

DIN EN ISO 23118



ICS 11.100.10

Ersatz für
DIN CEN/TS 16945
(DIN SPEC 13228):2016-11

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für
Metabolomuntersuchungen in Urin, venösem Blutserum und -plasma
(ISO 23118:2021);
Deutsche Fassung EN ISO 23118:2021**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for pre-examination processes in metabolomics in urine, venous blood serum
and plasma (ISO 23118:2021);
German version EN ISO 23118:2021

Analyses de diagnostic moléculaire in vitro –
Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour l'analyse du métabolome dans
l'urine et le sang veineux (sérum et plasma) (ISO 23118:2021);
Version allemande EN ISO 23118:2021

Gesamtumfang 25 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 23118:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, 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).

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

ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15189	siehe	DIN EN ISO 15189
ISO/IEC 17020	siehe	DIN EN ISO/IEC 17020

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

Änderungen

Gegenüber DIN CEN/TS 16945 (DIN SPEC 13228):2016-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Übernahme der DIN CEN/TS als DIN EN ISO;
- b) Aufbau und Gestaltung der Begriffe überarbeitet;
- c) komplette Überarbeitung des Dokumentes;
- d) redaktionelle Änderungen vorgenommen.

Frühere Ausgaben

DIN CEN/TS 16945 (DIN SPEC 13228): 2016-11

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

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

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

Deutsche Fassung

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren —
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für
Metabolomuntersuchungen in Urin,
venösem Blutserum und -plasma (ISO 23118:2021)**

Molecular in vitro diagnostic examinations —
Specifications for pre-examination processes in
metabolomics in urine, venous blood serum
and plasma (ISO 23118:2021)

Analyses de diagnostic moléculaire in vitro —
Spécifications relatives aux processus préanalytiques
pour l'analyse du métabolome dans l'urine et le sang
veineux (sérum et plasma) (ISO 23118:2021)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. Mai 2021 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

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
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Normative Verweisungen	6
2 Begriffe	6
3 Allgemeine Betrachtungen	8
4 Urin	9
4.1 Außerhalb des Labors	9
4.1.1 Sammeln von Urin	9
4.1.2 Transportbezogene Anforderungen	11
4.2 Im Labor	11
4.2.1 Entgegennahme des Untersuchungsmaterials	11
4.2.2 Anforderungen an die Lagerung	11
4.2.3 Verarbeitung von Urinproben	11
4.2.4 Anforderungen an die Langzeitlagerung von Urinproben	12
4.2.5 Auftauen von Urin	12
5 Blut	12
5.1 Außerhalb des Labors	12
5.1.1 Primäre Abnahme	12
5.1.2 Transport von vorverarbeiteten Proben zum Labor	14
5.2 Im Labor	14
5.2.1 Entgegennahme des Untersuchungsmaterials	14
5.2.2 Probenverarbeitung	14
5.2.3 Transport von verarbeiteten Proben zu einem Labor für Metabolomanalyse oder zu einer Biobank	15
5.2.4 Anforderungen an die Langzeitlagerung	15
5.2.5 Auftauen und Verwendung von Serum und Plasma	15
Anhang A (informativ) Instabilität des Metaboloms	16
Literaturhinweise	22

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 23118:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2021, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juni 2024 zurückgezogen werden.

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.

Dieses Dokument ersetzt CEN/TS 16945:2016.

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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 23118:2021 wurde von CEN als EN ISO 23118:2021 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 Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 140, *In-vitro-Diagnostik*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) 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

Die Metabolomik ist die „-omik“, die sich mit der Charakterisierung des Metaboloms befasst, welches definiert ist als das gesamte Repertoire kleiner Moleküle (Molekülmasse < 2 000 Da) in bestimmten biologischen Systemen wie Zellen, Geweben, Organen oder ganzen Organismen [1]. Die Analysen werden hauptsächlich mithilfe zweier wichtiger Analysentechniken durchgeführt, der Massenspektrometrie (MS) und der nuklearmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) [2], [3], [4]. Die Erstere bietet Empfindlichkeit bis in den picomolaren Konzentrationsbereich, erfordert die Trennung von Proben sowie mehrere Versuchsdurchläufe zur gezielten Untersuchung bestimmter Verbindungsklassen. Die Letztere erlaubt die Messung von Metaboliten in Konzentrationen über 1 µM und wird hauptsächlich für nicht zielgerichtete Analysen verwendet, bei denen alle Metaboliten oberhalb der Nachweisgrenze gleichzeitig beobachtet werden, unabhängig von ihrer chemischen Natur und ohne Anwendung von Trennverfahren.

Das Metabolom ist dynamisch und gegenüber Störungen sehr empfindlich. Das Metabolom kann sich während der Gewinnung von Untersuchungsmaterial, dem Transport, der Lagerung und der Aufbereitung drastisch verändern. Infolgedessen könnte das Ergebnis diagnostischer und wissenschaftlicher Messungen einen bestimmten anvisierten physiologischen Zustand oder Zeitpunkt u. U. nur unzuverlässig widerspiegeln und beschreibt stattdessen ein künstliches Profil, das während der präanalytischen Phase geschaffen wurde. Es wurde gezeigt, dass präanalytische Veränderungen zwei Hauptursachen haben:

- a) enzymatische Aktivität in den Proben, die v. a. auf das Vorliegen von Zellen zurückzuführen ist;
- b) chemische Reaktionen (z. B. Redox-Reaktionen) zwischen Metaboliten oder zwischen Metaboliten und Sauerstoff, siehe Literaturhinweise [5] bis [11].

Darüber hinaus können die Analysen durch die Verwendung von Zusatzstoffen oder die Einbringung von Kontaminationen beeinflusst werden, weshalb die Auswahl geeigneter Entnahmeröhrchen und Kunststoffgeräte ein entscheidender Aspekt der präanalytischen Phase ist.

Es wurden Studien durchgeführt, um durch die Identifizierung kritischer Schritte und Parameter, die die Zusammensetzung des Metaboloms beeinflussen, in Bezug auf die Erhaltung des ursprünglichen Metaboloms der Probe optimale präanalytische Verfahren zu ermitteln. Des Weiteren ist die Standardisierung des gesamten präanalytischen Arbeitsablaufs erforderlich, um Kompatibilität bei multizentrischen Studien sicherzustellen. Nach dem derzeitigen Stand der Technik sind keine festgelegten präanalytischen Verfahren für Metabolomik-Proben verfügbar. Infolgedessen beeinflussen die von den verschiedenen Zentren eingeführten Verfahren das Metabolom in Proben auf unterschiedliche Weise, weshalb keine zuverlässigen Vergleiche zwischen ihnen angestellt werden können. Die Anwendung der vorliegenden Anforderungen für die präanalytische Phase ermöglicht den Vergleich und die Bewertung der bei metabolomischen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse.

Das vorliegende Dokument stützt sich auf solche Studien, um die Schritte für die Urin-, Serum- und Plasma-Metabolomanalyse in der sog. präanalytischen Phase zu systematisieren und zu normen.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen an die Handhabung, Dokumentation und Verarbeitung von für die Metabolomanalyse vorgesehenem Urin, venösem Blutplasma und -serum während der präanalytischen Phase fest und gibt entsprechende Empfehlungen. Dieses Dokument gilt für Metabolomuntersuchungen und kann von biomedizinischen Laboren, Kunden dieser Labore, Entwicklern und Herstellern von In-vitro-Diagnostika, Einrichtungen und kommerziellen Organisationen, die in der biomedizinischen Forschung tätig sind, Biobanken und Aufsichtsbehörden angewendet werden.

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).

ISO 15189, *Medical laboratories — Requirements for quality and competence*

ISO 15190, *Medical laboratories — Requirements for safety*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach 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 <http://www.electropedia.org/>

3.1

Bioflüssigkeit

biologische Flüssigkeit, die ausgeschieden (wie z. B. Urin oder Schweiß), sekretiert (abgesondert) (wie z. B. Muttermilch, Speichel oder Gallenflüssigkeit), mit einer Nadel gewonnen (wie z. B. Blut oder Zerebrospinalflüssigkeit) oder als Folge eines pathologischen Prozesses gebildet (wie z. B. Blasen- und Zystenflüssigkeit) werden kann

3.2

Untersuchung

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

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

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Metabolomanalyse ist die Isolierung des Analyten nicht unbedingt erforderlich.

[QUELLE: ISO 20166-1:2018, 3.10, modifiziert — der zugelassene Begriff „analytische Prüfung“ wurde gelöscht und die Anmerkung 2 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.3

Fasten

Enthaltung von sämtlicher fester oder flüssiger Nahrung mit Ausnahme von Wasser für mindestens 8 Stunden