

DIN EN ISO 4307

ICS 11.100.10

Entwurf

Einsprüche bis 2021-03-29
Vorgesehen als Ersatz für
DIN CEN/TS 17305
(DIN SPEC 13255):2019-06

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Speichel –
Isolierte DNA (ISO/DIS 4307:2021);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 4307:2021**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for pre-examination processes for saliva –
Isolated human DNA (ISO/DIS 4307:2021);
German and English version prEN ISO 4307:2021

Analyses de diagnostic moléculaire in vitro –
Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour la salive –
ADN isolé (ISO/DIS 4307:2021);
Version allemande et anglaise prEN ISO 4307:2021

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2021-01-29 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 35 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 4307:2021) 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 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 20387	siehe	DIN EN ISO 20387
ISO/IEC 17020	siehe	DIN EN ISO/IEC 17020
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

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 17305 (DIN SPEC 13255):2019-06 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 15189, *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz*

DIN EN ISO 20387, *Biotechnologie — Biobanking — Allgemeine Anforderungen an das Biobanking*

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

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

<i>Titel de:</i>	Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für Speichel — Isolierte DNA (ISO/DIS 4307:2021)
<i>Titel en:</i>	Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for saliva — Isolated human DNA (ISO/DIS 4307:2021)
<i>Titel fr:</i>	Analyses de diagnostic moléculaire in vitro — Spécifications relatives aux processus préanalytiques pour la salive — ADN isolé (ISO/DIS 4307:2021)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	6
4 Allgemeine Betrachtungen	10
5 Aktivitäten außerhalb des Laboratoriums	10
5.1 Entnahme der Primärprobe	10
5.1.1 Angaben zum Spender der Primärprobe/Patienten	10
5.1.2 Wahl des Speichelentnahmegeräts durch das Laboratorium	11
5.1.3 Entnahme von Speichelprimärproben bei Spendern/Patienten und Stabilisierungsverfahren	11
5.1.4 Informationen zur Primärprobe und Anforderungen an die Lagerung in der Speichelentnahmeeinrichtung	12
5.2 Anforderungen an den Transport	13
5.2.1 Allgemeines	13
5.2.2 Verwendung von Speichelentnahmegeräten mit DNS-Stabilisatoren	13
5.2.3 Verwendung von Speichelentnahmegeräten ohne DNS-Stabilisatoren	13
6 Aktivitäten innerhalb des Laboratoriums	14
6.1 Eingang des Untersuchungsmaterials	14
6.2 Lagerungsbezogene Anforderungen	14
6.3 Isolierung der Speichel-DNS	14
6.3.1 Allgemeines	14
6.3.2 Verwendung eines handelsüblichen Kits	15
6.3.3 Anwendung laboreigener Protokolle	15
6.4 Quantitäts- und Qualitätsbewertung der isolierten DNS	15
6.5 Lagerung der isolierten Speichel-DNS	16
6.5.1 Allgemeines	16
6.5.2 Mit handelsüblichen Kits isolierte Speichel-DNS	16
6.5.3 Nach laboreigenen Protokollen isolierte Speichel-DNS	16
Literaturhinweise	17

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 4307:2021) 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.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird CEN/TS 17305:2019 ersetzen.

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

Genetische Untersuchungen von DNS werden in der klinischen Praxis häufig durchgeführt, z. B. bei Tests auf genetische Veranlagungen, in der Pharmakogenomik, zur Analyse von Erbkrankheiten mit dem Ziel eines Einsatzes in der Präzisionsmedizin. Dies ist ein schnell wachsendes Feld innerhalb der Molekulardiagnostik.

Bei der Untersuchung von menschlicher DNS werden zunehmend Speichelproben als nichtinvasive Alternative zu Blutproben verwendet. Speichel enthält natürlicherweise Mikroorganismen sowie Fremdstoffe (wie z. B. Nahrungsreste), die eine noch komplexere und für jeden Patienten/Spender spezifische Zusammensetzung des Speichels bedingen. Daher sind spezielle Maßnahmen erforderlich, um Patienten/Spender über die Entnahme der Speichelproben zu informieren und auf diese vorzubereiten und um die Einhaltung von Anweisungen zu überprüfen, damit die Variabilität des Untersuchungsmaterials reduziert wird. Im Gegensatz zur invasiven Probenahme müssen Speichelproben nicht von ausgebildetem und geschultem Fachpersonal oder in speziellen Einrichtungen entnommen werden. Mithilfe einer kompetenten Anleitung und eines Entnahmegeräts, dessen Sicherheitsangaben verifiziert wurden, können Speichelproben vom Patienten/Spender zu Hause selbst entnommen werden. Allerdings trägt dies auch zu einer hohen Variabilität bei der Qualität des Untersuchungsmaterials bei. Ebenso müssen medizinische Laboratorien/Hersteller im Bereich *In-vitro*-Diagnostik sich über die Variabilität von Untersuchungsmaterialien im Klaren sein, wenn sie eine Ausführungsverifizierung und -validierung durchführen.

DNS in Speichel kann nach der Entnahme fragmentiert oder degradiert werden. Darüber hinaus können die in der Speichelprobe vorhandenen Bakterien sich weiter vermehren und auf diese Weise die menschliche DNS „verdünnen“. Außerdem können von diesen Bakterien freigesetzte DNasen die Degradation der DNS beschleunigen. Dies kann die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der DNS-Untersuchung beeinträchtigen.

Daher ist eine Normung des gesamten Arbeitsablaufs von der Entnahme der Primärprobe bis zur Untersuchung der DNS notwendig, um deren Degradation und Fragmentation nach der Speichelentnahme zu minimieren. In diesem Dokument werden spezielle Maßnahmen beschrieben, die ergriffen werden müssen, um für die Untersuchung menschlicher DNS qualitativ hochwertige Primärproben/Proben von Speichel und daraus isolierte DNS zu erhalten.

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

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

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument beschreibt Anforderungen an die Handhabung, Lagerung, Verarbeitung und Dokumentation von für die Untersuchung von menschlicher DNS vorgesehenen Speichelproben während der präanalytischen Phase vor der Durchführung einer molekularen Analyse.

Dieses Dokument ist anwendbar auf molekulare in-vitro-diagnostische Untersuchungen, die in medizinischen Laboratorien durchgeführt werden, einschließlich vom Laboratorium selbst entwickelter Verfahren. Es ist außerdem für die Verwendung durch Kunden des Laboratoriums, Entwickler und Hersteller von In-vitro-Diagnostika sowie Biobanken, Einrichtungen und kommerzielle Organisationen, die biomedizinische Forschungen durchführen, und Aufsichtsbehörden vorgesehen.

Spezielle Maßnahmen, die bei der Entnahme von Speichel mithilfe absorbierender Materialien oder durch Mundspülung erforderlich sind, werden in diesem Dokument nicht beschrieben. Des Weiteren sind auch keine Maßnahmen zur Konservierung und Handhabung von nativer zellfreier DNS, Pathogen- und sonstiger bakterieller oder Mikrobiom-DNS in Speichel beschrieben.

ANMERKUNG Internationale, nationale oder regionale Regelungen bzw. Anforderungen 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).

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

Umgebungstemperatur

ungeregelte Temperatur der Umgebungsluft

[QUELLE: ISO 20184-1:2018, 3.2]

3.2

Analyt

der im Namen der messbaren Größe angegebene Bestandteil

[QUELLE: ISO 17511:2003, 3.2, modifiziert — Die Beispiele wurden nicht übernommen.]

3.3

Leistungsfähigkeit einer Untersuchung

Leistung einer analytischen Prüfung

analytische Leistung

Genauigkeit, Präzision und Empfindlichkeit einer Prüfung zum Messen des interessierenden *Analyten* (3.2)

Anmerkung 1 zum Begriff: Andere Leistungsmerkmale einer Prüfung wie Robustheit oder Wiederholpräzision können ebenfalls anwendbar sein.

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

3.4

DNS-Stabilisatoren

Verbindungen, Lösungen oder Gemische, die dazu bestimmt sind, Degradation und Fragmentation von *DNS* (3.6) zu minimieren

[QUELLE: ISO 20186-2:2019, 3.5, modifiziert — In der Definition wurde „genomische DNS in Blut“ durch „DNS“ ersetzt.]

3.5

geschlossenes System

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

[QUELLE: ISO 20186-2:2019, 3.6]

3.6

DNS

Desoxyribonukleinsäure

Polymer von Desoxyribonukleotiden, das in Doppelstrangform (dsDNS) oder in Einzelstrangform (ssDNS) vorkommt

[QUELLE: ISO 22174:2005, 3.1.2]

3.7

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 ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet.]

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.

3.8

Untersuchungsdienstleister

Analyseanbieter

Gruppe oder Unternehmen, die/das die Durchführung einer bestimmten analytischen Prüfung anbietet

3.9

Störsubstanzen

endogene oder exogene Stoffe (z. B. Stabilisierungslösung), die in Untersuchungsmaterial vorliegen und das Untersuchungsergebnis beeinflussen können

[QUELLE: ISO 20184-1:2018, 3.12]

3.10

Mikroorganismus

Entität von mikroskopischer Größe, einschließlich Bakterien, Pilze und Protozoen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.176]

3.11

präanalytische Verfahren

präanalytische Phase

präanalytischer Arbeitsablauf

Verfahrensschritte, in chronologischer Reihenfolge, die mit der Anforderung des Arztes einschließlich der Untersuchungsanforderung beginnen, die Vorbereitung und Identifizierung des Patienten, die Entnahme der *Primärprobe(n)* (3.13), den Transport zum und im Laboratorium und die Isolierung der *Analyten* (3.2) 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 ein, die das Ergebnis der beabsichtigten Untersuchung beeinflussen.

3.12

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 ohne die im Original vorhandenen Anmerkungen verwendet.]

3.13

Eignungsprüfung

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

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

3.14

Raumtemperatur

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

[QUELLE: ISO 20186-2:2019, 3.22]

Anmerkung 1 zum Begriff: In lokalen oder nationalen Regelungen können andere Definitionen festgelegt sein.

3.15

Speichel

Vollspeichel

Körperflüssigkeit im Mund, die hauptsächlich aus Sekreten der drei großen Speicheldrüsen (Ohrspeicheldrüse, Unterkieferspeicheldrüse und Unterzungspeicheldrüse) und verschiedener kleiner Speicheldrüsen in der Mundhöhle besteht

3.16

Speichelentnahmegesetz

Röhrchen oder anderer Behälter zur Entnahme einer *Primärprobe* (3.13) von *Speichel* (3.16)

3.17

Probe

Teil oder mehrere Teile, das (die) einer *Primärprobe* (3.13) entnommen wird (werden)

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

3.18

Stabilität

Fähigkeit eines *Probenmaterials* (3.18), 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 ist der Analyt isolierte *DNS* (3.6).

[QUELLE: ISO Guide 30:2015, 2.1.15, modifiziert — Anmerkung 1 wurde nicht übernommen. In der englischen Fassung wurden die folgenden Worte ersetzt: „characteristic“ durch „ability“; „reference material“ durch „sample material“; „specified“ durch „stated“.]

3.19

Lagerung

länger andauernde Unterbrechung der *präanalytischen Phase* (3.12) einer *Probe* (3.18) bzw. eines *Analyten* (3.2) oder deren Derivaten unter für den Erhalt ihrer Eigenschaften geeigneten Bedingungen

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine langfristige Lagerung findet üblicherweise im Archiv eines Laboratoriums oder in einer Biobank statt.

[QUELLE: ISO 20184-1:2018, 3.22, modifiziert — Das Beispiel zum Begriff wurde gelöscht.]

3.20

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: Die Benennung „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

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

3.21

Verifizierung

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

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

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

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; und
- Überprüfungen der Dokumente vor der Veröffentlichung.