

Khan S et al. Journal of the International AIDS Society 2017, 20(Suppl 6):21756

Identification of misdiagnosed HIV clients in an Early Access to ART for All implementation study in Swaziland

Shaukat Khan 1§ , Emma Mafara 1 , Munyaradzi Pasipamire 2 , Donna Spiegelman 3 , Sikhathele Mazibuko 2 , Nombuso Ntshalintshali 1, Anita Hetteema 1, Charlotte Lejeune 1, Fiona Walsh 4 and Velephi Okello 2§

Corresponding author: Shaukat Khan, Clinton Health Access Initiative (CHAI), 4th floor, Lilunga House, Somhlolo Rd, P.O. Box 6080, Mbabane, H100, Swaziland.

(skhan@clintonhealthaccess.org)

Clinical Trial Number: NCT02909218

Идентификация ошибочно диагностированных ВИЧ-пациентов в исследовании раннего доступа к АРТ для всех в Свазиленде

Абстракт

Введение. Быстрое диагностическое тестирование сделало диагноз ВИЧ и последующее лечение более доступным. Однако несколько факторы, в том числе неправильное внедрение стратегий тестирования и канцелярских ошибок, как сообщается, приводят к ВИЧ ошибочным диагнозам. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала провести повторный анализ ВИЧ до начала антиретровирусной терапии (АРТ), который стал уместным с расширением раннего доступа к АРТ (ЕААА) для всех. В этом анализе неверно выявленные позитивные идентифицированы из подгруппы клиентов, зарегистрированных в исследовании внедрения ЕААА в Свазиленде.

Методы. Подгруппа для оценки ошибочного диагноза была идентифицирована у зарегистрированных пациентов с исследованиями ЕААА, у которых была не обнаружена вирусная нагрузка до начала АРТ в период с 1 сентября 2014 года по 31 мая 2016 года. Сто пять из 2533 (4%) обследованных имели обнаруживаемую вирусную нагрузку до начала АРТ (до АРТ). ВИЧ-статус клиентов был подтвержден с использованием Determine HIV 1/2 и HIV 1/2 и Uni-Gold HIV 1/2, которые проводятся серийно, как рекомендовано национальным алгоритмом тестирования.

Статус клиентов по АРТ был дополнительно подтвержден комбинированными тестами HIV Ag / Ab четвертого поколения, Architect и Genscreen Ultra.

Результаты: Четырнадцать из 105 (13%) клиентов были ложноположительными (ВИЧ-отрицательными) при подтверждении тестирования, из которых пять (36%) все еще находились в доисторической медико-санитарной помощи, а девять (64%) находились в АРТ. В целом доля ложных положительных составила 0,6% (14/2533). Ложноположительные клиенты имели средний CD4 из 791 клеток / мл (интерквартильный интервал (IQR): 628, 967) по сравнению с 549 клетками / мл (IQR: 387, 791) для истинных положительных (ВИЧ-положительных) ($p = 0,0081$) и были почти на 20 лет старше ($p = 0,0008$).

Выводы. В целом 0,6% всех зарегистрированных клиентов ЕААА были неправильно диагностированы, а 64% неверно выявленных клиентов были иницированы по АРТ. С принятием руководящих принципов ЕААА национальными правительствами, начало АРТ должно быть, независимо от иммунологических критериев, однако усиление навыков тестирования и принятие повторного тестирования до начала АРТ позволило бы выявить ошибочно-ВИЧ пациентов и еще больше уменьшить потенциал иницирования неверно диагностированных клиентов в отношении АРТ.

Введение

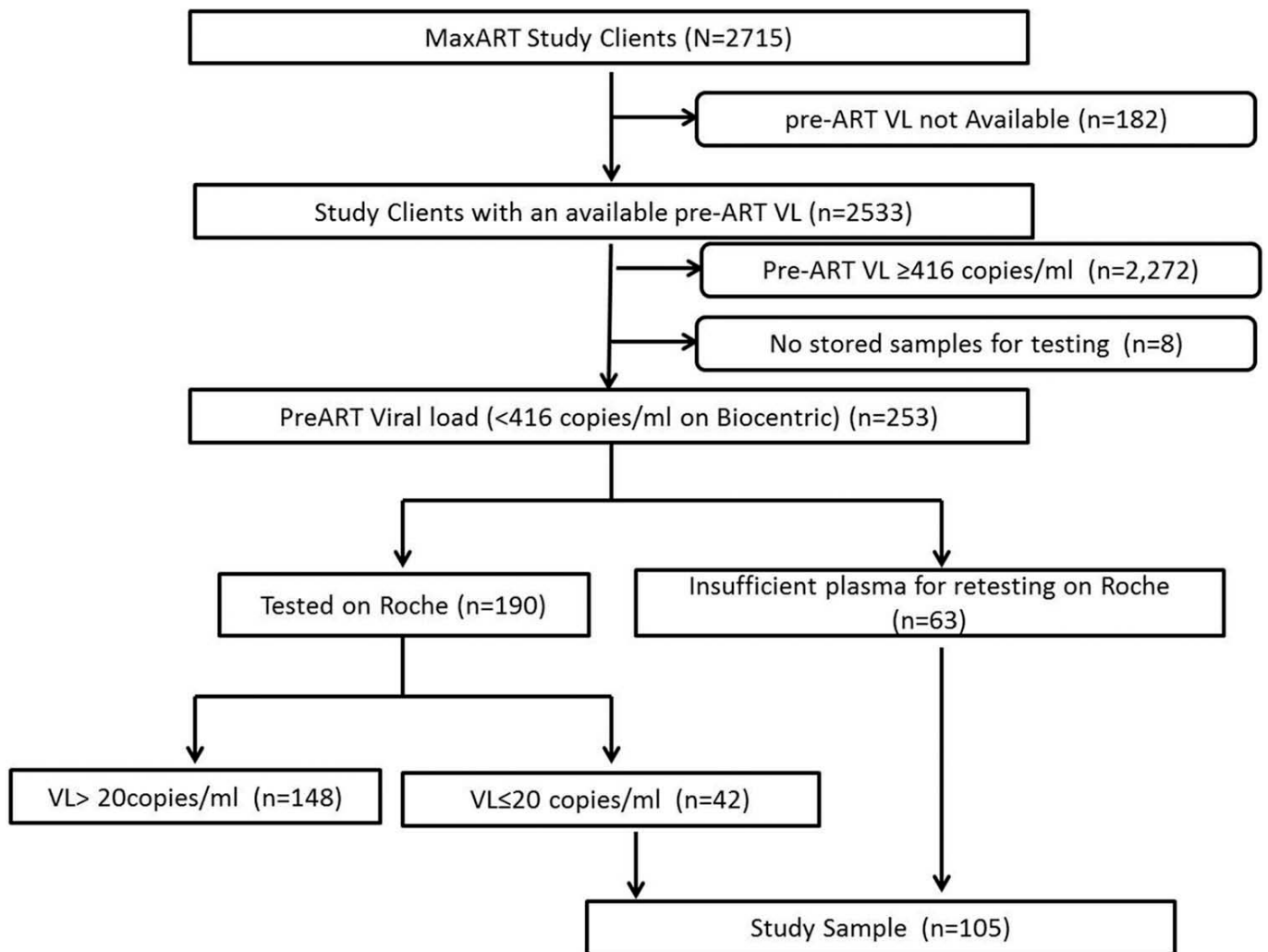
ВИЧ является ведущей проблемой общественного здравоохранения в Свазиленде с показателем распространенности ВИЧ - 32%, а ежегодная заболеваемость - 2,4% 18-49-летних, как определено Свазилендом Центром обследований заболеваемости ВИЧ (SHIMS) в 2011 году [1]. SHIMS также выявили существенные различия в распространенности среди женщин (39%) и мужчин (24%) и дополнительно сообщили, что 38% ВИЧ-инфицированных лиц не знали о их ВИЧ-статус [1]. Данные SHIMS подчеркнули необходимость улучшения тестирования на ВИЧ и профилактики услуг в Свазиленде. Поскольку эффективный скрининг на ВИЧ имеет решающее значение для выявления ВИЧ-положительных клиентов и их последующее включение в антиретровирусную терапию (АРТ), Свазиленд принял

рекомендуемую Всемирной организацией здравоохранения в 2012 году (ВОЗ) стратегию тестирования на ВИЧ для стран с высокой распространенностью ВИЧ: использование двух экспресс-диагностических тестов (RDT) [2]. В национальном алгоритме тестирования на ВИЧ в Свазиленде используется Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo (Alere Inc) в качестве первого экспресс-теста (RDT) и Uni-Gold HIV (TrinityBiotech, Bray, Ireland) в качестве второго RDT (рисунок 1). Алгоритм тестирования на основе экспресс-тестов был важным инструментом для диагностики ВИЧ-инфекции. В 2014 году ВОЗ сообщили, что примерно 150 миллионов человек в возрасте до 129 лет из стран с низким и средним уровнем дохода прошли тестирование на ВИЧ, и большая часть из-за выявления ВИЧ экспресс-тестами RDT [3]. Этот алгоритм тестирования на основе экспресс-тестирования RDT имеет децентрализованные услуги по тестированию на ВИЧ и применяется от лабораторных до не лабораторных пунктов, таких как не-лабораторные пункты обслуживания внутри помещений, информационно-пропагандистские кампании и тестирование «от двери до двери». Хотя показано, что экспресс-тесты высоконадежные для диагностики ВИЧ [4,5], последние отчеты подчеркнули значительный уровень ложноположительных случаев при подтверждении диагноза [3,6-8]. Кроме того, обследования и клинические испытания также выявили ложные срабатывания тестов, только в вариантах тестируемых образцов [9-11]. В 2015 году ВОЗ выпустила новые рекомендации для взрослого населения, которые предлагают АРТ как можно скорее после постановки диагноза [12]. Поскольку многие страны принимают эти новые руководящие принципы, возобновится проверка для обеспечения действительности программ тестирования на ВИЧ. С 1997 года действуют рекомендации ВОЗ по повторному тестированию до начала АРТ; Однако, проведенный в 2015 году обзор 48 национальных стратегий тестирования на ВИЧ показал, что только две программы включали тестирование до начала АРТ в своих национальных руководящих принципах [13]. По состоянию на апрель 2017 года Свазиленд не принимал повторный тест до начала АРТ. В этом обзоре сообщается об идентификации ошибочно- выявленных клиентах, включенных в ранний доступ к АРТ для всех (ЕААА).

Методы

Исследуемая популяция

Максимизирующая антиретровирусная терапия (АРТ) для улучшения здоровья и нулевой новой инфекции (MaxART) было разработано для определения целесообразности, приемлемости, клинических результатов, доступности и масштабируемости предложения раннего антиретровирусного лечения всем ВИЧ-положительным взрослым в системе здравоохранения государственного сектора Свазиленда. В испытаниях используется рандомизированный ступенчатый клин-дизайн через семь спаренных учреждений (13 первичных медицинских клиник и 1 регио-госпиталь) в регионе Nkhohho. В испытания включены включает все случаи ВИЧ- позитивных и самоотчетных по АРТ совершеннолетних, не имеющие анатомии, ≥ 18 лет возраста, не беременных или находящихся на грудном вскармливании и способных давать согласие на дополнительный анализ крови при зачислении и АРТ мониторинг.



Образцы для исследования

В настоящем документе описывается анализ проб, собранных в 14 местонахождениях для участия в исследовании с 1 сентября 2014 года и 31 мая 2016 года. За этот период 2715 пациентов были

зачисленных в исследование, из которых 2533 (93%) имели предварительное АРТ (рис. 2). Один образец 6 мл антикоагулированной крови с этилендиаминонеэтракусная кислота (ЭДТА), был взят с каждого соглашающегося клиента, который использовался для подготовки образца плазмы, который был испытан на вирусную нагрузку на Biocentric (Бандоль, Франция) (Инструменты: Обнаружение в режиме реального времени обнаружения Nordiag Arrow и Bio-Rad CFX 96 Assay: Generic HIV Charge Viral). Любая оставшаяся плазма из этого образца затем замораживалась при -80°C и хранилась в Национальной референс лаборатории (НРЛ), Мбабана, Свазиленд. Из 2533 пациентов 253 (10%) пациентов с необнаруживаемой вирусной нагрузкой до АРТ и сохраненной замороженной плазмой (рис. 2). Чтобы исключить провал обнаруживаемости вирусной РНК из-за более высокого порога Biocentric (<416 копий / мл), образцы были повторно протестированы на Roche Roche Molecular Diagnostic viral load platform -Молекулярно-диагностической платформе для вирусной нагрузки (Pleasanton, Калифорния, США) (Инструменты: COBAS AmpliPrep / COBAS

Система Taqman (CAP / CTM); Assay: тест CAP / CTM HIV-1V2.0), который имеет минимальный уровень обнаружения 20 копий / мл, устаревший. Поскольку протокол вирусной нагрузки Roche требует минимум 1 мл плазмы для тестирования, 190 из 253 (75%) образцов были испытаны на Roche (рис. 2), из которых 42 из 190 (22%) были обнаружены на Roche и были включены для подтверждения статуса ВИЧ. Остальные 63 из 253 (25%), которые не имели достаточного количества образцов для повторной проверки на платформе

Roche, также были включены для подтверждения, (рис. 2). В общей сложности 105 из 2533 образцов (4%) были идентифицированы для подтверждения ВИЧ-статуса (Фигура 2).

Национальный алгоритм тестирования на замороженных образцах плазмы

Образцы замороженной плазмы клиентов с первоначальной вирусной нагрузкой до АРТ были повторно протестированы в НРЛ, используя Свазиленд национальный алгоритм тестирования, чтобы определить статус ВИЧ-инфекции (Рисунок 1).

Подтверждение статуса ВИЧ

Клиенты, не являющиеся позитивными или неопределенными, были запрошены на дополнительную кровь. Две отдельные процедуры были для них в зависимости от того, было ли начато АРТ или нет во время перестановки.

Для клиентов пред- АРТ, был взят свежий образец крови и ВИЧ-статус клиентов подтвержден с использованием Свазиленд национального алгоритма тестирования в Национальной референс лаборатории (рис. 1). Клиенты, которые были дважды положительными и на Determine и на Uni-Gold были интерпретированы как истинные положительные (ВИЧ-положительный) и отрицательные на Determine как ложноположительные на Uni-Gold (отрицательный ВИЧ).

Для клиентов АРТ, похожих на клиентов пред- АРТ, свежая образец крови был взят, и статус ВИЧ-инфицированных определялся с использованием национального алгоритма тестирования Свазиленда.

Клиентам, которые были на АРТ, дополнительное тестирование проводилось с использованием тестов антиген / антитела четвертого поколения (Ag / Ab) на ВИЧ для подтверждения статуса. Тесты четвертого поколения, Abbott Архитектор HIV Ag / Ab combo assay (Abbott, Wiesbaden,

Германия) и BioRad Genscreen Ultra HIV Ag / Ab combo (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Франция) были проведены в Национальном институте инфекционных заболеваний в Йоханнесбурге, Южная Африка. Образцы, дающие положительный результат на 2-х на тестах четвертого поколения были интерпретированы как истинно положительные (ВИЧ-положительный) и двойной неактивный результат, как ложноположительные (отрицательный ВИЧ).

Клинические характеристики пациентов

Результаты демографических и CD4-тестов пациентов были получены из базы данных, которая была извлечена от стандартного пациента хронической болезни Министерства здравоохранения файлы как часть процедур исследования EAAA.

Анализ

Статистический анализ проводился с использованием Stata версии 12 (StataCorp, Колледж-Стейшн, Техас, США).

Этические соображения

Исследование внедрения MaxART EAAA было одобрено Национальным Советом по исследованиям в здравоохранении National Health Research Review Board в Свазиленде в Июле 2014 года (номер ссылки: MH / 599C / FWA 000 15267)

и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с ID NCT02909218.

Устное согласие было получено от всех клиентов-исследователей за сбор и тестирование образцов крови в соответствии с с утвержденным протоколом.

Результаты и обсуждение

Результаты вирусной нагрузки до АРТ были доступны для 2533 клиентов. Среди них у 105 (4%) вирусные нагрузки были ниже предела обнаружения Biocentric и / или Roche.

Предыдущие исследования показали менее 1% неподтвержденных ВИЧ-положительных лиц с неопределяемым вирусной нагрузкой [14,15]. Однако оборудование и тесты для определения вирусной нагрузки становятся все более чувствительными, поэтому отсутствует количество респондентов, о которых сообщают, что их невозможно обнаружить в предыдущих исследованиях и в текущем исследовании. Даже в этом исследовании, разница в обнаруживаемости из-за пороговых уровней используя Roche с 20 копиями / мл против Biocentric с 416 копий / мл.

Выявление потенциально неправильно от диагностируемых клиентов

Повторное тестирование клиентов с неопределяемой вирусной нагрузкой привело к подтверждению у 88 из 105 (84%) клиентов как ВИЧ-положительные. Шестнадцать из 105 (15%) клиентов были определены как ВИЧ отрицательный и 1 (1%) клиент безрезультатно, что приводит к идентификации 17 из 105 (16%) клиентов для дальнейшего тестирования на ВИЧ (Рисунок 3).

Подтверждение ошибочного диагноза

Поскольку начальное тестирование проводилось на замороженном образце, повторное взятие крови было запрошено у 17 клиентов, идентифицированных для дальнейшего тестирования (рисунок 3). Во время запроса на взятие крови 7 из 17 (41%) клиентов все еще находились на пред-АРТ лечении, в то время как 10 из 17 (59%) начали АРТ.

Образцы были переставлены у пяти из семи (71%) до АРТ клиентов, и все они были ложно позитивными, согласно Национального алгоритма тестирования Свазиленда. Два (29%) до АРТ

клиенты были потеряны для контроля и были не доступны для подтверждения статуса ВИЧ-инфекции.

Образцы из 9 из 10 (90%) клиентов АРТ были переставлены, и все они были определены как ложные, так как они были ВИЧ-отрицательными при повторении тестирования в соответствии с Национальным алгоритмом на их выборке до АРТ, а также на дополнительном четвертого поколения тесте Ag / Ab. Один клиент (10%) АРТ не смог быть на связи с целью репрофилирования для подтверждения тестирования, поскольку он был потерян для последующего наблюдения.

В целом, 14 из 105 (13%) клиентов были идентифицированы как ложно положительные. Ложноположительные (n = 14) клиенты составляют 0,6% подмножества всех клиентов (n = 2533), что значительно ниже по сравнению с 10% количеством ложноположительных результатов в

Демократическая Республика Конго (ДРК), 5% в Эфиопии и 3% в Бурунди, как определено в оценочных исследованиях [6,7].

В Малави программные данные показали, что только 2% (547 /30 300) не может быть окончательно диагностировано на подтверждающих тестах [16].

Консультации с неверно диагностированными клиентами АРТ

Последующие консультации проводились с девятью ВИЧ-отрицательными клиентами на АРТ, чтобы понять их опыт тестирования на ВИЧ, который привел их к АРТ. Шесть клиентов сказали они по тестированию были ВИЧ отрицательными на времени зачисления на лечение. Двое клиентов сказали, что они инфицированы ВИЧ, но не видели или им не объяснили результаты. Один ответил, что тестирование прошел его партнер, и им показали один ВИЧ-позитивный

результат. В этих интервью были выделены несколько потенциальных кофакторов, ведущие к их зачислению в административную ошибку пользователя, полагая, что они ВИЧ-инфицированы.

Клинические характеристики клиентов

Ложноположительные клиенты возникли 9 из 14 (64%) (таблица 1) со средним возрастом 52 года

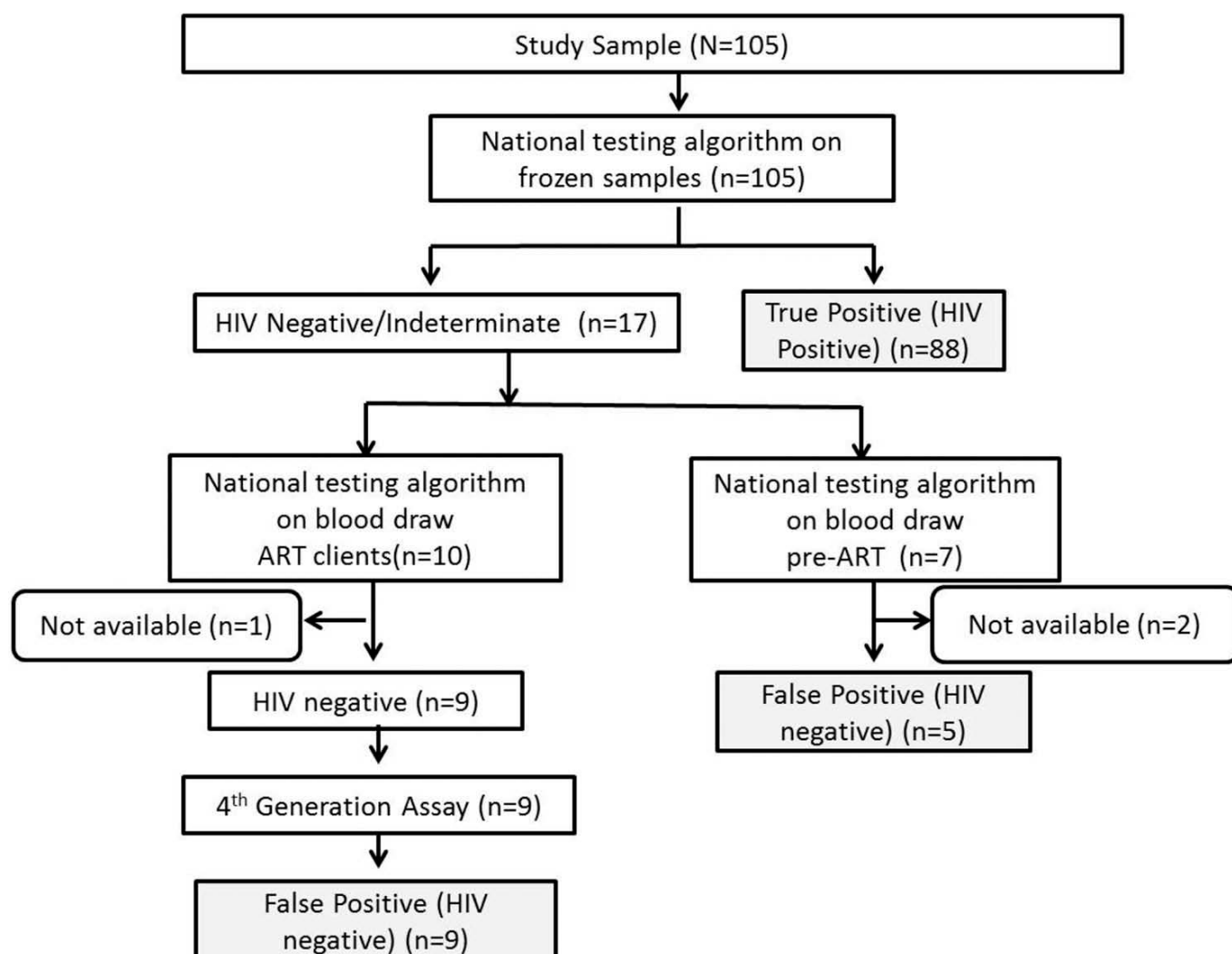
диапазон квартилей (IQR): 40, 63) по сравнению с 35 годами (IQR: 28, 44) для истинных положительных результатов ($p = 0,0008$) и медианного CD4 при зачислении 791 клеток / мл (IQR: 628, 967) и 549 клеток / мл (IQR: 387, 791) ($p = 0,0081$), соответственно (таблица 1).

Имею в виду

разницу в днях между первоначальным ВИЧ-положительным тестом и регистрацией клиентов, идентифицированных как ложные, 392 дня (IQR: 45, 1587) по сравнению с 201 день (IQR: 6,

981) для истинных положительных ($p = 0,2132$) (таблица 1). Двадцать девять процентов было ложно положительных и 22% истинных положительных мужчинами ($p = 0,584$), 14% ложноположительных одиноки, 71% были женаты, среди истинных положительных с диагнозом ВИЧ 41% были одиноки и 53% были замужем (таблица 1).

Это исследование показало, что клиенты с ложноположительным результатом имели значительно более высокий CD4 при зачислении, чем истинно положительные, 791 и 541 клеток / мл соответственно ($p = 0,0081$), и значительная разница в среднем возрасте наблюдалась среди имеющих ложноположительные и истинно положительные результаты, с ложными результатами тестирования были на 20 лет старше ($p = 0,0008$). Оценочные программы в Конго сообщили о среднем возрасте 42 года со средним CD4 1107 клеток / мл для ложных срабатываний; не было статистических сравнений для истинных положительных сообщили [7].



Ограничения

Исследование не предназначалось для оценки достоверности вирусной нагрузки как диагностического инструмента, но как инструмент выбора для идентификации зарегистрированных клиентов для повторного тестирования на ВИЧ. Наши результаты показали

низкую долю ложных срабатываний в подмножестве клиентов, зарегистрированных в исследование, выполненное в течение 21 месяца. Поскольку среднее время между начальным тестом и регистрацией в исследование было 392 дня (IQR: 45, 1587), и из-за недостатка данных по первоначальному тестированию на ВИЧ, мы не можем установить причину неправильного диагноза. Однако систематические обзоры выявили несколько потенциальных причин неправильного диагноза [3,17]. В Отчете ВОЗ о неправильном диагнозе указано об ошибке пользователя, стратегии субоптимального тестирования, перекрестной реактивности и плохого управления, а также были предложены как факторы, меньшая оптимальной тестовая специфичность [3]. Кроме того, программные данные в разных географических точках и времени изменчивость в специфичности различных RDT, которые могут иметь влияние на ложноположительную норму [18]. В дополнение к специфичности также сообщается о низкой чувствительности выбранных экспресс-тестов из-за не соблюдения рекомендованных протоколов тестирования [19].

Дополнительные ограничения исследования включают неспособность определить начальную причину необнаруживаемой вирусной нагрузки до АРТ у истинно позитивных. Из-за отсутствия достаточной плазмы, ошибки из-за обработки образцов, подготовки плазмы, лабораторного оборудования, или пользовательские ошибка или административные ошибки не могут быть правильными вне. Поскольку клиенты были самодостаточны наивными по АРТ, их нельзя было убедить, что они были вир- но подавлены в отсутствие АРТ. Зачисление ложно позитивных по ВИЧ-инфекции приводит к менее подверженному долгосрочному АРТ, что наносит ущерб здоровью и благополучию человека и оказывает потенциально неблагоприятные влияние на отношения в их семье и социальном окружении. Кроме того, неправильный диагноз создает нежелательные потери и ненужное бремя для ресурсов программ - включая медицинское обслуживание и медицинские расходы. Поэтому обеспечение и поддержания качества тестирования ВИЧ-инфекции и, следовательно, правильный диагноз ВИЧ-инфекции должно быть неотложным приоритетом, поскольку еще более интенсивные программы и все большему количеству людей предлагается немедленный доступ к лечению без клинических или иммунологических показаний. Дальнейшие исследования необходимы для исследования тестирования и точности тестирования на ВИЧ в Свазиленд для выявления потенциальных причин неправильного диагноза, таких как ошибки пользователей, неадекватное обучение, интерпретация слабых результатов, понимание и разрешение неопределенного результата, соблюдение процедур тестирования и рабочей нагрузки.

Эти исследования в дополнение к укреплению существующих системы проверки качества и системы обеспечения качества для регулирования и мониторинга эффективности тестирования на ВИЧ необходимы, так как даже небольшой коэффициент ошибок может привести к большому числу неправильно диагностированные случаи в контексте высоких объемов тестирования.

Это имеет особое значение, поскольку Свазиленд и другие суб-Правительства Сахары приняли новую программу ЮНАИДС (90-90-90) [20]. Чтобы достичь первых 90, 90%, инфицированные ВИЧ должны знать свой статус, правительства требуют не только расширенного тестирования, но и инновационных и более умные стратегии тестирования. В дополнение к 90-90-90 целей, лечение для всех в настоящее время является общественным здравоохранением в большинстве стран, включая Свазиленд, принял руководящие принципы 2015 года ВОЗ в октябре 2016 года.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики ложных и истинных положительных результатов

| Вариабельность | | Ложно положительные (n = 14) | Истинно положительные (n = 91) | p-значение ^c |
|---|------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Возраст | Средний (Q1, Q3) | 52 (40, 63) | 35 (28, 44) | 0.0008 d |
| Пол | Мужской (%) | 4 (29) | 20 (22) | 0.584 e |
| CD4 ^a | | 791 (628, 967) | 549 (387, 791) | 0.0081 d |
| Дней с даты первого сообщения о ВИЧ и даты регистрации в исследование | | 392 (45, 1587) | 201 (6, 981) | 0.2017 d |
| Семейное положение ^b | Одинок (%) | 2 (14) | 36 (41) | 0.160 e |
| | Замужем (%) | 10 (71) | 46 (53) | |
| | Вдова (%) | 2 (14) | 4 (5) | |
| | Развод (%) | 0 (0) | 1 (1) | |
| Объект (%) | | | | |
| Объект (1) | | 1 (7) | 4 (4) | 0.217 e |
| Объект (2) | | 1 (7) | 4 (4) | |
| Объект (3) | | 3 (21) | 8 (9) | |
| Объект (4) | | 2 (14) | 6 (7) | |
| Объект (5) | | 0 (0) | 4 (4) | |
| Объект (6) | | 2 (14) | 2 (2) | |
| Объект (7) | | 1 (7) | 10 (11) | |
| Объект (8) | | 1 (7) | 1 (1) | |
| Объект (9) | | 1 (7) | 8 (9) | |
| Объект (10) | | 0 (0) | 3 (3) | |
| Объект (11) | | 2 (14) | 14 (15) | |
| Объект (12) | | 0 (0) | 13 (14) | |
| Объект (13) | | 0 (0) | 12 (13) | |
| Объект (14) | | 0 (0) | 4 (4) | |

a -У десяти клиентов не было зарегистрированного CD4.

b-Четверо клиентов не регистрировали брачный статус.

c -Отсутствующие значения опущены в статистическом анализе.

d Манн-Уитни.

e - χ^2 -критерий.

Выводы

Текущие результаты показали общую долю 0,6% ложных позитивных. С принятием рекомендаций ЕААА, национальными правительствами, включая Свазиленд в октябре 2016 года, так как начало АРТ независимо от иммунологических критериев, необходимо усилить национальные процессы тестирования на ВИЧ, включая повторное тестирование. Помимо улучшения качества тестирования на ВИЧ, введение повторного анализа до начала АРТ также позволило бы идентифицировать клиентов, неправильно диагностированных ранее для дальнейшего снижения потенциала инициированных ошибочно клиентов по АРТ.

Присоединение авторов

- 1 Фонд Клинтона по доступу к здравоохранению Clinton Health Access Initiative (CHAI), Мбабане, Свазиленд;
- 2 Отдел эпидемиологии Министерство здравоохранения, Мбабане, Свазиленд;
- 3 Гарвард Т.Х. Школа общественного здравоохранения Чан Chan School of Public Health, Бостон, Массачусетс, США;
- 4 Фонд Клинтона по доступу к здравоохранению Clinton Health Access Initiative (CHAI), Бостон, Массачусетс, США

Конкурирующие интересы

Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

Сокращения

АРТ - антиретровирусная терапия; ЕААА- ранний доступ к АРТ для всех; МахART, Максимизация антиретровирусной терапии для улучшения здоровья и нулевой новой инфекции;
Министерство здравоохранения, Министерство здравоохранения; NRL, Национальная справочная лаборатория; RDT, быстрый диагностический тест; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения.

Литература

1. Bicego GT, Nkambule R, Peterson I, Reed J, Donnell D, Ginindza H, et al. Recent patterns in population-based HIV prevalence in Swaziland. *PLoS One*. 2013;8(10):e77101.
2. World Health Organization. Service delivery approaches to HIV testing and counseling (HTC). Geneva: WHO, 2012.
3. Johnson C, Fonner V, Sands A, Tsui S, Ford N, Wong V, et al. A report on the misdiagnosis of HIV status. Geneva: WHO, 2015.
4. Lyamuya EF, Aboud S, Urassa WK, Sufi J, Mbwana J, Ndugulile F, et al. Evaluation of simple rapid HIV assays and development of national rapid HIV test algorithms in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2009;9:19.
5. Molesworth AM, Ndhlovu R, Banda E, Saul J, Ngwira B, Glynn JR, et al. High accuracy of home-based community rapid HIV testing in rural Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):625–30.
6. Klarkowski DB, Wazome JM, Lokuge KM, Shanks L, Mills CF, O'Brien DP. The evaluation of a rapid in situ HIV confirmation test in a programme with a high failure rate of the WHO HIV two-test diagnostic algorithm. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4351.
7. Shanks L, Klarkowski D, O'Brien DP. False positive HIV diagnoses in resource limited settings: operational lessons learned for HIV programmes. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59906.
8. Shanks L, Siddiqui MR, Kliescikova J, Pearce N, Ariti C, Muluneh L, et al. Evaluation of HIV testing algorithms in Ethiopia: the role of the tie-breaker algorithm and weakly reacting test lines in contributing to a high rate of false positive HIV diagnoses. *BMC Infect Dis*. 2015;15:39.
9. Crucitti T, Taylor D, Beelaert G, Fransen K, Van Damme L. Performance of a rapid and simple HIV testing algorithm in a multicenter phase III microbicide clinical trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(9):1480–85.
10. Fogel JM, Piwowar-Manning E, Donohue K, Cummings V, Marzinke MA, Clarke W, et al. Determination of HIV status in African adults with discordant HIV rapid tests. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):430–38.
11. Baveewo S, Kamya MR, Mayanja-Kizza H, Fatch R, Bangsberg DR, Coates T, et al. Potential for false positive HIV test results with the serial rapid HIV testing algorithm. *BMC Res Notes*. 2012;5:154.

12. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral therapy for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: WHO, 2016.
13. Flynn DJC, Sands A, Wong V, Baggaley R. An analysis of 48 national HIV testing and counselling policies. Geneva. World Health Organization, 2015.
14. Madec Y, Boufassa F, Porter K, Meyer L, Collaboration C. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *AIDS*. 2005;19(17):2001–07.
15. Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(7):487–98.
16. Government of Malawi. Integrated HIV program report January – March 2016. Malawi: Ministry of Health, 2016
17. Klarkowski D, O'Brien DP, Shanks L, Singh KP. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(1):49–62.
18. Klarkowski D, Glass K, O'Brien D, Lokuge K, Piriou E, Shanks L. Variation in specificity of HIV rapid diagnostic tests over place and time: an analysis of discordancy data using a Bayesian approach. *PLoS One*. 2013;8(11):e81656.
19. Wolpaw BJ, Mathews C, Chopra M, Hardie D, de Azevedo V, Jennings K, et al. The failure of routine rapid HIV testing: a case study of improving low sensitivity in the field. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:73.
20. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90–90–90 – an ambitious treatment target to help end the aids epidemic. Geneva: UNAIDS, 2014