



newsletter_03_22

Informationen für die Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung und Molekularpathologie



Inhalt

PRAME (EPR20330) in der Dermatopathologie	2
Neue ZytoLight® SPEC Sonden für Mikrodeletionssyndrome	4
Let's talk about LDTs	5
Konkordanz des AmoyDx® HRD Focus Panels mit klinisch validiertem HRD Assay	6
Lesetipp	7
IVDR Update	8

Termine

- ▶ 13. Februar 2023
Workshop: Grundlagen der IHC – vom Organ bis zur Färbung
Salzburg
- ▶ 20. bis 22. Februar 2023
Diagnostics Training School (MDTS)
Wien
- ▶ 24. bis 25. März 2023
Österreichische Gesellschaft für Pathologie, Frühjahrstagung
Wien
- ▶ 28. bis 29. April 2023
Histologica
Oberhausen



PRAME (EPR20330) in der Dermatopathologie Die Rolle des Markers in der Differential- diagnostik des Melanoms

PRAME (PReferentially-expressed Antigen in MELanoma) wurde erstmalig in einer Arbeit von Ikeda et al. 1997 beschrieben, wo es durch die Bindung autologer T-Zellen in Melanompatienten isoliert wurde. [1, 2]

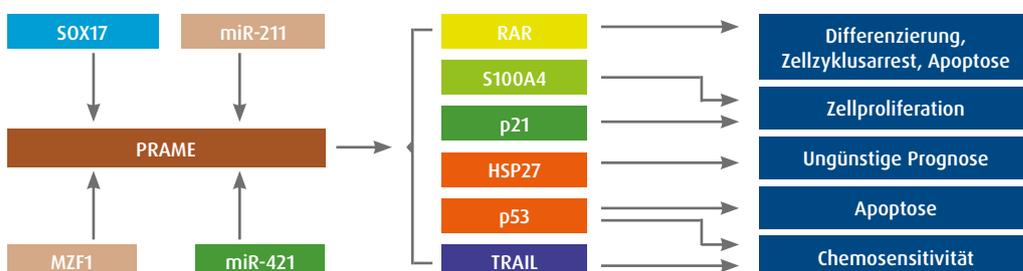
PRAME ist an der Regulation diverser zellbiologischer Prozesse beteiligt (Abb. 1). Auf Grund seiner Kategorisierung als Cancer/Testis Antigen (CTA) kommt es fast ausschließlich in Testis, Endometrium, Plazenta, Nebenniere und Ovar vor, während es in anderen Organen nicht nachweisbar ist. Im pathologischen Kontext hingegen wird es in primären und metastasierten Melanomen, mit Ausnahme desmoplastischer Melanome, hoch exprimiert. [3] Immunhistochemische Färbungen zeigen zumeist diffus positives Tumorgebe. Da normale Haut üblicherweise negativ für PRAME ist, eignet sich der Nachweis des PRAME-Proteins als zusätzliches Hilfsmittel zur Bestimmung des Tumorrandes. Außerdem ist PRAME ein ausgezeichneter und verlässlicher Marker, um zwischen melanozytären Nävi und Melanomen zu unterscheiden.

Je stärker dedifferenziert (von atypischem Nävus bis metastasiertem Melanom) die Melanozyten sind, desto geringer ist die p16-Expressionsrate und desto höher die PRAME-Expression. So sind ca. 90% der primären invasiven Melanome positiv für PRAME, während nur 9% p16-negativ sind. Somit bietet sich ein Cocktail beider Marker für eine präzisere Diagnostik an. [3] Auch bei der Unterscheidung nodaler Nävi von nodalen Melanomen zur Überprüfung der Sentinel Lymphknoten zeigt der Nachweis von PRAME eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität als der Verlust von p16. [4] Kaczorowski *et al.*, beobachten in ihrer Studie, dass PRAME in einigen Melanomen exprimiert wird, die zwar die typischen BRAF- oder

NRAS-Mutationen enthalten, jedoch negativ für die klassischen Marker wie S100 und SOX10 sind. [10] Darüber hinaus gibt es eine hohe Übereinstimmung zwischen Ergebnissen aus der PRAME IHC und entsprechenden zytogenetischen Studien. [5] Im mukosalen Melanom korreliert eine starke Expression des Markers mit einer schlechten Prognose. [6] PRAME ist ein unabhängiger prognostischer Biomarker beim uvealen Melanom. Hier wird es zur Identifizierung eines höheren Metastasierungsrisikos bei Patienten mit Klasse 1 kategorisierten Tumoren herangezogen. [7, 8] Daten deuten darauf hin, dass PRAME ein potenzielles Target für die zielgerichtete Immuntherapie darstellen könnte. [9] Erst kürzlich wurden Daten aus einer laufenden Phase 1-Zelltherapie-Studie veröffentlicht (Im-matics Press Release, 10.10.2022).

PRAME ist nicht ausschließlich in melanozytären Tumoren zu finden, sondern wird auch in einigen anderen Tumorentitäten exprimiert, wie z. B. dem Rhabdomyosarkom, dem Mammakarzinom oder dem Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom. [9] Aktuell wurden im American Journal of Surgical Pathology Daten zur Expression von PRAME in normalem Gewebe und in mehr als 5.800 verschiedenen Tumoren publiziert. [10] Im Gegensatz zu bisherigen, mRNA-basierten Studien stützt sich diese Arbeit auf immunhistochemische Experimente. Da es sich bei der Immunhistochemie um eine verlässliche und vergleichsweise kostengünstige Methode handelt, diskutieren die Autoren den Nachweis von PRAME in diversen Tu-

Sie erhalten bei Zytomed Systems den CE/IVD-zertifizierten Antikörperklon EPR20330 gegen PRAME im gebrauchsfertigen sowie konzentrierten Format. Ebenfalls im Portfolio finden Sie den gebrauchsfertigen, CE/IVD-zertifizierten p16-PRAME-Antikörpercocktail zur Differenzierung nodaler Nävi von primären und metastasierenden malignen Melanomen.



Die nebenstehende Abbildung zeigt die Regulation und biologische Funktion von PRAME.

Die Expression von PRAME wird durch diverse Moleküle gesteuert. Während die Hypermethylierung einen negativen Effekt auf sein Vorhandensein hat, wirken sich die Aktivität von MZF-1 und ein runterreguliertes miR-211 positiv auf die Expression von PRAME aus. PRAME wiederum reguliert eine Reihe von Proteinen, die zelluläre Prozesse wie Apoptose oder Zellproliferation induzieren. Die Expression von PRAME ist in soliden Tumoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Metastasierung und einer schlechten Prognose verbunden.



morentitäten im Hinblick auf eine potenzielle Immuntherapie.

Eine ebenfalls erst kürzlich publizierte Arbeit von Takata *et al.*, 2022 zeigt eine Doppelfunktion von PRAME bei der Pathogenese des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). [11] Die Abwesenheit von PRAME

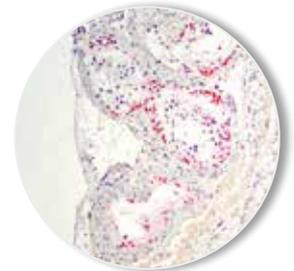
führte zum T-Zell-Immun-Escape. Dieser Zustand kann durch die Inhibierung des Repressionskomplexes unter Wiederherstellung des PRAME-Proteins wieder aufgehoben werden. [11] Der untersuchte Mechanismus wird im Hinblick auf mögliche Therapieansätze bei bestimmten Lymphompatienten diskutiert.

► Produktinformation

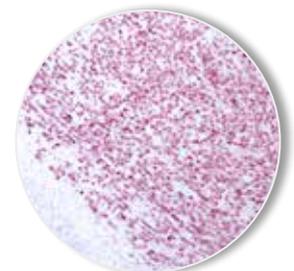
Bezeichnung	Status	Klon	Wirt	Form	Verdünnung	Menge	Bestell-Nr.
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	Konzentrat	1:50–1:100	1 ml	RMAB109
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	Konzentrat	1:50–1:100	0,1 ml	RMAB109-01
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	Konzentrat	1:50–1:100	0,5 ml	RMAB109-05
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml	RMPD109
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	Konzentrat	1:100	0,1 ml	ACI3252A
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	Konzentrat	1:100	0,5 ml	ACI3252B
PRAME	CE/IVD	EPR20330	Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml	API3252AA
PRAME	CE/IVD auf Leica BOND Automaten	EPR20330	Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml 25 ml	AVI3252G, G25
PRAME	CE/IVD auf Roche Automaten	EPR20330	Kaninchen	gebrauchsfertig	-	7 ml	ALI3252G7
p16 + PRAME	CE/IVD	BC42 + EPR20330	Maus + Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml	API3256DSAA

► Literatur

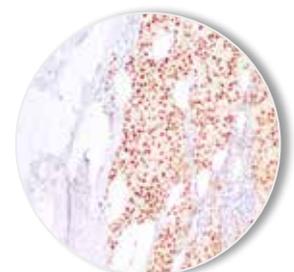
- [1] Ikeda H, Lethe B, Lehmann F, *et al.* Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. *Immunity* 1997;6(2):199e208.
- [2] Kirkin AF, Dzhandzhugazyan K, Zeuthen J. Melanoma-associated antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. *APMIS* 1998;106(7):665e679.
- [3] Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, *et al.* PRAME expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2018;42(11):1456e1465.
- [4] See SHC, Finkelman BS, Yeldandi AV. The diagnostic utility of PRAME and p16 in distinguishing nodal nevi from nodal metastatic melanoma. *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153105.
- [5] Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. Comparison of immunohistochemistry for PRAME with cytogenetic test results in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2020;44(7):893e900.
- [6] Toyama A, Siegel L, Nelson AC, *et al.* Analyses of molecular and histopathologic features and expression of PRAME by immunohistochemistry in mucosal melanomas. *Mod Pathol* 2019;32(12):1727e1733.
- [7] Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, *et al.* PRAME as an independent biomarker for metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(5):1234e1242.
- [8] Field MG, Durante MA, Decatur CL, *et al.* Epigenetic reprogramming and aberrant expression of PRAME are associated with increased metastatic risk in Class 1 and Class 2 uveal melanomas. *Oncotarget*. 2016;37(7):59209e59219.
- [9] Xu Y, Zou R, Wang J, *et al.* The role of the cancer testis antigen PRAME in tumorigenesis and immunotherapy in human cancer. *Cell Prolif* 2020;53(3):e12770.
- [10] Kaczorowski M, Chlopek M, Kruczak A, *et al.* PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of >5800 Epithelial and Nonepithelial Tumors. *Am J Surg Pathol* 2022;46(11):1467e1476.
- [11] Takata K, Chong LC, Ennishi D, *et al.* Tumor-associated antigen PRAME exhibits dualistic functions that are targetable in diffuse large B cell lymphoma, *J Clin Invest* 2022;132(10):e145343.



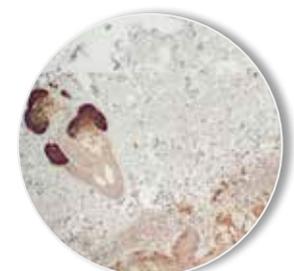
PRAME (EPR20330) in Normalgewebe (Hoden), RMAB109 (1:50, EDTA pH9)
© Zytomed



PRAME (EPR20330) in Melanom, RMAB109 (1:50, EDTA pH9), Nachweis mit alkalischer Phosphatase
© Zytomed



PRAME (EPR20330) in Melanom, RMAB109 (1:50, EDTA pH9), Nachweis mit Meerrettichperoxidase
© Zytomed



PRAME (EPR20330) in der Haut, RMAB109 (1:50, EDTA), stark positive Färbung der Talgdrüse als interne Kontrolle
© Zytomed

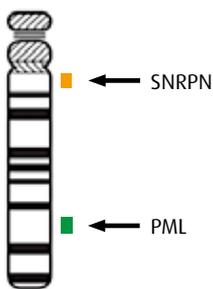
Neue ZytoLight® SPEC Sonden für Mikrodeletionssyndrome

Mit der ZytoLight® SPEC Prader-Willi Dual Color Probe und der ZytoLight® SPEC Angelman Dual Color Probe hat Zytomed Systems jetzt 2 weitere Sonden für bekannte Mikrodeletionssyndrome im Portfolio.

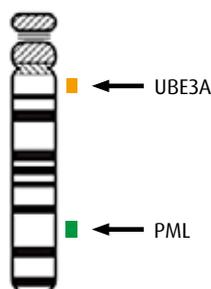
Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) ist eine sporadisch auftretende genetisch bedingte Krankheit, die durch verschiedene Gendefekte in der kritischen Region 15q11-q13 verursacht wird. Es wurde 1956 erstmals detailliert von den Züricher Kinderärzten Andrea Prader, Alexis Labhard und Heinrich Willi beschrieben. Väterliche Gene, darunter das SNRPN-Gen, sind entweder deletiert oder werden nicht exprimiert. Das PWS tritt mit einer Häufigkeit von 1:15.000 bis 1:30.000 auf. PWS-Patienten weisen eine Reihe von typischen Symptomen auf, darunter Hypotonie, eine geringe Körpergröße, Übergewicht und milde kognitive Defekte. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, um den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Das Angelman-Syndrom (AS) ist ebenfalls eine sporadisch auftretende genetisch bedingte Krankheit, die durch verschiedene Gendefekte in der kritischen Region 15q11-q13 verursacht wird. Hier ist im Gegensatz zum PWS ein von der Mutter vererbtes Gen, nämlich das UBE3A-Gen, betroffen. Das AS tritt mit einer Häufigkeit von 1:15.000 bis 1:20.000 auf. Die Symptomatik ist deutlich verschieden vom Prader-Willi-Syndrom: Die kognitiven Einschränkungen sind viel stärker, die Betroffenen erlernen das Sprechen meist nur rudimentär, und sie fallen durch eine überdurchschnittliche Fröhlichkeit auf. Der britische Kinderarzt Harry Angelman, der das AS 1965 erstmals beschrieb, sprach deswegen auch vom *Happy-Puppet-Syndrom*.

Mit diesen beiden Sonden verfügt die Zytomed Systems GmbH jetzt über insgesamt 5 Sonden für Mikrodeletionssyndrome (Tabelle). Alle Sonden sind für die Untersuchung von zytologischen Proben unter Verwendung des ZytoLight® FISH Cytology Implementation Kit vorgesehen.



Ideogramm von Chromosom 15 mit den Zielregionen der Prader-Willi Dual Color Probe



Ideogramm von Chromosom 15 mit den Zielregionen der Angelman Dual Color Probe



Normale Interphasen und Metaphasen zeigen bei einer Hybridisierung mit der Prader-Willi-Sonde je zwei orange und zwei grüne Signale.

© ZytoVision



Interphasen und Metaphasen eines Patienten mit Prader-Willi-Syndrom zeigen den Verlust von je einem orangefarbenen Signal, verursacht durch eine Deletion in der chromosomalen Region 15q11.2.

© ZytoVision

► Produktinformation

Beschreibung	CE/IVD	Markierung	Menge	Bestell-Nr.
ZytoLight® SPEC Prader-Willi Dual Color Probe	✓	Orange/Grün	0,05 ml (5 Tests)	Z-2318-50
ZytoLight® SPEC Angelman Dual Color Probe	✓	Orange/Grün	0,05 ml (5 Tests)	Z-2319-50
ZytoLight® SPEC DiGeorge Triple Color Probe	✓	Blau/Orange/Grün	0,05 ml (5 Tests)	Z-2289-50
ZytoLight® SPEC DiGeorge/Phelan McDermid Dual Color Probe	✓	Grün/Orange	0,05 ml (5 Tests)	Z-2299-50
ZytoLight® SPEC Williams-Beuren Dual Color Probe	✓	Orange/Grün	0,05 ml (5 Tests)	Z-2302-50
ZytoLight® FISH Cytology Implementation Kit	✓	-	20 Tests	Z-2099-20



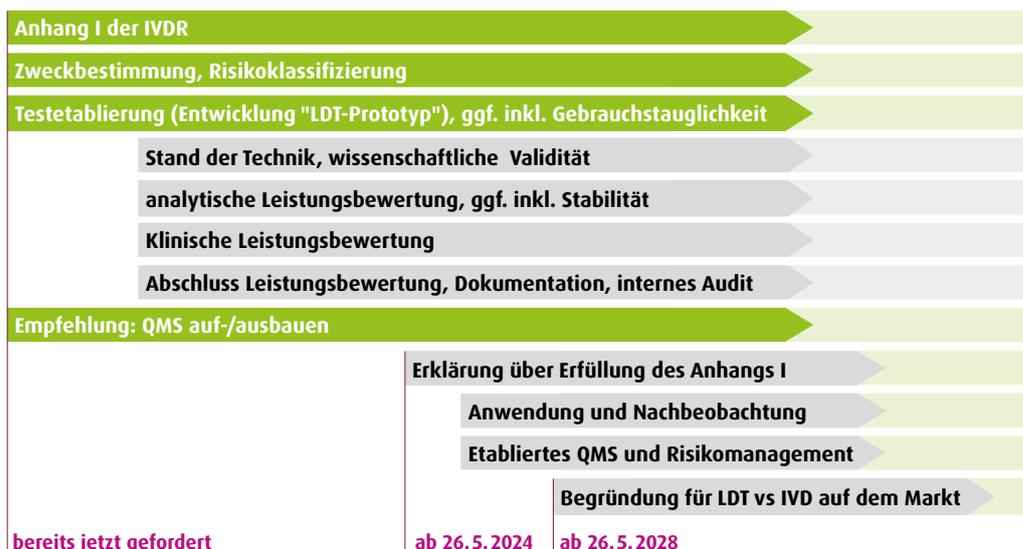
Let's talk about LDTs

Durch das In Kraft treten der Europäischen Verordnung für In-vitro-Diagnostika ist die Dokumentation für die Nutzung von In-house IVDs in medizinischen Einrichtungen im Artikel 5 geregelt. Zudem gilt der Anhang I als Checkliste für die einzelnen Kapitel in der In-house IVD-Akte. Diese Akte ist für jedes einzelne Reagenz (oder Software) anzulegen, das außerhalb der Zweckbestimmung verwendet wird.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die zu bearbeitenden Arbeitspakete und strukturiert sie zugleich:

Notwendige Dokumentationen für die Verwendung als IH-IVD		
Zweckbestimmung		Artikel 5 (5) – d) bis h)
Anhang I – Checkliste		Artikel 5 (5) – Satz 1
Risikomanagementakte		Anhang I – Kapitel I, Artikel 5 (5) – i)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Risikomanagementplan ▶ Risikobewertung ▶ Riskobeherrschung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Risikobericht ▶ Risiko-/Produktüberwachung 	
Leistungsbewertungsakte		Anhang I – Kapitel II
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Leistungsbewertung (Plan + Bericht) ▶ ggf. Analyseleistung (Plan + Bericht) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ggf. klinische Leistung (Plan + Bericht) 	
Softwareakte		Anhang I – Kapitel II
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Softwarevalidierung ▶ Software-Lebenszyklus ▶ Informationssicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Festlegung von Mindestanforderungen ▶ IT-Sicherheitsmaßnahmen 	
Entwicklungs-, Herstellungs- u. Änderungsdokumente		Anhang I – Kapitel III Artikel 5 (5) – e und g
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dokumentation über Herstellungsstätten ▶ Dokumentation über Herstellungsverfahren ▶ Produktbeschreibung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gebrauchsanweisung (SOP) ▶ Sicherheitsdatenblatt 	
Öffentliche Erklärung, dass die Produkte die Anforderungen gemäß Anhang I erfüllen		Artikel 5 (5) – f)
Begründung für die Verwendung anstelle eines gleichartigen CE-IVD		Artikel 5 (5) – d)

Die nebenstehende Abbildung zeigt die notwendige Dokumentation für die Nutzung eines In-house In-vitro-Diagnostikums (IH-IVD) in Gesundheitseinrichtungen mit dem Bezug zur Europäischen Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IVDR, grün). Diese Dokumente treffen nicht zwingend für alle Produkte zu und sind ggf. auch nicht vollständig. (aus: Kahles A *et al.* Struktur und Inhalt der EU-IVDR, Die Pathologie Vol 43 351-364, 2022)



Eine sorgsame und genaue Beschreibung der Zweckbestimmung dient Ihnen als gutes Gerüst für die Erstellung der jeweiligen In-house IVD-Akte.

Sprechen Sie uns an! Im Rahmen unserer IHC-Workshops informieren wir Sie gern über nebenstehende und weitere Anforderungen an Sie als Hersteller von LDTs.

Ihr Produktmanagement-Team
Immunhistochemie

Hohe Konkordanz des AmoyDx® HRD Focus Panels mit klinisch validiertem HRD Assay

Zwei kürzlich veröffentlichte akademische Studien zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung des AmoyDx® HRD Focus Panels zur Bestimmung der homologen Rekombinationsdefizienz mit dem in der PAOLA-1 Studie verwendeten Assay.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind bei vielen Patientinnen platinhaltige Chemotherapeutika in Kombination mit PARP-Inhibitoren wirksam. PARP-Inhibitoren greifen in die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen ein, indem sie an das PARP (Poly (ADP-Ribose)-Polymerase)-Protein binden. Dadurch verhindern sie die Ablösung von PARP am defekten DNA-Einzelstrang. Während der Replikation der Zelle führt dieser Effekt („PARP trapping“) über eine Hemmung der Replikationsgabel zu DNA-Doppelstrangbrüchen.

Doppelstrangbrüche in der DNA, die auch durch ionisierende Strahlung oder Chemotherapeutika verursacht werden können, werden in gesunden Zellen durch die homologe Rekombinationsreparatur (HRR, homologous recombination repair) behoben. An diesem Reparaturmechanismus, bei dem der defekte DNA-Strang mit Hilfe des Schwesterchromatids als

Matrize wiederhergestellt wird, sind die HRR-Proteine, unter anderem BRCA1 und BRCA2, beteiligt. In Tumorzellen kann dieser Prozess durch Mutationen in den HRR-Genen inaktiviert sein, sodass eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) entsteht.

In diesem Zustand kann die Zelle DNA-Doppelstrangbrüche nur durch das sehr ungenaue NHEJ (non-homologous end joining)-Reparaturprogramm reparieren, das lose DNA-Enden miteinander verknüpft und letzten Endes zu großen Umlagerungen auf und zwischen Chromosomen und damit zur Instabilität des Genoms führt. Patientinnen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz sprechen wegen der durch PARP-Inhibitoren verursachten DNA-Doppelstrangbrüche und dem Ausfall des HRR-Reparaturmechanismus besonders sensitiv auf PARP-Inhibitoren an. Bei ihnen kann zur Prädiktion für das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren der Mutationsstatus der BRCA-Gene und der HRD-Status des Tumors bestimmt werden. [1-3]



► Spezifikationen des AmoyDx® HRD Focus Panels

Regulatorischer Status	CE/IVD
Anzahl erfasster Gene/Target-Regionen	Codierende Bereiche und Exon-Intron Übergänge der Gene BRCA1 und BRCA2 sowie 24.000 SNPs
Genomische Abdeckung	ca. 1,5 Mb
Geeignete Sequenzier-Plattformen	CE/IVD: Illumina NextSeq 550Dx®** RUO: Illumina NextSeq 500/550®, NovaSeq 6000®**
Probenmaterial	DNA aus FFPE-Gewebe
Benötigte DNA-Menge pro Probe	100 ng
Erfasste Parameter/Varianten	HRD, BRCA1/2: SNVs, InDels
Sensitivität	5% Allelfrequenz
Daten-Output pro Probe	4,0 Gb
Arbeitstage für die Library-Herstellung	1
Technologie	HANDLE
Daten-Analyse	Lokale Workstation mit AmoyDx® Analysesoftware (ANDAS)

* NextSeq 550Dx®, NextSeq 500®, NextSeq 550® und NovaSeq 6000® sind eingetragene Markennamen der Firma Illumina, Inc., 92122, San Diego, US



In der multizentrischen Studie von Weichert *et al.* [4], die beim diesjährigen Kongress der ESMO präsentiert wurde, wurde eine hohe Konkordanz zwischen verschiedenen Tests zur Bestimmung des HRD-Status im Ovarialkarzinom gefunden. Getestet wurde die Vergleichbarkeit von sieben kommerziellen und nichtkommerziellen Tests zu dem in der PAOLA-1 Studie verwendeten zentralisierten Assay.

Jedes Testverfahren wurde an rund 100 FFPE-Proben in zwei unabhängigen akademischen Laboren parallel durchgeführt. Es zeigte sich eine hohe Konkordanz des AmoyDx[®] HRD Focus Panels zum Referenztest in beiden Laboren (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,86 und 0,82). In einer ROC-Analyse wies der AmoyDx[®] Test eine hohe Trennschärfe auf (AUC Labor 1: 0,911 [0,834; 0,987], Labor 2: 0,933[0,866; 0,999]). Zudem fiel das AmoyDx[®] HRD Focus Panel mit einer sehr robusten Reproduzierbarkeit auf (Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen beiden Laboren: 0,96 bei

55 Testproben). Somit bewies das AmoyDx[®] HRD Focus Panel eine überdurchschnittliche Performance im Vergleich zu anderen Assays zur Bestimmung der homologen Rekombinationsdefizienz.

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie von Fumagalli *et al.* [5] verglich ebenfalls die Ergebnisse des AmoyDx[®] HRD Focus Panels mit dem in der PAOLA-1 Studie verwendeten Assay. Mit beiden Tests wurde der HRD-Status an 80 hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen bestimmt. 29 Proben waren mit beiden Tests HRD-positiv, 36 Proben HRD-negativ. Bei 9 Proben zeigte sich ein diskordantes Ergebnis. Alle Fälle mit einem diskordanten Ergebnis zwischen den beiden Assays waren mit dem AmoyDx[®] HRD Focus Panel HRD-positiv. Die Übereinstimmung zwischen den Tests (OPA, overall percent agreement) betrug 87,8%. Die Vorhersagbarkeit positiver Fälle lag bei 83,3% (PPV, positive predictive value), die der negativen Fälle war 100% (NPV, negative predictive value).

► **Literatur**

- [1] Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, *et al.* European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol* 33: 276-287, 2022
- [2] Wagener-Rydzek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency. *Cancer J Pers Med* 11: 612, 2021
- [3] Pfarr N, Merkelbach-Bruse S. Defizienz der homologen Rekombinationsreparatur als prädiktiver Marker. *Pathologe* 42: 391-398, 2021
- [4] Weichert W, Bartels S, Braicu I, *et al.* High concordance of different molecular assays in the determination of HRD associated GIS in high grade epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology* 33 (suppl_7): S235-S282, 2022
- [5] Fumagalli C, Betella I, Ranghiero A, *et al.* In-house testing for homologous recombination repair deficiency (HRD) testing in ovarian carcinoma: a feasibility study comparing AmoyDx HRD Focus panel with Myriad myChoiceCDx assay. *PATHOLOGICA* 114: 288-294, 2022

► **Produktinformation**

Bezeichnung	Status	Form	Menge	Bestell-Nr.
HRD Focus Panel Nachweis von Mutationen in BRCA1/BRCA2 und Ermittlung eines Genomic Scar Scores (GSS) an DNA aus FFPE-Tumorgewebe zur Bestimmung des HRD-Status	CE/IVD	Bulk	1 Kit (20 Tests)	ADX-HDNP03

Lesetipp: Selektion des richtigen Transkripts zur Variantenannotation bei Genanalysen



Morales J *et al.* A joint NCBI and EMBL-EBI transcript set for clinical genomics and research. *Nature* 604:310-315, 2022

Die exakte Annotation von genetischen Varianten stellt im klinischen Alltag eine immer größer werdende Herausforderung dar, auch im Hinblick auf die Verfügbarkeit immer umfangreicherer Gen-Panels in der Routine-Diagnostik. Eine häufig auftretende Frage ist dabei, welches Transkript für die Variantenannotation verwendet werden sollte. Eine Initiative von Ensembl/GENCODE und NCBI/RefSeq hat es sich mit dem MANE-Projekt (Matched Annotation from NCBI and EMBL-EBI) zur Aufgabe gemacht, einen Standard für die Variantenannotation im Hinblick auf die verwendeten Transkripte zu erarbeiten. Ziel bei dem Projekt MANE Select ist, für jedes menschliche protein-codierende Gen ein repräsentatives Transkript zu identifizieren. Um das MANE Select Transkript zu bestimmen, ermitteln Ensembl und NCBI unabhängig voneinander das biologisch relevanteste Transkript. Stimmen die Ergebnisse der beiden Organisationen überein, werden diese Transkripte in beiden Datenbanken mit MANE gekennzeichnet. In dem Datensatz MANE Plus Clinical werden zusätzliche Transkripte für Genloci ausgewählt, bei dem das MANE Select Transkript nicht ausreicht, um alle bekannten klinischen Varianten abzubilden. Morales J *et al.* beschreiben im Paper das MANE-Projekt und geben Beispiele für ausgewählte Transkripte.



IVDR Update

Als Hersteller und Vertreiber von In-vitro-Diagnostika legt unsere Unternehmensgruppe mit den Gesellschaften Zytomed Systems GmbH und ZytoVision GmbH großen Wert auf die termingerechte Umsetzung der Vorgaben durch die neue IVDR (Verordnung (EU) 2017/746 des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika).

Die ZytoVision GmbH wurde 2004 gegründet und nimmt als Hersteller von In-vitro-Diagnostikprodukten in Form von In-situ-Hybridisierungssonden für FISH und CISH sowie den VisionArray Chips für die Erregerdiagnostik eine führende Rolle auf dem Markt für klinische Pathologie ein. Bereits seit 2006 arbeitet die ZytoVision GmbH unter einem zertifizierten Qualitätsmanagement-System entsprechend den Normen ISO 9001:2015 und ISO 13485:2016. Im vergangenen Jahr konnte die ZytoVision GmbH mit der DEKRA als benannter Stelle einen Vertrag zur Konformitätsprüfung nach IVDR abschließen und hat im Frühjahr 2022 erfolgreich die Phase 1 und Phase 2 Audits bestanden. Die Konformitätserklärungen für Reagenzien der Risikoklasse A sowie die Registrierung als Hersteller in der EUDAMED-Datenbank (European Database on Medical Devices) fanden ebenso termingerecht

statt. Als dritter Baustein für die Zulassung von IVDR-konformen In-vitro-Diagnostika der Klasse C werden aktuell die technischen Dokumentationen durch die DEKRA geprüft. Wir informieren Sie, sobald unsere Produkte zur In-vitro-Diagnostik auch unter der neuen EU-Verordnung 2017/746 CE/IVD-konform sind.

Auch die Zytomed Systems GmbH, seit 2005 Hersteller und Vertreiber von CE/IVD-zertifizierten Antikörpern, Detektionssystemen und In-situ-Hybridisierungstests sowie mittlerweile von Hybridisierungschips, qPCR- und NGS-Diagnostiktests, setzt bei ihrem Qualitätsmanagement-System seit längerem die Normen ISO 9001:2015 und ISO 13485:2016 um. Pünktlich vor dem Fristende am 26.5.2022 wurde die Konformität der Reagenzien der Risikoklasse A zur IVDR erklärt. Die Zytomed Systems GmbH ist ebenfalls eingetragener Hersteller in der europäischen EUDAMED-Datenbank. Wie die ZytoVision GmbH hat die Zytomed Systems GmbH bei der DEKRA als benannter Stelle alle erforderlichen Unterlagen eingereicht, um den Prüfprozess zur Zertifizierung von In-vitro-Diagnostika der Klasse C zu beginnen. So zeitnah wie möglich, jedoch spätestens bis 26.5.2026, werden wir Ihnen somit unsere Klasse C Produkte in gewohnter Qualität CE/IVD-konform nach IVDR anbieten.



Phasen der IDVR Umsetzung für uns als Hersteller:

- ▶ Zertifizierung des Qualitätsmanagement-Systems nach ISO 9001:2015 und ISO 13485:2016
- ▶ Vertrag mit einer benannten Stelle (z. B. der DEKRA) für eine Prüfung gemäß IVDR-Verordnung (EU 2017/746)
- ▶ Phase 1 Audit durch die benannte Stelle: Prüfung der von der IVDR geforderten Prozesse (z. B. Post Market Surveillance)
- ▶ Phase 2 Audit durch die benannte Stelle: Prüfung der Umsetzung der in der IVDR geforderten Prozesse (z. B. Aufzeichnungen)
- ▶ Registrierung als Hersteller von In-vitro-Diagnostika in der Datenbank EUDAMED (European Database on Medical Devices)
- ▶ Konformitätserklärung der Klasse A Produkte nach IVDR (2017/746) durch den Hersteller
- ▶ Prüfung der technischen Dokumentationen zu Klasse C Produkten durch die benannte Stelle
- ▶ Nach Erhalt des IVDR-Zertifikats durch die benannte Stelle: Konformitätserklärung der Klasse C Produkte nach IVDR (2017/746) durch den Hersteller



© Martin Mende