positiven Reaktionen führen. Bei rekombinanten Proteinen besteht allerdings die Gefahr einer Verunreinigung durch Signalsequenzen (z. B. Superoxiddismutase) der Fusionsproteine oder Bestandteile der gentechnologisch manipulierten *Escherichia coli*-Bakterien.

Zur Optimierung der Spezifität und Sensitivität des Antikörpernachweises wurden in den letzten zwei Jahren direkte ELISAs mit zwei (virusspezifischen) rekombinanten Antigenen nach dem Sandwichprinzip (Enzymimmunoassays der 3. Generation) entwickelt. Die im Patientenserum vorhandenen spezifischen Antikörper werden an das rekombinante Festphasenantigen gebunden. Der Antigen-Antikörperkomplex wird dann durch ein zweites enzymmarkiertes Antigen nachgewiesen. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, daß wie im Kompetitionstest sowohl IgG-, IgM- als auch IgA-Antikörper nachgewiesen werden können und somit HIV-Serokonversionen oder frische HIV-Infektionen von Blutkonserven früher erfaßt werden sollten [2-4].

Abkürzungen:

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ARC	AIDS related complex
CMV	Cytomegalie Virus
EBV	Epstein-Barr Virus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
gag	Group-specific antigen
gp	Glycoprotein
HAV	Hepatitis A Virus
HBsAg	Hepatitis B Surface antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes simplex Virus
HTLV	Human T-cell leukemia virus
IVDA	Intravenös Drogenabhängige(r)
RP	Rekombinantes Antigen
SP	Synthetisches Peptid
VZV	Varicella-zoster Virus

Für viel Aufsehen sorgte der Widerruf der Zulassung von HIV-Antikörperstests durch das Paul-Ehrlich-Institut. Ausgelöst wurde diese Aktion dadurch, daß ein Test der 2. Generation eine Serokonversion nicht erkannte. Daraufhin wurden sämtliche bis dato zugelassene Screening-ELISAs einer erneuten Qualitätskontrolle zur Ermittlung der Empfindlichkeit unterzogen. Hier konnte gezeigt werden, daß 10 Testkits HIV-Serokonversionen um 1 bis 2 Blutproben später im Verlauf der Serokonversion erfaßten als die ELISAs der 3. Generation und einige Tests der 2. Generation.

Eine besondere Herausforderung für die Labordiagnose der HIV-Infektion stellt der vor kurzem entdeckte HIV-1 Subtyp O dar. Diese O-„Variante“, welche in Kamerun gehäuft vorkommt, unterscheidet sich vor allem im gp41-Bereich von den bisher bekannten Serotypen [5], so daß HIV-O-positive Seren von einigen Antikörperstests nicht erkannt werden. Besondere Schwierigkeiten macht diese O-Variante den ELISAs der 3. Generation. In einer Untersuchungsreihe von 9 Seren wurden 2 nicht mit diesen Enzymimmunoassays detektiert [6]. Zur Zeit ist die klinische Bedeutung dieses O-Subtyps noch nicht bekannt. Weltweit sind nur wenige Seren in geringen Mengen verfügbar. In Deutschland wurde bei einem Asylbewerber eine HIV-Subtyp-O-Infektion diagnostiziert. In Frankreich wurden bereits zwei HIV-O-Subtyp-Träger identifiziert, welche keinen Aufenthalt oder Kontakt zu Personen aus Endemiegebieten hatten. Im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion zeigen Subtyp-O-Infizierte ein sehr eingeschränktes Bandenmuster im Western blot. Bei einigen Patienten wurde nur eine einzige HIV-spezifische Bande beobachtet. Diese eingeschränkte Reaktivität im Western blot ist auf die relativ starke Abweichung des HIV-Subtyps-O zum Laborstamm HTLV III B, welcher als Antigen für den Bestätigungstest eingesetzt wird, zurückzuführen. Zusätzlich kommt es mit dem Fortschreiten der HIV-Infektion zu einem Verlust der Reaktivität, vor allem gegenüber den gag-Proteinen.

Es besteht deshalb das Bestreben, die Qualität der HIV-Antikörper-Screeningtests ständig zu verbessern. Im letzten Halbjahr wurden zwei neue ELISAs zugelassen, und in nächster Zukunft werden zahlreiche neu entwickelte bzw. verbesserte Tests auf dem Markt erscheinen. Mitte letzten Jahres wurde der neue Syva MicroTrak II zum Screening auf anti-HIV-1- und HIV-2-Antikörper vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen. In der vorliegenden Studie wurden die Leistungscharakteristika in Bezug auf die frühe Diagnose der HIV-Infektion und die Spezifität anhand von Serokonversionspanels bzw. schwieriger, potentiell kreuzreaktiver Proben untersucht.

Material und Methoden

Syva MicroTrak II HIV-1/HIV-2 ELISA

Der Syva MicroTrak II ist ein konventioneller indirekter ELISA im Mikrotiterplatten-Format. Als trägerfixierte

Antigene werden typenspezifische rekombinante Glycoproteine der äußeren Virushülle von HIV-1 (gp120, gp41) und HIV-2 (gp120, gp41) sowie das gruppenspezifische gag-Antigen (p24) von HIV-1 eingesetzt. Sind spezifische Antikörper in der zu untersuchenden Serumprobe enthalten, werden die gebildeten Antigen-Antikörperkomplexe über ein anti-Human-Antikörperkonjugat mit anschließender Färbung des Substrats visualisiert. Die gesamte Inkubationszeit beträgt 2 Stunden und für einen Testansatz werden 10 µl Serum bzw. Plasma benötigt.

Vergleichstests

Der Syva MicroTrak II wurde mit dem Wellcozyme HIV 1+2 (Wellcome Diagnostics, Dartford, England) sowie mit einem Western blot (New LAV blot I und New LAV blot II, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes la Coquette, France) verglichen. Alle Tests wurden entsprechend den Herstellerempfehlungen durchgeführt. Der Western blot wurde nach den Herstellerkriterien [7] interpretiert.

Serumproben

Insgesamt wurden 274 Serumproben aus folgenden Gruppen (Tabelle 1) untersucht:

- 5 Serokonversionspanels, bestehend aus insgesamt 32 Serumproben, welche kurze Zeit vor und nach der Bildung HIV-1-spezifischer Antikörper entnommen wurden. Es handelte sich hier um die Serokonversionspanels E und K von Boston Biomedica Inc. (BBI), West Bridgewater, MA, USA, sowie das Panel SV-0161 von NABI und zwei Serokonversionen aus dem Untersuchungsgut des Instituts für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt a. M (5267 und WR).
- 22 Seren von HIV-1 seropositiven Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien der HIV-Infektion (AIDS-related Complex (ARC) und AIDS) und vertikal infizierten Kindern, welche eine schwache Reaktivität im Western blot zeigen.
- 31 Seren mit fraglichen Western blot-Bandenprofilen.
- 38 Seren von HIV-negativen Probanden, die in auswärtigen Labors initial reaktiv im ELISA, aber am Institut für Med. Virologie der Univ.-Kliniken Frankfurt a. M. negativ im Western blot getestet wurden.
- 63 Seren verschiedener Risikogruppen: Intravenös Drogenabhängige (IVDA), Prostituierte, Kinder HIV-positiver Mütter, Hämophilie-Patienten und Homo/Bisexuelle.
- 50 Seren von Personen mit anderen Erkrankungen als AIDS, Hepatitis C Virus (HCV)-, HBsAg-, CMV-IgM- positive Seren, EBV-VCA-IgM- und VZV-IgM- positive Seren sowie 8 Autoimmunantikörper- und Rheumafaktor-positive Seren.

Tabelle 1. Charakteristika der Antikörper-ELISAs: Syva MicroTrak II und Wellcozyme HIV 1+2

Test	MicroTrak II HIV-1/HIV-2 EIA	Wellcozyme HIV 1+2
Hersteller	Cambridge Biotech Corp., Worcester, MA, USA	Murex Diagnostics, Dartford, England
Testprinzip	indirekter ELISA	sandwich-ELISA
Antigene	RP: p24, gp41, gp 120 RP: gp41, gp120	RP: p18, p24, gp41 SP: gp36
reziproke Probenverdünnung	21	2
Probenvolumen	10 µl	25 µl
Gesamt-Inkubationszeit	120 min	90 min
Auswertung: cut-off-Wert	mittl. OD _{pos. Kontroll.} X 0,3	mittl. OD _{neg. Kontroll.} + 0,20
Grauzone	cut-off ± 10 %	mittl. OD _{neg. Kontroll.} + 0,170 0.2 O. D.

Alle Proben wurden vor der Testdurchführung bei -20° C gelagert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Serokonversionspanels sind in Abbildungen 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Beim Serokonversionspanel K wurden mit dem Syva MicroTrak II spezifische HIV-1-Antikörper bereits 2 Entnahmen (7 Tage) früher als mit dem Wellcozyme HIV 1/2 nachgewiesen. Bei den übrigen Serokonversionen zeigten die beiden Screening-ELISAs übereinstimmende Ergebnisse. Mit dem Syva MicroTrak II wurden 8 Serumproben als falsch positiv im Vergleich zum Western blot bewertet. Sieben von diesen 8 Proben waren wiederholt reaktiv in den ELISAs von verschiedenen Laborpraxen, welche ihre Seren zur weiteren Abklärung zu unserem Institut einsenden. Der Wellcozyme ermittelte nur 4 falsch positive Ergebnisse bei dem Kollektiv von potentiell kreuzreaktiven Proben. Zwei dieser Seren stammten von Patienten mit einer akuten HSV- bzw. EBV-Infektion. Eine dritte Probe war von einem gesichert HIV-negativen Hämophiliepatienten. Im Gegensatz zum Syva Micro Trak II zeigte der Wellcozyme HIV 1+2 eine geringere Störanfälligkeit gegenüber wiederholt reaktiven Proben in verschiedenen Screening-ELISAs. Die Werte für die Spezifität des Syva MicroTrak II und Wellcozyme HIV 1+2 waren 96,3 % bzw. 98,1 %. Für beide Tests wurde eine Sensitivität von 100 % ermittelt.

Diskussion

Erwartungsgemäß zeigte der Antigen-Sandwich-Assay von Murex eine hohe Sensitivität für den frühen Nach-

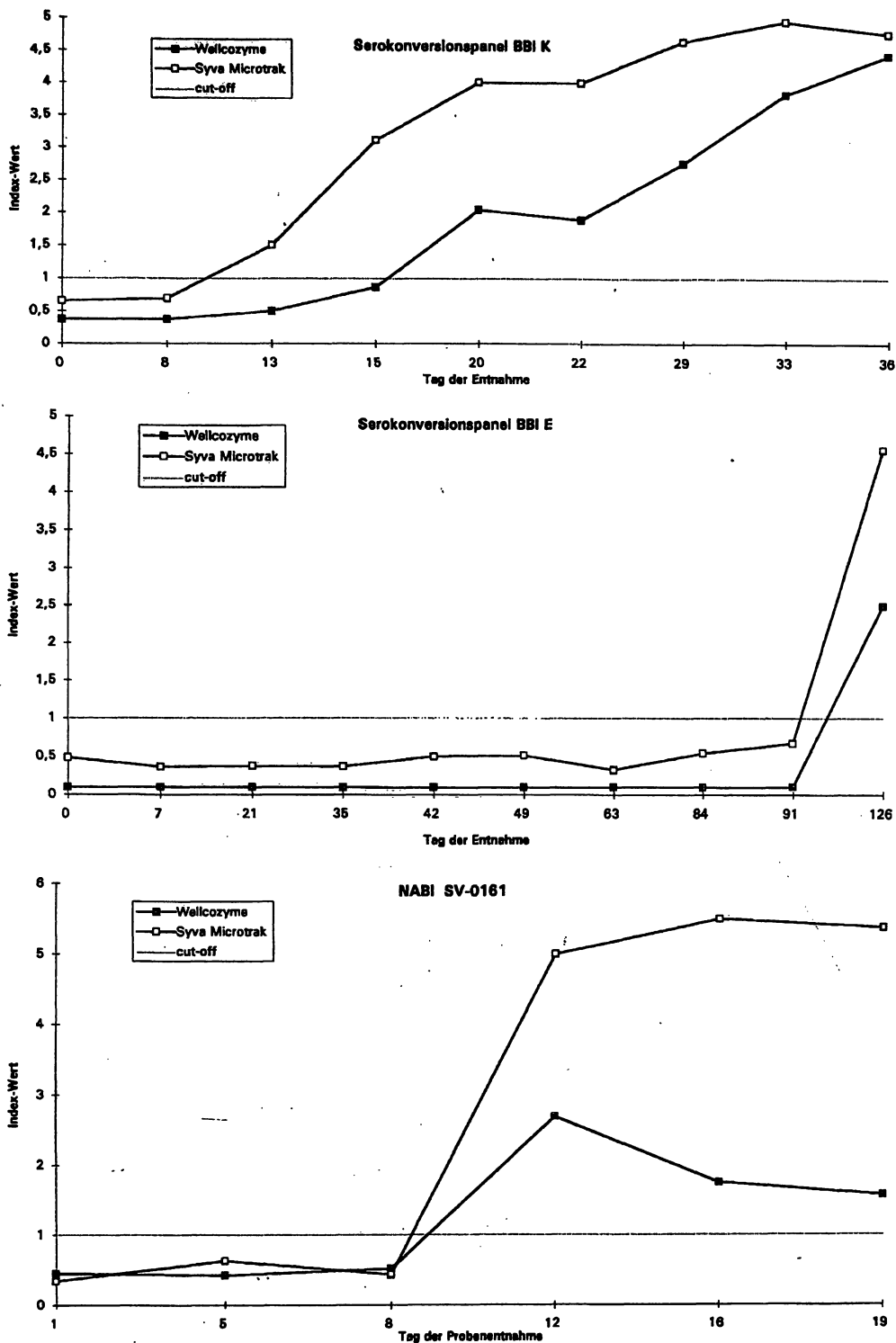


Abb. 1. Frühe Detektion HIV-1-spezifischer Antikörper in 3 verschiedenen Serokonversionspanels: Syva MicroTrak II und Wellcozyme HIV 1+2 im Vergleich.

Tabelle 2. Evaluierung des Syva MicroTrak II im Vergleich zum Wellcozyme HIV 1+2 und Western blot

Serumpanel	Anzahl der untersuchten Proben	Anzahl der positiven Ergebnisse im:		
		Syva MicroTrak II	Wellcozyme HIV 1+2	Western blot
HIV-1 positiv	22	22	22	22
anti-HIV-1 Serokonversionspanel E	10	1	1	1
anti-HIV-1 Serokonversionspanel K	9	7	5	4
anti-HIV-1 Serokonversionspanel SV-0161 A-F	6	3	3	2
anti-HIV-1 Serokonversionspanel WR	3	2	2	1
anti-HIV-1 Serokonversionspanel 5267	3	3	3	2
wiederholt ELISA reaktiv aber Western blot neg. Seren	38	7	1	0
Western blot „indeterminate“-Seren	31	0	0	0
Hochrisiko-Gruppen (Prostituierte, IVDA, Homo/Bisexuelle, Hämophiliepatienten)	63	0	1	0
andere Erkrankungen als AIDS (Leukämie, Organ Transpl., Autoimmunerkrankungen,...)	31	1	0	0
akute virale Infektionen (CMV, EBV, VZV, HAV, HBV und HCV)	50	0	2	0
Rheumafaktor- und antinukleäre Antikörper-positive Seren	8	0	0	0
Gesamt	274	46	40	32

weis einer Serokonversion. In einer vorherigen Studie hatte der Wellcozyme HIV 1+2 sich als einer der sensitivsten Tests bewährt [8]. Allerdings wurde beim Panel K eine Serokonversion 7 Tage früher mit dem Syva MicroTrak II, welcher auf dem indirekten ELISA-Prinzip basiert, nachgewiesen (Abb. 1). Vermutlich ist diese frühe Diagnose einer HIV-Serokonversion über die Detektion spezifischer IgM-Antikörper möglich. Das Konjugat des Syva MicroTrak II besteht aus einem Gemisch von markierten anti-IgG-Fc- und anti-lambda-Ketten-Antikörpern, welche nicht Antikörperklassen-spezifisch sind. Dagegen zeigen bei dem Panel K die Antigen-Sandwich-ELISAs eine Serokonversion 1–2 Entnahmen später an [8, 9], obwohl diese neben IgG-, auch IgM- und IgA-Antikörper erfassen.

Obwohl 2. und 3. Generations-ELISAs extrem spezifisch bei nicht selektierten Blutspendern sind – bei diesem unselektiertem Kollektiv wird eine nahezu 100 % Spezifität mit den gängigen Screening-ELISAs erzielt –, zeigen die Ergebnisse unserer Evaluierung, daß bei potentiell kreuzreaktiven Seren der Syva MicroTrak II etwas störanfällig ist. In einer aktuellen Studie haben wir gezeigt, daß bei potentiell kreuzreaktiven Seren mit den neuesten Screening-ELISAs bis zu 5 % falsch positive Ergebnisse erzielt werden [8]. Die im Vergleich zu anderen internationalen Studien [10–12] relativ niedrigen Werte für die Spezifität sind darauf zurückzuführen, daß für diese vergleichende Untersuchung ein großes Kollektiv von Problemseren, welche wiederholt reaktiv im ELISA waren, untersucht wurde. Aus früheren Untersuchungen geht hervor daß sogar bei über 10 % der untersuchten „tricky“ Seren falsch positive Ergebnisse mit ELISAs der 2. Generation ermittelt werden [13, 14–16]. Falsch positive Ergebnisse werden (relativ selten) bei Pa-

tienten mit Immunstörungen, Karzinose, alkoholischen Hepatiden, bei Mehrfachschwangeren und wiederholt Transfundierten beobachtet [13, 17], vermutlich infolge verstärkter Autoantikörperbildung.

Ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Qualität eines neuen Tests ist die Anzahl grenzwertiger Ergebnisse und die Möglichkeit einer automatisierten Abarbeitung. Insgesamt wurden nur 2 von den 274 untersuchten Proben als grenzwertig mit dem Syva MicroTrak II eingestuft. Mit dem Wellcozyme HIV 1+2 wurden keine grenzwertigen Ergebnisse erzielt. Sowohl der Syva- als auch der Murex-Test können mit Hilfe von ELISA-Prozessoren verschiedener Hersteller vollautomatisch durchgeführt werden.

Nach wie vor ist es schwierig, eine optimale Sensitivität für die frühe Diagnose der HIV-Infektion mit einer hohen Spezifität der Testsysteme zu vereinbaren. So zeigte auch die vorliegende Studie, daß der etwas sensitivere MicroTrak II eine größere Störanfälligkeit bei potentiell kreuzreaktiven Seren als der Wellcozyme HIV 1+2 besitzt. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß Testkits, welche bei der Untersuchung von potentiell kreuzreaktiven Seren eine Spezifität von 100 % zeigen, Serokonversionen später erkennen als solche, die etwas anfälliger für Kreuzreaktivitäten sind [8].

Angesichts dieser Tatsachen empfiehlt es sich, in der Routinediagnostik immer zwei verschiedene Screening-Tests (möglichst verschiedener Bauart) einzusetzen. Neben einem hochsensitiven ELISA, welcher zusätzlich den Subtyp O erfaßt, sollte ein Test, welcher durch eine hohe Spezifität gekennzeichnet ist, eingesetzt werden.

Literatur

1. Constantine NT (1993) Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 7, 1-13
2. Gallarda JL, Henrard DR, Liu D, Harrington S, Stramer SL, Valinsky JE, Wu P (1992) Early detection of antibody to Human Immunodeficiency Virus type 1 by using an antigen conjugate immunoassay correlates with the presence of immunoglobulin M antibody. *J Clin Microbiol* 30, 2379-2384
3. Schmidt L, Bandick F, Poschmann A (1992) Bestimmung von HIV-Antikörpern und p24-Antigen in HIV-Serokonversionsseren mit Hilfe verschiedener Enzymimmunoassays. *Klin Lab* 38, 511-515
4. Zaaier HL, v. Exel-Oehlers P, Kraaijeveld T, Altena, Lelie PN (1992) Early detection of antibodies to HIV-1 by third generation assays. *Lancet* 340, 770-772
5. Gürtler LG, Hauser PH, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, Tsague J, Kaptue L (1994) A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 68, 1581-1585
6. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, Ingrand D, Saragosti S, Couroucé AM, Brun-Vézinet F, Simon F (1994) HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* 343, 1393-1394
7. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (1990) Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/II. *Weekly Epidemiol Record* 65, 281-283
8. Weber B, Mostaghi-Boronjeni M, Brunner M, Preiser W, Breiner M, Doerr HW (1995) Evaluation of the reliability of six current anti-HIV-1/HIV-2 enzyme immunoassays by testing seroconversion panels and potentially false positive sera. *J Virol Meth* (im Druck)
9. McAlpine L, Gandhi J, Parry JV, Mortimer PP (1994) Thirteen current anti-HIV-1/HIV-2 enzyme immunoassays: How accurate are they? *J Med Virol* 42, 115-118
10. Ayres L, Avillez F, Garcia-Benito A, Deinhardt F, Gürtler L, Denis F, Léonard G, Ranger S, Grob P, Joller-Jemelka H, Hess G, Seidl S, Flacke H, Simon F, Brun-Vézinet F, Sondag D, André A, Hampl H, Schoen R, Stramer S, Troonen H (1990) Multicenter evaluation of a new recombinant enzyme immunoassay for the combined detection of antibody to HIV-1 and HIV-2. *AIDS* 4, 131-138
11. Berry NJ, Salker R, Contreras M, Barbara JAJ, Tedder RS (1991) A comparison of four enzyme immunoassays for the simultaneous detection of HIV-1 and HIV-2-specific antibody. *J Virol Meth* 34, 91-100
12. Franssen K, Pollet DE, Peeters M, van Kerckhoven I, Vercauteren G, Piot P, van der Groen G (1991) Evaluation of a line immunoassay for simultaneous confirmation of antibodies to HIV-1 and HIV-2. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis* 10, 939-946
13. Enzensberger R, Hühn S, Kauk U, Doerr HW (1988) Sensitivity and specificity of HIV antibody tests: Evaluation of a proficiency test performed by German laboratories. *AIFO* 11, 622-628
14. Weber B, Hess G, Enzensberger R, Harms F, Evans CJ, Hamann A, Doerr HW (1992) Multicenter evaluation of the novel ABN Western blot (Immunoblot) system in comparison with an enzyme-linked immunosorbent assay and a different Western blot. *J Clin Microbiol* 30, 691-697
15. Weber B, Hess G, Koberstein R, Doerr HW (1993) Evaluation of the automated 'Enzymun-Test Anti HIV-1+2' and 'Enzymun-Test Anti HIV-1/2 selective' for the combined detection and differentiation of anti-HIV-1 and HIV-2 antibodies. *J Virol Meth* 44, 251-260
16. Weber B, Doerr HW (1993) Evaluation of the automated VIDAS system for the detection of anti-HIV-1 and anti-HIV-2 antibodies. *J Virol Meth* 42, 63-74
17. Hess G, Rossol S, Weber Ch, Meyer zum Büschenfelde KH (1988) Diagnose der HIV-1-Infektion: Vergleich von fünf kommerziellen Enzymimmunoassays zum Nachweis von anti-HIV-1. *Lab Med* 11, 361-364