



Magazin



Medizin ist eine interdisziplinäre und interprofessionelle Aufgabe der Ärzteschaft

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

COVID-19 als neue Infektionserkrankung und auch als eine Jahrhundertpandemie hält seit mehr als einem Jahr die Weltgemeinschaft in Atem und fordert uns maximal heraus. Ein unsichtbares Virus nutzt den Menschen zugleich als Wirt und Transportmittel. Die Maßnahmen zur wirkungsvollen Eindämmung des Infektionsgeschehens konkurrieren mit dem Bedürfnis der Menschen nach einem möglichst unbeeinflussten und uneingeschränkten Leben. Die Einsicht in die Notwendigkeit, das gesamtgesellschaftliche und damit gemeinschaftliche Interesse an einer erfolgreichen und mit möglichst wenig Erkrankungs- und Todesfällen verbundenen Überwindung der COVID-19-Pandemie über das individuelle Freiheits- und Freizügigkeitsempfinden zu stellen, fällt allen schwer, mit fortlaufender Zeit und wellenförmigem Auf und Ab der Maßnahmen erhöht sich die Belastung noch.

Bei einer hohen Zahl an Neuinfektionen in kurzer Zeit entstehen Mutationen, die auch die Viruseigenschaften verändern und somit zu einer noch leichteren Übertragbarkeit, der Veränderung des Krankheitsverlaufes und dem Risiko unwirksamer Impfstoffe führen können.

Niemand war auf eine solche Situation und auch Entwicklung vorbereitet. Die Dynamik der Entwicklung der SARS-CoV-2-Pandemie in Deutschland und die damit verbundenen medizinischen wie auch gesellschaftlichen Auswirkungen haben sehr schnell enormen Druck auf alle ausgeübt: Es galt, für jeden Einzelnen die richtigen Hinweise und Empfehlungen für das persönliche Verhalten zu entwickeln sowie eine möglichst umfassende und ebenso effiziente Diagnostik und Therapie infizierter und dabei die Weiterverbreitung der Infektion unter dem Schutz besonderer Risikogruppen möglichst konsequent einzudämmen. Und schließlich war und ist es zentral, das gesellschaftliche Leben insgesamt und den Zusammenhalt zu stärken, letzteres gilt auch grenzüberschreitend.

Mit fortlaufender Pandemie entsteht bisweilen der Eindruck, es handele sich um ein „Technikgeschehen“ oder gar Schachspiel, bei dem es nur darauf ankomme, wissenschaftlich besonders gut vorausberechnete „modellierete Maßnahmen“ anzuwenden, gleichsam wohlbedacht vorausberechneten Zügen auf einem Schachbrett, und schon würde sich ganz folgerichtig,

Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

Medizin ist eine interdisziplinäre und interprofessionelle Aufgabe der Ärzteschaft	1
COVID-19 Antigentest: Entscheidend ist der richtige Einsatz	2
<i>Fallvorstellung:</i> Jugendliche mit erhöhten Leberenzymwerten unklarer Genese	3
Das Diagnose-Puzzle: Exogen-Allergische Alveolitis (EAA)	5
<i>Mutterschafts-Richtlinien</i> Gezielte Rhesusprophylaxe: Was ändert sich?	6
Urinteststreifen: Präanalytik und Fehlerquellen	8
Flexicult™ Point-of-Care-Test: Eine Hilfe für die schnelle Harnwegs- infektionsdiagnostik in der Praxis?	10
ANA-Diagnostik und klinische Wertigkeit von DFS70-AK	11

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen




ja quasi „logisch“ alles so entwickeln, wie vorausberechnet. Diese Sehnsucht wird nicht erfüllt. Die Schachfiguren auf dem Spielbrett sind an Anzahl zu groß. Wir, die Menschen, sind sehr stark individuell geprägt und reagieren eher und nachhaltiger, wenn wir direkt betroffen sind und den Sinn und die Richtigkeit von Maßnahmen einsehen.

Überall dort, wo die Basisregeln in der Pandemie eingehalten werden, können wir einen Rückgang der Anzahl an Neuinfektionen beobachten, unabhängig davon, ob und welche Virusvarianten (Variants of Concern), womit die in Großbritannien, Südafrika und Brasilien zuerst entdeckten Varianten B.1.1.7, B.1351 sowie B.1.1.28.P.1 gemeint sind, sich entwickeln.

Soweit die Varianten mit einer erleichterten Übertragbarkeit verbunden sind, erhöht sich die Bedeutung der Basisregeln und ihrer strikten und konsequenten Einhaltung. Kontakte reduzieren, Abstand halten, Masken tragen, Händehygiene, Lüften in Innenräumen und Nutzen der Corona-Warn-App, kurz „KR+AHA+L+CWA“ ist das, was jede und jeder von uns jeden Tag beachten kann und sollte, um SARS-CoV-2 so wenig wie nur möglich zu verbreiten.

Die COVID-19-Pandemie zeigt auch eine andere Entwicklung, die einer weiteren Diskussion und Bewertung bedarf. Eine in erster Linie von Ärztinnen und Ärzten zu diagnostizierende und behandelnde Infektionserkrankung wird durch die zunehmende Beeinflussung des gesellschaftlichen Lebens und die zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung notwendigen weitgehenden Einschränkungen desselben in immer stärker werdendem Maße nicht-ärztlich „gemanagt“.

Ärztinnen und Ärzten wird, unabhängig von ihrem Tätigkeitsgebiet in der direkten Patientenversorgung oder im Öffentlichen Gesundheitsdienst, diese neuartige Infektionserkrankung in wichtigen Kernfragen weitgehend aus der Hand genommen. Fokus und Blickwinkel verschieben sich, ja es konkurrieren ganz unterschiedliche und berechnete Interessen miteinander, die einer gemeinschaftlichen Abwägung bedürfen. Hier kommt Einrichtungen wie dem Ethikrat und auch den ärztlichen Körperschaften und Vertretungen eine besondere Rolle zu.

So ist SARS-CoV-2 als neue Infektionserkrankung auch eine neue Herausforderung für die Zusammenarbeit innerhalb der Ärzteschaft und auch weit darüber hinaus innerhalb der gesellschaftlichen Gruppen. Das erfordert einen respektvollen und wertschätzenden Diskurs, in dem der Ärzteschaft auch eine besondere Rolle und Verantwortung zukommt. 

COVID-19-Antigentest: Entscheidend ist der richtige Einsatz

Neben der Einhaltung der Hygieneregeln wie Abstand halten, Händehygiene, Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung sowie regelmäßigem Lüften (AHA+L) ist das Testen auf SARS-CoV-2 ein wichtiger Baustein der Pandemiebekämpfung. Seit Beginn der Pandemie wird vom Robert Koch-Institut (RKI) der Grundsatz „Testen, Testen, Testen – aber gezielt“ propagiert.

DR. MED. THOMAS FREUND

Wurden anfänglich in Deutschland vor allem symptomatische Personen getestet, ist im Verlauf der Pandemie besonders der Anspruch der Bevölkerung auf eine Testung zunehmend größer geworden. Sei es um die eigenen Eltern bzw. Großeltern zu besuchen oder zu reisen. Diese ungezielte Testung suggeriert bei negativem Testergebnis ein falsches Sicherheitsgefühl, da es nur eine Momentaufnahme widerspiegelt, und birgt die Gefahr, die oben genannten Hygieneregeln zu vernachlässigen. Im Rahmen der Nationalen Teststrategie sollen symptomatische Personen, Kontaktpersonen bestätigter Covid-19-Fälle sowie exponierte Personen bei einem Ausbruchsgeschehen

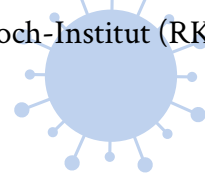
wenn möglich, immer mittels PCR getestet werden.

Im Oktober 2020 wurde die Nationale Teststrategie um die Antigenteste (POC-/Point-of-Care- sowie laborbasierte Antigenteste) ergänzt. Die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) der Antigenteste liegen deutlich unter denen der PCR. Um die Sensitivität und Spezifität eines Testes bewerten zu können, bedarf es Vergleichsstudien (siehe unten). Beim Einsatz des Antigentestes ist die Vortestwahrscheinlichkeit, d. h., wie wahrscheinlich ist das Vorliegen einer Infektion bei der getesteten Person, für die Interpretation des Testergebnisses von

großer Bedeutung. Neben der Symptomatik spielt hier die Prävalenz (Infektionshäufigkeit in der Bevölkerung) eine wichtige Rolle.

Für die Einschätzung der Aussagekraft des Testergebnisses durch klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte sind der positiv prädiktive Wert (PPV – Anteil der Patienten mit einem positiven Test, der tatsächlich erkrankt ist) sowie der negativ prädiktive Wert (NPV – Anteil der Patienten mit einem negativen Testergebnis, der gesund ist) ausschlaggebend.

Der PPV und der NPV werden durch Sensitivität, Spezifität sowie die Prävalenz beeinflusst. Anschaulicher lässt es sich an-




hand eines Beispiels betrachten. Bei einer asymptomatischen Person ohne Kontakt zu einem Covid-19-Fall und bei geringer Prävalenz ist der NPV, d. h., der Anteil der Getesteten mit richtig negativem Testergebnis, hoch; allerdings ist unter diesen Bedingungen eine relativ hohe Anzahl der Testergebnisse falsch-positiv. Bei steigender Prävalenz in der untersuchten Population steigt der PPV, d. h., der Anteil der Getesteten mit richtig positivem Testergebnis. Eine steigende Prävalenz führt dagegen zu einer zunehmenden Rate falsch-negativer Testergebnisse. Eindrücklich zeigt sich dies auf der Seite des RKI-Test-Rechners (https://rki-wiko.shinyapps.io/test_qual/).

Aufgrund der geringeren Sensitivität des Antigentests im Vergleich zur PCR-Testung ist für ein positives Ergebnis eine höhere Virusmenge erforderlich. Dadurch schließt ein negatives Antigentestergebnis eine SARS-CoV-2-Infektion nicht aus. Weiter üben die optimale Abstrichent-

nahme oder die Temperatur bei Einsatz des Antigentestes einen Einfluss auf das Ergebnis aus, z. B. bei Testung im Freien bei kalten Temperaturen mit möglicherweise falsch-negativen Resultaten.

In vor Kurzem erschienenen klinischen Vergleichsstudien lag die Sensitivität der untersuchten Antigenteste (POCT) mit 45–50%¹ und 50–76%² deutlich unter den Angaben der Hersteller bei einer Spezifität von 94,9% bzw. 97,7%^{1,2}. In der SAFE School Study zeigten sich im Rahmen der Reihen-Selbsttestung von Lehrern mit POC-Antigentesten 16 falsch-positive Ergebnisse bei über 10.000 durchgeführten Tests. Die falsch-positiven Ergebnisse traten vornehmlich in Gebieten mit niedriger Inzidenz (Rate an Neuinfektionen) auf. Grundsätzlich müssen alle positiven An-

tigenteste in einer PCR-Testung bestätigt werden. Diesbezüglich wurden bei Labor 28 im Zeitraum Januar (01.01.–31.01.2021) 101 PCR-Anforderungen zur Abklärung eines positiven Antigentestes eingesandt (von über 60 verschiedenen Einsendern). Hier bestätigten sich nur 63 Proben in der PCR-Testung (62,4%), d. h., die falsch-positiv Rate der Antigenteste lag bei 37,6%.

Zusammenfassend bleibt der Grundsatz „Testen, Testen, Testen – aber gezielt“ ein zentraler Baustein zur Eindämmung der Infektionszahlen. Die PCR-Untersuchung bleibt der Goldstandard zur Testung auf Covid-19. Zur Entlastung von Kapazitäten bei der PCR-Testung können richtig eingesetzte Antigenteste im Rahmen der nationalen Teststrategie eine Hilfe zur Eindämmung der Pandemie leisten. 

Literatur:

1. Osterman et al., Med Microbiol Immunol 2021 Jan 16;1–8. DOI 10.1007/s00430-020-00698-8.
2. medRxiv preprint. DOI <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20243410>.

FALLVORSTELLUNG

Jugendliche mit erhöhten Leberenzymwerten unklarer Genese

Die Serumeiweiß-Elektrophorese ist eine kostengünstige Laboruntersuchung, die häufig Hinweise auf Erkrankungen gibt, auch als Zufallsbefunde.

BIRGIT HOLLENHORST

In der Kapillarelektrophorese kommt das Serumprotein Alpha-1-Antitrypsin (AAT) in der Alpha-1-Globulin-Fraktion zur Darstellung. Erniedrigte Werte dieser Fraktion sollten ein Anlass sein zur quantitativen Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsins, besonders wenn die Fraktion deutlich vermindert ist und es einen Verdacht auf eine Leber- oder Lungenerkrankung gibt. Als Screening-Methode zum Ausschluss eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels (AATM) ist die Elektrophorese allerdings nicht geeignet! Da Alpha-1-Antitrypsin als Akute-Phase-Protein bei Entzündungsreaktionen ansteigt und so ein Mangel von AAT bei der quantitativen Bestimmung maskiert werden kann, sollte der CRP-Wert zeitgleich bestimmt werden.

Im Allgemeinen handelt es sich beim AATM um eine unterdiagnostizierte Erkrankung. „Der Zeitraum

zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der finalen Diagnose liegt häufig zwischen 5 und 10 Jahren, sodass viele Patienten bei Diagnosestellung über 45 Jahre alt sind. Die wichtigste Ursache hierfür ist der relativ niedrige Bekanntheitsgrad der Erkrankung. Etwa 10% der Pneumologen, 50% der Internisten und 70% der Allgemeinmediziner in Deutschland schätzen ihr Wissen über AATD als gering ein.“¹

Besonders wenig bekannt ist, dass der schwere AATM (z. B. der Genotyp PI*ZZ) unter Umständen zu einer chronischen Lebererkrankung führt, die sich beim Neugeborenen in einer neonatalen Cholestase zeigen kann, später mit der möglichen Folge einer Leberzirrhose und einem erhöhten Risiko für ein Leberzellkarzinom. Im Kindesalter gibt es zwei Häufigkeitsgipfel mit den Zeichen einer Lebererkrankung beim AATM:

Lesen Sie weiter auf Seite 4 >

FALLVORSTELLUNG

in der Neonatalperiode und in der Adoleszenz. Als Screening-Test soll dann im infektfreien Intervall die AAT-Konzentration bestimmt werden: „Ein Wert $\geq 1,1$ g/l schließt einen klinisch relevanten AATM mit sehr hoher Sicherheit aus.“¹


Unterhalb von 1,1 g/l AAT-Konzentration (Referenzbereich: 0,9–2,0 g/l) gibt es eine Überlappung von genetisch Unauffälligen hinsichtlich AATM und Mangeltypen, die nur einen leichten AATM, aber ebenfalls ein COPD-Risiko haben.

Alpha-1-Antitrypsin wird überwiegend von Hepatozyten synthetisiert, daneben von Alveolarmakrophagen und Monozyten. AAT hat eine inhibitorische Aktivität (Protease-Inhibitor [PI]) gegen die Serinproteasen neutrophile/pankreatische Elastase, Trypsin und Chymotrypsin. Es sind mehr als 100 genetische Varianten des Alpha-1-Antitrypsins bekannt. Ein hereditärer Mangel an Alpha-1-Antitrypsin wird autosomal rezessiv vererbt. Mutationen im SERPINA1-Gen, das auf Chromosom 14 liegt, können zum AATM führen. Die wesentlichen, klinisch relevanten Mangel-Allele sind PI*S und PI*Z, das normale Allel (Wildtyp) wird als PI*M gekennzeichnet.

Bei der PI*Z-Mutation des AAT kommt es zur Polymerisation von AAT-Molekülen in den Hepatozyten mit der Bildung von Einschlusskörperchen. Diese können, wenn keine Degradation der Polymere mehr erfolgt, nicht aus den Hepatozyten sezerniert werden und zu einer Nekrose der Hepatozyten führen. Bei der PI*S-Mutation wird AAT sezerniert, jedoch schneller aus dem Blut eliminiert, so dass ein Mangel entsteht. Daneben gibt es Mutationen, bei denen z. B. ein dysfunktionales AAT synthetisiert wird und der Serumspiegel normal ist (sehr selten). Betroffene, die kein AAT bilden können (PI*NullNull), haben kein Risiko für eine Lebererkrankung bei sehr hohem COPD-Risiko. Bei einem schweren AATM (PI*ZZ homozygot) entwickeln etwa 20 % der Erwachsenen eine Leberzirrhose und 7 % ein Leberzellkarzinom. Bei den meisten dieser Betroffenen (PI*ZZ) manifestiert sich die Leberzirrhose erst im Alter von über 50 Jahren.²

Im vorliegenden Fall einer 16-jährigen Jugendlichen waren die Leberenzymwerte erhöht (GGT, AP, GOT, GPT), infektionsserologische Untersuchungen unauffällig (CMV, EBV, Hepatitis C und B), ebenso die autoimmunologische Diagnostik zu Lebererkrankungen (ANA, AMA, ASMA, weitere Auto-AK im Leber-Immunoblot, p-ANCA). Die Serumeiweiß-Elektrophorese zeigte eine deutlich verminderte Alpha1-Globulin-Fraktion von 1,6 % (Referenzbereich 2,9–4,9 %) bei sonst unauffälligem Kurvenverlauf. Die anschließende quantitative Bestimmung des AAT ergab einen deutlich erniedrigten Wert von 0,2 g/l (Referenzbereich 0,9–2,0 g/l). Zur finalen Diagnose des AATM wird generell die Kombination zweier unabhängiger Methoden (DNA- und Proteinebene) empfohlen. Bei Verdacht auf einen hereditären AAT-Mangel erfolgte die Alpha-1-Antitrypsin-Genotypisierung als Bestätigungstest (Einwilligungserklärung nach Gendiagnostik-Gesetz, EDTA-Vollblut). Diese ergab die häufigste klinisch relevante Mutation (PI*Z) im homozygoten Zustand (PI*ZZ).

Bei diesem homozygoten Mangeltyp kann die Konzentration des AAT auf 10–20 % des Normwertes reduziert sein. Man geht in Deutschland von 8.000–20.000 betroffenen PiZZ-Individuen aus. Bei deren Geschwistern und Kindern sollte ebenfalls eine Testung erfolgen sowie bei den Eltern und Verwandten erwogen werden.

Häufig steht klinisch beim AATM die Schädigung der Lunge im Vordergrund. Es kommt zu einem vermehrten Abbau des alveolären Elastins mit resultierenden Erkrankungen wie Emphysem, COPD, Asthma mit nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion und Bronchiektasen. Zusätzliche schädliche Faktoren für die Lunge, wie das Zigarettenrauchen, erhöhen das Risiko für eine manifeste Lungenerkrankung deutlich. „Für Nichtraucher mit schwerem AATM ist das Risiko, bis zum 40. Lebensjahr ein Lungenemphysem zu entwickeln, gering (5–8 %). Bei Rauchern beträgt die Prävalenz zu diesem Zeitpunkt bereits 67 %.“¹ Der AATM ist zu 1–3 % die Ursache einer COPD. Betroffene mit AATM und COPD, die rauchen, sterben zu etwa 70 % im Alter um die 50 Jahre.² 

Siehe auch Laborinfo Nr. 196 des Labor 28: Hereditärer alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Literatur:

1. Greulich, T. et al.: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) – Ein Expertenstatement. Positionspapier der DGP, 2020
2. Thomas L. Labor und Diagnose, 8. Auflage 2012, S. 1206-1212

Exogen-Allergische Alveolitis (EAA)

Die Exogen-Allergische Alveolitis (EAA) ist eine seltene alveolär-interstitielle Lungenerkrankung, die einer Kombination der Allergie-Typen III (IgG-bedingt) und IV (T-Zell-vermittelt) entspricht. Hierzulande legt man eine Prävalenz von ca. 0,003 % zugrunde.

DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Sie wird ausgelöst durch alveolengängige ($< 5 \mu\text{m}$), meist organische Allergene in Stäuben, Gasen oder Aerosolen, seltener durch inhalierte Chemikalien (z. B. Isocyanat). Als organische Allergene kommen z. B. Bakterien- oder Schimmelpilzbestandteile, aber auch Tier- und Pflanzenproteine in Betracht. Bekannte Bezeichnungen – je nach ursächlichem Allergen – sind u. a. Farmer-, Vogelhalter- oder Käsewäscherlunge.

Der Verlauf der EAA kann akut (Typ III-dominiert) oder chronisch (primär bzw. sekundär) sein. Chronische Verläufe zeigen vor allem T-zellvermittelte Reaktionsmuster. Im **akuten Schub** treten 4–8 Stunden nach Allergenexposition (spätestens nach 1 Tag) grippeähnliche Symptome (Fieber, trockener Husten, Dys- bzw. Tachypnoe) und oft ein inspiratorisches Knisterrasseln bei verminderter Diffusionskapazität auf. Bei akutem Verlauf bildet sich bei Allergenkarenz die Symptomatik binnen 48 Stunden vollständig zurück.

Die **Diagnostik** gestaltet sich schwierig. Das liegt einerseits daran, dass das klinische Bild einer Vielzahl anderer Lungenerkrankungen ähnelt und andererseits daran, dass für die Labordiagnostik kein pathognomonischer Parameter existiert.

Neben unspezifischen **Entzündungsparametern** (neutrophile Leukozytose, erhöhtes CRP, beschleunigte BSG), einer häufigen Hypergammaglobulinämie (in 66 % der Fälle) oder fakultativen LDH-Erhöhung (in ca. 50 % der Fälle) können **Allergen-spezifische IgG-Antikörper-Erhöhlungen** (> 300 Al-



lergene bekannt) zielführend sein. Problematisch allerdings ist auch hier, dass für viele Allergene aufgrund begrenzter Datenlage (niedrige Prävalenz!) bisher keine verbindlichen Referenzbereiche existieren, weiterhin aber selbst eine Erhöhung spezifischer IgG-Antikörper nicht unbedingt gleichbedeutend mit einer Erkrankung ist.

Ähnlich wie bei der Diagnostik der Typ I-Allergie gilt auch hier, dass der Nachweis einer Sensibilisierung in-vitro oder im Hauttest (typische Zweiphasenreaktion) nur im Zusammenhang mit der Klinik und Anamnese zu werten ist (zeitlicher Allergen-Expositionszusammenhang, Verlauf, positiver Karentest). Eine weitere wichtige labordiagnostische Kompo-

nente für die EAA ist die **Broncho-Alveoläre Lavage** (Sensitivität $> 90\%$): Im akuten Schub ist nach anfänglicher Neutrophilie (für maximal 3 Tage) eine Lymphozytose $> 30\%$ neben einer $\text{CD4}/\text{CD8}$ -Ratio < 1 charakteristisch (bei chronischem Verlauf auch $\text{CD4}/\text{CD8} > 1$).

Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt das hochauflösende Computertomogramm dar: Akut zeigen sich milchglasartige Trübungen und fleckige bilaterale Infiltrate, in der chronischen Phase zunehmend Fibrosezeichen. Je mehr der oben genannten Kriterien erfüllt sind, desto wahrscheinlicher fügt sich das Puzzle zu der Diagnose „Exogen-Allergische Alveolitis“ zusammen. ♦

Literatur:

1. Koschel, D: Exogen-allergische Alveolitis. Der Pneumologe 4 (2015); 308-316
2. Trautmann, A, Kleine-Tebbe, J: Exogen-allergische Alveolitis, in: Allergologie in Klinik und Praxis, 163-172, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2018

Gezielte Rhesusprophylaxe: Was ändert sich?

Die gezielte, präpartale Rhesusprophylaxe nach fetaler RHD-Typisierung mittels nicht-invasivem Pränataltest (NIPT) ist seit dem 24.11.2020 Gegenstand der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL).¹ Was ändert sich für RhD-negative Schwangere und die betreuenden KollegInnen?

DR. MED. LUKAS WAGNER

Bisher erhielten alle RhD-negativen Schwangeren routinemäßig in der SSW 27+0 bis 29+6 eine präpartale Rhesusprophylaxe, die aus Anti-D menschlichen Ursprungs besteht. Das Anti-D fängt hierbei möglicherweise in den mütterlichen Kreislauf gelangte RhD-positive, fetale Erythrozyten ab und verhindert mit hoher Effektivität eine mütterliche Immunisierung. Die postpartale Prophylaxe erfolgt hingegen in Abhängigkeit vom RhD-Status des Feten, der unmittelbar nach der Geburt serologisch bestimmt wird.

Die Rhesusprophylaxe, die eine einzigartige medizinische Erfolgsgeschichte darstellt, wird von menschlichen Spendern gewonnen. Dieses Blutprodukt ist heute ein **sehr sicheres Medikament**: Durch z. B. Quarantänelagerung und virusinaktivierende Behandlungen des Plasmas ist die Übertragung bereits bekannter Pathogene so gut wie ausgeschlossen. Auch sind nicht-infektiöse Nebenwirkungen (wie z. B. allergische Reaktionen) sehr selten – dennoch sollte gemäß des Grundsatzes *Primum non nocere* die Gabe nicht erforderlicher Medikamente grundsätzlich unterbleiben. Da Anti-D zudem von menschlichen Spendern gewonnen wird, die bisweilen nur zu diesem Zwecke immunisiert werden, ist eine sparsame Verwendung auch aus ethischen Gründen geboten. Zuletzt beschreiben einige Schwangere die lokalen Symptome an der Einstichstelle als schmerzhaft.

Durch die Genotypenverteilung in Deutschland sind **ca. 40 % der Kinder**, die von einer RhD-negativen Frau hierzulande geboren werden, selbst **RhD-negativ**. In diesem Falle erfolgt keine postpartale Rhesusprophylaxe, da RhD-negative Erythrozyten keine RhD-Immunsierung induzieren können. Auch die präpartale Rhesusprophylaxe ist bei diesen Schwangeren mit RhD-negativem Kind entbehrlich. Diese Information konnte bislang pränatal jedoch nur mit invasiven Maßnahmen gewonnen werden, die nebst dem hohen infrastrukturellen Aufwand u. a. das Risiko eines Aborts trugen. Zur vorgeburtlichen Erkennung dieser Konstellation besteht nun die Möglichkeit der risikofreien, nicht-invasiven fetalen RHD-Typisierung (siehe auch *Labor 28-Zeitschrift # 58, 12/2018*).


Untersucht wird die **zellfreie, fetale DNA (cffDNA)**. Diese entsteht z. B. durch Abschilferungen des Trophoblasten. Die cffDNA-Konzentration im mütterlichen Plasma nimmt im Verlaufe der Schwangerschaft zu. Grundlage der RhD-Negativität ist in Mitteleuropa ganz überwiegend eine gesamte **Deletion** des Gens, das für das RhD-Merkmal kodiert (**RHD-Gen**). Lassen sich jetzt im Blut der RhD-negativen Schwangeren (die für diese Deletion homozygot ist) spezifische Sequenzen des RHD-Gens nachweisen, so müssen diese vom Feten stammen und das Kind ist RHD-positiv – somit besteht die Indikation für die präpartale Rhesusprophylaxe in der SSW 27+0 bis 29+6.

Lässt sich nun keine RHD-spezifische DNA nachweisen, kann dies an einem RHD-negativen Kind liegen – oder es lag nicht genügend cffDNA im Plasma vor. Zirka ab der 20. SSW ist davon auszugehen, dass sich genügend cffDNA im mütterlichen Plasma nachweisen lässt, sodass ab diesem Zeitpunkt auch ein RHD-negatives Ergebnis verlässlich ist. Obwohl laut

Literatur

Literatur

1. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985, zuletzt geändert am 20. August 2020; in Kraft getreten am 24. November 2020
2. Legler TJ: Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. *hämotherapie*. Ausgabe 31/2018, Seite 29–37
3. Blanco S, Giacomi VS, Slobodianiuk LG, Frutos MC, Carrizo LH: Usefulness of Non-Invasive Fetal RHD Genotyping towards Immunoprohylaxis Optimization. *Transfus Med Hemoth*. 2018 Nov;45(6):423–428
4. Runkel B, Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S.: Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 7;20(1):83



Mu-RL die fetale RHD-Typisierung ab der 12. SSW (11+0) zulässig ist, empfehlen wir die Untersuchung daher erst ab der 20. SSW. Bei Untersuchungen vor der 20. SSW kann bei RHD-negativen Befunden eine Kontrolluntersuchung erforderlich sein.²

Aufgrund der geringeren Anzahl der Untersuchungen bei Mehrlingsschwangerschaften besteht aktuell noch eine limitierte Datengrundlage, sodass die Mu-RL die RHD-Typisierung (bislang) nur bei **Einlingsschwangerschaften** vorsieht.

Die Mu-RL fordert für die Untersuchung eine „**Sensitivität von mindestens 99 % sowie eine Spezifität von 98 %**“. Diese Testgüte stellt sicher, dass eine zusätzliche mütterliche Immunisierung durch das neue Vorgehen sehr unwahrscheinlich ist (<1 zusätzliche Immunisierung/10.000 RhD-negative Schwangere). Zahlreiche Studien konnten die Effektivität und Sicherheit der fetalen RHD-Typisierung bestätigen.^{3,4}

Vor der Untersuchung, für die der Arztvorbehalt gilt, ist eine **genetische Beratung** der Schwangeren gemäß der Aufklärungs- und Beratungsverpflichtungen nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) vorgeschrieben. Die erforderliche Qualifikation ist die „fachgebundene genetische Beratung“ (72-Stunden-Curriculum bzw. das Äquivalent, die sogenannte „große Wissenskontrolle“). Eine entsprechende Beratung ist selbstverständlich auch durch FachärztInnen für Humangenetik möglich.

Liegt bis SSW 29+6 kein Ergebnis eines RHD-NIPT vor, soll die *ungezielte* Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden. Die vorgeburtliche RHD-Typisierung entbindet nicht von der serologischen RhD-Typisierung des Kindes nach der Geburt.¹ Durch die zweizeitige Bestimmung des RhD-Merkmals mittels unterschiedlicher Methoden wird eine zusätzliche Sicherheit der Bestimmung geschaffen.

Da bisher der Bewertungsausschuss noch nicht über die Höhe der Vergütung entschieden hat, bietet unser Kooperationslabor die Untersuchung bis zur entsprechenden Entscheidung als IGe-Leistung an (siehe Labor 28-Newsletter 14/2020). Eine Erstattung kann die gesetzlich Versicherte mit Hinweis auf die aktuell gültige Mu-RL mit ihrem Versicherer individuell besprechen. Mit der Entscheidung im Bewertungsausschuss ist in wenigen Monaten zu rechnen. Wir werden Sie entsprechend informieren und begleitend im 2. Quartal 2021 eine Online-Fortbildung zu diesem Thema anbieten. 💧

Urinteststreifen: Präanalytik und Fehlerquellen

Die Urinuntersuchung mit Urinteststreifen ist ein einfaches, auch außerhalb des Labors durchführbares Testverfahren, welches den qualitativen und semiquantitativen Nachweis einer Veränderung der Urinzusammensetzung ermöglicht. Sie wird mittels eines Teststreifens aus Kunststoff, auf dem verschiedene Reagenzzonen aufgebracht sind, durchgeführt.

MAHMOUD DBASE

Die Testergebnisse geben Hinweise auf den Status des Kohlenhydratstoffwechsels, über die Nieren- und Leberfunktion, das Säure-Basen-Gleichgewicht und das eventuelle Vorhandensein einer Bakteriurie.


PRÄANALYTIK

Um eine gute Qualität der Harnanalyse zu gewährleisten und unnötige Fehlerquellen zu minimieren, ist eine korrekte Präanalytik nötig. Bei der Gewinnung des Urins sollten daher folgende Punkte genau befolgt werden:

- Der Patient sollte vorzugsweise direkt in der Arztpraxis Urin lassen, damit nicht zu viel Zeit bis zur Untersuchung verstreicht (Durchführung binnen zwei Stunden).
- Die Untersuchung sollte mit Mittelstrahlurin durchgeführt werden.
- Der Patient sollte über die richtige Art der Probenentnahme aufgeklärt werden: Reinigen des Urogenitaltraktes zur Vermeidung von Kontamination durch Bakterien oder Vaginalsekret, Gewinnung des Mittelstrahlurins, keine Urinabgabe während oder kurz nach der Menstruation, um eine Kontamination des Urins mit Blut zu vermeiden.
- Der Urin soll in einem trockenen und sauberen Gefäß aufgefangen werden. Sämtliche Spuren von Desinfektionsmitteln oder Antiseptika müssen entfernt sein, um den Urin nicht zu kontaminieren. Es wird daher empfohlen, Einmalbehälter zu verwenden.
- Außerdem muss darauf geachtet werden, dass das Probengefäß vor der Gewinnung sorgfältig beschriftet wird, um eine Verwechslung zu vermeiden.

AUFBEWAHRUNG DER URINPROBEN

- Der Urin soll nicht der direkten Sonneneinstrahlung (Wärme) ausgesetzt und wenn möglich innerhalb der folgenden Stunde analysiert werden.
- Bei Wärme vermehren sich die Bakterien sehr schnell, wodurch der pH-Wert durch Freisetzung von Ammoniak infolge verstärkten Harnstoffabbaus ansteigt. Dadurch wird die Lyse der Zellen beschleunigt, was dazu führt, dass keine bzw. weniger Zellen im Sediment als mittels Teststreifen gefunden werden. Ferner verändern sich auch die Mengen der anderen Bestandteile: z. B. Zunahme von Nitrit durch den verstärkten Abbau von Nitrat durch vermehrtes Auftreten der Bakterien, Abnahme von Albumin durch mikrobiellen Abbau bzw. Zersetzung von Bilirubin durch Sonneneinwirkung.
- Auch das Harnsediment sollte so schnell wie möglich untersucht werden, da Leukozyten und Erythrozyten schnell lysieren und somit im Sediment nicht mehr erkannt werden können.
- Der Zusatz von Konservierungsstoffen kann die Testreaktionen durch eine Konkurrenzreaktion mit den aufgetragenen Reagenzien beeinflussen bzw. verfälschen.

Der Urin ist ein wichtiges Gesundheitsbarometer bei zahlreichen Krankheiten, vor allem bei Harnwegsinfektionen (HWI), Nierenerkrankungen und Diabetes. Die Urinanalyse kann ernste Erkrankungen aufdecken, die in Frühstadien, in denen sie noch gut behandelbar sind, ohne erkennbare Symptome verlaufen können. Um dieses Ziel zu erfüllen, muss man wissen, dass sich zuverlässige analytische Ergebnisse nur mit Urinproben erzielen lassen, die sachgemäß gewonnen und analysiert wurden. 



FEHLERQUELLEN

1 Hämoglobin	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Myoglobin löst ebenfalls eine positive Reaktion aus → Fälschliche Interpretation als Hämaturie möglich • Falsch negativ: Durch Kontamination mit Reinigungsmitteln (z. B. Hypochlorit) und Konservierungsmitteln (z. B. Formalin)
2 Leukozyten	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch hohe Werte bei körperlicher Belastung, Fieber, Medikamenteneinnahme (z. B. ASS) und bei Probengefäßkontamination mit Desinfektionsmitteln
3 Nitrit	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Verzehr roter Bete und anderer farbstoffhaltiger Lebensmittel • Falsch negativ: Sehr kurze Verweildauer des Urins in der Blase, hohe Konzentration von Vitamin C im Urin, antibiotische Behandlung, sehr geringe Bakterienzahl im Urin, unzureichende Nitrataufnahme z. B. beim Fasten oder gemüsearmer Ernährung
4 Protein	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Bei alkalischem Urin bspw. im Rahmen eines Harnwegsinfekts, Therapie mit Trimethoprim • Falsch negativ: Bei erhöhtem Vorkommen von Bence-Jones-Proteinen, Kontamination mit Farbstoffen
5 pH-Wert	<ul style="list-style-type: none"> • Teststreifen kann nur pH-Werte von 5 bis 9 nachweisen
6 Keton	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Einnahme von Captopril oder L-Dopa • Falsch negativ: Lange Latenz zwischen Uringewinnung und Untersuchung
7 Glucose	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Anwesenheit von Reinigungsmittelresten, Medikation mit 2-Mercaptoethansulfonat Natrium (MESNA), Fieber • Falsch negativ: Bei Medikation mit Nitrofurantoin, Bakterien im Urin
8 Bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Medikamente, die den Urin rot färben z. B. Phenazopyridin, bei Behandlungen mit Imipenem, Penicillin sowie bei Kontamination des Probengefäßes mit Salzsäure, pH-Wert > 9 • Falsch negativ: Bei zu langem Stehenlassen des Urins, besonders unter direkter Sonneneinstrahlung, Medikation mit 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA)
9 Urobilinogen	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch positiv: Verzehr roter Bete und anderer farbstoffhaltiger Lebensmittel • Falsch negativ: Längere Lagerung der Urinprobe bei Sonneneinstrahlung
10 Spezifisches Gewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Falsch hoch: Bei stark alkalischem Urin • Falsch niedrig: Bei stark saurem Urin

Flexicult™ Point-of-Care-Test: Eine Hilfe für die schnelle Harnwegsinfektionsdiagnostik in der Praxis?

Für die leitliniengerechte, kalkulierte antibiotische Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen (HWI) werden Fosfomycin, Pivmecillinam, Nitroxolin und Nitrofurantoin empfohlen. Allerdings hat die kürzlich publizierte SARHA-Studie bei Erstuntersuchungen unkomplizierter HWI eine signifikant niedrigere Resistenz von *Escherichia coli* auch gegenüber Trimethoprim als die Routinedaten des Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts gezeigt.

DR. MED. THOMAS FREUND

Dadurch würde sehr wahrscheinlich ein weiteres Medikament zur kalkulierten Therapie der unkomplizierten HWI zur Verfügung stehen¹. Leider werden jedoch zurzeit statt der leitliniengerechten oben genannten antibiotischen Therapie häufig noch immer andere für die Initialtherapie nicht empfohlene Antibiotika wie Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin) oder Cephalosporine (z. B. Cefuroxim) zur HWI-Therapie eingesetzt.

Die schnelle Urinuntersuchung einschließlich Identifizierung und Quantifizierung der auslösenden Bakterienspezies sowie eine Resistenztestung in der eigenen Praxis mit Erhalt des Ergebnisses am folgenden Tag könnte u. U. eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine antibiotische Therapie der unkomplizierten HWI darstellen. In Dänemark seit einigen Jahren zum Teil in der Routinediagnostik angewandt, berichtete die Ärztezeitung im Januar dieses Jahres über den möglichen Nutzen eines Vor-Ort-Tests (Flexicult™, Statens Serum Institut, urinary kit) zur HWI-Diagnostik. Für die Durchführung des Flexicult™ in der Praxis benötigt man einen Inkubator, Qualitätskontrollen sowie ein Entsorgungskonzept. In Deutschland kann der Test bisher noch nicht abgerechnet werden.

Wie funktioniert der Test? Der zu untersuchende frische Urin wird auf eine in sechs Kammern unterteilte Agarplatte gegeben. Diese besteht aus einer großen Kammer für die quantitative Analyse der

Bakterienspezies sowie fünf kleinen Kammern. Jede der fünf kleinen Kammern enthält ein Antibiotikum (Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Ampicillin, Nitrofurantoin und Mecillinam) entsprechend der jeweiligen Minimalen Hemm-Konzentration. Chromogener, d. h. farbstoffbildender Agar ermöglicht die Differenzierung der Bakterienart. Nach einer Inkubationszeit von 16–24 Stunden bei 35 Grad Celsius kann das Ergebnis abgelesen werden (siehe Abbildung 1).

FLEXICULT™ MIT CHROMOGENER AGARPLATTE

Die publizierten Studien zum Flexicult™ weisen bislang ein einheitliches Bild auf. Er zeigt eine hohe Sensitivität (> 85 %) bei, verglichen mit der Standardkultur, geringer Spezifität (55–83%)^{2,4}. Die dadurch überschätzte Positivrate des Tests im Vergleich zur Kultur im Labor als Referenzmethode führt damit möglicherweise zu

unnötigen Antibiotikatherapien². Der Test erweist sich zudem als nicht effektiv hinsichtlich Genesung, Rezidivneigung, Hospitalisierung und Resistenzbildung im Vergleich zur empirischen Therapie und ist somit nicht kosteneffektiv⁵. Obwohl bei HWI mit *Escherichia coli* eine hohe Übereinstimmung in der Resistenztestung gesehen wurde, wurden auch deutliche Unstimmigkeiten zwischen der Interpretation des Tests durch Kliniker sowie der Interpretation der Test-Fotografie durch das Laborpersonal beschrieben³.

Die Daten sprechen aktuell weiterhin für eine klinische Entscheidung über den Einsatz einer antibiotischen Therapie bei unkomplizierter HWI. Bei Indikation für eine antibiotische Therapie sollten jedoch die leitliniengerechten Antibiotika eingesetzt werden. Und die standardisierte bakteriologische Urinuntersuchung im Labor ist in der Versorgung von HWI-Patienten nach wie vor unverzichtbar. ♦

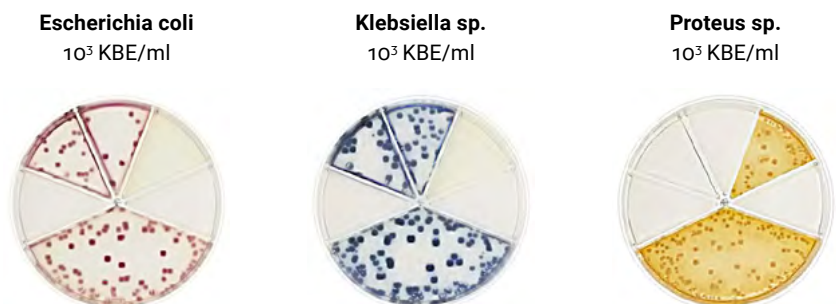


Abbildung 1: Flexicult™ Point-of-Care-Test (Quelle: www.ssidiagnostica.dk)

Literatur

1. Klingeberg et al., Dtsch Arztl Int 2018; 115: 494–500. DOI 10.3238/arztbl.2018.0494
2. Bongard et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:2111–2119. DOI 10.1007/s10096-015-2460-4
3. Hullegie et al., Family Practice, 2017, Vol. 34, No. 4, 392–399. DOI 10.1093/fampra/cmz009.
4. Holm A, et al. Scand J Prim Health Care. 2017 Jun;35(2):170–177. DOI 10.1080/02813432.2017.1333304
5. Butler et al., Br J Gen Pract. 2018 Apr;68(669):e268-e278. DOI 10.3399/bjgp18X695285

ANA-Diagnostik und klinische Wertigkeit von DFS70-AK

Neben klinischen und bildgebenden Befunden trägt die serologische Diagnostik wesentlich zur Charakterisierung von systemischen Autoimmunerkrankungen bei. Die europäischen (EULAR) und US-amerikanischen (ACR) rheumatologischen Fachgesellschaften haben beispielsweise 2019 neue Klassifikationskriterien zum systemischen Lupus erythematoses (SLE) veröffentlicht.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Hierfür wurden von einer großen internationalen Expertengruppe sieben klinische und drei immunologische Domänen definiert, deren Einzelkriterien unterschiedlich gewichtet sind (2–10 Punkte). Eine wesentliche Neuerung ist die Einführung positiver antinukleärer Antikörper (ANA) als Eingangskriterium. Ist bei einem ANA-Titer $\geq 1:80$ diese Eingangsvoraussetzung erfüllt, erfordert die Klassifikation eines SLE einen Score von mindestens 10.

Mit der Definition positiver ANA als Eingangskriterium ist es extrem wichtig, differenzialdiagnostisch andere Erkrankungen oder Zustände, welche mit positiven ANA einhergehen können, abzugrenzen. Der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) an humanen Epithelzellen (HEp2-Zellen) gilt unverändert als Goldstandard in der ANA-Diagnostik.

Bei Anwendung des von EULAR und ACR vorgeschlagenen ANA-Titers liegt Metaanalysen zufolge die Sensitivität für einen SLE bei 97,8%. Die Spezifität wird allerdings nur mit 74,7% beziffert, da neben dem medikamenteninduzierten SLE auch Patienten mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise einer Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie oder autoimmunen Lebererkrankung sowie Gesunde positive ANA aufweisen können. Insbesondere mit zunehmendem Alter (bei über 25% der über 80-Jährigen) werden erhöhte ANA-Titer ohne klinische Relevanz nachgewiesen.

Bei der ANA-Diagnostik kommt dem nachgewiesenen HEp2-Zellmuster eine große diagnostische Bedeutung zu, da dieses bereits erste Hinweise auf die Antikörperspezifität und die zugrundeliegende Erkrankung geben kann. Hinter einer homogenen Kernfluoreszenz (nach der internationalen Nomenklatur „ICAP“ als AC-1 bezeichnet) können sich typischerweise AK gegen dsDNA oder gegen Nukleosomen verbergen. Eine nukleär fein gesprenkelte Fluoreszenz (Muster AC-4) kann hingegen z. B. durch SS-A- bzw. SS-B-AK verursacht sein.

Ein häufig im Routine-Screening an HEp2-Zellen nachweisbares ANA-Muster stellt sich als unregelmäßig verteilte, feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne der Interphase sowie des Metaphase-Chromatins dar (**Muster AC-2** nach ICAP). Dieses dicht fein gesprenkelte Muster („dense fine speckled“, DFS) ist relativ gut von einem klassischen, mit dsDNA-assoziierten homogenen Muster zu unterscheiden. Die mikroskopische Differenzierung kann aber bei fraglichen Mischmustern mit homogener und fein gesprenkelter Kernfluoreszenz (Kombination der Muster AC-1 und AC-4) erschwert sein. Das nukleäre Zielantigen des Musters AC-2 wurde entsprechend der Reaktivität des Autoantikörpers mit einem 70 kD-Protein im Westernblot als DFS70-Antigen bezeichnet. Dieses Protein wurde von unabhängigen Forschergruppen auch als Transkriptionskoaktivator p75, lens-epithelium-derived

growth factor (LEDGF) und cPSIP1 (PC4 and SFRS1 interacting protein 1) charakterisiert, in der Routinediagnostik ist jedoch die Bezeichnung DFS70 gebräuchlich.

Bei Vorliegen eines solchen nukleären dicht fein gesprenkelten HEp2-Zellmusters (AC-2) im IIFT, das durchaus im mittel- bis hochtitrigen Bereich gefunden werden kann, empfiehlt sich also als Folgeuntersuchung die Bestimmung von DFS70-AK mittels Immunoassay.

Können bei den weiterführenden Untersuchungen keine klassischen, klinisch relevanten Autoantikörper nachgewiesen werden (z. B. ENA-AK bzw. ggf. Myositis- oder Systemisklerose-AK), so ist **bei alleinigem Nachweis von DFS70-AK von einer hohen negativen Assoziation mit ANA-assoziierten rheumatischen Erkrankungen (AARE) auszugehen**, was die klinische Entscheidungsfindung deutlich erleichtert. Isolierte DFS70-AK findet man in weniger als 1% der Patienten mit AARE, aber in 5–11% bei gesunden Personen. Ihre klinische Relevanz ist trotz zahlreicher Studien weitestgehend ungeklärt.

Zusammengefasst sind positive ANA-Befunde mit nukleär dicht feingesprenkelter Fluoreszenz (Muster AC-2) und isoliert positiven DFS70-AK nach aktuellem Kenntnisstand höchstwahrscheinlich nicht mit einer Kollagenose assoziiert und können bei fehlendem Nachweis von anderen Antikörpern gegen krankheitsassoziierte Antigene zum Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung beitragen. 💧

Literatur:

1. Dörner, T, Specker C. Rheumatologische Autoimmundiagnostik. Antikörperdiagnostik zur Klassifikation; Diagnose- und Therapieentscheidung. Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 181–186
2. Aringer M, Costenbaber K, Daikh D et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78:1151–1159
3. Conrad K et al. DFS70-Antikörper – Biomarker zum Ausschluss ANA-assoziiierter rheumatischer Erkrankungen. J Lab Med 2014; 38(6): 299–307
4. Conrad K. DFS70-Autoantikörper. Negative Krankheitsassoziation. Trillium Diagnostik 2015 13 (2): 94–96

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin

Tel.: 030 82093-330
Fax: 030 82093-301
info@labor28.de
www.labor28.de

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

Ausgabe: März 2021



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft