

DIN CEN/TS 17811

ICS 11.100.10

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Urin und andere
Körperflüssigkeiten –
Isolierte zellfreie DNA;
Deutsche Fassung CEN/TS 17811:2022**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for pre-examination processes for urine and other body fluids –
Isolated cell free DNA;
German version CEN/TS 17811:2022

Gesamtumfang 28 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17811:2022) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale 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 6717	siehe	DIN EN ISO 6717
ISO 22367	siehe	DIN EN ISO 22367

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 6717, *In-vitro-Diagnostika — Einmalgefäße für Untersuchungsgut vom Menschen mit Ausnahme von Blutproben*

DIN EN ISO 22367, *Medizinische Laboratorien — Anwendung des Risikomanagements auf medizinische Laboratorien*

Deutsche Fassung

Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren —
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Urin und
andere Körperflüssigkeiten —
Isolierte zellfreie DNA

Molecular in vitro diagnostic examinations —
Specifications for pre-examination processes for urine
and other body fluids —
Isolated cell free DNA

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 17. Mai 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	3
Einleitung	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	5
4 Allgemeine Anforderungen	10
5 Außerhalb des Labors	12
5.1 Entnahme der Primärprobe	12
5.1.1 Angaben zum Patienten oder Primärprobenspende	12
5.1.2 Wahl des Sammelbehälters für Körperflüssigkeiten durch das Laboratorium	12
5.1.3 Entnahme von Primärproben von Körperflüssigkeiten bei Patienten/Spendern und Stabilisierungsverfahren	13
5.1.4 Informationen zu den Anforderungen an die Lagerung der Primärproben in der Einrichtung/am Ort der Entnahme von Körperflüssigkeiten	15
5.2 Anforderungen an den Transport	16
5.2.1 Allgemeines	16
5.2.2 Transport bei Verwendung von Sammelbehältern für Körperflüssigkeiten mit cfDNA-Stabilisatoren	16
5.2.3 Transport bei Verwendung von Sammelbehältern für Körperflüssigkeiten ohne cfDNA-Stabilisatoren	17
6 Im Labor	17
6.1 Allgemeines	17
6.2 Eingang der Primärprobe	17
6.3 Lagerung der Primärproben nach Transport und Eingang	18
6.4 Verarbeitung der Primärprobe/Probe von Körperflüssigkeiten vor der cfDNA-Isolierung	18
6.5 Anforderungen an die Lagerung von Körperflüssigkeitenproben nach der Verarbeitung	19
6.6 Isolierung von cfDNA aus Körperflüssigkeiten	19
6.6.1 Allgemeines	19
6.6.2 Verwendung eines handelsüblichen Kits	20
6.6.3 Verwendung eines laboreigenen Isolierungsverfahrens	20
6.7 Quantitäts- und Qualitätsbewertung isolierter cfDNA	21
6.7.1 Allgemeines	21
6.7.2 Quantitätsbewertung der cfDNA	21
6.7.3 Qualitätsbewertung der cfDNA	21
6.8 Lagerung isolierter cfDNA aus Körperflüssigkeiten	22
6.8.1 Allgemeines	22
6.8.2 Lagerung von mit handelsüblichen Kits isolierter cfDNA aus Körperflüssigkeiten	23
6.8.3 Lagerung von nach laboreigenen Verfahren isolierter cfDNA aus Körperflüssigkeiten	23
Literaturhinweise	24

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17811:2022) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, 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 Europäische Norm zu übernehmen: 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.

Einleitung

Die molekulare *In-vitro*-Diagnostik hat bedeutende Fortschritte in der Medizin ermöglicht. Weitere Fortschritte werden von neuen Technologien erwartet, mit denen Profile von Nukleinsäuren, Proteinen und Metaboliten in menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten analysiert werden. Die Profile dieser Moleküle können sich jedoch im Verlauf von Primärprobenentnahme, -transport, -lagerung und -verarbeitung drastisch verändern und dadurch die Diagnostik bzw. Forschungsarbeiten unzuverlässig oder sogar unmöglich machen, da in der anschließenden Untersuchung nicht die Situation im Patienten, sondern ein künstliches Profil bestimmt wird, das während der präanalytischen Phase geschaffen wurde.

Der Großteil der im Körper vorhandenen DNA befindet sich im Inneren von Zellen, aber eine kleine Menge Nukleinsäuren kann auch außerhalb von Zellen vorliegen. Diese werden als zellfreie DNA (cfDNA, en: cell free DNA) bezeichnet. Bei Vorliegen in zirkulierenden Körperflüssigkeiten wie etwa Blut wird diese DNA als zirkulierende zellfreie DNA (ccfDNA, en: circulating cell free DNA) bezeichnet, und bei Vorliegen in nicht zirkulierenden Körperflüssigkeiten wie Urin, Speichel, Zerebrospinal-, Pleuraerguss-, Aszites- und Synovialflüssigkeit wird die DNA als zellfreie DNA (cfDNA) bezeichnet. cfDNA ist von besonderem Interesse, da beispielsweise cfDNA im Urin entweder aus Zellen aus dem Urogenitaltrakt oder aus zirkulierender ccfDNA, die die Blut-Harn-Schranke passiert hat, stammt [1]. cfDNA aus Krebszellen oder malignen Zellen im Urin ist mit krebspezifischen Sequenzen, epigenetischen und strukturellen Veränderungen in Verbindung gebracht worden [2], [3].

Eine Normung des gesamten Arbeitsablaufs von der Primärprobenentnahme bis zur Untersuchung der cfDNA ist notwendig, um die Freisetzung von DNA aus den Zellen in die Flüssigkeit und den Abbau der cfDNA in der Primärprobe auf ein Mindestmaß zu reduzieren, da dies das ursprüngliche native cfDNA-Profil in der Körperflüssigkeit nach der Primärprobenentnahme verändern kann. Mikrobielles Wachstum in den Primärproben nach der Entnahme kann den Abbau der cfDNA, z. B. in Urin und Speichel, weiter verstärken. Es wurden Studien zur Bestimmung der wichtigen Einflussfaktoren durchgeführt, da diese Faktoren die Sensitivität und Zuverlässigkeit einer Untersuchung von cfDNA aus Urin und anderen Körperflüssigkeiten beeinträchtigen können.

Bei der Festlegung und Normung der Schritte, die während der sogenannten präanalytischen Phase der Untersuchung von cfDNA aus Körperflüssigkeiten einzuhalten sind, stützt sich dieses Dokument auf diese Arbeiten.

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss/müssen“ zeigt eine Anforderung an;
- „sollte/sollten“ zeigt eine Empfehlung an;
- „darf/dürfen“ zeigt eine Zulässigkeit an;
- „kann/können“ zeigt eine Möglichkeit oder ein Vermögen an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen fest an und gibt Empfehlungen für die Handhabung, Lagerung, Verarbeitung und Dokumentation von für die Untersuchung von humaner cfDNA vorgesehenen Körperflüssigkeitenproben während der präanalytischen Phase vor der Durchführung einer molekularen Analyse.

Dieses Dokument ist anwendbar auf molekulare in-vitro-diagnostische Untersuchungen, die in medizinischen Laboratorien durchgeführt werden. Es ist darüber hinaus für die Verwendung durch Gesundheitseinrichtungen, einschließlich Einrichtungen, die Primärproben entnehmen und handhaben, Laborkunden, Entwickler und Hersteller von In-vitro-Diagnostika, Biobanken, in der biomedizinischen Forschung tätige Einrichtungen und kommerzielle Organisationen sowie Aufsichtsbehörden, vorgesehen.

Spezielle Maßnahmen, die bei der zytologischen Analyse von aus Körperflüssigkeiten entnommenen kernhaltigen Zellen erforderlich sind, werden in dieser Technischen Spezifikation nicht beschrieben. Des Weiteren werden auch keine Maßnahmen zur Konservierung und Handhabung von Pathogen- und sonstiger bakterieller oder Mikrobiom-DNA in Körperflüssigkeiten beschrieben.

Für die Konservierung von ccfDNA aus anderen Körperflüssigkeiten wie Blut, Lymphe u. a. müssen abweichende spezielle Maßnahmen getroffen werden. Diese werden nicht in diesem Dokument beschrieben. ccfDNA aus Blut ist Gegenstand von EN ISO 20186-3.

ANMERKUNG Für bestimmte Aspekte, die in diesem Dokument behandelt werden, können auch internationale, nationale oder regionale Bestimmungen oder Anforderungen gelten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

EN ISO 15189, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach EN ISO 15189 und 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

Aliquot

Anteil einer größeren Menge eines homogenen Materials, die unter Annahme eines vernachlässigbaren Probenahmefehlers entnommen wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff wird üblicherweise für Flüssigkeiten verwendet. Gewebe sind heterogen und können daher nicht aliquotiert werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Definition beruht auf [4], [5] und [6].

3.2

Umgebungstemperatur

ungeregelte Temperatur der Umgebungsluft

3.3

Analyt

Komponente, die im Namen einer messbaren Größe dargestellt wird

[QUELLE: EN ISO 17511:2021, 3.1 — Beispiel wurde entfernt.]

3.4

Leistung einer analytischen Prüfung

analytische Leistung

Leistungsfähigkeit einer Untersuchung

Genauigkeit, Präzision und Sensibilität einer Prüfung zum Messen des im Interesse stehenden Analyten

Anmerkung 1 zum Begriff: Andere Prüfleistungsmerkmale wie Robustheit oder Wiederholpräzision können auch angewendet werden.

[QUELLE: EN ISO 20184-1:2018, 3.4]

3.5

Aszites

anomale Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum, die Schwellungen verursachen kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Krebspatienten im Endstadium können sich Tumorzellen in der Flüssigkeit im Bauchraum befinden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Aszites tritt auch bei Patienten mit Lebererkrankungen auf.

Anmerkung 3 zum Begriff: Diese Definition beruht auf [7].

3.6

Sammelbehälter für Körperflüssigkeiten

Röhrchen oder anderer Behälter zur Aufnahme der entnommenen Primärprobe einer Körperflüssigkeit (z. B. Urin)

3.7

ccfDNA, en: circulating cell free DNA

zirkulierende zellfreie DNA

in Blut und Plasma vorliegende extrazelluläre humane DNA

Anmerkung 1 zum Begriff: ccfDNA kann in Vesikeln, zum Beispiel in Exosomen, vorliegende DNA enthalten.

[QUELLE: EN ISO 20186-3:2019, 3.5]

3.8

cfDNA, en: cell free DNA

zellfreie DNA

in Körperflüssigkeiten wie Urin vorliegende extrazelluläre humane DNA

Anmerkung 1 zum Begriff: cfDNA kann in Vesikeln, zum Beispiel in Exosomen, vorliegende DNA enthalten [8].

3.9

cfDNA-Profil

Profil der zellfreien DNA

Menge unterschiedlicher cfDNA-Moleküle, die in einer Körperflüssigkeit vorliegen und die gemessen werden können, wenn keine Verluste, Hemmungen und Störungen auftreten

3.10

geschlossenes System

vom Anbieter bereitgestelltes nicht veränderbares System einschließlich aller für die Analyse erforderlichen Komponenten (d. h. Hardware, Software, Verfahren und Reagenzien)

3.11

CSF, en: cerebrospinal fluid

Zerebrospinalflüssigkeit

Flüssigkeit, die in den Hohlräumen von Gehirn und Rückenmark und zwischen zwei der Hirnhäute (die dünnen Gewebeschichten, die Gehirn und Rückenmark bedecken und schützen) zirkuliert

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Zerebrospinalflüssigkeit wird in einem als Plexus choroideus bezeichneten Gefäßgeflecht in den Ventrikeln (Hohlräumen) des Gehirns gebildet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition beruht auf [7].

3.12

DNA, en: deoxyribonucleic acid

Desoxyribonukleinsäure

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

[QUELLE: EN ISO 22174:2005, 3.1.2]

3.13

DNA-Stabilisatoren

Verbindungen, Lösungen oder Gemische, die dazu bestimmt sind, Abbau und Fragmentation von cfDNA sowie die Freisetzung genomischer DNA aus kernhaltigen Zellen zu minimieren

3.14

Untersuchung

analytische Prüfung

Folge von Handlungen, deren Ziel die Bestimmung des numerischen Wertes oder der Merkmale einer Eigenschaft ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Prozesse, die mit dem isolierten Analyten beginnen und jegliche Art von Parameterprüfung oder chemischer Bearbeitung für die quantitative oder qualitative Untersuchung umfassen.

[QUELLE: EN ISO 15189:2012, 3.7, modifiziert — Der Begriff und die Definition werden ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet. Eine zusätzliche Benennung wurde hinzugefügt.]

3.15

Hersteller der Untersuchung

Hersteller der analytischen Prüfung

Unternehmen, das eine bestimmte analytische Prüfung herstellt und/oder produziert

[QUELLE: CEN/TS 17747:2021, 3.9 — Anmerkung wurde entfernt.]