

DIN EN ISO 20186-3

ICS 11.100.10

Entwurf

Einsprüche bis 2018-03-19
 Vorgesehen als Ersatz für
 DIN CEN/TS 16835-3
 (DIN SPEC 13225-3):2015-12

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
 Spezifikationen für präanalytische Prozesse für venöse Vollblutproben –
 Zelluläre RNA –**

**Teil 3: Aus Plasma isolierte zirkulierende zellfreie DNA
 (ISO/DIS 20186-3:2018);
 Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 20186-3:2018**

Molecular in-vitro diagnostic examinations –
 Specifications for pre-examination processes for venous whole blood –
 Cellular RNA –
 Part 3: Isolated circulating cell free DNA from plasma (ISO/DIS 20186-3:2018);
 German and English version prEN ISO 20186-3:2018

Tests de diagnostic moléculaire in vitro –
 Spécifications relatives aux processus pré-analytiques pour le sang total veineux –
 ARN cellulaire –
 Partie 3: ADN libre circulant extrait du plasma (ISO/DIS 20186-3:2018);
 Version allemande et anglaise prEN ISO 20186-3:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-01-19 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
 Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs
 besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-
 Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de,
 sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann
 im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-
 Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin, Burggrafenstr. 6,
 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten
 Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 49 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 20186-3:2018) 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).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 9000:2015	siehe DIN EN ISO 9000:2015-11
ISO 15189:2012 (Corrected version 2014-08-15)	siehe DIN EN ISO 15189:2014-11
ISO/IEC 17043:2010	siehe DIN EN ISO/IEC 17043:2010-05
ISO 17511:2003	siehe DIN EN ISO 17511:2003-11
ISO 18113-1:2009	siehe DIN EN ISO 18113-1:2010-05
ISO 22174:2005	siehe DIN EN ISO 22174:2005-05

Änderungen

Gegenüber DIN CEN/TS 16835-3 (DIN SPEC 13225-3):2015-12 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) komplette Überarbeitung des Inhaltes auf internationaler (ISO) Ebene;
- b) genauere Abgrenzung des Anwendungsbereiches.

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 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/IEC 17043:2010-05, *Konformitätsbewertung — Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen (ISO/IEC 17043:2010); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17043:2010*

DIN EN ISO 17511:2003-11, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Metrologische Rückführbarkeit von Werten, die Kalibriermaterialien und Kontrollmaterialien zugeordnet sind (ISO 17511:2003); Deutsche Fassung EN ISO 17511:2003*

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 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 —

Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für venöse Vollblutproben — Zelluläre RNA — Teil 3: Aus Plasma isolierte zirkulierende zellfreie DNA (ISO/DIS 20186-3:2018)

Tests de diagnostic moléculaire in vitro — Spécifications relatives aux processus pré-analytiques pour le sang total veineux — ARN cellulaire — Partie 3 : ADN libre circulant extrait du plasma (ISO/DIS 20186-3:2018)

Molecular in-vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for venous whole blood — Cellular RNA — Part 3: Isolated circulating cell free DNA from plasma (ISO/DIS 20186-3:2018)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Betrachtungen	10
5 Außerhalb des Labors	11
5.1 Entnahme von Untersuchungsmaterial	11
5.1.1 Informationen über den Probenspender/Patienten	11
5.1.2 Auswahl des Entnahmeröhrchens für venöses Vollblut durch das Labor	12
5.1.3 Entnahme von venösem Vollblut bei Spendern/Patienten und Stabilisierungsverfahren	12
5.1.4 Informationen zum Untersuchungsmaterial und Anforderungen an die Lagerung in der Blutentnahmeeinrichtung	13
5.2 Anforderungen an den Transport	14
6 Im Labor	14
6.1 Eingang des Untersuchungsmaterials	14
6.2 Anforderungen an die Lagerung von Blut-Untersuchungsmaterial	15
6.3 Plasmavorbereitung	15
6.4 Anforderungen an die Lagerung von Plasmaproben	15
6.5 Isolierung der ccfDNA	16
6.5.1 Allgemeines	16
6.5.2 Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit Stabilisatoren	16
6.5.3 Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne Stabilisatoren	17
6.6 Quantitäts- und Qualitätsbewertung der isolierten ccfDNA	17
6.7 Lagerung isolierter ccfDNA	18
6.7.1 Allgemeines	18
6.7.2 ccfDNA, die mit handelsüblichen Isolationskits isoliert wurde	18
6.7.3 ccfDNA, die nach den eigenen Protokollen des Labors isoliert wurde	18
Anhang A (informativ) Auswirkungen der Schritte des präanalytischen Prozesses auf zirkulierende zellfreie DNA-Profile in venösem Vollblutplasma	19
A.1 Einfluss der Lagerungsdauer von venösem Vollblut auf die ccfDNA-Untersuchung	19
A.1.1 Änderungen der Blut-ccfDNA-Profile nach der Entnahme	19
A.1.2 Auswirkungen von Änderungen des ccfDNA-Profiles auf den Nachweis von EGFR-Mutationen im Plasma	20
Literaturhinweise	22

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 20186-3:2018) 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.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird CEN/TS 16835-3:2015 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 20186-3:2018 wurde von CEN als prEN ISO 20186-3:2018 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 20186 kann auf der ISO-Internetseite abgerufen werden.

Einleitung

Die molekulare *In-vitro*-Diagnostik hat bedeutende Fortschritte in der Medizin ermöglicht. Weitere Fortschritte werden von neuen Technologien erwartet, mit denen die Profile von Nukleinsäuren, Proteinen und Metaboliten in humanen Geweben und Körperflüssigkeiten analysiert werden. Die Profile dieser Moleküle können sich jedoch während des präanalytischen Prozesses, einschließlich der Entnahme des Untersuchungsmaterials, des Transports, der Lagerung und der Verarbeitung drastisch verändern. Das führt folglich dazu, dass die Diagnostik- oder Forschungsergebnisse unzuverlässig oder sogar unmöglich gemacht werden, da in der anschließenden Untersuchung möglicherweise nicht die tatsächliche Situation im Patienten, sondern ein künstliches Profil bestimmt wird, das während der präanalytischen Prozesse entstanden ist.

Die Profile von ccfDNA können sich nach der Blutabnahme erheblich verändern (z. B. Freisetzung genomischer DNA aus Zellen im Blut, ccfDNA-Fragmentierung und Veränderung der ccfDNA-Menge). Daher müssen besondere Maßnahmen ergriffen werden, um eine gute Qualität des Untersuchungsmaterials für die Untersuchung der ccfDNA sicherzustellen.

Die Normung des gesamten Arbeitsablaufs von der Entnahme des Untersuchungsmaterials bis zur Untersuchung der zirkulierenden zellfreien DNA (ccfDNA) ist aufgrund der Freisetzung von DNA aus Blutzellen erforderlich, wodurch sich das ursprüngliche native ccfDNA-Profil im Körper verändert, und außerdem auch aufgrund des Abbaus und der Fragmentierung der ccfDNA nach der Blutentnahme. Zur Bestimmung der wichtigen Einflussfaktoren wurden entsprechende Studien durchgeführt. Bei der Festlegung und Normung der für die Untersuchung der zirkulierenden zellfreien DNA aus dem Plasma humaner venöser Vollblutproben durchzuführenden Schritte während der sogenannten präanalytischen Phase stützt sich dieses Dokument auf diese Arbeiten.

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss/müssen“ (en: „shall“) gibt eine Anforderung an;
- „sollte“ (en: „should“) gibt eine Empfehlung an;
- „darf/dürfen“ (en: „may“) gibt eine Erlaubnis an;
- „kann/können“ (en: „can“) gibt eine Möglichkeit oder Fähigkeit an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument gibt Empfehlungen zur Handhabung, Lagerung, Verarbeitung und Dokumentation von für die Untersuchung zirkulierender zellfreier DNA (ccfDNA) vorgesehenen venösen Vollblutproben während der präanalytischen Phase vor Beginn einer molekularen Analyse. Dieses Dokument behandelt Untersuchungsmaterial, das in Blutentnahmeröhrchen für venöses Vollblut entnommen wurde.

Dieses Dokument gilt für alle molekularen *in-vitro*-diagnostische Untersuchungen, die in medizinischen Laboren durchgeführt werden. Es ist außerdem auch für die Verwendung durch Labor-Kunden, Entwickler und Hersteller von *In-vitro*-Diagnostika, Biobanken, Einrichtungen und kommerzielle Organisationen, die in der biomedizinischen Forschung tätig sind, sowie durch Aufsichtsbehörden vorgesehen.

Zur Stabilisierung genomischer DNA aus Blut müssen verschiedene zweckbestimmte Maßnahmen getroffen werden, die nicht in diesem Dokument beschrieben sind. Genomische DNA aus Blut wird in ISO 20186-2, *Molecular in vitro diagnostic examinations — specifications for pre-examination processes for venous whole blood — Part 2: Isolated genomic DNA* behandelt.

Zur Erhaltung der DNA in zirkulierenden Exosomen müssen andere zweckbestimmte Maßnahmen ergriffen werden, die in diesem Dokument nicht beschrieben werden.

ANMERKUNG 1 ccfDNA, die mit den in diesem Dokument vorgeschlagenen Verfahren aus Blut gewonnen wurde, kann DNA enthalten, die in Exosomen vorliegt [8] [9].

Nicht durch dieses Dokument abgedeckt ist DNA, die in Krankheitserregern im Blut vorhanden ist.

ANMERKUNG 2 Für spezielle Themen, die in diesem Dokument behandelt werden, können auch internationale, nationale oder regionale Vorschriften 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).

ISO 15189:2012, *Medical laboratories — Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012, Corrected version 2014-08-15)*

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:

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

3.1

Umgebungstemperatur

ungeregelte Temperatur der Umgebungsluft

3.2

Analyt

der im Namen der messbaren Größe angegebene Bestandteil

[QUELLE: ISO 17511:2013, 3.2]

3.3

Rückfließen

Fluss einer Flüssigkeit entgegen der üblichen oder gewünschten Richtung

3.4

Blutentnahmesystem

intravenöse Vorrichtung zur Punktion einer Vene, die aus einer abgeschrägten Kanüle aus nichtrostendem Stahl und einem Schlauch mit befestigten Kunststoffflügeln und einem Verbindungsstück besteht

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Verbindungsstück wird an einer zusätzlichen Blutentnahmevorrichtung, z. B. einem Blutentnahmeröhrchen, befestigt.

3.5

Blutentnahmeröhrchen

Röhrchen, das zur Abnahme von Blut verwendet wird, in der Regel unter Anlegen von Unterdruck, der das Blut aus der Vene durch die Kanüle in das Röhrchen zieht

3.6

ccfDNA

zirkulierende zellfreie DNA

in Blut, Serum und Plasma vorliegende extrazelluläre humane DNA

Anmerkung 1 zum Begriff: ccfDNA kann die in Vesikeln, zum Beispiel in Exosomen, vorliegende DNA enthalten [8] [9].

3.7

ccfDNA-Profil(e)

Profil(e) zirkulierender zellfreier DNA

Mengen unterschiedlicher ccfDNA-Moleküle, die in Blut und Plasma vorhanden sind und die gemessen werden können, wenn keine Verluste, Inhibitionen und Beeinträchtigungen auftreten

3.8

ccfDNA-Eignungsprüfungsprogramm

Prüfung der Leistungsfähigkeit von Verfahren für ccfDNA-basierte Untersuchungen

3.9

geschlossenes System

nicht modifizierbares System, das vom Anbieter einschließlich aller für die Untersuchung erforderlicher Komponenten geliefert wird (d. h. Hardware, Software, Verfahren und Reagenzien)

3.10

Kryoniederschlag

für die Anwendung dieses Dokuments ein unlöslicher Rückstand beim Auftauen von gefrorenem Plasma

3.11

DNA

Desoxyribonukleinsäure

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

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.2]

3.12

DNase

Desoxyribonuklease

Enzym, das den Abbau von DNA in kleinere Komponenten katalysiert

3.13

Untersuchung

analytische Prüfung

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

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.7, modifiziert — Der Begriff und die Definition werden hier ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet; ein zusätzlicher Begriff wurde hinzugefügt.]

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.

3.14

Leistungsfähigkeit einer Untersuchung

Leistung einer 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: ISO/TS 17822-1:2014, 3.2, modifiziert — Es wurden zwei Begriffe hinzugefügt.]

3.15

Untersuchungsdienstleister

Analyseanbieter

Instanz, die die Durchführung einer bestimmten analytischen Prüfung anbietet

3.17

Störsubstanzen

endogene (z. B. Blutbestandteile, saure Polysaccharide) oder exogene (z. B. Talk, Antikoagulanzen) Substanzen in klinischem Untersuchungsmaterial, die das Ergebnis einer Untersuchung verändern können

3.18

Kanülenhalter

Zylinder, der bei Routineverfahren zur Venenpunktion verwendet wird, um das Blutentnahmeröhrchen an Ort und Stelle zu halten und den Punktierenden vor dem direkten Kontakt mit dem Blut zu schützen

3.19

präanalytische Verfahren

präanalytische Phase

präanalytischer Arbeitsablauf

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

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.15, modifiziert — Ein zusätzlicher Begriff wurde hinzugefügt und weitere Einzelheiten wurden aufgenommen.]

Anmerkung 1 zum Begriff: Die präanalytische Phase schließt vorbereitende Prozesse, z. B. Verfahren zur ccfDNA-Isolierung ein, die das Ergebnis der beabsichtigten Untersuchung beeinflussen.

3.20

Primärprobe

Untersuchungsmaterial

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

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.16, modifiziert — Der Begriff und die Definition werden hier ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet.]

3.21

Primärprobensammler

Apparat, der durch den IVD-Hersteller speziell zum Gewinnen, Aufnehmen und Aufbewahren einer Körperflüssigkeit oder eines Körpergewebes für eine In-vitro-Untersuchung vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Schließt Vorrichtungen zur Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial vor der Untersuchung ein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eingeschlossen sind sowohl Vakuum- als auch Nonvakuum-Primärprobensammler.

[QUELLE: ISO 18113-1:2009, 3.55]

3.22

Eignungsprüfung

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

[QUELLE: ISO 17043:2010, 3.7, modifiziert — Der Begriff und die Definition werden hier ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet.]

3.23

RNA

Ribonukleinsäure

Polymer von Ribonukleotiden, das in Doppelstrangform oder in Einzelstrangform vorkommt

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.3]

3.24

RNase

Ribonuklease

Enzym, das den Abbau von RNA in kleinere Komponenten katalysiert

3.25

Raumtemperatur

Temperatur, die für die Anwendung dieses Dokuments als Temperatur im Bereich von 18 °C bis 25 °C festgelegt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: In örtlichen oder nationalen Vorschriften können andere Definitionen festgelegt sein.

3.26

Probe

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

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.24, modifiziert — Die Beispiele wurden nicht übernommen.]

3.27

Stabilität

die Eigenschaft eines Probenmaterials, bei der Lagerung unter festgelegten Bedingungen einen bestimmten Merkmalswert innerhalb festgelegter Grenzwerte für eine festgelegte Zeitdauer aufrechtzuerhalten

[QUELLE: ISO Guide 30:2015, 2.1.15, modifiziert — die Benennung „Referenzmaterial“ wurde durch „Probenmaterial“ ersetzt.]

3.28

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: Der Begriff „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.8.13, modifiziert — Anmerkung 1 und Anmerkung 3 wurden nicht übernommen.]

3.29

venöses Vollblut

direkt nach der Punktion einer Vene in der Regel mit einer Kanüle plus Spritze oder mit einem Blutentnahmesystem entnommenes Blut

3.30

Verifizierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Beweises, dass festgelegte Anforderungen erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff „verifiziert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Bestätigung kann folgende Aktivitäten umfassen:

- Durchführung alternativer Berechnungen;
- Vergleich einer neuen Designspezifikation mit einer ähnlichen, bewährten Designspezifikation;
- Durchführung von Prüfungen und Demonstrationen;
- Überprüfung von Dokumenten vor der Veröffentlichung.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.8.12, modifiziert — Anmerkung 1 und Anmerkung 2 wurden nicht übernommen.]

3.31

Arbeitsablauf

Reihe von Aktivitäten, die zur Fertigstellung einer Aufgabe notwendig sind

4 Allgemeine Betrachtungen

Für allgemeine Aussagen über die Qualitätsmanagementsysteme von medizinischen Laboratorien und insbesondere über die Entnahme, den Eingang und die Handhabung von Untersuchungsmaterial (einschließlich der Vermeidung von Kreuzkontaminationen), siehe ISO 15189:2012, 4.2, 5.4.4, 5.4.6 oder ISO/IEC 17020:2012, Abschnitt 8 und 7.2. Die Anforderungen an Laborausrüstungen, Reagenzien und Verbrauchsmittel nach ISO 15189:2012, 5.3 müssen befolgt werden; ISO 15189:2012, 5.5.1.2 und 5.5.1.3 sowie ISO/IEC 17020, 6.2 können ebenfalls gelten.

Sämtliche Schritte eines diagnostischen Arbeitsablaufs können das endgültige Untersuchungsergebnis beeinflussen. Deshalb müssen der gesamte Arbeitsablauf, einschließlich der Lagerungs- und Transportbedingungen für Untersuchungsmaterial/Proben sowie deren Auswirkung auf die Stabilität der für die

Untersuchung vorgesehenen Biomoleküle verifiziert und validiert werden. Schritte des Arbeitsablaufs, die nicht immer kontrolliert werden können, müssen dokumentiert und ihr Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Untersuchung muss untersucht werden, und es sind Minderungsmaßnahmen einzuführen, damit die erforderliche Leistungsfähigkeit der Untersuchung ermöglicht wird. In diesen Fällen wird eine Risikobewertung empfohlen.

ccfDNA-Profile können sich nach der Blutabnahme stark verändern. Nach der Blutentnahme kann die Freisetzung genomischer DNA aus Zellen im Blut das ccfDNA-Profil erheblich verändern. Darüber hinaus können nach der Entnahme weitere Effekte auftreten, z. B. eine ccfDNA-Fragmentierung [10], [11], [12], [13]. All diese Veränderungen nach der Entnahme können im Untersuchungsmaterial verschiedener Spender oder Patienten jeweils unterschiedlich verlaufen und sie können auch von den pathophysiologischen Bedingungen abhängen [10], [14], [15], [16]. Dadurch können die Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Untersuchungsergebnisse beeinflusst werden.

Vor oder während der Planung einer Untersuchung sollte daher geprüft und sichergestellt werden, dass das/die jeweils zu analysierende(n) ccfDNA-Profil(e) nicht auf eine Weise beeinflusst wird/werden, die sich auf die Leistung der Untersuchung auswirkt. Das kann z. B. erfolgen, indem die vorgesehene Untersuchung an Untersuchungsmaterial/Proben vorgenommen wird, an denen Zeitverlaufsuntersuchungen durchgeführt wurden, die die einzelnen Schritte des präanalytischen Verfahrens widerspiegeln, wie z. B. Transport und Lagerung.

Sicherheitsverfahren für die Handhabung und den Transport müssen festgelegt sein. Sicherheitsvorschriften hinsichtlich Transport und Handhabung sind zu berücksichtigen (siehe ISO 15189:2012, 5.2.3 und 5.4.5, sowie ISO 15190).

Während des gesamten präanalytischen Verfahrens müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine Kreuzkontamination zwischen verschiedenen Proben/Untersuchungsmaterialien zu vermeiden, z. B. durch die Verwendung von Einwegmaterial, wann immer dies praktisch möglich ist, oder durch geeignete Reinigungsverfahren zwischen der Verarbeitung verschiedener Untersuchungsmaterialien/Proben.

Wird ein handelsübliches Produkt nicht entsprechend den Anweisungen des Herstellers angewendet, liegt die Verantwortung für dessen Validierung, Verifizierung, Verwendung und Leistung beim Anwender.

5 Außerhalb des Labors

5.1 Entnahme von Untersuchungsmaterial

5.1.1 Informationen über den Probenspender/Patienten

In der Dokumentation muss die Identifikationsnummer des Probenspenders/Patienten angegeben werden, was in Form eines Codes geschehen kann.

Die Dokumentation sollte unter anderem Folgendes umfassen:

- a) maßgebende Angaben zum Gesundheitszustand des Probenspenders oder Patienten (z. B. gesund, Erkrankungsart, Begleiterkrankung, demographische Daten (z. B. Alter und Geschlecht));

ANMERKUNG Es wurde berichtet, dass insbesondere z. B. Krebs, Entzündungen, Diabetes, Lebererkrankungen, koronare Erkrankungen, respiratorisches Syndrom, Trauma, nach großen körperlichen Anstrengungen [10], bei älteren Patienten, die an akuten oder chronischen Krankheiten leiden, das erste Schwangerschaftstrimester, Plazentastörungen wie vorzeitige Wehen, Präeklampsie und Malimplantation sowohl die Menge als auch die Fragmentierung der ccfDNA beeinträchtigen [10], [14], [15], [16].

- b) Informationen zur medizinischen Behandlung und zu Sonderbehandlungen vor der Blutabnahme (z. B. Anästhetika, Arzneimittel, nüchterner Zustand);