

DIN CEN ISO/TS 5798

ICS 11.100.01

**In-vitro-Diagnostika-Systeme –
Anforderungen und Empfehlungen für Qualitätsverfahren für den
Nachweis des Coronavirus 2 des Schweren Akuten Respiratorischen
Syndroms (SARS-CoV-2) mittels Nukleinsäureamplifikation
(ISO/TS 5798:2022);
Deutsche Fassung CEN ISO/TS 5798:2022**

In vitro diagnostic test systems –
Requirements and recommendations for detection of severe acute respiratory syndrome
coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by nucleic acid amplification methods (ISO/TS 5798:2022);
German version CEN ISO/TS 5798:2022

Systèmes d'essai pour diagnostic in vitro –
Exigences et recommandations pour la détection du coronavirus 2 associé au syndrome
respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) par des méthodes d'amplification des acides
nucléiques (ISO/TS 5798:2022);
Version allemande CEN ISO/TS 5798:2022

Gesamtumfang 60 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO/TS 5798:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee ISO/TC 276 „Biotechnology“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als CEN ISO/TS 5798:2022 durch das Technische Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ übernommen, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-03-03 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED).

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Zur vorliegenden Technischen Spezifikation wurde kein Entwurf veröffentlicht.

Eine Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das wegen bestimmter Vorbehalte zum Inhalt oder wegen des gegenüber einer Norm abweichenden Aufstellungsverfahrens von DIN noch nicht als Norm herausgegeben wird.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E Mail an named@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 4307:2021	siehe	DIN EN ISO 4307:2022-02
ISO 9000:2015	siehe	DIN EN ISO 9000:2015-11
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 15189:2012	siehe	DIN EN ISO 15189:2014-11
ISO 15193:2009	siehe	DIN EN ISO 15193:2009-10
ISO 15194:2009	siehe	DIN EN ISO 15194:2009-10
ISO 17511:2020	siehe	DIN EN ISO 17511:2021-11
ISO 18113-1:2009	siehe	DIN EN ISO 18113-1:2010-05
ISO 20184 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 20184 (alle Teile)
ISO 20186 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 20186 (alle Teile)
ISO 20387	siehe	DIN EN ISO 20387
ISO 22174:2005	siehe	DIN EN ISO 22174:2005-05

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 4307:2022-02, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Speichel — Isolierte menschliche DNA (ISO 4307:2021); Deutsche Fassung EN ISO 4307:2021*

DIN EN ISO 9000:2015-11, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe (ISO 9000:2015); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 9000:2015*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 15189:2014-11, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15); Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012*

DIN EN ISO 15193:2009-10, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren (ISO 15193:2009); Deutsche Fassung EN ISO 15193:2009*

DIN EN ISO 15194:2009-10, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an zertifizierte Referenzmaterialien und an den Inhalt der Begleitdokumentation (ISO 15194:2009); Deutsche Fassung EN ISO 15194:2009*

DIN EN ISO 17511:2021-11, *In-vitro-Diagnostika — Anforderungen an die Ermittlung metrologischer Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben zugeordnet sind (ISO 17511:2020); Deutsche Fassung EN ISO 17511:2021*

DIN EN ISO 18113-1:2010-05, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 1: Begriffe und allgemeine Anforderungen (ISO 18113-1:2009); Deutsche Fassung EN ISO 18113-1:2009*

DIN EN ISO 20184 (alle Teile), *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für gefrorene Gewebeproben*

DIN EN ISO 20186 (alle Teile), *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für venöse Vollblutproben*

DIN EN ISO 20387, *Biotechnologie — Biobanking — Allgemeine Anforderungen an das Biobanking*

DIN EN ISO 22174:2005-05, *Mikrobiologie von Lebensmitteln und Futtermitteln — Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von pathogenen Mikroorganismen in Lebensmitteln — Allgemeine Anforderungen und Begriffe (ISO 22174:2005); Deutsche Fassung EN ISO 22174:2005*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**In-vitro-Diagnostika-Systeme —
Anforderungen und Empfehlungen für Qualitätsverfahren für
den Nachweis des Coronavirus 2 des Schweren Akuten
Respiratorischen Syndroms (SARS-CoV-2) mittels
Nukleinsäureamplifikation (ISO/TS 5798:2022)**

In vitro diagnostic test systems —
Requirements and recommendations for detection of
severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
(SARS-CoV-2) by nucleic acid amplification methods
(ISO/TS 5798:2022)

Systèmes d'essai pour diagnostic in vitro —
Exigences et recommandations pour la détection du
coronavirus 2 associé au syndrome respiratoire aigu
sévère (SARS-CoV-2) par des méthodes d'amplification
des acides nucléiques (ISO/TS 5798:2022)

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 21. November 2022 als eine künftige Norm zur vorläufigen Anwendung angenommen.

Die Gültigkeitsdauer dieser CEN/TS ist zunächst auf drei Jahre begrenzt. Nach zwei Jahren werden die Mitglieder des CEN gebeten, ihre Stellungnahmen abzugeben, insbesondere über die Frage, ob die CEN/TS in eine Europäische Norm umgewandelt werden kann.

Die CEN Mitglieder sind verpflichtet, das Vorhandensein dieser CEN/TS in der gleichen Weise wie bei einer EN anzukündigen und die CEN/TS verfügbar zu machen. Es ist zulässig, entgegenstehende nationale Normen bis zur Entscheidung über eine mögliche Umwandlung der CEN/TS in eine EN (parallel zur CEN/TS) beizubehalten.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Überblick	15
4.1 SARS-CoV-2	15
4.1.1 Allgemeines	15
4.1.2 Präanalytische Phase	17
4.1.3 Untersuchungsphase — Überblick	17
4.1.4 Postanalytische Phase	19
4.2 Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren	19
4.2.1 Reverse-Transkription-qPCR (RT-qPCR)	19
4.2.2 Digitale Reverse-Transkription-PCR (RT-dPCR)	20
4.2.3 Isotherme Amplifikationsverfahren	20
5 Anforderungen an das Laboratorium	21
5.1 Allgemeines	21
5.2 Anforderungen an die biologische Sicherheit	21
5.2.1 Laborbereich	21
5.2.2 Risikobeherrschung	21
5.2.3 Persönliche Schutzausrüstung (PSA)	22
5.3 Allgemeine Laboreinrichtung	22
5.4 Geräteausstattung	22
5.5 Laborpersonal	22
6 Design und Entwicklung	23
6.1 Bedürfnisse von Kunden, Patienten und interessierten Parteien	23
6.2 Vorgesehene Anwendung des analytischen Tests	23
6.3 Institutionelle Leitlinien-Strategie	23
6.3.1 Laborintern entwickelte Tests (LDT) vs. In-vitro-Diagnostika (IVD-Medizinprodukte)	23
6.3.2 Zulassung für den Notfalleinsatz	24
6.4 Klinische Strategie	24
6.5 Planung von Design und Entwicklung	25
6.5.1 Voruntersuchung von Atemwegs-Primärproben für SARS-CoV-2-Tests	25
6.5.2 Spezifikationen für die Testplanung (Spezifikationen für analytische Tests)	32
6.5.3 Umgang mit Designrisiken	38
6.6 Optimierung von Reagenzien und Methoden	39
6.6.1 Auswahl der SARS-CoV-2-Zielsequenzen	39
6.6.2 Mögliche Auswirkungen besorgniserregender Varianten (VOC, en: variant of concern) auf die Qualität der NAAT-Diagnoseverfahren zum Nachweis von SARS-CoV-2	39
6.6.3 Auswahl der Amplifikationsmethoden	40
6.6.4 Design und Auswahl von Primern	40
6.6.5 Optimierung des Reaktionssystems	40
6.6.6 Bestimmung der Ausschlussgrenzen	40

6.6.7	Verifizierung und Validierung des Testdesigns.....	41
7	Verifizierung für die Patientenversorgung.....	42
7.1	Allgemeines	42
7.2	Bestätigung der analytischen Leistungsmerkmale.....	43
7.2.1	Genauigkeit.....	43
7.2.2	Nachweisgrenze (LOD)	43
7.2.3	Inklusivität.....	44
7.2.4	Spezifität.....	44
7.2.5	Robustheit.....	44
7.3	Klinische Nachweise.....	45
8	Validierung für die Patientenversorgung	45
8.1	Allgemeine Überlegungen	45
8.2	Bestimmung der vorgesehenen Anwendung	45
8.3	Leistung bei klinischen Primärproben oder Proben	46
9	Übertragung des Designs in die Produktion	46
10	Implementierung und Anwendung im Laboratorium und Berichterstattung über die Ergebnisse	46
10.1	Umsetzung und Anwendung im Laboratorium	46
10.2	Berichterstattung und Interpretation der Ergebnisse	47
11	Qualitätssicherung.....	48
11.1	Leistungsüberwachung	48
11.2	Designänderung einschließlich Optimierung des analytischen Tests.....	49
11.3	Vergleichsprüfung zwischen Laboratorien.....	49
	Anhang A (informativ) Nukleinsäure-Amplifikationstechniken	50
	Literaturhinweise.....	52

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO/TS 5798:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als CEN ISO/TS 5798:2022 durch das Technische Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ übernommen, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Technische Spezifikation anzukündigen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/TS 5798:2022 wurde von CEN als CEN ISO/TS 5798:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*, in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee ISO/TC 276, *Biotechnology*, erarbeitet.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Coronaviren sind behüllte RNA-Viren, die im Tierreich weit verbreitet sind. Sie sind u. a. beim Menschen, anderen Säugetieren und Vögeln gefunden worden. Coronaviren sind nach den Spike-Proteinen an ihrer Oberfläche benannt, die die Anheftung des Virus an die Zelle und sein Eindringen ins Zellinnere ermöglichen und bei der Betrachtung unter dem Elektronenmikroskop wie eine Krone erscheinen. Coronaviren sind annähernd kugelförmig und haben einen Durchmesser von 118 nm bis 136 nm. Das Genom von Coronaviren ist mit einer Länge von 26 kb bis 32 kb das längste aller RNA-Viren, RNA-Viren mit segmentiertem Genom eingeschlossen. Bis 2019 wurden sechs Coronaviren mit menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht:

- das Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus (de: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus (SARS-CoV),
- das Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV),
- das humane Coronavirus 229E (HCoV-229E),
- das humane Coronavirus OC43 (HCoV-OC43),
- das humane Coronavirus NL63 (HCoV-NL63) und
- das humane Coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1) [1].

Im Jahr 2019 wurde durch Sequenzierung gezeigt, dass ein Cluster von Patienten mit einer Atemwegserkrankung von einem neuartigen Coronavirus infiziert war [2]. Das mit diesem Cluster assoziierte Coronavirus erhielt in der Folge vom Internationalen Komitee für die Taxonomie von Viren die Bezeichnung Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (de: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2) (SARS-CoV-2) [3]. SARS-CoV-2 ist das siebte Coronavirus, von dem bekannt ist, dass es Menschen infiziert. Die von SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung erhielt von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Bezeichnung Coronavirus Infectious Disease 2019 (de: Coronavirus-Infektionskrankheit 2019) (COVID-19) [4].

Das Wirtsspektrum von SARS-CoV-2 ist noch nicht vollständig definiert. SARS-CoV-2 ist ein Beta-Coronavirus. Der Rezeptor für SARS-CoV-2 ist das Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2; de: Angiotensin-Konversionsenzym 2). ACE2 ist eine an der Zelloberfläche lokalisierte, Zink-bindende Carboxypeptidase, die an der Regulation der Herzfunktion und des Blutdrucks beteiligt ist. Es wird in Epithelzellen der Lunge und des Dünndarms, den wichtigsten Zielorganen von SARS-CoV-2, sowie im Herzen, der Niere und weiteren Geweben exprimiert.

SARS-CoV-2 repliziert in den oberen und unteren Atemwegen und wird durch Tröpfchen und Aerosole sowie höchstwahrscheinlich auch andere Kontakte mit asymptomatischen und symptomatischen infizierten Personen übertragen. Die Basis-Reproduktionszahl (R_0) der ursprünglichen Variante liegt zwischen 2 und 3, jedoch haben sich wesentlich ansteckendere Varianten entwickelt. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 5,7 (Bereich 2 bis 14 Tage) [5]. Ähnlich wie bei SARS und MERS wurde über Superverbreitungsereignisse berichtet, wobei der geschätzte Streuungsparameter (Kappa) bei 0,1 liegt. Die meisten Infektionen verlaufen unkompliziert und 5 % bis 10 % der Patienten werden vor allem wegen einer Pneumonie mit schwerer Entzündung ins Krankenhaus eingewiesen. Zu den Komplikationen gehören jedoch Atemwegs- und Multiorganversagen. Die Risikofaktoren für komplizierte Verläufe nehmen mit dem Alter zu und schließen Bluthochdruck, Diabetes, chronische Herzkreislauf- und Lungenerkrankungen sowie Immundefizienz ein.

Die klinische Versorgung bei COVID-19 und die Kontrolle von Infektionen mit SARS-CoV-2 und seiner Ausbreitung erfordern eine wirksame und effiziente In-vitro-Diagnostik. Für den Nachweis von SARS-CoV-2 ist eine Vielzahl von Tests und Kits in Gebrauch, und die Anzahl der Verfahren wird weiter zunehmen. Zur Sicherstellung der COVID-19-Infektionskontrolle ist die sinnvolle Konzeption, Entwicklung und Einführung hochwertiger SARS-CoV-2-Diagnostik auf der Basis von Nukleinsäure-Nachweisverfahren von entscheidender Bedeutung. Die Festlegung von Kenngrößen für die Durchführung einer umfassenden Qualitätsbewertung dieser Verfahren und Kits sowohl während der Entwicklung als auch bei der Routineanwendung gewährleistet die Genauigkeit der Testergebnisse und unterstützt die Epidemieprävention und -bekämpfung. Dieses Dokument enthält Anforderungen und Empfehlungen, die bei der Qualitätspraxis im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden zu berücksichtigen sind.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument enthält Anforderungen und Empfehlungen für Design, Entwicklung, Verifizierung, Validierung und Umsetzung von analytischen Tests zum Nachweis des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) unter Anwendung der Nukleinsäure-Amplifikation. Es befasst sich mit den präanalytischen, analytischen und postanalytischen Verfahrensschritten zur Untersuchung menschlicher Primärproben.

Dieses Dokument ist für die Anwendung in medizinischen Laboratorien vorgesehen. Es ist darüber hinaus für die Anwendung durch Entwickler und Hersteller von In-vitro-Diagnostika sowie durch Einrichtungen und Organisationen bestimmt, die die SARS-CoV-2-Forschung und -Diagnostik unterstützen.

Dieses Dokument ist nicht anwendbar auf Umweltproben.

2 Normative Verweisungen

Es gibt keine normativen Verweisungen in diesem Dokument.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (de: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus 2) SARS-CoV-2

Virus, das die Coronavirus-Infektionskrankheit 2019 (COVID-19) verursacht

3.2 Untersuchungsmaterial

Primärprobe

getrennter Teil einer Körperflüssigkeit, Atemluft, Haar oder eines Gewebes, entnommen zur Untersuchung, Erforschung oder Analyse von einer oder mehrerer Größen oder Eigenschaften, als Annahme für die Beschaffenheit des Ganzen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Global Harmonization Task Force (GHTF) verwendet die Benennung Untersuchungsmaterial in den harmonisierten Anleitungsdokumenten in der Bedeutung einer Probe biologischen Ursprungs, die zur Untersuchung durch ein medizinisches Laboratorium vorgesehen ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: In einigen Ländern wird die Benennung „Spezimen“ (en.: „specimen“) anstelle der Primärprobe (oder einer aus ihr stammenden Teilprobe) verwendet, wobei es sich um die zur Versendung an das Laboratorium vorbereitete Probe oder die im Laboratorium eintreffende Probe handelt, die zur Untersuchung vorgesehen ist.

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.16 [6], modifiziert — Anmerkung 2 zum Begriff wurde gestrichen und Anmerkung 3 zum Begriff wurde in Anmerkung 2 zum Begriff unnummeriert.]

3.3

Probe

ein Teil oder mehrere Teile, das (die) einer *Primärprobe* (3.2) entnommen wird (werden)

BEISPIEL Ein Serumvolumen, das aus einem größeren Volumen des Serums entnommen wird.

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.24 [6]]

3.4

reverse Transkription

RT

Verfahren der Synthese von komplementärer DNA [*cDNA* (3.6)] anhand einer *RNA* (3.20)-*Vorlage* (3.22) mithilfe der enzymatischen Aktivität einer reversen Transkriptase und eines oder mehrerer Oligonukleotid-Primer unter geeigneten Bedingungen

[QUELLE: ISO 16577:2016, 3.180 [7], modifiziert — „DNA“ wurde durch „komplementäre DNA (cDNA)“ ersetzt.]

3.5

Desoxyribonukleinsäure

DNA

Polymer von Desoxyribonukleotiden, das in Doppelstrangform (dsDNA) oder in Einzelstrangform (ssDNA) vorkommt

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.2 [8]]

3.6

komplementäre DNA

cDNA

DNA (3.5) in Einzelstrangform, die komplementär zu einer gegebenen *RNA* (3.20) ist, die im Vorhandensein reverser Transkriptase synthetisiert wird, um als *Muster* (3.22) für die *DNA*-Amplifikation zu dienen

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.5 [9]]

3.7

analytische Spezifität

Selektivität eines Messverfahrens

Fähigkeit eines Messsystems, mithilfe eines festgelegten Messverfahrens Messergebnisse für eine oder mehrere Messgröße(n) zu liefern, die weder voneinander noch von einer anderen Größe in dem zu messenden System abhängen

Anmerkung 1 zum Begriff: Mangel an analytischer Spezifität wird als analytische Interferenz (siehe ISO 18113-1:2009, A.3.2) bezeichnet.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, A.3.4 [10]]

3.8

Nachweisgrenze

Grenze der Nachweisbarkeit

LOD, en: limit of detection

gemessener Größenwert, der mithilfe eines gegebenen Messverfahrens erhalten wird, für den die Wahrscheinlichkeit eines ermittelten falschen Negativwertes 0,05 beträgt, unter Voraussetzung einer Wahrscheinlichkeit von 0,05 für einen falschen Positivwert

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 4.18 [11], modifiziert — „ β beträgt, unter Voraussetzung einer Wahrscheinlichkeit von α “ wurde durch „0,05 beträgt, unter Voraussetzung einer Wahrscheinlichkeit von 0,05“ ersetzt und Anmerkung 1 bis Anmerkung 3 zum Begriff wurden gestrichen.]

3.9
Verifizierung
Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass ein vorgegebenes Element die festgelegten Anforderungen erfüllt

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.44 [11], modifiziert — BEISPIEL 1 bis BEISPIEL 3 und Anmerkung 1 bis Anmerkung 6 zum Begriff wurden gestrichen.]

3.10
Validierung
Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Benennung „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.8.13 [12], modifiziert — Anmerkung 1 und Anmerkung 3 zum Begriff wurden gestrichen und Anmerkung 2 zum Begriff wurde in Anmerkung 1 zum Begriff umbenannt.]

3.11
Amplikon
spezifisches *DNA* (3.5)-Fragment, hergestellt mithilfe eines *DNA*-Amplifikationsverfahrens wie der *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)* (3.12)

[QUELLE: ISO 13495:2013, 3.3.1 [13]]

3.12
Polymerase-Kettenreaktion
PCR, en: polymerase chain reaction
enzymatische Reaktion, mit der eine In-vitro-Vervielfältigung (Amplifikation) von *DNA* (3.5) oder *RNA* (3.20) durchgeführt werden kann

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.4.1 [8], modifiziert — „oder *RNA*“ hinzugefügt und „in vitro“ in Übereinstimmung mit dem ISO House Style nicht mehr kursiv gesetzt.]

3.13
Referenzmaterial
Material, das im Hinblick auf festgelegte Eigenschaften ausreichend homogen und stabil ist und dessen Eignung für seine vorgesehene Anwendung bei einer Messung oder Untersuchung von Nominaleigenschaften festgestellt wurde

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 5.13 [11], modifiziert — Anmerkung 1 bis Anmerkung 8 zum Begriff und BEISPIEL 1 bis BEISPIEL 5 wurden gestrichen.]

3.14
Pseudovirus
Virus oder virusähnliches Partikel, welches das Hüllglykoprotein eines anderen Virus integrieren kann und ein Virus mit einer exogenen Virushülle bildet, dessen Genom jedoch die Merkmale des Retrovirus selbst beibehält

3.15

digitale PCR dPCR

Verfahren, bei dem Nukleinsäure-*Vorlagen* (3.22) über mehrere Partitionen mit nominal gleichem Volumen verteilt werden, sodass einige Partitionen *Vorlagen* enthalten und andere nicht, und im Anschluss durch Amplifikation von Zielsequenzen mittels *PCR* (3.12) und den Nachweis spezieller *PCR*-Produkte eine Zählung der Anzahl von Partitionen mit einem positiven und negativen Signal für die Zielvorlage erhalten wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Es wird davon ausgegangen, dass Nukleinsäure-Zielsequenzen während des Partitionierungsschrittes zufällig und unabhängig voneinander über die Partitionen verteilt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Zählung der positiven und negativen Partitionen stützt sich in der Regel auf einen Endpunktnachweis von *PCR*-Produkten nach dem Thermocycling, jedoch ist bei einigen *dPCR*-Plattformen zusätzlich die Überwachung der Akkumulation von *PCR*-Produkten durch Echtzeit-*qPCR* (3.16) möglich.

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.10 [9]]

3.16

quantitative Echtzeit-PCR qPCR

enzymatisches Verfahren, bei dem die In-vitro-Amplifikation spezifischer *DNA* (3.5)- oder *RNA* (3.20)-Segmente mit dem Nachweis der spezifischen *PCR* (3.12)-Produkte während des Amplifikationsprozesses kombiniert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Während im Verlauf der *PCR* Kopien der relevanten *DNA*-Sequenz gebildet werden, fluoresziert der Fluoreszenzmarker in einem Ausmaß, das direkt proportional zur Menge der vorliegenden *DNA* ist, aus der wiederum durch eine theoretische Rückrechnung die ursprüngliche Menge dieser bestimmten *DNA* in einer Probe (3.3) vor Beginn der *PCR* bestimmt werden kann.

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.25 [9], modifiziert — „RNA“ wurde hinzugefügt.]

3.17

Quantifizierungszyklus

C_q

Zyklus der *quantitativen Echtzeit-PCR (qPCR)* (3.16), bei dem die durch die Reaktion emittierte Fluoreszenz einen festgelegten Schwellenwert überschreitet, sodass das Signal vom Hintergrund unterschieden werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Quantifizierungszyklus ist ein allgemeiner Begriff, der die Begriffe Zyklusschwellenwert (C_t , en: cycle threshold), Kreuzungspunkt (C_p , en: crossing point), Übergangspunkt und alle anderen gerätespezifischen Begriffe einschließt, die sich auf den Anteil der Zyklen bei einem *qPCR*-Assay beziehen, bei denen Proportionalität zur Zielkonzentration besteht.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Quantifizierungszyklus basiert entweder auf einem Schwellenwert, der auf alle *Proben* (3.3) angewendet wird, oder auf einer Regressionsanalyse des Signals für jede einzelne Probe.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Quantifizierungszyklus ist ein Maß mit geringer Vergleichpräzision und kann zum Vergleich der Kit-Leistung nicht eingesetzt werden.

Anmerkung 4 zum Begriff: Aufgrund laborinterner Überlegungen wird in manchen Fällen eine Ausschlussgrenze für die Zyklenzahl festgelegt. Die Ausschlussgrenze kann nicht so gewählt werden, dass sie keinen ungünstigen Einfluss auf eine bekannte *Nachweisgrenze* (3.8) hat.

Anmerkung 5 zum Begriff: Der C_q ist auf die *digitale PCR* (3.15) und isotherme Amplifikationsverfahren nicht anwendbar.

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.8 [9], modifiziert — Anmerkung 3 bis Anmerkung 5 zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.18

klinische Spezifität

diagnostische Spezifität

Fähigkeit eines in-vitro-diagnostischen Untersuchungsverfahrens, das Nichtvorhandensein eines mit einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands zusammenhängenden Zielmarkers zu erkennen

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentuale Negativität in *Proben* (3.3), wenn das Nichtvorhandensein des Zielmarkers bekannt ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diagnostische Spezifität wird als ein prozentuales Verhältnis (Bruchzahl mit 100 multipliziert) angegeben, berechnet als das 100-Fache der Zahl richtig negativer Werte (TN, en: true negative), dividiert durch die Summe der Zahl richtig negativer (TN) und der Zahl falsch positiver Werte (FP, en: false positive) oder $100 \times TN / (TN + FP)$. Diese Berechnung basiert auf einem Studiendesign, bei dem nur eine *Probe* von jedem Probanden entnommen wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Zielzustand wird durch Kriterien definiert, die unabhängig von dem betrachteten Untersuchungsverfahren sind.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, A.3.16 [10]]

3.19

klinische Sensitivität

diagnostische Sensitivität

Fähigkeit eines in-vitro-diagnostischen Untersuchungsverfahrens, das Vorhandensein eines mit einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands zusammenhängenden Zielmarkers zu erkennen

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentuale Positivität in *Proben* (3.3), wenn das Vorhandensein des Zielmarkers bekannt ist.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diagnostische Sensitivität wird als ein prozentuales Verhältnis (Bruchzahl mit 100 multipliziert) angegeben, berechnet als das 100-Fache der Zahl richtig positiver Werte (TP, en: true positive) dividiert durch die Summe der Zahl richtig positiver Werte (TP) und der Zahl falsch negativer Werte (FN, en: false negative) oder $100 \times TP / (TP + FN)$. Diese Berechnung basiert auf einem Studiendesign, bei dem nur eine *Probe* von jedem Probanden entnommen wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Zielzustand wird durch Kriterien definiert, die unabhängig von dem betrachteten Untersuchungsverfahren sind.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, A.3.15 [10]]

3.20

Ribonukleinsäure

RNA

Polymer von Ribonukleotiden, das in Doppelstrangform oder in Einzelstrangform vorkommt

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.3 [8]]

3.21

Kalibrator

bei der Kalibrierung verwendeter Standard

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.4 [9], modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff und das Beispiel wurden gestrichen.]

3.22

Vorlage

Strang von *DNA* (3.5) oder *RNA* (3.21), der die Basensequenz eines neu zu synthetisierenden *DNA*- oder *RNA*-Strangs vorgibt, wobei die beiden Stränge komplementär sind

[QUELLE: ISO 16577:2016, 3.206 [7]]

3.23

Speichel

Vollspeichel

Körperflüssigkeit im Mund, die hauptsächlich aus Sekreten der drei großen Speicheldrüsen (Ohrspeicheldrüse, Unterkieferspeicheldrüse und Unterzungspeicheldrüse) und verschiedener kleiner Speicheldrüsen in der Mundhöhle besteht

[QUELLE: ISO 4307:2021, 3.15 [14]]

3.24

Reverse-Transkription-Polymerase-Kettenreaktion

RT-PCR

Verfahren, bei dem *RT* (3.4) und *PCR* (3.12) kombiniert werden, um über die Amplifikation von *cDNA* (3.6)-Zielsequenzen *RNA* (3.20)-*Vorlagen* (3.22) nachweisen zu können

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Verfahren kann mittels verschiedener Formate umgesetzt werden. Ein häufiger Ansatz besteht in der Verwendung von *PCR*-Geräten, bei denen die *PCR* und die Analyse gleichzeitig erfolgen; dieses Vorgehen wird als quantitative Reverse-Transkription-PCR [*RT-qPCR* (3.16)] bezeichnet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf ISO 20395:2019, 3.31 [9].

3.25

In-vitro-Diagnostikum

IVD-Medizinprodukt

IVD

Medizinprodukt, das – allein oder als Kombination mit anderen Medizinprodukten verwendet – vom Hersteller ausschließlich oder hauptsächlich für die In-vitro-Untersuchung von *Untersuchungsmaterial* (3.2) aus dem menschlichen Körper vorgesehen ist, um Informationen für Zwecke der Diagnose, Überwachung oder Verträglichkeit zu liefern, und das Reagenzien, *Kalibratoren* (3.21), Kontrollmaterialien, Probenentnahmeflässe, Software sowie zugehörige Instrumente oder Apparate oder sonstige Artikel mit einschließt

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.21 [15]]

3.26

präanalytische Verfahren

präanalytische Phase

Verfahrensschritte, die die Vorbereitung und Identifizierung des Patienten, die Entnahme der *Primärprobe(n)* (3.2), den Transport zum und im Laboratorium sowie die Isolierung von *RNA* (3.20) einschließen

Anmerkung 1 zum Begriff: Präanalyse und Präanalytik sind synonym mit präanalytische Verfahren.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf ISO 15189:2012, 3.15 [6].

3.27

Bestimmungsgrenze

LOQ, en: limit of quantification

niedrigste Konzentration oder niedrigster Gehalt des Analyten je definierter Menge an *Matrix* (3.31), die/der unter den im Verfahren festgelegten Untersuchungsbedingungen mit einer annehmbaren statistischen Sicherheit gleichbleibend gemessen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Allgemeinen ausgedrückt als Signal- oder (wahrer) Messwert, der Schätzungen mit einer festgelegten Standardabweichung (RSD, en: relative standard deviation) ergibt.

[QUELLE: ISO 16577:2016, 3.91 [7]]

3.28

positive PCR-Kontrolle

gut charakterisiertes positives *Proben* (3.3)-Material, das intakte Zielnukleinsäure-Sequenzen für die PCR (3.12) enthält

[QUELLE: ISO 16577:2016, 3.150 [7], modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen.]

3.29

interne Inhibitionskontrolle

Material, das als interne Kontrolle fungiert und während der Amplifikationsreaktion des Zielfragments erhalten wird, indem *DNA* (3.5) oder Primer hinzugefügt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Material ist deutlich verschieden vom Zielfragment.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf ISO 16577:2016, 3.82 [7].

3.30

laborintern entwickelter Test

LDT, en: laboratory developed test

in einem einzelnen Laboratorium entwickelter (oder modifizierter) und angewendeter Test zur Untersuchung von *Proben* (3.3), dessen Ergebnisse zur Unterstützung der klinischen Diagnostik oder klinischer Behandlungsentscheidungen vorgesehen sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem laborintern entwickelten Test ist eine Validierung seiner vorgesehenen Anwendung erforderlich, bevor er zum Einsatz kommt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf ISO 17822:2020, 3.23 [16].

3.31

Matrix

Bestandteile eines Materialsystems mit Ausnahme des Analyten

[QUELLE: ISO 15193:2009, 3.6 [17]]

3.32

Matrizeffekt

Einfluss einer Eigenschaft der *Probe* (3.3), unabhängig von der Anwesenheit des Analyten, auf die Messung und dadurch auf den gemessenen Größenwert

[QUELLE: ISO 15194:2009, 3.7 [18], modifiziert — Anmerkung 1 und Anmerkung 2 zum Begriff und das BEISPIEL wurden gestrichen.]