

# KONGRESSNACHLESE

## 11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 10.-13. Oktober 2019, Düsseldorf



### Genetische Diagnostik in der Nephrologie ist oftmals entscheidend

Wie Prof. Dr. Carsten Bergmann, Mainz, erläuterte, hat das Verständnis für genetisch bedingte Erkrankungen in den letzten Jahren rasant zugenommen und die korrekte Klassifikation einer Nierenschädigung ist heute Grundvoraussetzung für eine optimale Behandlung; auch an seltene Erkrankungen muss gedacht werden. Die genetische Diagnostik gewinnt immer mehr an Bedeutung mit dem Ziel, die richtige Diagnose frühzeitig zu stellen und therapeutisch im Sinne eines besseren klinischen Outcomes zu stratifizieren.

Mehrere Studien bei insgesamt mehr als 4.000 CKD-Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie zeigten in bis zu 30% einen unerwarteten und therapielevanten Mutationsnachweis [1,2]. Eine genetische Diagnose kann in einigen Fällen eine unnötige immunsuppressive Therapie vermeiden; vor Transplantationen (Tx) können zudem Vorhersagen zum Rezurrenzrisiko gemacht werden. Wie wichtig das Wissen um den genauen genetischen Defekt ist, zeigt auch, dass Verwandte mit einer Mutation in einem rezessiven Gen als potenzielle Lebendspender in Frage kommen, (auch klinisch gesunde) Träger einer dominanten Genmutation hingegen nicht.

Auch das Erkrankungsspektrum kann mit der genetischen Diagnose klarer erfasst werden. Ein gutes Beispiel hierfür sind zystische Nierenerkrankungen, die eine klinisch und genetisch bunte Erkrankungs-

gruppe darstellen und auch im Rahmen verschiedener Tumor-Erkrankungen oder anderer Syndrome auftreten können. Weltweit sind schätzungsweise 15 Millionen Menschen betroffen, womit Zystennieren zu den häufigsten Erbkrankheiten zählen. Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste Form, mit allerdings sehr variablem klinischen Verlauf und oft später klinischer Manifestation. Einige Patienten zeigen jedoch bereits vorgeburtlich oder im Kindesalter klinische Zeichen. Kürzlich konnte ein genetisches Prinzip für diese frühen und schweren Formen der Zystennieren beschrieben werden, welches auch das hohe Wiederholungsrisiko in diesen Familien erklären hilft [3, 4]. Die ADPKD führt nicht nur bei der Hälfte der Patienten bis zum 60. Lebensjahr zum Nierenversagen, sondern kann als Multisystemerkrankung auch Organe wie Leber, Herz, Gehirn und Verdauungstrakt betreffen. Das betroffene Gen und die Art der Mutation geben Auskunft über die Nierenüberlebenszeit und Ausprägung der ADPKD, zusätzlich kann mit einem Score anhand klinischer und genetischer Daten eine rapid progressive Form mit möglicher Tolvaptan-Behandlungsindikation definiert werden [5].

Die gleichen klinischen Zeichen können unterschiedlichen Erbgängen folgen, was unmittelbare Bedeutung für die Patienten, aber auch die gesamten Familien und Verwandten hat. Die Angabe eines Wiederholungsrisikos ist nur mit Kenntnis der genauen Mutation und des Genotyps möglich. Gesunde Eltern schließen dabei genetische Ursachen nicht aus. So sind rezessive



Formen häufig und 15–20 % der ADPKD-Patienten zeigen eine Neumutation, bei der für den Rest der Familie praktisch kein Wiederholungsrisiko für die Erkrankung besteht und die genetische Einordnung somit eine große Entlastung für die Familien darstellt.

### Diagnose und klinisch-therapeutische Stratifizierung bei aHUS durch Panel-Sequenzierung

Bei Patienten mit Verdacht auf ein atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) wird zur diagnostischen Abklärung eine Gendiagnostik empfohlen [6], da dies für die Therapie und weitere klinische Betreuung essenziell ist. Die Genetik bei aHUS ist komplex, es handelt sich um verschiedene Mutationen, die zur Überaktivierung des alternativen Komplementsystems führen. Den Goldstandard und die quantitativ und qualitativ beste Mutationsanalyse bieten aktuell NGS-Multi-Gen-Panels, mittels derer eine parallele Untersuchung aller zu diskutierender genetischer Ursachen möglich ist. Hierfür ist große Expertise seitens des Labors notwendig. So berichtete Bergmann von einem Patienten, der drei Nierentransplantate durch aHUS-Rekurrenz verlor, weil die nun mittels NGS-Panel detektierte Deletion im CFH-Gen zuvor nicht mittels konventioneller Diagnostik entdeckt worden war.

Eine Studie bei über 1.000 aHUS-Patienten ergab eine Mutationsdetektionsrate von 37,6 % [7]. Auffällig war ein vergleichsweise hoher Anteil von kombinierten Mutationen in mehr als nur einem Gen sowie genomischen Umbauten (Hybridgene). Diese schwerwiegenden Mutationen dürfen nicht übersehen werden, da sie meist mit einem hohen Rezurrenzrisiko nach Tx einhergehen und die Patienten von einer frühen, ggf. sogar prophylaktischen Eculizumab-Gabe vor Tx profitieren. Auch hierbei gilt es, im Rahmen der Lebendnierverspender zwischen dominanten und rezessiven Entitäten zu differenzieren und dominante Mutationsträger auszuschließen.

Anderen thrombotischen Mikroangiopathien, die klinisch wie ein aHUS imponieren, liegen oft Mutationen in Nicht-Komplement-Genen zugrunde. Auch dies hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen – besonders in der Langzeitmedikation. So hatten in der

vorgestellten Studie knapp ein Viertel (22,5%) der mutationspositiven Patienten Veränderungen in Nicht-Komplement-Genen, sehr häufig dabei in typischen FSGS- und Alport-Genen [7].

Zusammenfassend hängen Prognose und Vorgehen bei aHUS-Patienten von der Genmutation ab. Genetische Diagnostik gewinnt hierbei im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung, eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Labor ist daher ausgesprochen wichtig.

- [1] Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al.: NEJM 2019; 380 (2): 142–51.
- [2] Schrezenmeier E, Budde K, Bergmann C: NEJM 2019; 380 (21): 2078.
- [3] Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC et al.: Nat Rev Dis Primers 2018; 4 (1): 50.
- [4] Lu H, Galeano MCR, Ott E et al.: Nat Genet 2017 Jul; 49 (7): 1025–1034.
- [5] Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A et al.: JASN 2016; 27 (3): 942–51.
- [6] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al.: Pediatr Nephrol 2016; 31 (1): 15–39.
- [7] Bergmann C, freie Vorträge DGfN 2019.

### DKK3 – Prädiktor des postoperativen akuten Nierenversagens und des fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes nach kardiochirurgischem Eingriff

Dickkopf-3 (DKK3) ist ein innovativer Nierenschädigungsmarker, der von „gestressten“ Tubuluszellen sezerniert wird und im Urin mittels ELISA messbar ist [1]. Bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) ist DKK3 im Urin gegenüber der Allgemeinbevölkerung um mehr als das Zehnfache erhöht (Median: 431 vs. 33 pg/mg Kreatinin) [2]. Darüber hinaus war DKK3 bei nierenkranken Patienten ein signifikanter Prädiktor der individuellen Progression: Diejenigen mit hohen DKK3-Werten hatten einen jährlichen Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von über 5%, wohingegen Patienten mit niedrigeren Werten keine Verschlechterung der Nierenfunktion aufwiesen [2], wie Dr. Stefan Schunk, Homburg (Saar), betonte.

Ein kardiochirurgischer Eingriff ist mit einem sehr hohen Risiko für ein postoperatives akutes Nierenversagen (AKI) und einem anschließenden progredienten Verlust der Nierenfunktion mit Übergang in eine chronische Niereninsuffizienz (AKI-CKD-Transition) verbunden.

In einer aktuellen Studie [3] wurde bei 733 Patienten vor elektiver Herzoperation DKK3 im Urin gemessen. Präoperativ erhöhte DKK3-Werte identifizierten Patienten mit hohem Risiko für ein postoperatives AKI, unabhängig von der Nierenfunktion (d. h., auch bei Patienten mit normaler GFR zeigte DKK3 das erhöhte Risiko für ein AKI an). Patienten mit hohen präoperativen DKK3-Werten hatten sowohl bei der Klinikentlassung als auch im Follow-up von fast 3 Jahren eine signifikant schlechtere GFR. Diese Ergebnisse wurden in einer zweiten herzchirurgischen Kohorte bestätigt; die Studie umfasste 216 Patienten, die an der prospektiven RenalRIP-Studie teilnahmen [4]. Auch hier zeigte sich DKK3 als unabhängiger Marker für ein postoperatives

AKI und für die AKI-CKD-Transition. Insgesamt hatten Patienten mit präoperativ hohen DKK3-Werten ein ca. zweifach erhöhtes AKI-Risiko (OR: 1,94), ein über sechsfach erhöhtes Risiko für eine bleibende Nierenfunktions Einschränkung (OR: 6,67) und ein 13-fach erhöhtes Risiko für eine bleibende Dialysepflichtigkeit (OR: 13,57) nach AKI. In der RenalRIP-Studie hatte eine Subgruppe vor dem geplanten herzchirurgischen Eingriff eine ischämische Präkonditionierung („Ischämiegewöhnung“) erhalten, was postoperativ zu einem verminderten AKI-Risiko führte. Es zeigte sich, dass nur Patienten mit einem erhöhten DKK3 von dieser nephroprotektiven Strategie profitierten. Möglicherweise eignet sich DKK3 deshalb auch als Indikator für Patienten, die einen Nutzen von gezielten Präventivmaßnahmen zur Verminderung von AKI und AKI-CKD-Transition haben könnten.

[1] Federico G, Meister M, Mathow D et al.: JCI Insight 2016; 1: e84916.

[2] Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M et al.: JASN 2018; 29: 2722-33.

[3] Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M et al.: Lancet 2019; 394: 488-96.

[4] Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H et al.: JAMA 2015; 313: 2133-2141.

### **In-vitro-Test zur Abschätzung des individuellen Verkalkungsrisikos – ein neues Maß zur Abschätzung der Phosphattoxizität**

Akzelerierte pathologische Verkalkungen stellen bei Dialysepatienten ein großes Problem dar und erhöhen die Morbidität und Mortalität. Wie PD Dr. Andreas Pasch aus Bern (CH) erläuterte, wird die Verkalkung heute zunehmend als ein aktiver Prozess verstanden. Glatte Gefäßmuskelzellen beginnen im Hoch-Calcium- und -Phosphat-Milieu Matrixvesikel zu bilden. Der wahrscheinlich stärkere „driver“ ist in diesem Kontext das Phosphat, weniger das Calcium. Es kommt zu einer Kristallisationskaskade, wobei es auch biologische Kontrollmechanismen gibt [1]. Fetuin A beispielsweise inhibiert die Kristallisation von Calcium und Phosphat und damit die Bildung von phosphathaltigen Calcium-Protein-Partikeln (CPP) ebenso wie Magnesium, Zitat oder Zink, während hingegen PTH und Vitamin D als Verkalkungspromotoren gelten.

Unterschieden werden CPP1 und CPP2, wobei die primären CPP1 relativ harmlos sind, die sekundären, kristallinen CPP2 jedoch zu Inflammation, oxidativem Stress, Zell- und Gewebeschäden, Verkalkung sowie (vorzeitigen) Alterungsprozessen führen. Vermutlich ist also nicht das freie Phosphat im Serum per se, sondern das kristalline Phosphat die eigentliche Noxe.

Ein neuer Bluttest („T50“) misst, wie schnell im Patientenserum zugegebenes Calcium und Phosphat tatsächlich kristallisieren [2]. Somit ist der T50-Wert ein neues Maß für die Phosphattoxizität und schließt die diagnostische Lücke zwischen einzelnen Serumwerten des Mineralhaushaltes und dem tatsächlichen Risiko des einzelnen Patienten, da Assoziationen zwischen dem T50-Wert und intermediären Endpunkten (aor-

tale Pulswellengeschwindigkeit, Koronarkalk) sowie harten Endpunkten wie der kardiovaskulären Morbidität (Herzinfarkte, Schlaganfälle) und Mortalität, auch der Gesamtmortalität, bestehen. Diese Assoziationen zeigten sich gleichermaßen für CKD-Patienten in Stadium 3-4, Dialysepatienten und Nierentransplantierte. Dass es möglich ist, die Phosphattoxizität zu reduzieren, konnten bereits erste Interventionsstudien zeigen. Sowohl die Phosphatsenkung mit Nikotinamid als auch die Magnesium-Substitution im Dialysat [3] erwiesen sich als wirksam. Diese Ergebnisse unterstreichen die These, dass vor allem die Phosphatkristallisation und weniger die Serumphosphatwerte bei der Entwicklung zukünftiger Therapien als Haupttarget in Betracht gezogen werden sollten. Damit können Kombinationstherapien erstmals anhand eines einzelnen Laborwerts beurteilt werden.

Zusammenfassend kann der T50-Test das individuelle Kalzifizierungsrisiko und die Phosphattoxizität der Patienten valide einschätzen und dazu beitragen, durch eine optimierte Therapiekontrolle das Outcome zu verbessern.

[1] Cai MM, Smith ER, Holt SG: Bonekey Rep 2015; 4: 672.

[2] Pasch A, Block GA, Bachtler M et al.: Clin JASN 2017; 12 (2): 315-22.

[3] Bressendorff I, Hansen D, Schou M et al.: Clin JASN 2018; 13 (9): 1373-80.

### **Antikoagulation bei Nierenpatienten mit Vorhofflimmern**

Die ESC-Guidelines von 2019 [1] gewichten die Antikoagulation vor dem Hintergrund der klaren Evidenzlage bei den Nicht-Vitamin-K-Antikoagulationen (NOAK) neu – für nierengesunde Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) werden in den meisten Situationen NOAKs empfohlen. Die Antikoagulation bei VHF-Patienten mit gleichzeitiger Niereninsuffizienz ist dagegen eine Herausforderung, da es häufiger zu Komplikationen wie Blutungen oder Apoplex kommen kann, wie Prof. Dr. Vincent Brandenburg, Würselen, hervorhob. Besonders bei CKD-Patienten mit einer GFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wird sowohl der Einsatz von NOAKs als auch Vitamin-K-Antagonisten kontrovers diskutiert.

Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar sind laut Fachinformation bei manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert, sie sollten nur bis zum CKD-Stadium 3-4 verschrieben werden. Ein großer Nachteil ist darüber hinaus die kalzifizierungsfördernde Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten, denn Vitamin K schützt als Co-Faktor des Matrix-Gla-Proteins (MGP) vor Verkalkungen. Im murinen MGP-Knock-out-Modell kam es zum Tod durch kalzifizierungsbedingte Aortenfrakturen [2] und bei Kindern entwickelten sich unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten klinisch signifikante Verkalkungen [3]. Wie eine Single-Center-Studie mit 99 Patienten zeigte, ließ sich dagegen eine Aortenklappenverkalkung durch eine Vitamin-K-Supplementierung

aufhalten [4]. Vitamin-K-Antagonisten sollten daher bei nierenkranken Patienten, einer Hochrisikoklientel für Gefäßverkalkungen, nur vorsichtig eingesetzt werden. Bei NOAKs stellt hingegen die richtige Dosierung eine Herausforderung dar, denn je nach Ermittlungsmethode der Nierenfunktion (eGFR-Formel oder Kreatinin-Clearance) ergeben sich z.T. unterschiedliche Dosierungsempfehlungen. Die NOAK-Zulassungsstudien basieren auf Kreatinin-Clearancemessungen, die aus Praktikabilitätsgründen in der Routine nur noch wenig durchgeführt werden. Das Serumkreatinin allein ist für die Dosisfindung nicht ausreichend, der Verschreiber muss aber auch wissen, dass die eGFR-Formeln die Clearance häufig unterschätzen.

Aus der bisher vorhandenen Evidenz gibt es zumindest bei einer GFR bis 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> keine Sicherheitsbedenken für NOAKs; die Zulassung für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban besteht sogar bei einer Kreatinin-Clearance bis zu 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Auch zeigte sich bei Patienten mit moderater CKD im Vergleich zur Therapie mit Warfarin [5] eine höhere Effektivität der NOAKs bei vertretbarem Risiko, weshalb sich die Autoren für einen pragmatischen Einsatz aussprechen, allerdings eine multidisziplinäre Betreuung der Patienten empfehlen. In den USA wurde nun das erste, speziell für Dialysepatienten entwickelte NOAK, Apixaban, zugelassen.

- [1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al.: 2019 ESC Guidelines. Eur Heart J 2019.  
 [2] Murshed M, Harmey D, Millán JL et al.: Genes Dev 2005; 19 (9): 1093-104.  
 [3] Golding LP, Walsh MJ, Sumner TE et al.: Pediatr Radiol 2013; 43 (8): 937-40.  
 [4] Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N et al.: Circulation 2017; 135 (21): 2081-83.  
 [5] Shroff GR, Stoecker R, Hart A: Am J Kidney Dis. 2018 Nov; 72 (5): 717-727.

## FLC-Immunoassay als diagnostischer Goldstandard beim multiplen Myelom und anderen paraprotein-assoziierten Erkrankungen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines multiplen Myeloms (MM) hat bereits die Hälfte der Betroffenen einen Kreatininwert von > 1,5 mg/dl und 8% der Patienten sind dialysepflichtig. Das illustriert, wie wichtig eine frühzeitige Differenzialdiagnose für den Erhalt der Nierenfunktion ist, wie Prof. Dr. Harald Rupprecht, Bayreuth, ausführte. Die Diagnosekriterien des multiplen Myeloms (MM) [1] beinhalten den Serum- und/oder Urinnachweis von monoklonalem Protein (MP)

und/oder plasmazellulären Knochenmark (KM)-Infiltrationen > 10% plus Organbeteiligung (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, GFR < 40 ml/min, Anämie, Osteolysen). Als Malignitätsmarker gelten KM-Infiltrate > 60%, MRT-Läsionen und eine pathologische Ratio freier Kappa/Lambda-Leichtketten (FLC) im Serum (iFLC/uiFLC-Ratio > 100). Die DGHO-Leitlinien [2] empfehlen, generell immer FLC im Serum zu bestimmen. Das Verhältnis von Kappa (k)- zu Lambda (l)-Leichtketten ist ein Indikator für die Klonalität einer Gammopathie und ein pathologischer Quotient ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression zu einer malignen Erkrankung. Zudem zeigt der Quotient der freien Leichtketten im Serum eine Remission besser an als die entsprechenden Bestimmungen aus dem Urin.

Wie das MM sind auch verschiedene Nierenerkrankungen spezifisch mit Paraproteinen assoziiert, wie beispielsweise die Cast-Nephropathie (häufigste Ursache eines Nierenversagens bei MM), die AL-Amyloidose (zu 80% MGRS, meist Lambda-FLC, nur bei 20% initial ein MM) oder die MIDD („monoklonal immunglobulin deposition disease“, ca. 40% MM, ansonsten MGRS) mit meistens reinen Leichtketten- (LCDD), seltener Schwerketten- (HCDD) oder gemischten (L/HCDD) Ablagerungen. Die FLC-Bestimmung hat auch hier eine große Bedeutung für die Differenzialdiagnose, das Therapiemonitoring und das frühzeitige Erkennen von Progression und Rezidiven. Der quantitative FLC-Immunoassay weist eine deutlich höhere Sensitivität als die Serumproteinelektrophorese (SPE) und Immunfixationselektrophorese (IFE) auf. So haben bei der AL-Amyloidose nur ca. 50% der Patienten eine positive SPE und 21% der Betroffenen sind sogar SPE- und IFE-negativ [3] – sie können nur mit dem FLC-Immunoassay sicher diagnostiziert werden. Gleiches gilt auch für die MIDD, bei der mit konventioneller Diagnostik bei bis zu 30% der Patienten kein Paraproteinnachweis gelingt.

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Lancet Oncol 2014; 15 (12): e538-48.  
 [2] DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (Hrsg.): Multiples Myelom (Leitlinie). Stand Mai 2018. Online verfügbar unter: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>.  
 [3] Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al.: Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. Br J Haematol 2003; 122 (1): 78-84.

Autoren:  
 Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept  
 Dr. med. Martina Berthold, albersconcept  
 Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe

Bildnachweis:  
 © Aey Congresse GmbH/Michael Lindner  
 Stand: Dezember 2019

Ihre Ansprechpartnerin:  
**Dr. med. Martina Fliser**  
 Fachärztin für Laboratoriumsmedizin  
 Fachbereichsleiterin Nephrologie  
 E-Mail: [nephrologie@limbachgruppe.com](mailto:nephrologie@limbachgruppe.com)  
 Telefon: +49 6221 3432-432



# Für Sie vor Ort

## Laboratorien

### Aachen

MVZ Dres. Riebe & Cornely  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen

### Berlin

MDI Limbach Berlin  
www.mdi-limbach-berlin.de

### Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn  
www.labor-limbach-bonn.de

### Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus  
www.labor-cottbus.de

### Dessau

MVZ Labor Dessau  
www.laborpraxis-dessau.de

### Dortmund

MVZ Labor Dortmund  
Dr. Niederau und Kollegen  
www.labor-dortmund.de

### Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden  
www.labordresden.de

### Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt  
www.labor-erfurt.de

### Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen  
www.labor-eveld.de

### Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen  
www.labor-clotten.de

### Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover  
www.mlh.de

### Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover  
www.labor-limbach-hannover.de

### Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen  
www.labor-limbach.de

### Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus  
www.labor-hofheim.de

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
www.laborvolkmann.de

### Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel  
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel

### Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen  
www.labor-leipzig.de

### Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg  
www.mvz-labor-lb.de

### Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen  
www.labor-stein.de

### München

MVZ Labor Limbach München  
www.labor-limbach-muenchen.de

### Münster

MVZ Labor Münster  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
www.labor-muenster.de

### Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg  
www.labor-limbach-nuernberg.de

### Passau

MVZ Labor Passau  
www.labor-passau.de

### Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg  
www.labor-gaertner.de

### Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ  
www.medlabor.de

### Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt  
www.laboraerzte-schweinfurt.de

### Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg  
www.labor-schwerin.de

### Stralsund

MVZ Labor Limbach  
Vorpommern-Rügen  
www.labor-stralsund.de

### Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen  
www.labor-suhl.de

### Ulm

MVZ Humangenetik Ulm  
www.humangenetik-ulm.de

## Klinische Zentren

### Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg  
Zweigpraxis MVZ Clotten  
www.infektionsmedizin-freiburg.de

### Füssen

MVZ Limbach Füssen  
Praxis für Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
www.dialyse-schweiger.de

### Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus  
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,  
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin  
und Pädiatrische Endokrinologie  
www.praxis-chilehaus.de

### Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin  
www.rheuma-hh.de

### Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose  
und Pränatalmedizin  
www.kinderwunsch-langenhagen.de

### Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin  
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

### Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immundefizienz  
www.labor-leipzig.de

### Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

### Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg  
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
und Gefäßkrankheiten  
www.gerinnungszentrum-md.de

### Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum  
www.hormonzentrum-muenster.de

### Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie  
www.endokrinologie-wuppertal.de

## Humangenetische Beratung

### Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin  
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

### Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt  
www.humangenetik-ulm.de

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
www.laborvolkmann.de

### Leipzig

Praxis für Humangenetik  
www.genetik-praxis.de

### Mainz

Medizinische Genetik Mainz  
www.medgen-mainz.de

### Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau  
www.humangenetik-ulm.de

### Ulm

MVZ Humangenetik Ulm  
www.humangenetik-ulm.de

### Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg  
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com