

DIN CEN/TS 17981-2



ICS 11.100.10

**Next-Generation-Sequencing(NGS)-Arbeitsabläufe für die
In-vitro-Diagnostik –
Teil 2: Untersuchung von menschlicher RNA;
Deutsche Fassung CEN/TS 17981-2:2023**

In vitro diagnostic Next Generation Sequencing (NGS) workflows –
Part 2: Human RNA examination;
German version CEN/TS 17981-2:2023

Diagnostic *in vitro* Séquençage de nouvelle génération (NGS) –
Partie 2: Examens de l'ARN humain;
Version allemande CEN/TS 17981-2:2023

Gesamtumfang 71 Seiten

DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17981-2:2023) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 176-08-08 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech).

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Diese Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das mit Rücksicht auf die europäischen Rahmenbedingungen von DIN nicht als Norm herausgegeben wird.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E-Mail an NAGesuTech@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 Gesundheitstechnologien (NAGesuTech), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

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

ISO 5725-2:2019	siehe	DIN ISO 5725-2:2022-05
ISO 8601-1	siehe	DIN ISO 8601-1
ISO 9000:2015	siehe	DIN EN ISO 9000:2015-11
ISO 15193:2009	siehe	DIN EN ISO 15193:2009-10
ISO 15194:2009	siehe	DIN EN ISO 15194:2009-10
ISO 17123-1:2014	siehe	DIN ISO 17123-1:2017-09
ISO 20387	siehe	DIN EN ISO 20387

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

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 20387, *Biotechnologie — Biobanking — Allgemeine Anforderungen an das Biobanking*

DIN ISO 5725-2:2022-05, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen — Teil 2: Grundlegende Methode für die Ermittlung der Wiederhol- und Vergleichpräzision eines vereinheitlichten Messverfahrens (ISO 5725-2:2019); Text Deutsch und Englisch*

DIN ISO 8601-1, *Datum und Uhrzeit — Darstellung für den Informationsaustausch — Teil 1: Grundlegende Regeln*

DIN ISO 17123-1:2017-09, *Optik und optische Instrumente — Feldprüfverfahren geodätischer Instrumente — Teil 1: Theorie (ISO 17123-1:2014)*

– Leerseite –

Deutsche Fassung

Next-Generation-Sequencing(NGS)-Arbeitsabläufe
für die *In-vitro*-Diagnostik —
Teil 2: Untersuchung von menschlicher RNA

In vitro diagnostic Next Generation Sequencing (NGS)
workflows —
Part 2: Human RNA examination

Diagnostic *in vitro* Séquençage de nouvelle génération
(NGS) —
Partie 2: Examens de l'ARN humain

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 15. Oktober 2023 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
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	7
4 Allgemeine Anforderungen	19
4.1 Allgemeines	19
4.2 Konzeption der Untersuchung	20
4.3 Entwicklung des Untersuchungsverfahrens	25
4.4 Verifizierung und Validierung der Leistungsfähigkeit der Untersuchung	25
4.5 Technische Merkmale der Leistungsfähigkeit der Untersuchung	31
5 Präanalytische Verfahren für die Entwicklung der Untersuchung	31
5.1 Allgemeines	31
5.2 Isolierung von humaner RNA	33
5.2.1 Allgemeines	33
5.2.2 Isolierung aus formalinfixiertem und paraffineingebettetem (FFPE-)Gewebe	33
5.2.3 Isolierung aus frisch gefrorenem Gewebe	33
5.2.4 Isolierung aus Feinnadelaspiraten (FNAs)	33
5.2.5 Isolierung aus venösem Vollblut	33
5.2.6 Isolierung der zirkulierenden zellfreien RNA aus Plasma	34
5.3 Bewertung von Qualität und Menge der RNA-Probe	34
6 Untersuchungsprozesse für die Entwicklung der Untersuchung	36
6.1 Vorbereitung der Sequenzierungsbibliothek für die Entwicklung der Untersuchung	36
6.1.1 Allgemeines	36
6.1.2 Schritte bei der Vorbereitung einer Sequenzierungsbibliothek	36
6.1.3 RNA-Sequenzierung (RNA-Seq)	40
6.2 Entwicklung der Sequenzierungsuntersuchung	44
6.2.1 Allgemeines	44
6.2.2 Techniken	44
6.2.3 Qualitätskontrolle der Sequenzierung	45
6.3 Anforderungen an die Datenanalyse für die Entwicklung der Untersuchung	45
6.4 Anforderungen an die Qualitätskontrolle (QC) für die Entwicklung der Untersuchung	46
6.4.1 Allgemeines	46
6.4.2 RNA-Sequenzierung	46
7 Anforderungen für die Entwicklung des Berichterstellungs-Tools der Untersuchung	47
7.1 Allgemeines	47
7.2 Merkmale des Berichts	48
7.3 Inhalt des Berichts	48
8 Umsetzung des <i>in-vitro</i> -diagnostischen NGS-Arbeitsablaufes in die Routinepraxis	49
9 Meldung und Interpretation der Ergebnisse	51
10 Verfahren der Qualitätssicherung	51
10.1 Allgemeines	51
10.2 Überwachung der Leistung, Optimierung der Untersuchung und Vergleichsprüfung zwischen Laboratorien	52
Anhang A (normativ) <i>In-vitro</i> -diagnostischer NGS-Arbeitsablauf für Einzelzell-Analysen	53
A.1 Allgemeine Informationen und Anforderungen an Einzelzell-Analysen	53
A.2 Präanalytische Verfahren für die Entwicklung der Untersuchung	54
A.2.1 Allgemeine Angaben zu anwendbaren Verfahren	54
A.2.2 Anforderungen an CTCs von Entnahme der Blutprimärprobe bis zur CTC-Isolierung	54
A.2.3 Anforderungen an frisches gefrorenes oder FFPE-Humangewebe von der Entnahme des Untersuchungsmaterials bis zur Isolierung einzelner Zellen	54

A.2.4	Isolierung von humaner RNA	57
A.2.5	Bewertung der Qualität der RNA-Probe	57
A.3	Untersuchungsphase für die Entwicklung der Untersuchung	57
A.3.1	Vorbereitung der Sequenzierungsbibliothek für die Entwicklung der Untersuchung von CTCs und Einzelzellen aus Gewebeproben	57
A.3.2	Sequenzierung für die Entwicklung der Untersuchung von CTCs und Einzelzellen aus Gewebeproben	58
A.3.3	Anforderungen an die Datenanalyse für die Entwicklung der Untersuchung von CTCs und Einzelzellen aus Gewebeproben	59
A.3.4	Anforderungen an die QC für die Entwicklung der Untersuchung	60
A.4	Umsetzung des <i>in-vitro</i> -diagnostischen NGS-Arbeitsablaufes in die Routinepraxis	60
A.5	Meldung und Interpretation der Ergebnisse	60
A.6	Verfahren der Qualitätssicherung	60
Anhang B (normativ)	Beispielhafter <i>in-vitro</i> -diagnostischer NGS-Arbeitsablauf für räumliche Transkriptomik	61
Anhang C (informativ)	Schema des <i>in-vitro</i> -diagnostischen NGS-Arbeitsablaufes zur Untersuchung von RNA	62
Literaturhinweise		63

Bilder

Bild C.1 — Schema des <i>in-vitro</i> -diagnostischen NGS-Arbeitsablaufes zur Untersuchung von RNA .	62
--	----

Tabellen

Tabelle 1 — Beispiele für bestimmungsgemäße Anwendungen und entsprechende klinische Leistungsmerkmale	29
Tabelle 2 — Analytspezifische Anforderungen für präanalytische Verfahren	32
Tabelle 3 — Für die EV-RNA-Sequenzierung angewendete Methoden	42

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17981-2:2023) 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.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ist auf der CEN-Internetseite www.cencenelec.eu abrufbar.

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 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 humanen Geweben und Körperflüssigkeiten analysiert werden. In der Reihe der in der Diagnostik eingesetzten molekularen Techniken nimmt die Sequenzierung der nächsten Generation (NGS, en: next generation sequencing) eine herausragende Stellung ein. Sie erleichtert die Sequenzanalyse der Nukleinsäuren, die genaue Informationen für die Diagnose und Progression von Krankheiten liefern kann.

Die NGS-Technik besteht allerdings aus einem sehr komplexen Arbeitsablauf, der viele Schritte umfasst. Die Ziel-Nukleinsäuren (Targets) können unterschiedlicher Herkunft sein, z. B. aus Geweben, Blut oder Körperflüssigkeiten stammen. Die Profile der isolierten RNA können sich im Verlauf von Entnahme, Transport, Lagerung und Verarbeitung des Untersuchungsmaterials verändern (z. B. Formalinfixierung) 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. Das zur Verfügung stehende Material kann klein sein, die Zellen können heterogen in einem Gewebe verteilt sein (z. B. Verhältnis von Tumorzellen zu normalen Zellen), die Ziel-Nukleinsäuren können im Blut oder in zellfreien Körperflüssigkeiten zirkulieren oder in zirkulierenden Zellen (z. B. in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs, en: circulating tumour cells) vorhanden sein. Um ein erfolgreiches und zuverlässiges Sequenzergebnis zu erhalten, muss für jeden Fall eine geeignete Strategie gewählt werden, die vom verfügbaren Material und den Krankheitsbedingungen abhängt. Der NGS-Arbeitsablauf kann von Fall zu Fall unterschiedlich sein, und die Schritte des NGS-Arbeitsablaufes müssen sorgfältig bedacht und gewählt werden, um ein fundiertes und zuverlässiges Ergebnis zu bekommen und so die beste verfügbare Behandlung für den Patienten bestimmen zu können. Darüber hinaus können Sequenzierplattformen hinsichtlich ihrer Technik (z. B. Nachweis einer Strom- oder Fluoreszenzänderung) und/oder ihres Ansatzes bei der Beurteilung der Sequenz (z. B. gesamtes Transkriptom, Panels, Short-Read-Sequenzierung, Long-Read-Sequenzierung) unterschiedlich sein. Die bioinformatische Analyse kann hinsichtlich der Vorgehensweise und ihrer Fähigkeit, Nichtkonformitäten und unzuverlässige Sequenzergebnisse nachzuweisen, unterschiedlich sein. Um derartige Fähigkeiten zu ermöglichen, müssen bei allen Schritten des Arbeitsablaufes bis zur Berichterstellung die NGS-Metadaten des Patienten erfasst werden. Außerdem sind Kontrollen und zusätzliche Kontrollen ordnungsgemäß zu analysieren. Auf diese Weise können Nichtkonformitäten oder nachgewiesene Unzuverlässigkeiten dem Patienten und behandelnden Arzt mitgeteilt werden. Die gemeldeten diagnostischen NGS-Ergebnisse können hinsichtlich Klarheit und Detaillierungstiefe unterschiedlich sein, was verschiedene Interpretationen zur Folge haben kann.

Für die Entwicklung von zuverlässigen NGS-Untersuchungen ist daher die Normung des gesamten NGS-Arbeitsablaufes von der Probenahme bis zur Erstellung des Ergebnisberichts für den Patienten und den behandelnden Arzt notwendig.

Dieses Dokument stützt sich auf vorherige Arbeiten zur Normung der Schritte bei NGS-Untersuchungen von Geweben, Blut und Körperflüssigkeiten während der sogenannten präanalytischen Phase (Probenentnahme), der Untersuchungsphase (Vorbereitung der Bibliothek, Sequenzierung) und der postanalytischen Phase (Auswertung und Berichterstellung).

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss“ gibt eine Anforderung an;
- „sollte“ gibt eine Empfehlung an;
- „darf“ gibt eine Zulässigkeit an;
- „kann“ gibt eine Möglichkeit oder ein Vermögen an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen und Empfehlungen für Arbeitsabläufe bei der Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) für die *In-vitro*-Diagnostik und biomedizinische Forschung fest. Dieses Dokument behandelt die präanalytischen Verfahren, die Isolierung humaner RNA, die Vorbereitung einer Sequenzierungsbibliothek, die Sequenzierung, die Sequenzanalyse und die Berichterstellung über die Untersuchung der Sequenzen für diagnostische Zwecke, ausgehend von isolierter RNA, z. B. aus formalinfixierten und paraffineingebetteten Geweben, aus frisch eingefrorenen Gewebeproben, Feinnadelaspiraten (FNAs), Vollblut, zirkulierenden Tumorzellen (CTCs), Exosomen und anderen extrazellulären Vesikeln sowie zirkulierender zellfreier RNA aus Plasma.

ANMERKUNG 1 Typische Anwendungen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, NGS für die Onkologie und klinische Genetik sowie bestimmte Einzelzell-Analysen.

Dieses Dokument ist anwendbar für molekulare *in-vitro*-diagnostische Untersuchungen, wozu auch im Labor entwickelte Prüfungen zählen, die von medizinischen Laboratorien, Laboratorien der molekularen Pathologie und molekulargenetischen Laboratorien durchgeführt werden. Dieses Dokument ist darüber hinaus auf Kunden von Laboratorien, Entwickler und Hersteller von *In-vitro*-Diagnostika sowie auf Biobanken, Institutionen und Organisationen, die biomedizinische Forschungen durchführen, anwendbar.

Dieses Dokument ist nicht anwendbar für die *In-situ*-Sequenzierung, forensische Sequenzierung, Sequenzierung von Pathogenen oder Mikroorganismen sowie die Mikrobiomanalyse.

ANMERKUNG 2 Internationale, nationale oder regionale Regelungen bzw. Anforderungen, oder mehrere von ihnen, können ebenfalls für bestimmte Themen in diesem Dokument 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).

CEN/TS 17390-1, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für zirkulierende Tumorzellen (CTC) in venösen Vollblutproben — Teil 1: Isolierte RNA*

CEN/TS 17688-1:2021, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Feinnadelaspiration (FNA) — Teil 1: Isolierte zelluläre RNA*

CEN/TS 17747, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Exosomen und andere extrazelluläre Vesikel im venösen Vollblut — DNA, RNA und Proteine*

CEN/TS 17742, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für venöse Vollblutproben — Isolierte zirkulierende zellfreie RNA aus Plasma*

EN ISO 15189:2022, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2022)*

EN ISO/IEC 17020:2012, *Konformitätsbewertung — Anforderungen an den Betrieb verschiedener Typen von Stellen, die Inspektionen durchführen (ISO/IEC 17020:2012)*

EN ISO/IEC 17025:2017, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017)*

EN ISO 20166-1:2018, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für formalinfixierte und paraffineingebettete (FFPE)-Gewebeproben — Teil 1: Isolierte RNA (ISO 20166-1:2018)*

EN ISO 20184-1:2018, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für gefrorene Gewebeproben — Teil 1: Isolierte RNA (ISO 20184-1:2018)*

EN ISO 20186-1, *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für venöse Vollblutproben — Teil 1: Isolierte zelluläre RNA (ISO 20186-1)*

ISO 8601-1, *Date and time — Representations for information interchange — Part 1: Basic rules*

ISO 20397-1:2022, *Biotechnology — Massively parallel sequencing — Part 1: Nucleic acid and library preparation*

ISO 20397-2, *Biotechnology — Massively parallel sequencing — Part 2: Quality evaluation of sequencing data*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach EN ISO 15189:2022 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, der 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 [1] [2] [3].

[QUELLE: EN ISO 20184-3:2021, 3.1, modifiziert — Anmerkung 2 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.2

Amplikon

spezifisches durch eine DNA-Amplifikationstechnik, beispielsweise die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), hergestelltes DNA-Fragment

[QUELLE: ISO 13495:2013, 3.3.1]

3.3

Analyt

Komponente, die im Namen einer messbaren Größe dargestellt wird

[QUELLE: EN ISO 17511:2021, 3.2]

3.4

analytische Genauigkeit

Nähe der Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis einer Untersuchung und einem wahren Wert

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei Untersuchungen, die auf der NGS beruhen, repräsentiert die Genauigkeit den Grad der Konkordanz (oder Übereinstimmung) der Ergebnisse zwischen einer aus der Untersuchung erhaltenen Sequenz und derselben, durch eine valide Komparatormethode bestimmten Sequenz, oder zwischen einem Durchlauf mit einer Referenzprobe bei einer NGS-basierten Untersuchung und der mit hoher Konfidenz bestimmten Sequenz der Referenzprobe.

3.5

analytische Empfindlichkeit

Sensibilität eines Messverfahrens

Quotient der Änderung bei einer Messanzeige und der entsprechenden Änderung eines Wertes einer gemessenen Größe

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Empfindlichkeit eines Messverfahrens kann von dem Wert der zu messenden Größe abhängen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die berücksichtigte Änderung des zu messenden Größenwertes muss im Verhältnis zur Auflösung groß sein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die analytische Empfindlichkeit eines Messsystems entspricht der Steigung der Kalibrierkurve.

Anmerkung 4 zum Begriff: Die analytische Empfindlichkeit wird häufig mit der positiven prozentualen Übereinstimmung (*PPA*, en: positive percentage agreement) verwechselt, weil sowohl bei analytischer Empfindlichkeit als auch bei der *PPA* ähnliche Berechnungen angewendet werden. Der Begriff *PPA* wird allerdings nur dann anstelle der analytischen Empfindlichkeit verwendet, wenn ein Referenzverfahren nicht zur Verfügung steht oder nicht verwendet wird. Die *PPA* repräsentiert lediglich eine Schätzung der analytischen Empfindlichkeit. Die *PPA* ist nur auf Messungen von Größen anwendbar, die den Charakter einer Zählung haben.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 4.12, modifiziert – Definition geringfügig geändert, neue Anmerkung 3 zum Begriff und Anmerkung 4 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.6

analytische Spezifität

Fähigkeit eines Messsystems, bei Anwendung eines festgelegten Messverfahrens, Messergebnisse für eine oder mehrere Messgröße(n) zu liefern, die nicht voneinander und auch nicht von irgendeiner anderen Größe in dem System, das der Messung unterzogen wird, abhängen

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

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Spezifität eines Messverfahrens darf nicht mit der klinischen Spezifität (QUELLE: EN ISO 18113-1:2009, A.3.16) verwechselt werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: In VIM; JCGM 200:2012 wird anstelle von Spezifität der Begriff Selektivität für dieses Konzept verwendet.

Anmerkung 4 zum Begriff: Für qualitative und semiquantitative Untersuchungsverfahren ist die analytische Spezifität durch die Fähigkeit bestimmt, negative Ergebnisse zu erhalten, die mit den durch das Referenzverfahren erhaltenen negativen Ergebnissen übereinstimmen.

Anmerkung 5 zum Begriff: Die analytische Spezifität wird häufig mit der negativen prozentualen Übereinstimmung (*NPA*, en: negative percentage agreement) verwechselt, weil sowohl bei analytischer Spezifität als auch bei der *NPA* ähnliche Berechnungen angewendet werden. Der Begriff *NPA* wird allerdings nur dann anstelle der analytischen Spezifität verwendet, wenn ein Referenzverfahren nicht zur Verfügung steht oder nicht verwendet wird. Die *NPA* repräsentiert lediglich eine Schätzung der analytischen Spezifität.

[QUELLE: EN ISO 18113-1:2009, A.3.4, modifiziert – „sollte“ wurde durch „wird“ ersetzt und Anmerkung 5 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.7

Bioinformatik-Pipeline

Reihe von verschiedenen Bioinformatik-Werkzeugen, mit denen NGS-Daten verarbeitet werden

3.8

ccfRNA, en: circulating cell free RNA

zirkulierende zellfreie RNA

in Blut und Plasma vorhandene extrazelluläre humane RNA

Anmerkung 1 zum Begriff: ccfRNA umfasst auch RNA in Vesikeln wie z. B. Exosomen.

3.9

klinische Genauigkeit

diagnostische Genauigkeit

Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis der neuen Untersuchung und dem des Referenzverfahrens

3.10

klinische Leistung

Fähigkeit einer Untersuchung, der Zielpopulation und dem (der) bestimmungsgemäßen Anwender (Anwendung) entsprechende Ergebnisse zu liefern, die mit einem bestimmten klinischen, physiologischen oder pathologischen Zustand korreliert sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch wenn sie gelegentlich als diagnostische Leistung oder klinische Validität bezeichnet wird, ist klinische Leistung der von der Global Harmonization Task Force (GHTF) und ihrer Nachfolgerin, dem International Medical Devices Regulators Forum (IMDRF), empfohlene harmonisierte Begriff.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Bewertung der klinischen Leistung beruht häufig auf dem Ergebnis anderer Arten von klinischen Untersuchungen, um „richtig-positive“ oder „richtig-negative“ Ergebnisse zu definieren.

3.11

klinische Empfindlichkeit

diagnostische Sensitivität

Fähigkeit eines *in-vitro*-diagnostischen Untersuchungsverfahrens, das Vorhandensein eines Target-Markers, der mit einer bestimmten Erkrankung oder einem bestimmten Zustand in Zusammenhang steht, festzustellen

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentualer Anteil positiver Proben unter den Proben, von denen bekannt ist, dass sie den Target-Marker enthalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die diagnostische Sensitivität wird als Prozentsatz angegeben (Bruchzahl multipliziert mit 100), berechnet als $100 \times \text{Anzahl der richtig-positiven Werte (TP)} / \text{Summe der Anzahl der richtig-positiven Werte (TP) plus der Anzahl der falsch-negativen Werte (FP)}$, oder: $100 \times \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$. Diese Berechnung beruht auf einem Untersuchungsablauf, bei dem bei jeder untersuchten Person nur eine Probe genommen wird.

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

Anmerkung 4 zum Begriff: Die klinische Empfindlichkeit wird häufig mit der positiven prozentualen Übereinstimmung (*PPA*) verwechselt, weil sowohl bei klinischer Empfindlichkeit als auch bei der *PPA* dieselben Berechnungen angewendet werden. Der Begriff *PPA* wird allerdings nur dann anstelle der klinischen Empfindlichkeit verwendet, wenn ein Referenzverfahren nicht zur Verfügung steht oder nicht verwendet wird. Die *PPA* repräsentiert lediglich eine Schätzung der klinischen Empfindlichkeit.

[QUELLE: EN ISO 18113-1:2009, A.3.15, modifiziert – „<Laboratoriumsmedizin>“ wurde entfernt und Anmerkung 4 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.12

klinische Spezifität **diagnostische Spezifität**

Fähigkeit eines *in-vitro*-diagnostischen Untersuchungsverfahrens, die Abwesenheit eines Target-Markers, der mit einer bestimmten Erkrankung oder einem bestimmten Zustand in Zusammenhang steht, zu erkennen

Anmerkung 1 zum Begriff: Auch definiert als prozentualer Anteil negativer Proben unter den Proben, von denen bekannt ist, dass sie den Target-Marker nicht enthalten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die klinische Spezifität wird als Prozentsatz angegeben (Bruchzahl multipliziert mit 100), berechnet als $100 \times \text{Anzahl der richtig-negativen Werte (TN)} / \text{Summe der Anzahl der richtig-negativen Werte plus der Anzahl der falsch-positiven Werte (FP)}$, oder: $100 \times \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$. Diese Berechnung beruht auf einem Untersuchungsablauf, bei dem bei jeder untersuchten Person nur eine Probe genommen wird.

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

Anmerkung 4 zum Begriff: Die klinische Spezifität wird häufig mit der negativen prozentualen Übereinstimmung (*NPA*) verwechselt, weil sowohl bei klinischer Spezifität als auch bei der *NPA* dieselben Berechnungen angewendet werden. Der Begriff *NPA* wird allerdings nur dann anstelle der klinischen Spezifität verwendet, wenn ein Referenzverfahren nicht zur Verfügung steht oder nicht verwendet wird. Die *NPA* repräsentiert lediglich eine Schätzung der klinischen Spezifität.

[QUELLE: EN ISO 18113-1:2009, A.3.16, modifiziert – „<Laboratoriumsmedizin>“ wurde entfernt und Anmerkung 4 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.13

klinischer Nutzen

Fähigkeit einer Screening- oder diagnostischen Untersuchung, unerwünschte Folgen für die Gesundheit, beispielsweise Mortalität, Morbidität oder Behinderung, durch die Anwendung wirksamer Behandlungen, die von Untersuchungsergebnissen abhängen, zu verhindern oder zu verbessern

Anmerkung 1 zum Begriff: Der klinische Nutzen kann Bestandteil einer wissenschaftlichen Validitäts- und klinischen Leistungsprüfung sein [4] [5].

[QUELLE: [4]]

3.14

klinische Validität

prädiktiver Wert eines Tests für ein gegebenes klinisches Ergebnis

Anmerkung 1 zum Begriff: Die klinische Validität wird primär durch die Empfindlichkeit und Spezifität bestimmt, mit der durch einen Test Personen mit einem festgelegten klinischen Zustand innerhalb einer gegebenen Population identifiziert werden. Die klinische Validität eines genetischen Tests ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich z. B. eine Krebserkrankung bei einer Person mit einem positiven Testergebnis entwickeln wird.

3.15

geschlossenes System

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

3.16

Diagnose

Feststellung einer Erkrankung anhand ihrer Anzeichen und Symptome, wobei im diagnostischen Verfahren Untersuchungen und Prüfungen zur Einordnung des Zustands einer Person in getrennte und verschiedene Kategorien und Unterkategorien enthalten sein können, auf deren Grundlage medizinische Entscheidungen zur Behandlung und Prognose getroffen werden können

3.17

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]

3.18

DNase

Desoxyribonuklease

Enzym, das den Abbau von DNA in kleinere Komponenten katalysiert

[QUELLE: EN ISO 20186-3:2019, 3.9]

3.19

EV

extrazelluläres Vesikel

von der Zelle auf natürliche Weise freigesetzter Partikel, der von einer Doppellipidschicht begrenzt wird und sich nicht vermehren kann, da er keinen funktionsfähigen Nukleus aufweist

BEISPIEL Exosomen, Endosomen, Onkosomen, Apoptosekörperchen

[QUELLE: [6]]

3.20

Untersuchung

analytische Prüfung

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

[QUELLE: EN ISO 15189:2022, 3.8, modifiziert – Anmerkung 1 bis Anmerkung 3 zum Begriff wurden entfernt. „analytische Prüfung“ wurde als eine Vorzugsbenennung hinzugefügt.]

3.21

Hersteller des Untersuchungsverfahrens

Hersteller der analytischen Prüfung

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

[QUELLE: EN ISO 20166-4:2021, 3.16]

3.22

Leistungsfähigkeit der Untersuchung

Leistung der analytischen Prüfung

analytische Leistung

Fähigkeit eines Untersuchungsverfahrens zur Messung oder zum Nachweis eines bestimmten Analyten

Anmerkung 1 zum Begriff: Die analytische Leistung wird mithilfe von analytischen Leistungsprüfungen festgestellt, in denen die Fähigkeit eines *in-vitro*-diagnostischen Untersuchungsverfahrens zur Messung oder zum Nachweis eines bestimmten Analyten beurteilt wird.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die analytische Leistung betrifft Charakteristika wie analytische Empfindlichkeit, Nachweisgrenze, analytische Spezifität (Interferenz und Kreuzreaktivität), Richtigkeit, Präzision und Linearität.

[QUELLE: EN ISO 20186-3:2019, 3.11]

3.23

Formalin

gesättigte, wasserhaltige Formaldehydlösung, die bei 100 % einen Massenanteil an Formaldehyd von 37 % (entspricht einem Volumenanteil von 40 %) enthält

[QUELLE: EN ISO 20166-1:2018, 3.11]

3.24

FNA

Feinnadelaspirat

Untersuchungsmaterial, das durch ein nicht-operatives Verfahren mit einer dünnen Hohlnadel entnommen wird

[QUELLE: CEN/TS 17688-1:2021, 3.18]

3.25

in-vitro-diagnostischer NGS-Arbeitsablauf

sämtliche erforderlichen Tätigkeiten, um das NGS-Untersuchungsergebnis zu erzeugen, einschließlich der *prä-analytischen Verfahren* (3.39), der *Untersuchung* (3.20) und der *postanalytischen Verfahren* (3.38)

3.26

hausinterne Untersuchung

laborentwickeltes Verfahren

von Gesundheitseinrichtungen oder medizinischen Laboratorien hergestelltes oder modifiziertes und verwendetes Untersuchungsverfahren, das nur zur Verwendung in der eigenen Einrichtung bestimmt ist, um spezifische Bedürfnisse der Ziel-Patientengruppen zu erfüllen, die durch ein gleichwertiges im Handel erhältliches IVD-Untersuchungsverfahren auf geeignetem Leistungsniveau nicht erfüllt werden können

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine hausinterne Untersuchung wird häufig auch als laborentwickelter Test (LDT, en: laboratory developed test) bezeichnet.

3.27

bestimmungsgemäße Anwendung

Zweckbestimmung

Anwendung eines Produkts, eines Verfahrens oder einer Dienstleistung, das/die für medizinische Zwecke entsprechend den vom Hersteller bereitgestellten Spezifikationen, Anweisungen und Informationen bestimmt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Zweckbestimmung enthält Aussagen über folgende Aspekte: das nachzuweisende oder zu messende Objekt, die Funktion der Untersuchung (Screening, Überwachung, Diagnose, Prognose, therapiebegleitende Diagnostik), darüber, ob die Untersuchung automatisiert ist, spezifische Angaben, die als Bestandteil des Produkts (zur Bestimmung des physiologischen/pathologischen Zustands, des klinischen Zustands oder der Veranlagung, zur Vorhersage des Ansprechverhaltens/der Reaktion auf eine Behandlung oder zur Überwachung einer Therapie oder eines Generikums (Freinamens) des Arzneimittels zur begleitenden Prüfung; Sicherheit für die empfangenden Personen) bereitzustellen sind, ob die Untersuchungsergebnisse qualitativer oder quantitativer Natur sind, die Art der erforderlichen Primärprobe sowie die vorgesehene (Patienten-)Population.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Zweckbestimmung hat unmittelbaren Einfluss auf das Niveau der Leistungsbewertung, die Untersuchungsmethodik, die Hardware und Software, die Einschränkungen der Untersuchung, Positivkontrollen, Gesundheitsrisiko (z. B. diagnostische Verwendung oder Voruntersuchung [Screening]; Folgen von falsch-negativen [FN] oder falsch-positiven [FP] Ergebnissen), die Anzahl der Proben und die Art der Proben.

[QUELLE: ISO 17966:2016, 3.15, modifiziert – Zwei Anmerkungen zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.28

Isoform

Mitglied einer Gruppe von hochgradig ähnlichen RNA-Transkripten oder Proteinen, die von einem einzigen Gen oder einer Genfamilie codiert werden

3.29

LOD, en: limit of detection

Nachweisgrenze

Grenze der Nachweisbarkeit

durch ein vorgegebenes Messverfahren erhaltener gemessener Größenwert, für den bei einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit α für das falsch beanspruchte Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit des falsch beanspruchten Nichtvorhandenseins eines Bestandteils in einem Material β ist

Anmerkung 1 zum Begriff: IUPAC empfiehlt Standardwerte für α und β gleich 0,05.

Anmerkung 2 zum Begriff: Von der Benennung „Empfindlichkeit“ für dieses Konzept wird abgeraten.

Anmerkung 3 zum Begriff: Basierend auf ISO/IEC Guide 99:2007, 4.18.

[QUELLE: ISO 15193:2009, 3.13, modifiziert – Anmerkung 2 wurde entfernt.]

3.30

Long-Read-Sequenzierung

zur Bestimmung von Nukleinsäuresequenzen von ≥ 2 kbp fähige Teilgruppe von MPS (3.33)-Methoden, mit denen DNA-Basen, RNA-Basen und Basenmodifikationen von Nukleinsäuren direkt nachgewiesen werden können

Anmerkung 1 zum Begriff: Gegenwärtig kann Long-Read-Sequenzierung durch zwei Vorgehensweisen erreicht werden (enzymatisches Prozessieren oder direktes Ablesen).

3.31

Kontrolle ohne Template

NTC, en: no template control

Kontrollreaktion, die sämtliche Reagenzien bis auf die extrahierte Template-Nukleinsäure der Prüfprobe enthält

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.20]

3.32

MPS

massiv-parallele Sequenzierung

Nukleinsäure-Sequenzierungstechniken, mit denen Millionen oder Milliarden von Sequenzen aus einzelnen Ausgangs-Nukleinsäuremolekülen parallel nachgewiesen werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei der DNA-Sequenzierung werden Allele getrennt analysiert. Um den Genotyp eines Spenders/Patienten an irgendeiner untersuchten Stelle des Genoms zu bestimmen, ist die Kombination von Allelsequenzen miteinander erforderlich. Bei der RNA-Sequenzierung werden für einen Locus spezifische Sequenzen durch Zählung und/oder durch Bestimmung der Exon-Abdeckung oder Exon-Nutzung analysiert, um das Spleißen (en: splicing) zu bestimmen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Durch die massiv-parallele Sequenzierungstechnologie können Millionen oder Milliarden von Sequenzabschnitten (Reads) pro Durchlauf gewonnen werden.

3.33

NGS, en: next generation sequencing

Sequenzierung der nächsten Generation

hoch leistungsfähige Einzelmolekül-Sequenzierungstechniken

BEISPIEL MPS (3.32), einschließlich Long-Read-Sequenzierung (3.30) und Short-Read-Sequenzierung (3.61), In-situ-Sequenzierung u. a.

3.34

Panel

Sequenzierungspanel

ausgewählter Satz an Regionen eines Genoms, der zur Sequenzierung mit Schwerpunkt auf den Zusammenhängen mit einem bestimmten Untersuchungsgegenstand angereichert wird

3.35

Leistungsmerkmal

metrologische Eigenschaft

einer der Parameter, der zur Festlegung der annehmbaren Mindestwerte kritischer Eigenschaften eines *In-vitro*-Diagnostikums verwendet wird

BEISPIEL Nachweisgrenze, Messpräzision, Spezifität.

Anmerkung 1 zum Begriff: Es werden üblicherweise Angaben zu mehr als einem Leistungsmerkmal benötigt, um die Eignung eines *In-vitro*-Diagnostikums für die vorgesehene medizinische Verwendung zu bewerten.

[QUELLE: EN ISO 18113-1:2009, 3.50 modifiziert – In der Definition wurde „Leistung“ durch „annehmbaren Mindestwerte kritischer Eigenschaften“ ersetzt, um eine Zirkeldefinition zu vermeiden.]

3.36

Leistungsspezifikation

Dokument, in dem die Anforderungen der Kunden an das Produkt sowie dessen Umgebungsbedingungen bei der Anwendung oder Bedienung und alle erforderlichen annehmbaren Mindestwerte kritischer Eigenschaften/Merkmale festgelegt sind

[QUELLE: ISO 14621-1:2019, 3.1.5, modifiziert – In der Definition wurde „Leistung“ durch „annehmbaren Mindestwerte kritischer Eigenschaften/Merkmale“ ersetzt, um eine Zirkeldefinition zu vermeiden.]

3.37

Pharmakogenomik

Ansatz zur Feststellung der Korrelation genetischer Unterschiede zwischen Individuen, die unterschiedliches Ansprechverhalten auf dasselbe therapeutische Arzneimittel verursachen, und zur Entwicklung von Arzneimitteltherapien zur Kompensation dieser Unterschiede

3.38

postanalytische Verfahren

postanalytische Phase

auf die Untersuchung folgende Verfahren, einschließlich Bewertung der Ergebnisse, Formatierung, Freigabe, Meldung und Aufbewahrung von Ergebnissen, Aufbewahrung und Lagerung von klinischem Material, Entsorgung von Proben und Abfällen

[QUELLE: EN ISO 15189:2022, 3.23, modifiziert – Die alternative Benennung „postanalytische Phase“ wurde hinzugefügt.]

3.39

präanalytische Verfahren

Voruntersuchungsphase

Verfahrensschritte, in chronologischer Reihenfolge, die mit der Anforderung durch den Anwender beginnen und die Untersuchungsanforderung, die Vorbereitung und Identifizierung des Patienten, die Entnahme der Primärprobe(n), den Transport zum und im Labor, die Isolierung der Analyten einschließen, und mit dem Beginn der Untersuchung enden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die präanalytische Phase schließt vorbereitende Prozesse ein, die das Ergebnis der beabsichtigten Untersuchung beeinflussen.

[QUELLE: EN ISO 15189:2022, 3.24, modifiziert – Die Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt, die alternative Benennung „Voruntersuchungsphase“ wurde hinzugefügt und „die Isolierung der Analyten“ wurde hinzugefügt.]

3.40

Eignungsprüfung

Bewertung der Leistung eines Teilnehmers nach zuvor aufgestellten Kriterien durch Vergleiche zwischen Laboren

[QUELLE: EN ISO/IEC 17043:2010, 3.7, modifiziert – Der Begriff und die Definition werden ohne die ursprünglichen Anmerkungen verwendet.]

3.41

Protein

Art von biologischen Makromolekülen, die aus einer oder mehreren Ketten mit einer definierten Abfolge von Aminosäuren bestehen, die durch Peptidbindungen miteinander verbunden sind

[QUELLE: EN ISO 20166-2:2018, 3.14]

3.42

Proteinase

Enzym, das den Abbau von Proteinen in kleinere Komponenten katalysiert

3.43

Referenzmaterial

RM

hinsichtlich einer oder mehrerer Eigenschaften ausreichend homogenes und stabiles Material, das bei der Kalibrierung, der Zuordnung eines Wertes zu einem anderen Material oder bei der Qualitätssicherung verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: „Referenzmaterial“ umfasst sowohl Materialien, die Größen, als auch Materialien, die Nominaleigenschaften repräsentieren.

Anmerkung 2 zum Begriff: Basierend auf ISO/IEC Guide 99:2007, 5.13.

BEISPIEL 1 Humanserum mit einem zugeordneten Größenwert für die Stoffmengenkonzentration an Cholesterol, das nur als Kalibrator eingesetzt wird, stellt eine Größe dar.

BEISPIEL 2 Eine DNA-Verbindung, die eine spezifische Nukleinsäuresequenz enthält, repräsentiert eine Nominaleigenschaft.

Anmerkung 3 zum Begriff: In dieser Definition umfasst Wert sowohl den „Wert einer Größe“ als auch den „Nominalwert einer Eigenschaft“.

Anmerkung 4 zum Begriff: Einige Referenzmaterialien haben Größen, die metrologisch auf eine Maßeinheit außerhalb des Einheitensystems rückführbar sind. Derartige Materialien sind beispielsweise solche, die Antikörper enthalten und denen von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) internationale Einheiten (IU, en: international units) zugeordnet wurden.

Anmerkung 5 zum Begriff: Ein Referenzmaterial ist manchmal bei einem speziell hergestellten Produkt eingeschlossen, z. B.:

- Glas mit bekannter optischer Dichte in einem Transmissionsfilterrahmen;
- Kugeln mit gleichförmiger Partikelgröße auf einem Objektträger;
- Kalibrierplatte für ein Mikrotiterplatten-Lesegerät.

[QUELLE: ISO 15194:2009, 3.4]

3.44

Referenzverfahren

Referenzmessverfahren

Messverfahren, das anerkanntermaßen Messergebnisse liefert, die für ihre bestimmungsgemäße Anwendung geeignet sind, insbesondere bei der Bewertung der Richtigkeit gemessener Größenwerte, die aus anderen Messverfahren für Größen der gleichen Art sowie bei der Kalibrierung oder der Charakterisierung von Referenzmaterialien erhalten wurden

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.7]

3.45

Referenzbereich

ausgewiesene Sequenzvariationen, die durch die Untersuchung nachgewiesen werden können und die auf der Grundlage anerkannter wissenschaftlicher Nachweise als gutartig oder nicht-pathogen angesehen werden

3.46

Wiederholpräzision

Wiederholpräzision von Messungen

Messpräzision, die bei einer bestimmten Kombination von *Wiederholbedingungen der Messung* (3.47) erhalten wird

[QUELLE: ISO 17123-1:2014, 3.2.5]

3.47

Wiederholbedingung der Messung

Wiederholbedingung

Bedingung der Messung, die das gleiche Messverfahren, die gleichen Bedienpersonen, das gleiche Messsystem, den gleichen Ort (Laboratorium oder übliches Gebäude) sowie wiederholte Messungen an demselben Objekt über einen kurzen Zeitraum einschließen

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.20, modifiziert – Die Anmerkungen wurden entfernt. In der Definition wurden „aus einer Kombination von Bedingungen“ und „denselben Arbeitsbedingungen“ entfernt und „(Laboratorium oder übliches Gebäude)“ wurde nach „Ort“ hinzugefügt.]

3.48

ausgewiesener Wertebereich

Bereich von Sequenzen, die die Zielregion(en) der Untersuchung abdecken, welche die Leistungsmerkmale erfüllen

3.49

Vergleichpräzision

Vergleichpräzision von Messungen

Messpräzision, die unter *Vergleichsbedingungen der Messung* (3.50) erhalten wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Relevante statistische Benennungen werden in ISO 5725-1:2023 und ISO 5725-2:2019 gegeben.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.25]

3.50

Vergleichsbedingung der Messung

Vergleichsbedingung

Messbedingung, die unterschiedliche Laboratorien, Bedienpersonen, Messsysteme und wiederholte Messungen an denselben oder an ähnlichen Objekten umfasst

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 2.24, modifiziert – Die Anmerkungen wurden entfernt. In der Definition wurde „aus einer Kombination von Bedingungen“ entfernt und „Orte“ wurde nach „Laboratorien“ ersetzt.]

3.51

reverse Transkription

RT

Prozess der Herstellung von cDNA anhand einer RNA als Template durch Nutzung der enzymatischen Aktivität einer reversen Transkriptase in Anwesenheit eines oder mehrerer Oligonukleotid-Primer(s) und unter einer geeigneten Reihe von Bedingungen

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.27]

3.52

RT-dPCR

reverse Transkriptions-dPCR

Prozess, durch den ein RNA-Strang zuerst durch Nutzung einer reversen Transkriptase in sein DNA-Komplement (komplementäre DNA oder cDNA) revers transkribiert und die dabei erhaltene cDNA mittels dPCR amplifiziert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Prozess kann in einem oder zwei Schritt(en) durchgeführt werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: In der Ein-Schritt-RT-dPCR werden die RT und die dPCR-Amplifikationsschritte aufeinander folgend, im selben Probenröhrchen mit genspezifischen Primern, durchgeführt.

Anmerkung 3 zum Begriff: Bei der Zwei-Schritt-RT-dPCR werden die beiden Teilprozesse – RT und dPCR – als zwei unabhängige Reaktionen durchgeführt. In diesem Fall können beim RT-Schritt unspezifische Primer (d. h. ein Gemisch aus Oligo-dT-Primern und/oder zufälligen Oligonukleotiden) eingesetzt werden, um eine globale cDNA-Population aller Transkripte in der RNA-Probe herzustellen. Die cDNA wird dann für die nachfolgende Analyse durch dPCR verwendet und durch Verwendung genspezifischer PCR-Primer auf die interessierenden Sequenzen untersucht.

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.30]

3.53

RT-qPCR

reverse Transkriptions-qPCR

Prozess, durch den ein RNA-Strang zuerst durch Nutzung einer reversen Transkriptase in sein DNA-Komplement (komplementäre DNA oder cDNA) revers transkribiert und die dabei erhaltene cDNA mittels qPCR amplifiziert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieser Prozess kann, wie im Fall der RT-dPCR, in einem oder zwei Schritten erfolgen.

[QUELLE: ISO 20395:2019, 3.31]

3.54

RNA, en: ribonucleic acid

Ribonukleinsäure

Polymer von Ribonukleotiden, das in Doppelstrangform oder in Einzelstrangform vorkommt

[QUELLE: EN ISO 22174:2005, 3.1.3]

3.55

RNase

Ribonuklease

Enzym, das den Abbau von RNA in kleinere Komponenten katalysiert

[QUELLE: EN ISO 20186-2:2019, 3.21]

3.56

RNA-Seq

Transkriptom-Sequenzierung

RNA-Sequenzierung

Technik, durch die die vollständige RNA-Sequenz oder Teile davon bestimmt wird bzw. werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die RNA-Profile sind in den verschiedenen Geweben desselben Organismus unterschiedlich und können durch physiopathologische Bedingungen beeinflusst werden.

[QUELLE: ISO/TS 22693:2021, 3.16, modifiziert – „des Genoms eines Organismus“ wurde entfernt und Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.57

Probe

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

[QUELLE: EN ISO 15189:2022, 3.28]

3.58

wissenschaftliche Validität

wissenschaftlich nachgewiesener Zusammenhang eines Analyten mit einem klinischen Zustand oder einem physiologischen Zustand

BEISPIEL Wissenschaftliche Publikation, Ergebnisse von klinischen Leistungsprüfungen, Sachverständigengutachten.

3.59

Sequenzierungsbibliothek

Bibliothek

DNA, cDNA oder RNA, die innerhalb eines spezifischen Größenbereiches für die NGS vorbereitet wurde und entsprechend konzipierte Adapter enthält, die für (eine) bestimmte Sequenzierungsplattform(en) geeignet sind

3.60

Vorbereitung einer Sequenzierungsbibliothek

Präparation einer Bibliothek

angewendete Verfahrensschritte, um DNA- oder RNA-Fragmente herzustellen, die Erkennungssequenzen (Tags) und Bindungsstellen der Sequenzierungs-Primer für die NGS enthalten

3.61

Short-Read-Sequenzierung

Teilgruppe von MPS-Methoden, mit denen Nukleinsäuresequenzen im Längenbereich von bis zu mehreren Hundert Basen gemessen werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Short-Read-Sequenzierung kann mittels enzymatischer Prozessierung erreicht werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Durch Short-Read-Sequenzierung oder MPS werden üblicherweise Sequenzen von < 2 kbp erzeugt.

3.62

Untersuchungsmaterial

Primärprobe

getrennter Teil einer Körperflüssigkeit oder eines Gewebes oder einer anderen mit dem menschlichen Körper verbundenen Probe, entnommen zur Untersuchung, Erforschung oder Analyse von einer oder mehreren Größen oder Merkmalen, um den Charakter des Ganzen zu bestimmen

Anmerkung 1 zum Begriff: Das International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) verwendet die Benennung Untersuchungsmaterial (en: specimen) in den harmonisierten Anleitungsdokumenten in der Bedeutung einer Probe biologischen Ursprungs, die zur Untersuchung durch ein medizinisches Laboratorium vorgesehen ist.