



Magazin



Interdisziplinär und interprofessionell sind die Kennzeichen der Arbeit im Labor

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

In den vergangenen Ausgaben unseres Labormagazins hat sich der Leitartikel immer wieder mit der Bedeutung der ärztlichen Gesamtverantwortung in der Medizin befasst. Die ‚ärztliche Indikationsstellung‘ stellt dabei den Kern der freiberuflichen Arbeit einer Ärztin bzw. eines Arztes dar. Zugleich ist die Medizin heute gekennzeichnet von interdisziplinärer Zusammenarbeit verschiedener fachärztlicher Disziplinen, denn die Medizin ist heutzutage komplexer und hinsichtlich der Entwicklung neuer Diagnose- sowie Therapieverfahren auch so dynamisch, dass kaum eine einzelne Person all das überblicken kann.

Das gilt generell für die Medizin und im Speziellen auch für die labordiagnostische Medizin, die längst über den Status des profanen ‚Messens‘ hinausgeht. Nicht nur durch die seit Mai 2022 geltende In-vitro-Diagnostika-Richtlinie der Europäischen Union (IVDR) rücken klinische Fragestellungen und damit klinisch messbare Leistungsdaten von medizinischen Laboruntersuchungen mehr in den Mittelpunkt. Dies hängt mit einer Reihe von Entwick-

lungen und Faktoren zusammen: So können medizinische Laboruntersuchungen in den Bereichen der Prävention, der Risiko- und Prognoseeinschätzung, der Diagnosefindung, der patientenindividuellen Therapiesteuerung und im Monitoring des Krankheitsverlaufes wirksam eingesetzt werden. Um die Zuverlässigkeit der Befundergebnisse zu prüfen, sind neben den rein analytischen Leistungsdaten wie Nachweisgrenze, Quantifizierbarkeit, Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert weitere Fragen mit Blick auf den klinischen Nutzen durch entsprechende Zulassungsstudien zu beantworten.

Mit den modernen medizinischen Labormethoden wie LCMS/MS (Kombination aus Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie), NGS (Next-Generation Sequencing), Multiplex-PCR (Mehrparameter-PCR in einem Ansatz) sowie weiterentwickelten Immunoassays verschiedener Formate gelingt es, Biomarker unter verschiedensten Fragestellungen zu detektieren und qualitativ sowie quantitativ zu charakterisieren.

IN DIESER AUSGABE

Interdisziplinär und interprofessionell sind die Kennzeichen der Arbeit im Labor	1
Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: HBsAg-Screening so früh wie möglich in der Schwangerschaft	3
Hämatologische Fallvorstellung: Der akute Notfall im Labor	4
RSV – Erste Impfstoffe zugelassen	6
RHD-NIPT und RH-Varianten	8
Candida auris: Multiresistenz und steigende Fallzahlen in Europa	10
Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1A1 (UGT1A1)-Testung	11
Reaktive Arthritis	14
STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor Deutscher Platz Leipzig:	

[www.labordeutscherplatz.de/
fachinformationen](http://www.labordeutscherplatz.de/fachinformationen)



Die erfolgreiche Entwicklung und Einführung solcher Methoden in einem fachärztlichen Labor sind an verschiedene Rahmenbedingungen geknüpft: Zunächst stehen die formalen Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Frage der Erstattungsfähigkeit in der Versorgung von gesetzlich Versicherten und der nachfolgenden Beschlussfassung des Bewertungsausschusses über die Erstattungshöhe und gegebenenfalls zu erfüllende Qualitätssicherungsmaßnahmen an. Dabei sind die Expertinnen und Experten aus dem medizinischen Labor meist nur am Rande einbezogen. Die Bewertung der Leistungen orientiert sich sonst auch häufig an groben Einschätzungen und führt nicht selten dazu, dass sich die Gesetzlichen Krankenkassen in den Verhandlungen systembedingt durchsetzen können

und Bewertungen unterhalb der Ist-Kosten erreichen. Die Einführung von Procalcitonin in den EBM ist hier ein prominentes Beispiel, obwohl der Nutzen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung medizinisch-fachlich unbestritten ist.

In den fachärztlichen medizinischen Laboren bedarf es dann der vorhandenen Expertise und Fachkenntnis, eine neue Labormethode bzw. einen neuen Biomarker in das Leistungsspektrum des Labors mit aufzunehmen. Für die Bewältigung dieser Aufgabe sind mehrere Faktoren von besonderer Bedeutung: Es braucht zuallererst engagierte und motivierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit guter Ausbildung, die sich dieser täglichen Arbeitsherausforderung stellen möchten. Wir sind sehr froh, dass wir in den Verbundstandorten Berlin, Leipzig und Potsdam auf einen

aktuell knapp die Grenze von 350 Personen umfassenden Stamm an Kolleginnen und Kollegen aus etwa zwanzig verschiedenen Berufsgruppen zurückgreifen können, die von früh morgens bis teils sehr spät in den Abend hinein für die Patientenversorgung mit Labor arbeiten. Diese Interprofessionalität ermöglicht es uns, auf die dynamische Entwicklung der labordiagnostischen Medizin zu reagieren und die für eine bestmögliche Qualität der Patientenversorgung erforderlichen medizinischen Laboruntersuchungen frühzeitig einzuführen. Und sollte dies bei uns im Labor nicht möglich sein, haben wir mit der Vielzahl an Partnerlaboren im Verbund der Sonic Healthcare Deutschland stets die Möglichkeit, über die Bearbeitung der Aufträge in einem der Labore die Versorgung sicherzustellen. 📌



HBsAg-Screening so früh wie möglich in der Schwangerschaft

Das Screening auf eine vorliegende Hepatitis B ist seit 1994 verpflichtender Bestandteil der Vorsorge in der Schwangerschaft, da eine in der Schwangerschaft übertragene Infektion zu einem schweren Schaden beim Neugeborenen führen kann, d.h. zur frühen Entwicklung einer Leberzirrhose, eines Leberkarzinoms und der daraus eventuell resultierenden Transplantationsbedürftigkeit.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Eine Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) ergab, dass 2019 die beachtliche Zahl von ca. 587 Hepatitis-B-Erstdiagnosen in der Schwangerschaft gestellt wurden.

Die 2021 gültige Mutterschafts-Richtlinie und der RKI-Ratgeber für medizinisches Fachpersonal sahen vor, das Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) möglichst nach der 32. Schwangerschaftswoche, d.h. nah am Geburtstermin zu bestimmen. Die im selben Jahr veröffentlichte Hepatitis-B-Leitlinie widersprach dieser Empfehlung deutlich und wies darauf hin, dass das Screening frühestmöglich in der Schwangerschaft durchzuführen sei, am besten im 1. Trimenon, spätestens jedoch bis zur 28. SSW.

Bei reaktivem HBsAg ist die Durchführung der HBV-DNA-Bestimmung erforderlich. Ergibt sich eine hohe Viruslast (ca. $\geq 200\,000\text{ IU/ml}$), soll noch während der Schwangerschaft mit der antiviralen Therapie begonnen werden, da bei hoher Viruslast bis zu ein Drittel der postpartal simultan geimpften Neugeborenen eine Hepatitis B entwickelt. Der Behandlungserfolg ist nur gewährleistet, wenn der Therapiebeginn vor der 28. SSW liegt. Zur Verhinderung der vertikalen Transmission kann laut Leitlinie und RKI-Ratgeber am ehesten Tenofovir verabreicht werden. Die Empfehlung zur postpartalen Simultanprophylaxe beim Neugeborenen mit aktiver und passiver Imp-

fung bleibt von der Entscheidung zur Therapie in der Schwangerschaft unberührt.

Die Empfehlung der S3-Leitlinie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss mit Wirkung zum 30.06.2023 umgesetzt. Im Wortlaut heißt es im Abschnitt C: „[...] Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe [...] eine Untersuchung auf Hepatitis-B-Virus-Antigen (HBsAg) durchgeführt werden.“ Bei reaktivem HBsAg sollen mit der Behandlung der Hepatitis B erfahrene Ärzte in die Mitbehandlung einbezogen werden.

Auf das HBsAg-Screening in der Schwangerschaft kann verzichtet werden, wenn ausreichende Immunität gegenüber Hepatitis B nach Impfung nachgewiesen wurde. 💧



Literatur:

1. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11). Z Gastroenterol 2021; 59: 691–776; DOI 10.1055/a-1498-2512
2. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 20. April 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 29.06.2023 B5, in Kraft getreten am 30. Juni 2023
3. Hepatitis B und D. RKI-Ratgeber. www.rki.de

Hämatologische Fallvorstellung:

Der akute Notfall im Labor

Eine 17-jährige Patientin stellte sich bei ihrer Hausärztin wegen allgemeiner Schwäche und Fieber vor. Außerdem klagte sie über Kopfschmerzen, die seit etwa einem Monat intermittierend auftraten. Klinisch war die Patientin sehr blass und geschwächt, zudem bestanden eine Hypotonie und Tachykardie.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

Es wurde daraufhin ein Blutbild veranlasst (*Abb. 1*). Darin zeigte sich eine massive Anämie und Thrombozytopenie, außerdem eine mäßige Leukozytose. Ein derartiger Befund bedarf einer weiteren Abklärung mittels eines manuellen Differenzialblutbildes, dass bei uns im Labor im Falle einer Notwendigkeit automatisch erweitert wird.

Im Ausstrich fanden sich, neben den physiologisch vorkommenden reifen Zellen, wie z. B. hier in den Bildern zu sehenden Erythrozyten (*Abb. 2*), überwiegend (ca. 80 %) kleine unreife Zellen mit feingranulärem und homogenem Kernchromatin, die als **Blasten** bezeichnet werden. Im Gegensatz zum Blasten weisen nämlich reife Zellen einen Kern mit verklumptem Chromatin auf.

Blasten sind **hämatopoetische Vorläuferzellen** (Erythro-, Myelo-, Lympho-, Mono-, Megakaryoblast), die normalerweise im Knochenmark zu finden sind. Eine Ausschwemmung der unreifen Zellen in das periphere Blut kommt physiologisch nur bei Neugeborenen (extramedulläre Blutbildung) vor, beim Erwachsenen weist diese Veränderung auf eine schwerwiegende Erkrankung hin. Grundsätzlich muss zwischen einer reaktiven (z. B. bei Sepsis, G-CSF, Virusinfektion, Knochenmarkkarzinose, Regeneration nach Chemotherapie) und einer leukämischen Blastenausschwemmung (Akute Leukämie, CML, MDS, CMML, aggressive Lymphome) unterschieden werden. Bei reaktivem Geschehen beträgt die Blastenzahl meistens < 5 %, und es zeigt sich außerdem eine kontinuierliche Linksverschiebung bis zum Myeloblasten. Zusätzlich findet man andere morphologische Zeichen einer Reaktivität (toxische Granulation und Vakuolisierung der Neutrophilen).

Eine Unterscheidung zwischen einem Lympho- und Myeloblasten ist morphologisch schwierig bzw. nur möglich, wenn im Blasten Auer-Stäbchen (kristalloide azurophile, nadelartige Granulationen) nachgewiesen werden. Auerstäbchen beweisen, dass der Blast ein Myeloblast ist. In allen anderen Fällen erfolgt eine Unterscheidung mittels Immunphänotypisierung.

Eine **Blastenzahl ≥ 20 %** führte bei dieser Patientin zur Diagnose einer **akuten Leukämie**. Dabei handelt es sich um einen **medizinischen Notfall**, d. h. die Patientin muss sofort stationär in eine entsprechende hämatologische Abteilung zur weiteren Diagnostik und sofortigen Einleitung einer Therapie.

Bei jeder neu diagnostizierten akuten Leukämie telefonieren wir mit unseren Einsender:innen, um den Befund zu besprechen und eine Kontaktaufnahme mit einer hämatologischen Abteilung eines Krankenhauses zu empfehlen. Um eine Verzögerung der stationären Aufnahme zu vermeiden, sollte man vorab telefonisch mit dem Hintergrunddienst des gewünschten Krankenhauses in Kontakt treten. Jede **hämatologische Abteilung** bietet hierfür eine **telefonische Hotline für akute Notfälle** an. Hier können Patient:innen vorgestellt und für die stationäre Aufnahme angemeldet werden, sodass diese ohne Umwege (NICHT über die Notaufnahme!) direkt auf der Station aufgenommen werden können. 💡

Literatur:

1. Der Blast – Ein diagnostisches Schwergewicht, Xtra Vol.17.2/2013/Nr. 01, Sysmex
2. Roland Fuchs, Manual Hämatologie 2022, Nora-Verlag

Leukozyten	17.8 G/l	4.2–10.8	
Erythrozyten	1.73 T/l	3.90–5.15	
Hämoglobin	4.8 g/dl	12.0–15.4	
	3.0 mmol/l	7.5–9.6	
Blutbildwerte kontrolliert!			
Hämatokrit	14.1 %	35.5–45.0	
	0.14 l/l	0.36–0.45	
MCHC (HbE)	27.7 pg	26.5–33.0	
	1.7 mmol/l	1.6–2.0	
	bis 15 Jahre	26.0–32.5	
	> bis 18 Jahre	26.5–33.0	<
MCHC	34.0 g/dl	31.5–36.0	
	21.1 mmol/l	19.5–22.3	
MCV	81.5 fl	79.0–96.0	
	bis 15 Jahre	78.0–93.0	
	> bis 18 Jahre	79.0–96.0	<
RDW	15.0 %	< 15.0	
Thrombozyten	37 G/l	160–385	
Mikroskopisch kein Hinweis auf Thrombozytenaggregate.			

Abbildung 1. Kleines Blutbild

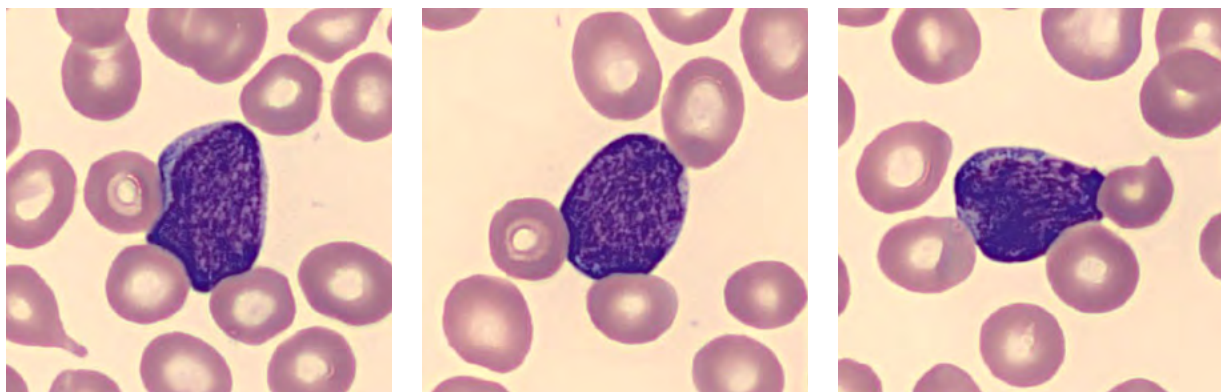


Abbildung 2. Manuelles Differenzialblutbild (Blasten im Ausstrich)

RSV



RSV – Erste Impfstoffe zugelassen

Beim respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) handelt es sich um ein Virus, dass vor allem unter Pädiatern weithin bekannt ist. RSV-Infektionen sind insbesondere bei Säuglingen, vor allem bei Frühgeborenen, und bei Kleinkindern gefürchtet. Bei Kindern mit bronchopulmonalen oder kardialen Vorschäden können diese Infektionen auch letal verlaufen.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Bereits in der März-Ausgabe unseres Labor-Magazins (#71) informierten wir zu RSV, wobei das Hauptaugenmerk des Artikels sich darauf richtete, dass RSV zunehmend auch bei Jugendlichen und Erwachsenen nachgewiesen wird – Altersgruppen also, in denen RSV zuvor als wenig relevant eingeschätzt wurde. Risikopatienten für schwere Verläufe sind auch hier Patienten mit bronchopulmonalen oder kardialen Vorerkrankungen sowie immunsupprimierte Personen, vor allem Transplantationspatienten.

Studien haben gezeigt, dass RSV-Infektionen bei hospitalisierten Erwachsenen oft mit schlechteren klinischen Ergebnissen und einem höheren Verbrauch medizinischer Ressourcen einhergehen als Influenza-Infektionen. Schätzungen gehen davon aus (wobei die Datenlage in vielen Ländern unzureichend ist), dass weltweit jährlich etwa 250.000 Erwachsene an einer RSV-Infektion versterben.

Auf schlechte Nachrichten folgen aber manchmal auch gute. Tatsächlich wurden im Verlauf dieses Jahres in Europa die ersten zwei RSV-Impfstoffe zugelassen.¹ Bereits im Juni 2023 erfolgte die Zulassung von Arexvy® der Firma Glaxo-Smithkline. Dieser monova-

lente Impfstoff, der seit August 2023 auch in Deutschland verfügbar ist, enthält das rekombinante Fusionsprotein des Virus, welches für das Eindringen des Erregers in seine Zielzellen unerlässlich und zudem immundominant ist, sowie ein Adjuvans. Arexvy® ist für die Anwendung bei Personen ab dem 60. Lebensjahr zugelassen, was der Altersgruppe entspricht, auf die in unserem vorherigen Artikel zu RSV hingewiesen wurde. Der Impfstoff kann gleichzeitig mit der Influenzaimpfung verabreicht werden.

In der zugrundeliegenden Studie² wurde die einmalige intramuskuläre Verabreichung des Impfstoffs an 60–69-jährige Probanden (n=6963) verglichen mit der Injektion eines Placebos (n=6979) hinsichtlich des Schutzes vor einer durch RSV verursachten tiefen Atemwegsinfektion untersucht. Die Wirksamkeit betrug 81,0 % (95 % Konfidenzintervall [95 % KI]: 43,6–95,3 %). Stark ausgeprägt war die Wirksamkeit auch bei 70–79-jährigen Teilnehmern (n=4487 vs. Placebo: n=4487) mit 93,8 % (95 % KI: 60,2–99,9 %) sowie bei Studienteilnehmern mit mindestens einer relevanten Komorbidität (n=4937 vs. Placebo: n=4861; Wirksamkeit: 94,6 %, 95 % KI: 65,9–99,9 %). Die häu-

Literatur:

1. www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/rsv/respiratorisches-synzytial-virus-node.html
2. gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/arexvy/FI_Arexvy_Pulver_und_Suspension_zur_Herstellung_einer_Injektionssuspension.pdf
3. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10578951/
4. www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/AktuelleThemensetzung/AktuelleThemensetzung_node.html



figsten Nebenwirkungen umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit sowie Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen.

Besonders interessant ist der im August 2023 zugelassene bivalente Impfstoff Abrysvo® der Firma Pfizer, da er die Zulassung nicht nur für die Altersgruppe über 60 Jahre, sondern auch für Schwangere erhalten hat. Das Ziel der Impfung in dieser Gruppe ist nicht ein Schutz der werdenden Mütter, sondern die Verleihung eines Nestschutzes für die Neugeborenen in den ersten sechs Lebensmonaten durch die passive, diaplazentare Übertragung RSV-spezifischer Antikörper. Der Impfstoff enthält rekombinantes, in der Präfusionskonformation stabilisiertes Glykoprotein F von sowohl RSV A als auch RSV B und wird wie Arexvy® einmalig intramuskulär verabreicht.

In den USA beschränkt sich die Zulassung für Schwangere auf eine Applikation zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche. Hier war der Schutz der Neugeborenen (d. h., der Schutz vor einer durch RSV verursachten tiefen Atemwegsinfektion, für die ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden musste) in den ersten sechs Monaten am ausgeprägtesten

(57,3%); der Schutz vor einer RSV-bedingten Krankenhausweisung betrug immerhin 48,2%. Häufigste Nebenwirkungen bei diesem Impfstoff waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Übelkeit.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat bislang noch keine Empfehlung abgegeben. Gerade bei einem Impfstoff für Schwangere ist von einer besonders gründlichen Prüfung der Sicherheit von Abrysvo® auszugehen, da in klinischen Studien bei Schwangeren zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche ein Trend zu einer erhöhten Frühgeburtsrate und häufigeren hypertensiven Beschwerden einschließlich Präeklampsie festgestellt wurde, auch wenn die Daten nicht signifikant waren und die Nebenwirkungen bei Impfungen nach der 32. Schwangerschaftswoche seltener waren als bei zuvor geimpften Schwangeren.

Der von der STIKO geplante Bearbeitungszeitraum für die Prüfung endet jedoch im Jahr 2024⁴, daher können wir sicherlich auf eine baldige und gewohnt fundierte Stellungnahme dieses Gremiums zu diesem spannenden Thema hoffen. 💧

RHD-NIPT und RH-Varianten

Seit Mitte 2022 bietet das Labor 28 die fetale Rhesustypisierung mittels nicht-invasivem Pränataltest (RHD-NIPT) bei RhD-negativen Schwangeren an. In seltenen Fällen können hierbei RH-Varianten der Mutter oder des Kindes entdeckt werden. Unsere Erfahrungen im ersten Jahr mit dem RHD-NIPT sowie mütterlichen und fetalen RH-Varianten haben wir im September 2023 auf dem Kongress der „Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie“ (DGTI) vorgestellt.

DR. MED. LUKAS WAGNER

Im Zeitraum von Juli 2022 bis Juli 2023 konnten wir 1162 RhD-negative Schwangere mittels RHD-NIPT untersuchen. 429 Schwangeren (ca. 37%) blieb als Folge eines RHD-negativen Ergebnisses die präpartale Rh-Prophylaxe erspart. Bei 719 Schwangeren (ca. 62%) war bei nachgewiesener RHD-Positivität des Feten eine Rh-Prophylaxe indiziert. In 14 Fällen (1,2%) bestand hingegen der Verdacht auf eine maternale bzw. fetale Variante am RH-Lokus, mit denen wir uns nachgehend näher beschäftigen.

Einsteigen möchten wir in die RH-Varianten im RHD-NIPT mit einem interessanten Fall: Im August 2022 meldete sich bei uns eine Hebamme, die seinerzeit eine RhD-negative Schwangere in der 23. SSW betreute. In der 13. SSW war ein RHD-NIPT durchgeführt worden, der einen RHD-positiven Feten ergab. Grund ihres Anrufes war, dass sich die werdenden Eltern über das RHD-positive Ergebnis ihres Kindes wunderten – waren doch der Vater anhand seines vorliegenden Blutspendeausweises sowie die Mutter RhD-negativ!

Erfreulicherweise stand für alle Beteiligten zu keinem Zeitpunkt die Vaterschaft in Frage. Handelte es sich daher schlicht um eine falsch-positive Typisierung? Die Untersuchung in der 13. SSW erfolgte vor Einführung des RHD-NIPT im Labor 28 in einem Partnerlabor. Der dortige Test beruhte auf einem Nachweis des Exon 4 des RHD-Gens.

Die Methode im Labor 28 weist die Exone 5, 7 und 10 des RHD-Gens nach. In der Kontrolle des

RHD-NIPT in der zwischenzeitlich 25. SSW ließen sich auch im Labor 28 RHD-spezifische Sequenzen beim Feten nachweisen – auffallend war allerdings, dass sich das Exon 5 reproduzierbar nicht nachweisen ließ. Das Kind hatte also offensichtlich kein „normales“ RHD-Gen von seinem Vater geerbt, sondern es bestand der V. a. eine kindliche RHD-Variante.

Varianten des RHD-Gens können zu einer fehlenden, qualitativ und/oder quantitativ veränderten sowie manchmal sogar unveränderten Expression des RhD-Merkmals führen (*siehe Labor-Magazin #67: RhD-Varianten: Mehr als [nur] positiv und negativ*). Anhand des serologischen Status des Vaters war beim Kind ein RHD-Allel mit fehlender (oder zumindest deutlich abgeschwächter) RhD-Expression zu erwarten.

Molekulare Grundlage der RhD-Negativität bei Kaukasiern ist ganz überwiegend (> 99%) eine homozygote, vollständige Deletion des RHD-Gens, was die molekulare Voraussetzung für den RHD-NIPT in dieser Population darstellt (*siehe Labor-Magazin #65: Gezielte Rhesusprophylaxe – Was ändert sich?*). Bei anderen Ethnien können andere Genotypen vorliegen, bei denen das RHD-Gen nicht komplett deletiert ist, sondern aufgrund geringfügigerer, molekularer Veränderungen nicht exprimiert werden kann. Hierbei liegt zwar ein RHD-Allel vor (genetisch RHD-positiv), wird aber aufgrund der Mutationen nicht exprimiert (serologisch RhD-negativ).

Ein klassisches und insbesondere bei Personen mit afrikanischen Wurzeln häufiges RHD-Allel ohne



Expression ist das Pseudogen RHD*Ψ (RHD-Psi). RHD*Ψ weist fünf Punktmutationen in den codierenden Bereichen auf. Drei dieser Punktmutationen liegen eng beieinander (c.654G>C, c.667T>G, c.674C>T) im Exon 5.

Bei Vorliegen eines kindlichen RHD*Ψ ist aufgrund der drei Mutationen im untersuchten Exon 5 eine fehlende bzw. verminderte Amplifikation des Exons zu erwarten. Bei Müttern mit RHD*Ψ konnten wir eine entsprechende Beobachtung bereits machen. Unter Berücksichtigung des väterlichen Phänotyps vermuteten wir daher ein kindliches RHD*Ψ, welches der Fet von seinem Vater geerbt haben musste.

Nun hieß es bis zur Geburt zu warten: Denn es gilt, von extrem seltenen Ausnahmen abgesehen: Kinder serologisch RhD-negativer Eltern sind serologisch ebenfalls RhD-negativ. Das heißt, spätestens bei der serologischen Typisierung des Neugeborenen klärt sich eine mögliche Diskrepanz. Und tatsächlich erhielten wir zu Beginn des Jahres 2023 die (beruhigende) Rückmeldung, dass das Kind – passend zu seinen Eltern – ebenfalls serologisch RhD-negativ war!

Wie dieser Fall zeigt, können kindliche Varianten am RH-Lokus zu vermeintlichen Diskrepanzen führen. Das Kind ist hierbei genetisch RHD-positiv, das RHD-Gen kann aber je nach Variante nicht bzw. verändert exprimiert werden. Mit einem Ansatz, der drei RHD-Exone nachweist, können einige dieser kindlichen RH-Varianten erkannt werden. Wir stellten bei 0,3 % unserer Untersuchungen den V. a. eine fetale RH-Variante.

Da lediglich drei Stellen des RHD-Gens mit dem RHD-NIPT untersucht werden, ist keine sicherere Ableitung eines fetalen Genotyps bei dem Ausfall eines oder zweier Exone möglich. Der isolierte Ausfall des Exon 5 wäre z. B. ebenfalls bei den D-Kategorien V und VI zu erwarten. Zeigen sich entsprechende Ausfälle, weisen wir auf eine mögliche RHD-Variante des Kindes hin. Da das Kind serologisch RhD-negativ aber auch RhD-positiv sein bzw. eine veränderte RhD-Expression zeigen kann, ist in diesen Fällen die Gabe der präpartalen RhD-Prophylaxe erforderlich. Die postpartale Prophylaxe erfolgt anhand der serologischen Bestimmung beim Neugeborenen.

In 0,9 % der Fälle konnten zusätzlich mütterliche RHD-Varianten gefunden werden. In diesen Fällen ist aus molekulargenetischen Gründen der RHD-NIPT nicht möglich, da bei vorliegenden mütterlichen RHD-Sequenzen die entsprechenden kindlichen Sequenzen ‚verdeckt werden‘.

Bei RHD-Varianten der Mutter muss daher die präpartale Rh-Prophylaxe wie bis Mitte 2021 ungezielt erfolgen. Die postpartale Rh-Prophylaxe richtet sich auch hier nach dem Ergebnis der postnatalen serologischen Bestimmung. 💧

Literatur:

1. Wagner L, Saussenthaler S, Schnurrer F, Vergopoulos A. One-year experience with a triple exon RHD NIPT and detection of maternal and fetal RH variants. Poster PS-4-24, präsentiert auf der 56. Jahrestagung der DGTI. 21. September 2023.

Candida auris: Multiresistenz und steigende Fallzahlen in Europa

Im September 2018 haben wir bereits über den Hefepilz *Candida auris* berichtet, der die Gesundheitsbehörden weltweit in Alarmbereitschaft versetzt hat. Besorgniserregend sind die verminderte Empfindlichkeit gegen zahlreiche Antimykotika, die hohe Umweltresistenz und die leichte Übertragbarkeit von *C. auris*.

DR. MED. ANITA DURST-JANCZAK

Seit 2018 sind die Patientenzahlen und die Anzahl nosokomialer Ausbrüche international weiter gestiegen, sodass die WHO *C. auris* als „urgent threat“ in die höchste Priorisierungskategorie eingestuft hat. Seit 21.07.2023 besteht außerdem nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) eine Labormeldepflicht für den Nachweis von *C. auris* in Blutkulturen und anderen sterilen Materialien und eine Arztmeldepflicht nach § 6 IfSG für Ausbrüche.

Auch im Labor 28 wurde *C. auris* bereits bei einer älteren, hospitalisierten Patientin als Kolonisationsbefund nachgewiesen.

C. auris wurde erstmals in Japan 2009 bei einem Patienten mit einer Otomykose nachgewiesen (daher der Name „auris“ von dem lateinischen Wort für Ohr). Retrospektive Analysen datierten den Erstnachweis bereits in das Jahr 1996 in Südkorea.

In Deutschland wurden seitdem 43 *C. auris*-Fälle registriert (davon 16 therapiebedürftige Infektionen, 19 Kolonisationen, zum Rest der Fälle lagen keine klinischen Daten vor). Im Jahr 2021 wurde der erste Fall einer nosokomialen Übertragung in einem deutschen Krankenhaus beschrieben.¹

C. auris kann (wie andere *Candida* spp.) als harmloser Kolonisationskeim des Oropharynx, des Kolons sowie der Haut (insbesondere Axilla und Anogenitalbereich) nachweisbar sein und gilt als weniger virulent als *Candida albicans*. Bei vulnerablen Gruppen (kritisch kranke Patienten mit Breitspektrum-Antibiotikatherapie, Immunsuppression, Nierenerkrankungen) sind invasive *Candida auris*-Infektionen (Katheter-assoziierte Infektionen, Blutstrominfektionen, abdominelle Infektionen etc.) allerdings durch die Multiresistenz schwerer therapierbar als andere *Candida*-Infektionen. Resistenzen gegen alle gängigen Antimykotika sind möglich.^{1,2,3}

Die in Deutschland nachgewiesenen Isolate zeigten zu 80 % eine Resistenz gegen Fluconazol und nur vereinzelt Resistenzen gegen Echinokandine oder Amphotericin B. Therapie der Wahl ist momentan die Gabe eines Echinokandins.¹

Die bislang erhobenen Daten beschreiben bei Infektionen mit *C. auris* weltweit eine Letalität von ca. 40–60 %. Zu dieser hohen Letalität trägt sicher bei, dass vornehmlich Patienten mit Vorerkrankungen betroffen sind. Zusätzlich sind durch die Multiresistenz die Therapie-



optionen limitiert und einige Antimykotika sind in manchen Ländern aufgrund der hohen Kosten schwer erhältlich.^{2,3}

Besonders besorgniserregend ist das Potenzial von *C. auris*, langanhaltende, schwer einzudämmende nosokomiale Ausbrüche zu verursachen. *C. auris* kann auf Oberflächen bis zu 14 Tage vermehrungsfähig bleiben und in Gesundheitseinrichtungen ein langanhaltendes Umweltreservoir auf Oberflächen bilden, was die Eindämmung von Krankenhausausschüben sehr erschwert.

Die steigende Anzahl von Krankenhausausschüben in Europa macht deutlich, dass bei jeglichem Nachweis von *C. auris* strenge krankenhaushygienische Maßnahmen ergriffen werden müssen und wir auch in Deutschland vermehrt mit *C. auris*-Nachweisen rechnen müssen.^{2,3} 🔴

Literatur:

1. Aldejohann AM, Martin R, Hecht J, Haller S, Rickerts V, Walther G, Eckmanns T, Kurzai O: Rise in *Candida auris* cases and first nosocomial transmissions in Germany. Dtsch Arztebl Int 2023; 120. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0047
2. Geremia N, Brugnaro P, Solinas M, Scarparo C, Panese S. *Candida auris* as an Emergent Public Health Problem: A Current Update on European Outbreaks and Cases. Healthcare (Basel). 2023 Feb 2;11(3):425. doi: 10.3390/healthcare11030425. PMID: 36767000; PMCID: PMC9914380.
3. UK Health Security Agency: *Candida auris*: a review of recent literature. Published 14 June 2023: www.gov.uk

Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase 1A1 (UGT1A1)-Testung

Die UGT1A1-Testung dient der Diagnose des Morbus Meulengracht sowie zum Ausschluss einer genetisch bedingten Irinotecan-Unverträglichkeit.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Bilirubin entsteht in erster Linie durch den Abbau des Hämoglobins. Zusätzlich wird es durch Degradierung von Muskelmyoglobin und Cytochromen gebildet. Über mehrere Zwischenstufen im reticuloendothelialen System, insbesondere der Milz, wird aus Hämoglobin zunächst **indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin** gebildet. Dies wird von der Leber aufgenommen und zu **direktem (konjugiertem) Bilirubin** glucuronidiert und mit der Galle an den Darm abgegeben. Dort wird es weiter zu Urobilinogen und Stercobilin abgebaut. Ein Teil wird rückresorbiert, der andere Teil wird über den Darm und die Niere ausgeschieden.

Bei den **genetischen (familiären) Hyperbilirubinämien** kommt es im Rahmen einer Störung des Bilirubinstoffwechsels zu einer Hyperbilirubinämie. Insgesamt können die familiären Hyperbilirubinämien in zwei Gruppen eingeteilt werden. Diese Einteilung ist diagnostisch und prognostisch von Bedeutung. Das gemeinsame Leitsymptom ist ein unterschiedlich stark ausgeprägter passagerer Ikterus der Skleren und der Haut.

Die erste Gruppe ist durch die Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins gekennzeichnet. Zu dieser Gruppe zählen der Morbus Meulengracht (auch Gilbert-Syndrom genannt) und das Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II. In der zweiten Gruppe zeigt sich eine Erhöhung des konjugierten Bilirubins, die zu den Krankheitsbildern Dubin-Johnson-Syndrom oder Rotor-Syndrom führt.

MORBUS MEULENGRACHT

Der Morbus Meulengracht beruht auf Gendefekten im UGT1A1-Gen, welche zu einer 60–80%igen Reduktion der Enzymaktivität der mikrosomalen Uridin-

diphosphat-Glucuronyltransferase führen. Die verminderte Enzymaktivität führt wiederum zu einer Konjugationsstörung des Bilirubins und zu einer leichten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie.

Der Morbus Meulengracht ist das häufigste hereditäre Hyperbilirubinämie-Syndrom. Die Prävalenz von homozygoten Genträgern beträgt in der westlichen Welt zwischen 5 und 10%. Heterozygote Träger können bis zu 30% der Bevölkerung ausmachen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

Die Symptome treten insbesondere bei körperlichem oder psychischem Stress, bei verminderter Nahrungsaufnahme oder vermehrtem Alkoholkonsum auf. Neben häufig asymptomatischen Verläufen berichten Betroffene gelegentlich von Kopfschmerzen und Müdigkeit oder klagen über uncharakteristische abdominale oder dyspeptische Beschwerden.

Die Hyperbilirubinämie kann zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Ikterus führen. Meist handelt es sich um nur einen milden Sklerenikterus, manchmal ist aber auch ein generalisierter Ikterus möglich.

LABORDIAGNOSTIK DES MORBUS MEULENGRACHT

Typischerweise ist das indirekte Bilirubin erhöht, jedoch selten höher als 6 mg/dl. Das direkte Bilirubin sowie die übrigen Laborwerte bleiben in der Regel normal. Zur Sicherung des Morbus Meulengracht ist heutzutage eine molekulargenetische Analyse des UGT1A1-Gens die Methode der Wahl.

Meist liegt bei Kaukasiern dem M. Meulengracht eine TA-Insertion von zwei Basen in der sogenannten TATA-Box der Promotorregion zugrunde.

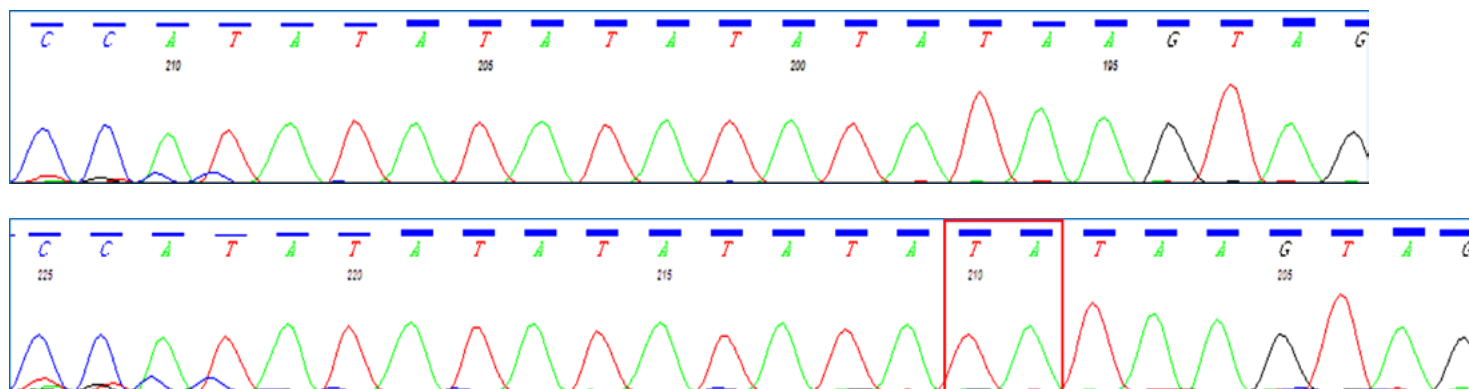


Abbildung 1. Ausschnitt eines Sequenzierchromatogramms des UGT1A1-Promotors

Dieses Allel wird als UGT1A1*28 oder „[TA]7-Allel“ bezeichnet und weist 7 TA-Repeats auf, im Gegensatz zum Wildtyp-Allel (UGT1A1*1 oder „[TA]6-Allel“) (siehe Abbildung 1). Kommt es zu dieser Insertion von zwei Basen in der TATA-Box, so wird das Gen vermindert exprimiert und die Enzymaktivität wird herabgesetzt. In Einzelfällen wurden auch die Insertion von vier Basen sowie die Deletion von zwei Basen beschrieben, wobei letztere mit einer Erhöhung der Enzymaktivität assoziiert ist.

In Asien sind die Veränderungen in der Promotorregion hingegen selten. Hier wird häufig eine Mutation in Exon 1 gefunden, die zu einem Austausch von Glycin gegen Arginin in Codon 71 führt. Die Allelhäufigkeit für dieses Defizienz-Allel (UGT1A1*6) liegt beispielsweise in China und Korea bei 23 %.

VERSTOFFWECHSLUNG VON IRINOTECAN

Der UGT1A1-Genlocus ist nicht nur für die Kopplung von Bilirubin an Glucuronsäure wichtig sondern auch für die Glucuronidierung von Irinotecan-haltigen Medikamenten. Irinotecan ist ein Zytostatikum und wird im Rahmen der Chemotherapie unter anderem zur Behandlung von Darmkrebs und Pankreaskarzinom eingesetzt.

Irinotecan ist ein Prodrug, das durch Carboxylesterasen in Leber und Blut zum aktiven Metaboliten SN-38 verstoffwechselt wird. SN-38 ist ein Inhibitor der Topoisomerase I und damit der DNA-Replikation. SN-38 wird zum Abbau in der Leber an Glucuronsäure gekoppelt. Die UGT1A1-Enzymaktivität spielt dabei die bedeutendste Rolle. Der Abbau und die Inaktivierung des toxischen SN-38 ist also durch Mutationen im UGT1A1-Gen und die resultierende herabgesetzte

Enzymaktivität beeinträchtigt. Irinotecan kann dann zu starken Toxizitäten mit ausgeprägter Diarrhö oder Panzytopenie führen.

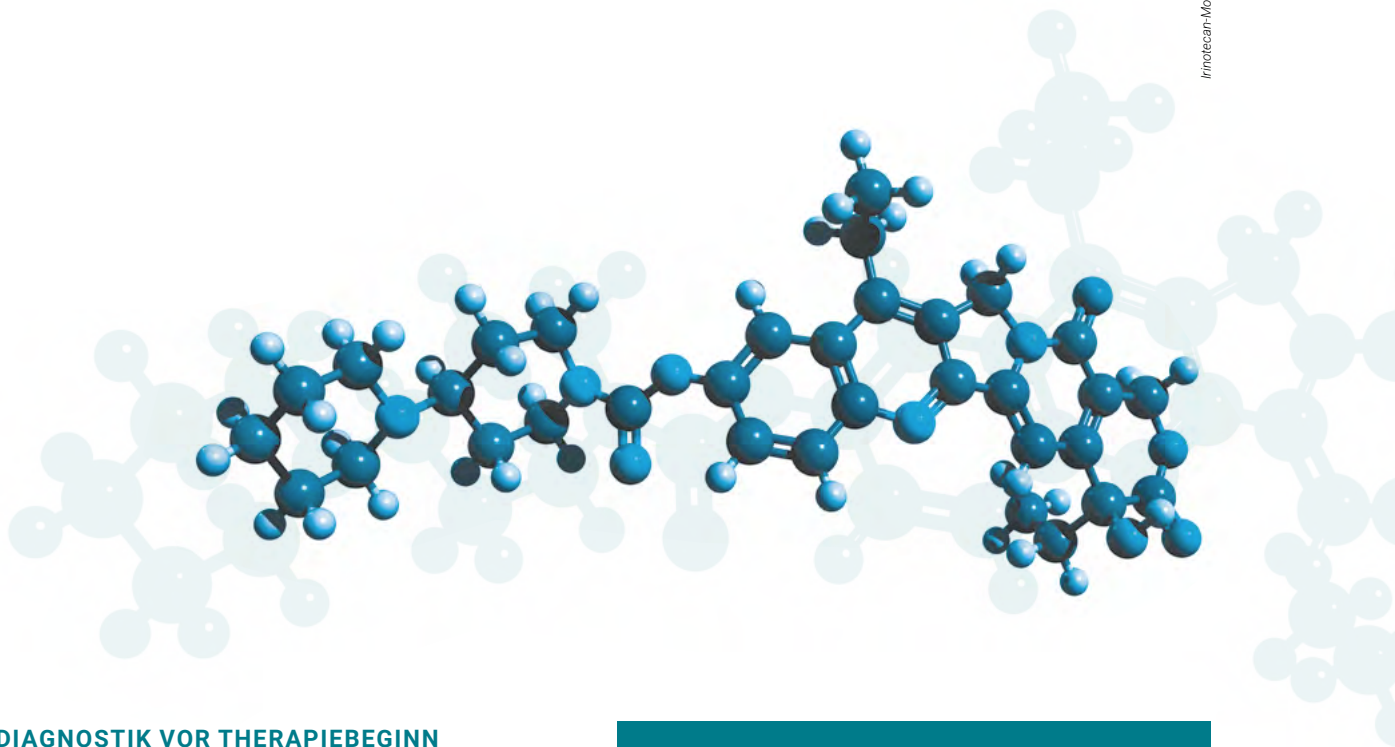
EMPFEHLUNGEN ZUR UGT1A1-TESTUNG VOR IRINOTECAN-GABE

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte empfiehlt, vor Beginn einer systemischen Therapie mit Irinotecan-haltigen Arzneimitteln eine UGT1A1-Genotypisierung durchzuführen. Im entsprechenden Rote-Hand-Brief von Dezember 2021 zu Irinotecan-haltigen Arzneimitteln wird darauf hingewiesen, dass eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden sollte. Dies gilt für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden, oder die geschwächt sind.

Der EBM fordert bei der UGT1A1-Genotypisierung obligat die Untersuchung der Allele UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Seit Oktober 2023 wird diese molekulargenetische Analyse in unserem Labor durchgeführt.

VOM GENOTYP ZUR DOSIS

Bei Homozygotie für das UGT1A1*28- bzw. das UGT1A1*6-Allel oder Compoundheterozygotie für beide Allele, sollte eine Reduktion der Anfangsdosis erwogen werden. Die Dosis kann in den nachfolgenden Zyklen je nach Verträglichkeit und Neutrophilenzahl erhöht werden. Bei heterozygoten Trägern der untersuchten Mutationen wird keine Dosisreduktion empfohlen.



DIAGNOSTIK VOR THERAPIEBEGINN

Eine pharmakogenetische Untersuchung mit dem Ziel einer Optimierung der Arzneimitteltherapie, wie im konkreten Fall, stellt eine diagnostische genetische Untersuchung dar. Die Aufklärung über diese Untersuchung muss ärztlich erfolgen, ist aber nicht an eine dezidierte genetische Beratungskompetenz, etwa die fachgebundene genetische Beratung gebunden. Wird eine klinisch relevante UGT1A1-Variante gefunden, ist dem Patienten eine genetische Beratung anzubieten.

THERAPIEÜBERWACHUNG

Die UGT1A1-Testung kann eine Irinotecan-Toxizität nicht vollständig ausschließen, da weitere genetische und nicht-genetische Faktoren Einfluss auf die Verträglichkeit der Medikation haben können. Engmaschige Blutbildkontrollen sind daher bei der Gabe von Irinotecan-haltigen Medikamenten weiterhin unentbehrlich. UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Indinavir) erhöhen ebenfalls die Wirkung und das Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen von Irinotecan. 📌

DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF M. MEULENGRACHT

UGT1A1-Genotypisierung:
 UGT1A1*28, ggf. UGT1A1*6
 EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG

EMPFOHLENE DIAGNOSTIK VOR THERAPIEBEGINN MIT IRINOTECAN

UGT1A1-Genotypisierung:
 UGT1A1*28 und UGT1A1*6
 EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG

DIAGNOSTIK WÄHREND DER THERAPIE MIT IRINOTECAN

Blutbildkontrollen
 EDTA-Vollblut

Literatur:

1. The Pharmacogenomics Knowledge Base (<http://www.pharmgkb.org>).
2. Rote-Hand-Brief zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln vom 21.12.2021
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Positionspapier Irinotecan: Wechselwirkungen und Nebenwirkungen. Oktober 2019
4. All You Need to Know About UGT1A1 Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. JCO Oncol Pract 2022 Apr;18(4):270–277.

Reaktive Arthritis

Definition: Als reaktive Arthritis bezeichnet man eine entzündliche Gelenkerkrankung, die als Zweiterkrankung nach meist gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen auftreten kann. Die akute Infektion kann Tage bis Wochen zurückliegen.

MAHMOUD DBASE

EPIDEMIOLOGIE

Die Prävalenz der reaktiven Arthritis beträgt etwa 40 pro 100.000 Einwohner (m:w = 1:1).

ÄTIOLOGIE

1. Genetische Prädisposition: 60–80 % der Patienten sind HLA-B27 positiv.
2. Auslösende bakterielle Infektion:
 - Nach Gonorrhoe oder nicht-gonorrhoischer Urethritis (durch Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium u. a.)
 - Nach Infektionen durch Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter u. a. Enteritiserreger
 - Nach respiratorischen Infektionen durch Chlamydia pneumoniae oder Streptococcus pyogenes
 - Infektion mit Borrelien nach Zeckenbiss
3. Arthritiden können auch bei einer Vielzahl von Viruserkrankungen vorkommen. Dabei treten die Gelenkaffektionen im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Infektion auf (parainfektös). Am häufigsten ist die virale Arthritis durch Parvovirus B19.

PATHOGENESE

Postinfektös kann es z.B. nach einer Chlamydien-Infektion zu einer intrazellulären Persistenz inaktiver Erreger kommen, welche bei genetischer Disposition eine reaktive Arthritis im Sinne einer Autoimmunreaktion auslösen und unterhalten können. Die reaktive Arthritis ist in der Regel aseptisch, d.h. bakterielle Erreger lassen sich aus dem Gelenkpunktat nicht anzüchten. Allerdings können bei einem Teil der Patienten im Gelenkpunktat mittels PCR Erregerbestandteile nachweisbar sein.

KLINISCH

Mit einer Latenzzeit von 2–6 Wochen nach einer Gastroenteritis oder einer urogenitalen Infektion entwickelt sich eine Zweiterkrankung als akute Oligoarthritis oder Polyarthritis, die generell weniger als sechs Gelenke einbezieht. Klinisch zeigt sich eine schwere Allgemeinerkrankung mit Fieber und schmerzhaft geröteten, geschwollenen und überwärmten Gelenken. Häufig betroffen sind insbesondere das Hüft-, Knie- und Sprunggelenk.

Das klinische Vollbild mit 3 oder 4 Hauptsymptomen wird als Reiter-Syndrom bezeichnet und findet sich bei einem Drittel der Patienten.

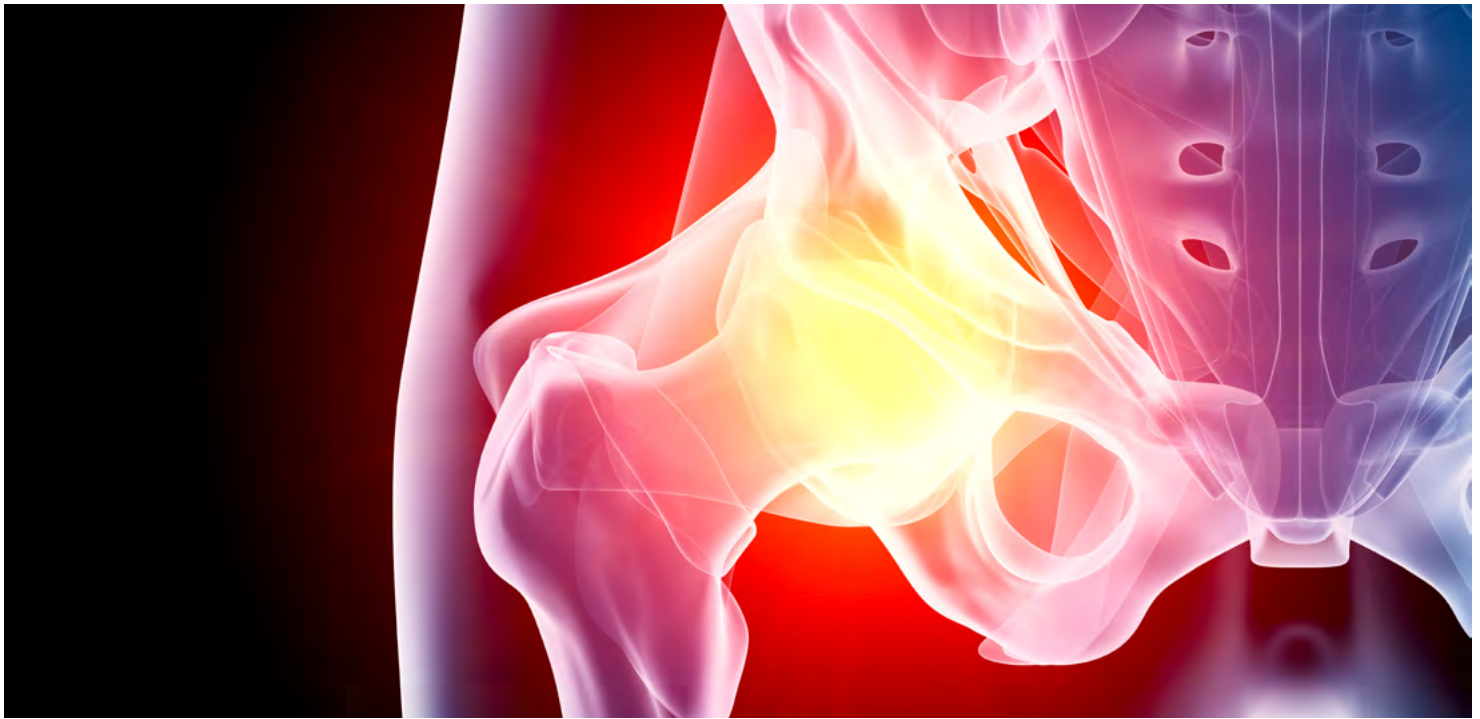
Hauptsymptome des Reiter-Syndroms

1. Arthritis (oft asymmetrisch)
2. Urethritis
3. Konjunktivitis/Iritis
4. Reiter-Dermatose: randbetonte psoriasiforme Erytheme der männlichen Genitalschleimhaut (Balanitis circinata); aphthöse Läsionen im Mundraum; schwielenartige, teils pustulöse Veränderungen an Handflächen und Fußsohlen (Keratoderma blennorrhagicum); psoriasiforme Hautveränderungen am Körper.

1–3 = Reiter-Trias; 1–4 = Reiter-Tetrade

Eventuelle Begleitsymptome

- Fieber
- Sakroiliitis
- Enthesis (Enthesiopathien)
- selten Beteiligung innerer Organe: z. B. Karditis, Pleuritis



LABOR

- Assoziation mit HLA B27 (30–50 %)
- Rheumafaktor (RF) meist negativ
- CCP-Antikörper (zyklische citrullinierte Peptid-Antikörper), auch ACPA (anti-citrullinierte Protein-Antikörper) genannt, sind in bis zu 12 % der Fälle positiv.
- BSG- und CRP-Erhöhung, Leukozytose und Linksverschiebung liegen in der akuten Krankheitsphase vor.
- Synovialanalyse ist nur sinnvoll zur Abgrenzung gegenüber der septischen Arthritis, bei der meist ein Erreger kulturell nachweisbar ist.
- ASL und Streptokokken-DNase B

Da bei der reaktiven Arthritis eine zeitliche Latenz zwischen der Primärinfektion und dem Auftreten der Symptome liegt, ist der direkte Erregernachweis häufig nicht mehr möglich. In diesen Fällen kann ein serologischer Nachweis von Erregerantikörpern versucht werden (Antikörper gegen Borrelien, Chlamydien, Yersinien, Salmonellen, Campylobacter, Parvovirus B19 u. a.).

MATERIAL

2 ml Serum, 3 ml EDTA-Blut für HLA-B27 (Einwilligung nach GenDG erforderlich)

THERAPIE

Für die medikamentöse Therapie kommen in erster Linie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac oder Ibuprofen in Frage. Bei schweren, auf NSAR nicht ausreichend ansprechenden Verläufen, kann eine kurzzeitige Therapie mit Kortikosteroiden notwendig sein.

Ist der auslösende Erreger der reaktiven Arthritis nachzuweisen (z. B. Chlamydien), wird eine entsprechende antibiotische Therapie eingeleitet. Entwickelt sich eine chronische Arthritis, kann eine Therapie mit Sulfasalazin oder Methotrexat erforderlich sein.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie sollten physiotherapeutische Maßnahmen wie Kältetherapie, Bewegungsübungen und Manualtherapie durchgeführt werden, um die Schmerzen zu lindern, die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern und einer Muskelatrophie vorzubeugen.

PROGNOSE

Die Gelenkbeschwerden dauern in der Regel ca. 3–5 Monate. Etwa 15 % der Patienten entwickeln eine chronische Symptomatik. Oligosymptomatische Verläufe haben eine günstigere Prognose als das voll ausgebildete Krankheitsbild in Form des Reiter-Syndroms. 💧

Literatur:

1. Prof. Dr. med. Lothar Thomas, Labor und Diagnose
2. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2020
3. Reaktive Arthritis – Symptome, Diagnose, Behandlung, Deutsche Rheuma-Liga

Das Labor Deutscher Platz Leipzig-Magazin
ist eine Publikation der
Labor Deutscher Platz Leipzig MVZ GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig

Tel.: 0341 976937-0
Fax: 0341 976937-69
info@labor-dpl.de
www.labordeutscherplatz.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: Dezember 2023



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft