

DIN EN ISO 23118

ICS 11.100.10

Entwurf

Einsprüche bis 2020-09-17
Vorgesehen als 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/DIS 23118:2020);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23118:2020**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for pre-examination processes in metabolomics in urine, venous blood serum
and plasma (ISO/DIS 23118:2020);
German and English version prEN ISO 23118:2020

Tests 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/DIS 23118:2020);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23118:2020

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2020-07-17 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 oder Saatwinkler
Damm 42/43, 13627 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 23118:2020) 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/nationale 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 Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 15189 siehe DIN EN ISO 15189

ISO/TS 80004-6:2013 siehe DIN CEN ISO/TS 80004-6 (DIN SPEC 52400-6):2015-07

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.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN CEN ISO/TS 80004-6 (DIN SPEC 52400-6):2015-07, *Nanotechnologien — Fachwörterverzeichnis — Teil 6: Charakterisierung von Nanoobjekten (ISO/TS 80004-6:2013); Deutsche Fassung CEN ISO/TS 80004-6:2015*

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

— Leerseite —

<i>Titel de:</i>	Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Metabolomuntersuchungen in Urin, venösem Blutserum und -plasma (ISO/DIS 23118:2020)
<i>Titel en:</i>	Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes in metabolomics in urine, venous blood serum and plasma (ISO/DIS 23118:2020)
<i>Titel fr:</i>	Tests 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/DIS 23118:2020)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Betrachtungen	8
5 Urin	9
5.1 Außerhalb des Labors	9
5.1.1 Sammeln von Urin	9
5.1.2 Transportbezogene Anforderungen	11
5.2 Im Labor	11
5.2.1 Entgegennahme des Untersuchungsmaterials	11
5.2.2 Anforderungen an die Lagerung	11
5.2.3 Verarbeitung von Urinproben	12
5.2.4 Anforderungen an die Langzeitlagerung von Urinproben	12
5.2.5 Auftauen von Urin	12
6 Blut	12
6.1 Außerhalb des Labors	12
6.1.1 Primäre Abnahme	12
6.1.2 Transport von vorverarbeiteten Proben zum Labor	14
6.2 Im Labor	14
6.2.1 Entgegennahme des Untersuchungsmaterials	14
6.2.2 Probenverarbeitung	15
6.2.3 Transport von verarbeiteten Proben zu einem Labor für Metabolomanalyse oder zu einer Biobank	15
6.2.4 Anforderungen an die Langzeitlagerung	15
6.2.5 Auftauen und Verwendung von Serum und Plasma	16
Anhang A (informativ) Instabilität des Metaboloms	17
A.1 Allgemeines	17
A.1.1 Urin	17
A.1.2 Blutserum/-plasma	19
A.2 Auswahl geeigneter Entnahmeröhrchen und Kunststoffwaren	21
Literaturhinweise	23

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23118:2020) 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 16945:2016 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23118:2020 wurde von CEN als prEN ISO 23118:2020 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* 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) in bestimmten biologischen Systemen wie Zellen, Geweben, Organen oder ganzen Organismen [3]. Die Analysen werden hauptsächlich mithilfe zweier wichtiger Analysentechniken durchgeführt, der Massenspektrometrie (MS) und der nuklearmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) [4-6]. 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 spiegelt das Ergebnis diagnostischer und wissenschaftlicher Messungen einen bestimmten anvisierten physiologischen Zustand oder Zeitpunkt u. U. nur unzuverlässig wider und beschreibt stattdessen ein künstliches Profil, das während der präanalytischen Phase geschaffen wurde. Es wurde gezeigt, dass präanalytische Veränderungen zwei Hauptursachen haben: i) Sie können das Resultat enzymatischer Aktivität in den Proben sein, die v. a. auf das Vorliegen von Zellen zurückzuführen ist; ii) sie können durch chemische Reaktionen (z. B. Redox-Reaktionen) zwischen Metaboliten oder zwischen Metaboliten und Sauerstoff hervorgerufen werden [7-13]. 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.

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss/müssen“ (en: „shall“) zeigt eine Anforderung an;
- „sollte/sollten“ (en: „should“) zeigt eine Empfehlung an;
- „darf/dürfen“ (en: „may“) zeigt eine Zulässigkeit an;
- „kann/können“ zeigt eine Möglichkeit oder ein Vermögen an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen fest an die Handhabung, Dokumentation und Verarbeitung von für die Metabolomanalyse vorgesehenem Urin, venösem Blutplasma und -serum während der präanalytischen Phase. 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

3.4

Massenspektrometrie

MS

Verfahren zur Analyse chemischer Verbindungen auf der Grundlage von deren Verhältnis von Masse zu Ladungszahl

3.5

Erstellung eines metabolischen Profils

Nutzung von Analyseplattformen zur gleichzeitigen Messung der Gesamtheit von *Metaboliten* (3.6) in biologischen Systemen, bei denen Messungen unter Verwendung der angewendeten (oder gewählten) Technik möglich sind

BEISPIEL Beispiele für derartige Techniken sind NMR und MS.

3.6

Metaboliten

kleine Moleküle ($\leq 2\,000$ Da), bei denen es sich um Zwischen- und/oder Endprodukte des Stoffwechsels des Wirtsorganismus oder seiner Mikroflora handelt und die aus Nahrungsmitteln, Getränken, Arzneimitteln oder Verunreinigungen stammen

Anmerkung 1 zum Begriff: Weiterführende Informationen siehe Literaturhinweis [3].

3.7

Metabolom

Gesamtheit der *Metaboliten* (3.6), die in einem Organismus oder einer biologischen Probe anzutreffen sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Weiterführende Informationen siehe Literaturhinweis [3].

3.8

Metabolomik

umfassende Analyse des *Metaboloms* (3.7) einer biologischen *Primärprobe* (3.14) (z. B. Organismus, Zelle, Gewebe oder *Bioflüssigkeiten* (3.1))

3.9

MS-basierte Metabolomik

Anwendung der *Massenspektrometrie* (3.4) zur Messung von *Metaboliten* (3.6) in biologischen Proben

3.10

nuklearmagnetische Resonanzspektroskopie

NMR

Verfahren, das sich auf die selektive Absorption von hochfrequenten Radiowellen durch Atomkerne stützt, die einem stationären Magnetfeld ausgesetzt sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Durch NMR lassen sich chemische und strukturelle Eigenschaften von Molekülen ermitteln.

3.11

NMR-basierte Metabolomik

Anwendung der NMR-Spektroskopie zur Messung von *Metaboliten* (3.6) in biologischen Proben

3.12

Plasma

flüssiger Anteil von nicht geronnenem Blut

Anmerkung 1 zum Begriff: Plasmaproben können Antikoagulanzen enthalten.

3.13

präanalytische Verfahren

präanalytische Phase

präanalytischer Arbeitsablauf

Verfahrensschritte, in chronologischer Reihenfolge, die mit der Anforderung durch den Arzt beginnen und die Anforderung einer *Untersuchung* (3.2), die Vorbereitung und Identifizierung des Patienten, die Entnahme der Primärprobe(n), die vorübergehende Lagerung, den Transport zum und im Laboratorium, die Aliquotierung und die Bereitstellung umfassen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die präanalytische Phase kann vorbereitende Prozesse einschließen, die das Ergebnis der beabsichtigten *Untersuchung* (3.2) beeinflussen können.

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

3.14

Primärprobe

Untersuchungsmaterial

getrennter Teil einer Körperflüssigkeit, Atemluft, Haar oder eines Gewebes, entnommen zur *Untersuchung* (3.2), Erforschung oder Analyse von einer oder mehrerer Größen oder Eigenschaften, als Annahme für die Beschaffenheit des Ganzen

[QUELLE: ISO 15189:2012, 3.16, modifiziert – Die Benennung und die Definition werden ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet.]

3.15

Raumtemperatur

Temperatur, die für die Anwendung dieses Dokuments als 18 °C bis 25 °C definiert ist

3.16

Serum

Flüssigkeit, die vom geronnenen Blut abgetrennt werden kann

3.17

Stabilität

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die Analyten *Metabolite* (3.6).

[QUELLE: ISO Guide 30:1992, 2.7]

4 Allgemeine Betrachtungen

Zu allgemeinen Aussagen über die Qualitätsmanagementsysteme von medizinischen Laboren und insbesondere über die Entnahme, Entgegennahme und Handhabung von Primärproben (einschließlich der Vermeidung von Kreuzkontaminationen) siehe ISO 15189 oder ISO/IEC 17020:2012, Abschnitt 8 und 7.2. Die Anforderungen an Laborausrüstung, Reagenzien und Verbrauchsmittel nach ISO 15189 müssen befolgt werden; ISO 15189 und ISO/IEC 17020:2012, 6.2 können ebenfalls gelten.

Alle Schritte eines diagnostischen Arbeitsablaufs können das Endergebnis einer analytischen Prüfung beeinflussen, und es muss eine Risikobeurteilung durchgeführt werden (siehe auch ISO 14971). Wo dies erforderlich ist, müssen Maßnahmen zur Beseitigung oder Minderung der identifizierten Risiken eingeleitet werden, um die Leistung der Untersuchung sicherzustellen. Es muss insbesondere untersucht und sichergestellt werden, dass die zu analysierenden Metaboliten nicht auf eine Weise beeinflusst werden, die sich auf die Leistung der Untersuchung auswirkt. Dies 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, und indem Maßnahmen eingeführt werden, die Einflüsse durch die identifizierten präanalytischen Variablen verhindern oder verringern.

Wenn keine geeigneten Technologien vorhanden sind, Primärproben in Bezug auf das Metabolom zu stabilisieren, muss die Entnahme von Primärproben in den Räumlichkeiten eines Krankenhauses oder in Einrichtungen erfolgen, in denen unverzüglich geeignete Verfahren zur Verarbeitung von Bioflüssigkeiten zur Verfügung stehen.

Insbesondere bei Proben, die für die metabolomische Analyse vorgesehen sind, müssen die folgenden Schritte beachtet werden:

- a) die Vorbereitung des Patienten (Fasten, Therapie usw.);
- b) die Entnahme der Primärprobe beim Patienten;
- c) die Wahl von Sammelbehältern und Verpackungen (z. B. Entnahmeröhrchen, Kühlbox, Behälter für Lagerung und Transport);
- d) die Wahl von Stabilisierungsverfahren (z. B. Verbindungen, die zur Stabilisierung der Primärprobe hinzugefügt werden);
- e) die Aufzeichnung sämtlicher Zusätze zur Primärprobe oder Veränderungen der Probe;
- f) die Aufzeichnung der Arten und Menge sowie der Beschreibung von Primärproben.

Sicherheitstechnische Anforderungen an Einrichtungen, Transport und Handhabung müssen berücksichtigt werden (siehe ISO 15189 und ISO 15190). Die WHO Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens (https://www.who.int/csr/emc97_3.pdf) sollten befolgt werden.

5 Urin

5.1 Außerhalb des Labors

5.1.1 Sammeln von Urin

5.1.1.1 Allgemeines

Beim Sammeln der Primärprobe müssen die Anforderungen (z. B. Krankheitszustand, Umfang der Primärprobe) der vorgesehenen molekularen Untersuchung berücksichtigt werden.

Siehe auch ISO 15189.

5.1.1.2 Angaben zum Spender der Primärprobe/Patienten

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

Die Dokumentation sollte unter anderem Folgendes umfassen:

- a) den Gesundheitszustand des Urinspenders und relevante Angaben zur Lebensführung [z. B. gesund, Erkrankungsart, Begleiterkrankung(en)];
- b) demographische Angaben (z. B. Alter, Geschlecht);

- c) Informationen zu medizinischen Behandlungen und Sonderbehandlungen vor der Urinsammlung (z. B. Anästhetika, Arzneimittel, diagnostische Verfahren);
- d) den Zeitpunkt der Entnahme, einschließlich Angaben zum Fasten, zu vorausgegangenen Aktivitäten;
- e) die erforderliche Zustimmung des Spenders der Primärprobe/Patienten.

5.1.1.3 Wahl und Kennzeichnung von Sammelbehältern

Das Labor muss die für das Sammeln von Urin vorgesehenen Behälter festlegen.

Zusatzstoffe werden üblicherweise nicht verwendet, weil sie das Analyseverfahren stören können. Wenn sie für spezielle Zwecke erforderlich sind, müssen ihre Auswirkungen auf die analytische Leistung und das Ergebnis analysiert werden. Einige Zusatzstoffe in Sammelröhrchen könnten ein Risiko für Patienten darstellen (z. B. Toxizität oder Korrosivität).

Zur Kennzeichnung (Primärprobenidentifikation) des Urinsammelröhrchens muss ein Routineverfahren (siehe auch ISO 15189) oder ein Verfahren mit zusätzlichen Angaben (z. B. 2D-Strichcode) angewendet werden.

5.1.1.4 Sammeln von Urin und Entgegennahme vom Primärprobenspender

Der Spender muss eine Anweisung zum Sammeln von Urin erhalten, die die bei der Handhabung von Sammelbehältern, die schädliche Zusatzstoffe enthalten, zu befolgenden Sicherheitsvorkehrungen einschließt. Alle Urinsammelgeräte sollten daraufhin überprüft werden, ob sie mit metabolomischen Untersuchungen kompatibel sind, d. h., ob Störungen des Metabolomprofils vermieden werden.

ANMERKUNG Für nicht trockene Kinder ist die beliebteste nicht-invasive Methode, die 2007 vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) als Goldstandard festgelegt wurde, das Sammeln des Mittelstrahlurins. Dabei wird eine sterile Probenflasche in den Urinstrahl gehalten und eine Probe aufgefangen. Urinsammelbeutel und -einlagen können ebenfalls zum Sammeln von Urin verwendet werden. Das NICE schlägt Urinsammeleinlagen als zweitbeste Möglichkeit nach dem Mittelstrahlurin vor.

Der erste Mittelstrahlurin am Morgen sollte nach mindesten 8 Stunden Fasten gesammelt werden. Trinken kann sich auf die Konzentrationen von Metaboliten im Urin auswirken. Daher ist eine Normalisierung erforderlich. Es ist anzugeben, wenn eine Sammlung zu verschiedenen Zeitpunkten oder über 24 Stunden erfolgte. Sämtliche Abweichungen von den Anweisungen müssen validiert werden. Fasten ermöglicht die Durchführung von Metabolomanalysen im Urin, bei denen Spender unter ähnlichen Stoffwechselbedingungen synchronisiert werden. Forschungsprojekte oder spezielle analytische Prüfungen können die Untersuchung verschiedener Patientenzustände erfordern.

Den Anforderungen der präanalytischen Vorbereitungsschritte und der analytischen Prüfung entsprechend muss ein ausreichendes Mindestvolumen an Urin gesammelt werden.

Alle klinischen Verfahrensweisen, die die Primärprobenahme beeinflussen, müssen dokumentiert werden. Das gesamte gesammelte Volumen muss dokumentiert werden.

5.1.1.4.1 Angaben zur Primärurinprobe und Anforderungen an die Lagerung am Ort der Urinsammlung

Da sich metabolische Profile nach dem Sammeln des Urins ändern können, wodurch die Gültigkeit und Zuverlässigkeit des Ergebnisses der analytischen Prüfung beeinträchtigt werden kann, muss die Dokumentation zur Primärurinprobe den Zeitpunkt und das Datum der Urinsammlung enthalten.

Die gesamte Primärurinprobe sollte höchstens 2 h gekühlt bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden und darf vor dem Zentrifugieren und/oder Filtrieren nicht eingefroren werden, um einen Aufschluss von Zellen durch die Bildung von Eiskristallen zu vermeiden, es sei denn, die analytische Prüfung schreibt etwas anderes vor.

Die zulässige Gesamtlagerungsdauer der Primärurinprobe schließt die Dauer der Lagerung am Ort der Urinsammlung, des Transports zum Prüflabor und der weiteren Lagerung im Prüflabor oder in sonstigen Einrichtungen ein.

5.1.2 Transportbezogene Anforderungen

Während des Transports sollte die Primärprobe kühl (Temperaturbereich 2 °C bis 8 °C) gehalten werden.

Geeignete Vorkehrungen müssen getroffen werden, um die Temperaturspezifikationen sicherzustellen und die Zeit für die Zustellung zu verringern, die innerhalb von 2 h nach der Entnahme erfolgt sein sollte.

Die Einhaltung des Transportprotokolls muss dokumentiert werden. Alle Abweichungen vom Protokoll müssen beschrieben und dokumentiert werden.

Die WHO Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens (https://www.who.int/csr/emc97_3.pdf) sollten befolgt werden.

5.2 Im Labor

5.2.1 Entgegennahme des Untersuchungsmaterials

Der Zeitpunkt der Entgegennahme der Primärurinprobe und der Zustand (z. B. Kennzeichnung, Transportbedingungen, Volumen, Undichtheit und Ausfällung) der erhaltenen Proben müssen dokumentiert werden. Fehler bei der Kennzeichnung sowie Abweichungen der Transportbedingungen und Urinvolumina gegenüber den hinsichtlich der Anforderungen an die Urinsammlung oder Probevorbereitung beschriebenen Spezifikationen müssen dokumentiert werden.

Bei Abweichungen der Transportbedingungen, der Gesamtlagerungs- und -transportdauer oder des Urinvolumens, die die Gültigkeit und Zuverlässigkeit des Ergebnisses der analytischen Prüfung beeinträchtigen könnten [9-11], sollte eine neue Primärprobe angefordert werden.

Falls für die analytische Prüfung erforderlich, sollten Probeneigenschaften (z. B. pH-Wert, Kreatininkonzentration, Kontamination mit Blut und/oder Bakterien) beurteilt werden.

5.2.2 Anforderungen an die Lagerung

Die Lagerungstemperatur und der Zeitraum zwischen der Entgegennahme von Primärurinproben und der Verarbeitung der Proben müssen dokumentiert werden.

Die Lagerungstemperatur sollte 5.1.1.5 entsprechen.

Die Gesamtlagerungsdauer der Primärurinprobe muss die Dauer der Lagerung am Ort der Urinsammlung (5.1.1.5), die des Transports zum Labor (5.1.2) und die weitere Lagerung im Labor oder in sonstigen Einrichtungen einschließen.

Einige Untersuchungen erfordern spezielle Bedingungen für die Lagerung/Archivierung von Urin. Die Anweisungen des Herstellers/Anbieters müssen befolgt werden. Es müssen geeignete Vorkehrungen getroffen werden, um die Einhaltung der Temperaturempfehlungen sicherzustellen.