

## Aktuelle Daten zur Leistungsbewertung des PraenaTest®

### PraenaTest® für Einlingsschwangerschaften

Die Aussagekraft des PraenaTest® wurde vor der Markteinführung im August 2012 im Rahmen von klinischen Studien, an denen LifeCodexx maßgeblich beteiligt war, validiert (Europäische Validierungsstudie, EVS 2012, Analyse von 468 Blutproben von Frauen mit Risikoschwangerschaft). Zusätzlich hat LifeCodexx eine Studie an 340 Proben von Frauen mit Risikoschwangerschaften durchgeführt (SCS 2013). Diese Ergebnisse sind in eine neue Leistungsbewertung des PraenaTest® eingeflossen; Sensitivität und Spezifität des PraenaTest® haben sich dadurch verbessert.

Die zusammenfassende Leistungsbewertung umfasst nun die Analyse von insgesamt 808 Blutproben mit 75 Trisomie-21-Fällen (EVS 41, SCS 34), 14 Trisomie-18-Fällen (EVS 8, SCS 6), und 8 Trisomie-13-Fällen (EVS 5, SCS 3). Es wurden 806 der 808 Blutproben korrekt klassifiziert (99,8%). Im Rahmen der EVS war ein Ergebnis falsch-negativ für Trisomie 21 und ein Ergebnis falsch-positiv für Trisomie 18 (mit auffälligem Karyotyp für Chromosom 10).

**Tabelle 1: PraenaTest® Sensitivität & Spezifität für die Detektion der fetalen Trisomie 21 bei Einlingsschwangerschaften.** Mosaik sowie strukturelle Aberrationen finden keine Berücksichtigung.

	EVS 2012	SCS 2013	Gesamt
Sensitivität (unteres einseitiges 95% KI)	97,6% (88,9%)	100% (91,6%)	<b>98,7%</b> <b>(93,8%)</b>
Spezifität (unteres einseitiges 95% KI)	100% (99,3%)	100% (99,0%)	<b>100%</b> <b>(99,6%)</b>

**Tabelle 2: Fallzahlen und Gesamtdetektionsraten der fetalen Trisomien 21, 18 und 13 innerhalb der Studienkollektive**

	EVS 2012	SCS 2013	Gesamt
N (gesamt)	466/468	340/340	806/808
Trisomie 13 (n)	5/5	3/3	8/8
Trisomie 18 (n)	8/8	6/6	14/14
Trisomie 21 (n)	40/41	34/34	74/75
<b>Gesamtdetektionsrate</b>	<b>98,1%</b>	<b>100%</b>	<b>99,0%</b>
<b>Falsch-Positiv-Rate</b>	<b>1/414</b> <b>0,2%</b>	<b>0/297</b> <b>0%</b>	<b>1/711</b> <b>0,1%</b>

### PraenaTest® zur Bestimmung der fetalen Trisomien 21, 18 und 13 bei Mehrlingsschwangerschaften

Im Rahmen der Leistungsbewertung des PraenaTest® für Mehrlingsschwangerschaften wurden insgesamt 60 Zwillingsschwangerschaften und zwei Drillingschwangerschaften untersucht. Davon wurden 16 Proben von unserem Kooperationspartner Sequenom verblindet zur Verfügung gestellt; 46 Proben sammelte LifeCodexx im Rahmen der

Validierungsstudie EVS und im Laufe der Laborroutine als Forschungs & Entwicklungsproben. Alle darin enthaltenen positiven Trisomie 21 Fälle wurden korrekt klassifiziert (1 x monochorial, konkordant; 5 x dichorial, diskordant). Die übrigen untersuchten Mehrlingsproben wiesen unauffällige PraenaTest®-Ergebnisse auf.

**Tabelle 3: Ergebnisse der Leistungsbewertung des PraenaTest® zur Bestimmung der fetalen Trisomien 21, 18 und 13 bei Mehrlingsschwangerschaften** (alle positiven und ein Teil der negativen Ergebnisse (SQNM Studie) wurde mittels Karyotypisierung überprüft)

	LC Studie	SQNM Studie	Gesamt
Probenzahl	46*	16	62*
Trisomie 21 (n)	2	4	6
Trisomie 13/18 (n)	0	0	0
<b>Detektionsrate</b>	<b>2/2</b>	<b>4/4</b>	<b>6/6</b>

\*inklusive 2 Drillingschwangerschaften

## PraenaTest® zur Bestimmung gonosomaler Aneuploidien bei Einlingsschwangerschaften

Der PraenaTest® zur Bestimmung gonosomaler Aneuploidien (Turner-, Triple-X-, Klinefelter- und XYY-Syndrom) wurde an insgesamt 434 Proben von Einlingsschwangerschaften untersucht. Dabei wurden 11 von 12 betroffene Proben korrekt bestimmt. Darüber hinaus wurden fünf diskordante,

„falsch-positive“ Ergebnisse erzielt. Aufgrund der geringen untersuchten Fallzahlen werden derzeit keine gesonderten Sensitivitäten und Spezifitäten für gonosomale Aneuploidien ausgewiesen.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Leistungsbewertung des PraenaTest® zur Bestimmung gonosomaler Aneuploidien bei Einlingsschwangerschaften**

	EVS 2012	SQNM Studie 2013	Gesamt
N (gesamt)	377/383*	51/51	428/434*
Turner-Syndrom	7/8	3/3	10/11
Triple-X-Syndrom**	0	0	0
Klinefelter-Syndrom**	0	0	0
XYY-Syndrom	1/1	0	1/1
<b>Gesamtdetektionsrate</b>	<b>98,4%</b>	<b>100%</b>	<b>98,6%</b>
<b>Falsch-Positiv-Rate</b>	<b>5/374 1,3%</b>	<b>0/48 0%</b>	<b>5/422 1,2%</b>

\*Drei Proben mit unauffälligem männlichen Karyotyp wurden als falsch-positiv für das Klinefelter-Syndrom klassifiziert. Bei zwei dieser Proben lag der cffDNA-Gehalt unter 5%. Die dritte Probe zeigte einen auffälligen Chromosom-X-Wert, so dass hier von einem maternalen Triple-X ausgegangen werden kann, welches mittels konventioneller Karyotypisierung im Rahmen der Studie nicht bestimmt wurde. Bei zwei weiteren falsch-positiv klassifizierten Proben für das Turner-Syndrom könnte die Ursache neben eines niedrigen cffDNA-Gehalts auch ein maternales Mosaik sein.

\*\* Das Triple-X- und das Klinefelter-Syndrom wurden unabhängig von dieser Leistungsbewertung im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht und erfolgreich bestimmt.

## Bestimmung des fetalen Geschlechts

Die Bestimmung des fetalen Geschlechts basiert auf dem proprietären qPCR-Assay QuantYfeX™ sowie dem *next generation sequencing*. Die Geschlechtsbestimmung durch beide Methoden wurde nicht im Rahmen einer klinischen Studie validiert; sie hat jedoch eine interne methodisch-technische Validierung erfolgreich durchlaufen, bei welcher 1353 Proben untersucht wurden.

Ein Ergebnis –männlich– wird berichtet, wenn mittels QuantYfeX™ ein Y-chromosomaler Marker bzw. mittels *next*

*generation sequencing* eine ausreichende Anzahl von Y-chromosomalen Sequenzen detektiert werden. Im Fall einer Mehrlingsschwangerschaft bedeutet das, dass mindestens einer der Feten männlich ist. Ein Ergebnis –weiblich– wird berichtet, wenn mittels QuantYfeX™ kein Y-chromosomaler Marker bzw. mittels *next generation sequencing* eine geringe Anzahl chromosomaler Sequenzen, die dem Y-Chromosom zugeordnet werden, detektiert werden.