

UZL

Universitäres Zentrum für
Labormedizin und Pathologie

NEWS

Nr.43

Verbund von Kerninstitutionen für Labormedizin und Pathologie
der Universität und des Universitätsspitals Zürich mit Vertretung von
assoziierten USZ-Speziallabors

**Klinik für Medizinische Onkologie und
Hämatologie** Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. M. G. Manz

Klinik für Immunologie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. O. Boyman

Institut für Klinische Chemie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. A. v. Eckardstein

**Institut für Pathologie und Molekular-
pathologie** Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. H. Moch

Institut für Neuropathologie
Universitätsspital Zürich
Prof. Dr. A. Aguzzi

Institut für Medizinische Genetik
Universität Zürich
Frau Prof. Dr. A. Rauch

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universität Zürich
Prof. Dr. Dr. A. Egli

Institut für Medizinische Molekulargenetik
Universität Zürich
Prof. Dr. W. Berger

Institut für Medizinische Virologie
Universität Zürich
Frau Prof. Dr. A. Trkola

Speziallabors Verschiedene Kliniken und Institute

Kontaktperson: Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloriastr. 28/30
Dr. T. Roloff, Technischer Leiter NGS
troloff@imm.uzh.ch; + 41 44 634 56 30
Dr. H. Seth-Smith, Bioinformatikerin
hsethsmith@imm.uzh.ch; + 41 44 634 26 24

USZ Universitäts
Spital Zürich

Personelle Veränderung und Umstrukturierung am Institut für Medizinische Mikrobiologie

Nach der Pensionierung von Prof. Dr. Reinhard Zbinden (Direktor a.i. und Leiter der Diagnostik) im Juli 2022 hat Herr Prof. Dr. Dr. Adrian Egli als neuer Direktor die Leitung übernommen. Neue weitere Personen sind ebenfalls zum IMM gestossen und unterstützen und erweitern die diagnostische Expertise. Ab August 2022 Frau Dr. Helena Seth-Smith und Herr Dr. Tim Roloff im «Next Generation Sequencing»;

ab September 2022 Frau Dr. Vladimira Hinic, welche die Bakteriologie leitet; und ab August 2023 Herr PD Dr. Oliver Nolte, welcher die Leitung der Diagnostik übernehmen wird (als Nachfolge von Prof. Zbinden). Wir freuen uns auf eine weitere gute Zusammenarbeit mit den vielen Partnern in der Diagnostik und Forschung am Universitätsspital Zürich, der Universität Zürich und der ganzen Schweiz.

Genom-Sequenzierungen von Mikroorganismen

Akkreditierte Analysen

Das IMM bietet Genome-Sequenzierung (Whole Genome Sequencing, kurz WGS) von Bakterien als akkreditierten Service nach dem neuesten Stand der Technik an. Hierbei wird die mikrobielle DNA isoliert, sequenziert und die Sequenzdaten analysiert. Dies erlaubt einen detaillierten Vergleich von Mikroorganismen, beispielsweise für Ausbruchsuntersuchungen. Für diese Fragestellungen bietet WGS die höchste Auflösung, da bereits einzelne Basenunterschiede detektiert werden können. Auch Resistenz- und Virulenzfaktoren können untersucht werden.

Die Analyse umfasst:

- Gegebenenfalls Subkultur
- Überprüfung der Spezies (mittels MALDI-TOF MS)
- Isolation der DNA und Qualitätskontrolle
- Probenvorbereitung (Library Prep) und Qualitätskontrolle
- Sequenzierung mit einer mindestens 30-fachen Abdeckung (Coverage)
- Qualitätskontrolle der Daten
- Bioinformatische Bestimmung von MLST / Sequenztyp, Resistenzgenen und Virulenzfaktoren, sofern relevant

- Möglicher Vergleich mit bereits sequenzierten Isolaten oder öffentlichen Datenbanken, auf core-Genom MLST (cgMLST) oder SNP-Ebene möglich
- Ausführliche Berichterstattung gemäss der Fragestellung

Analysen ausserhalb des akkreditierten Bereichs

Weitere Analysen können im nicht akkreditierten Bereich durchgeführt werden. Hierzu zählen:

- Long Read-Sequenzierungen, insbesondere für die Analyse von Plasmiden und komplexen genomischen Regionen
- 16S-Sequenzierungen von metagenomischen Proben
- Sequenzierungen von Pilzen
- Untersuchungen von Isolaten, welche mit anderen Methoden nicht eindeutig einer Spezies zugeordnet werden können
- detaillierte Analysen von Resistenzmechanismen
- Amplikon-Sequenzierungen

Bei Fragen stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung.

Eckdaten:

Material	Primärprobe oder Bakterien-/Pilzkultur
Analyse	Genomsequenzierung (WGS)
Bearbeitungszeit	ca. 1 Woche
Kosten	345 CHF / Isolat für WGS
Kontakt	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloristr. 28/30 Dr. T. Roloff, Technischer Leiter NGS troloff@imm.uzh.ch; + 41 44 634 56 30 Dr. H. Seth-Smith, Bioinformatikerin hsethsmith@imm.uzh.ch; + 41 44 634 26 24

CMV Resistenztestung

Mit der Einführung der **CMV Resistenztestung** (siehe unten), möchten wir gleichzeitig auf das **erweiterte Analyseangebot am Institut für medizinische Virologie (IMV)** aufmerksam machen, das wir in den letzten Jahren konsequent ausgebaut haben und das derzeit über 150 Analysen umfasst. Entsprechend dem universitären Leistungsanspruch unserer Diagnostik bieten wir ein umfassendes Angebot an Diagnostik zu HIV und anderen Retroviren, respiratorischen Viren, Hepatitisviren, Herpesviren und gastrointestinalen Erregern, sowie eine Vielzahl von Spezialanalysen (z.B. SARS-CoV-2 Genotypisierung, Affenpocken-PCR, Virusisolation, Viruskulturnachweise). **Ein spezieller Fokus unseres Angebotes liegt im Bereich neuester Sequenzierungsverfahren**, die wir zur Virustypisierung, Vollängen-Virusgenomsequenzierung und Resistenzanalyse einsetzen. **Diese Verfahren ermöglichen uns auch seltene oder neue virale Erreger, wie zum Beispiel das Alongshan Virus (ALSV) direkt zu detektieren.** PD Dr. Michael Huber gibt Ihnen dazu gerne Auskunft (huber.michael@virology.uzh.ch, 044 634 26 39). Neben der UZL-Website (<https://vademecum.usz.ch>) ist unser **Analyseangebot direkt auf der IMV-Website** abrufbar (<https://www.virology.uzh.ch/de/services/VirusAnalysenID.html>). Dort finden Sie weiterführende

Informationen zu den Testverfahren und zur Probeeinsendung. Die **aktuellen Auftragsformulare und Informationen zu den Betriebszeiten unseres 7 Tage geöffneten Diagnostiklabors** sind abrufbar unter: <https://www.virology.uzh.ch/de/services.html>.

CMV-Resistenztestung

Einsatz: Die genotypische Resistenztestung dient der Erkennung von Resistenzmutationen gegen antivirale Medikamente (Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Letemovir, etc.)

Methode: multiplex nested PCR mit anschliessender Illumina-Sequenzierung aller resistenzrelevanter Bereiche der Gene UL97, UL56 und UL54

Probenmaterial: 10 ml EDTA-Blut mit einer CMV-Viruslast von ≥ 2500 IU/ml (Bitte beachten: bei niedrigerer Viruslast kann eine erfolgreiche Sequenzierung nicht für alle Gene garantiert werden.)

Durchführung: einmal wöchentlich

Tarif: 549 CHF (gemäss Gebührenverordnung IMV «Genotypische Resistenzanalyse eines humanpathogenen Virus»). Die Kosten werden nicht von der Krankenkasse übernommen.

Auskunft: virusdiagnostik@virology.uzh.ch, 044 634 26 59

Gestärkte FAMH-Laborleitung

Wir freuen uns, Ihnen mitzuteilen, dass die Leitung des Diagnostiklabors der Klinik für Immunologie nun auf drei Personen verteilt wird. Wir teilen uns die Fachgebiete wie untenstehend aufgeführt. Anfragen richten Sie bitte auf labor.immunologie@usz.ch. Das Sekretariat wird uns dann Ihr Anliegen weiterleiten.

Dr. med. Dr. phil. II Elsbeth Probst-Müller, FAMH pluridisziplinär inkl. Genetik und FAMH Immunologie: zuständig für Autoantikörper, Allergie und Immunfixationen

Dr. phil. nat. Alan Valaperti, FAMH Immunologie, zuständig für Infektdiagnostik (HIV, virale Hepatitiden, SARS-CoV-2), Komplement und Zytokine

Dr. sc. nat. Maya Vonow, FAMH Immunologie, zuständig für die Durchflusszytometrie

PLA2-Rezeptor-Antikörper-ELISA

Die Antikörper gegen den PLA2-Rezeptor (PLA2R-AK) sind eine wichtige Analyse zur Abklärung bei Verdacht auf eine membranöse Glomerulonephritis (MGN). Bis jetzt haben wir Ihnen für diese Abklärung die Bestimmung mittels indirekter Immunfluoreszenz (iIF) angeboten. Die KDIGO-Leitlinien führen aber die Bestimmung mittels ELISA als Test für das Monitoring an. Mit dem von der Firma angegebenen Referenzwert des ELISAs von <14 RE/ml erhielten wir eine Sensitivität von nur 60%. Aus diesem Grunde verzichteten wir anfänglich auf die Einführung des ELISAs. Auf Wunsch unserer Nephrologen am USZ haben wir den Test anhand von 60 positiven Patientenproben reevaluiert und einen eigenen Referenzwert bestimmt. Mit dem

neuen Referenzwert von <2 RE/ml konnten wir bei weiterhin sehr guter Spezifität die Sensitivität auf 98% steigern. Dies passt mit den Daten von Bobart et al. überein.

Wir können Ihnen nun folgenden Algorithmus vorschlagen.

- Screening mittels iIF und ELISA für eine optimale Sensitivität und um einen Ausgangswert für den ELISA zu etablieren
- Monitoring mittels ELISA
- In unklaren Fällen kann auch im Verlauf weiterhin die Analyse mittels iIF angefordert werden.

Methode	Referenzwert	Einheit	Analysenliste	Taxpunkte
PLA2R-IgG-AK mittels iIF	<1:10	Titer	1194.00	78.3
PLA2R-IgG-AK mittels ELISA	<2	RE/ml	1194.00	78.3

Frequenz: 1 x/Woche

Material: Serum, 1 ml für den ELISA und die iIF

Versand: per A-Post

AAK bei autoimmunen bullösen Dermatosen

Um unser Angebot an Analysen zur Abklärung der autoimmunen bullösen Erkrankungen abzurunden, können wir Ihnen nun auch die Envoplakin-AK bei der Frage nach einem paraneoplastischen Pemphigus anbieten. Dies ersetzt die Testung auf Rattenblase mittels ilF, die wegen der neuen IVDR-Verordnung wohl nicht mehr angeboten werden kann.

Klinische Info:

Anti-Haut und Anti-Spalthaut mittels ilF: Screening für Pemphigus- und Pemphiguserkrankungen
 Anti-bp180 und bp230: AK gegen die hemidesmoso-

malen Antigene, Pemphigoiderkrankungen, Blasenbildung subepidermal oder auch nur hartnäckiger Juckreiz

Anti-dsg1/3: AK gegen die Stachelzell-Desmosomen,

Pemphiguserkrankungen, Blasen intraepidermal

Anti-Envoplakin: paraneoplastischer Pemphigus

Anti-Kollagen VII: Epidermolysis bullosa acquisita,

Blasen wie beim bullösen Pemphigoid

Anti-Laminin-332: Schleimhautpemphigoid

Anti-Transglutaminase IgA: Dermatitis herpetiformis

Duhring, kutane Manifestation einer Zöliakie

Analyse	Referenzwert	Einheit	Analysenliste	Taxpunkte
ilF auf Ösophagus und Spalthaut	<1:10	Titer	1128.00	46.80
Anti-bp180/230	<9.0	E/ml	1194.00, resp. 1195.00 ab der 3. Analyse	78.30, resp. 60.3
Anti-dsg1/3	<20	E/ml		
Anti-Envoplakin	<1.0	Quotient		
Anti-Kollagen VII	<1.0 (früher <1:10)	Quotient (früher Titer)		
Anti-Laminin 332	<1:10	Titer		
Anti. Trans- glutaminase IgA	<25	Units	1132.00	25.20

Frequenz: alle 3 Wochen

Material: Serum für alle Analysen

Menge: 0.5 ml für einzelne Analysen, 1 ml für alle Analysen zusammen

Versand: per A-Post

Abklärung von unklaren ANCA-Mustern

Für die Abklärung von unklaren ANCA-Mustern, d.h. deutlich positive ANCA in der iIF, aber negative oder nur unwesentlich positive MPO- oder PR3-Antikörper, können wir Ihnen nun eine deutlich erweiterte Palette an Antikörpern anbieten. Es handelt sich um die Antikörper gegen Laktoferrin, Cathepsin G und BPI (Bactericidal/Permeability Increasing Protein). Weiterhin im Angebot sind die Antikörper gegen die Elastase. Beachten Sie aber bitte, dass hier die Einheit und der Referenzwert geändert haben, da unser vorhergehender Test nicht mehr produziert wird.

Klinische Info:

Anti-BPI: BPI ist in der Abwehr von Gram-negativen Bakterien involviert, AK gegen BPI verschlechtern die Abwehr, was Patienten mit zystischer Fibrose ungünstig ist, weil sie die Anfälligkeit für Infektionen mit *P. aeruginosa* erhöht
 iIF: zytoplasmatisches Muster

Anti-Elastase: auch klinisch relevanter AK, assoziiert mit destruktiver Mittellinienläsion und Vaskulitis, vor allem bei Kokain-Abusus (induziert durch das Streckmittel Levamisol im Kokain), aber auch bei anderen Medikamenten, z.B. Propylthiouracil, Hydralazin und Minocyclin

iIF: p-ANCA mit betontem Rand, atypisch p-ANCA

Anti-Kathepsin G: AK wurde bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und bei Kollagenosen beschrieben, korrelieren mit der Aktivität der Colitis ulcerosa

IF: p-ANCA

Anti-Laktoferrin: Laktoferrin kommt in den Tränen und in der Muttermilch vor, bindet Eisen und ist bakterio-statisch. Zudem wirkt es anti-inflammatorisch. AK sind bei Patienten mit chronische entzündlichen Darmerkrankungen und Kollagenosen beschrieben und können zu erhöhter Krankheitsaktivität führen.
 IF: p-ANCA

Analyse	Referenzwert	Einheit	Analysenliste	Taxpunkte
Anti-Elastase IgG	<1.0 (früher <10)	Quotient (früher E/ml)	Je 1194.00, resp. 1195.00 ab der 3. Analyse	78.30, resp. 60.3
Anti-Laktoferrin IgG	1.0	Quotient		
Anti-Cathepsin G				
Anti-BPI IgG				

Frequenz: alle 2 Wochen

Material: Serum für alle Analysen

Menge: 0.5 ml für einzelne Analysen, 1 ml für alle Analysen zusammen

Versand: per A-Post

Bestimmung des ECP bei Eosinophilie

Das eosinophile kationische Protein (ECP) ist technisch einfach zu messen, heikel ist aber die Präanalytik, da die Serumspiegel von der Gerinnungsdauer abhängen. Siehe Punkt Material und Präanalytik. Klinische Info: Das ECP ist ein zytotoxisches Protein, welches nur von aktivierten Eosinophilen freigesetzt wird, weshalb die ECP-Konzentration im Serum gut

mit der Aktivität dieser Zellen korreliert. Erhöhte ECP- Konzentrationen findet man bei einer Vielzahl von Erkrankungen, z.B. beim Asthma bronchiale, bei atopischer Dermatitis, Rhinitis und bei parasitären Infektionen. Der ECP-Spiegel korreliert mit der Krankheitsaktivität bei Asthmatikern und kann zur Therapiekontrolle eingesetzt werden.

Analyse	Referenzwert	Einheit	Analysenliste	Taxpunkte
ECP	13.3	µg/l	1178.00	39.6

Frequenz: 3 x pro Woche

Material und Präanalytik: Serum, **kein Plasma**, mind. eine 1 h, maximal aber 2 h gerinnen lassen.

Interne Einsender: Bitte die Analyse telefonisch anmelden. Die Probe soll spätestens um 16:30 im Labor eintreffen. Die Entnahmezzeit auf dem Röhrchen vermerken und das Röhrchen per Rohrpost und mit einem Notfallzettel ins Labor schicken.

Externe Einsender: Das Röhrchen nach mind. 1 h, spätestens aber 2 h nach der Entnahme zentrifugieren und das Serum sofort in ein anderes Gefäss überführen. Versand per A-Post.

Crithidien bei unklaren dsDNA-Antikörpern

Die Anti-dsDNA-AK sind ein wichtiger Parameter bei der Abklärung auf einen SLE. Leider sind die Immunnassays nicht besonders spezifisch, so dass es immer wieder zu falsch positiven Resultaten kommt. Bei diskrepanten Ergebnissen zwischen den ANA und dem Immunassay für die Anti-dsDNA-AK können wir Ihnen

die Abklärung mittels Crithidien anbieten. Crithidien sind Flagellaten, die einen sogenannten Kinetoplasten besitzen. Das ist dicht gepackte dsDNA, frei von nukleären Proteinen. Die Spezifität ist hoch. Im positiven Fall spricht dies sehr für das tatsächliche Vorhandensein von IgG-AK gegen dsDNA.

Analyse	Referenzwert	Einheit	Analysenliste	Taxpunkte
Autoantikörper seltene, qn, erste 2 Parameter, je	<1:10	Titer	1194.00	78.3



Frequenz: 1 x pro Woche
Material: Serum, 0.5 ml
Versand per A-Post