

Qualität der Kundeninformationen von
Herstellern bei korrektiven Maßnahmen zu
In-vitro Diagnostika –
Analyse der vom BfArM
2005 bis 2014 publizierten Daten

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

JÜRGEN HARALD KARL HANNIG
Aus Olching

Bonn 2018

**Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

1. Gutachter: Prof. Dr. Harald G. Schweim

2. Gutachter: Prof. Dr. Rüdiger Siekmeier

Tag der Promotion: 29.6.2018

Erscheinungsjahr: 2018

Vorwort und Danksagung

Mein Interesse an der Analyse von Kundeninformationen zur Vorkommnisbewertung von Medizinprodukten in Hinblick auf deren Inhalt und Qualität wuchs im Laufe meiner beruflichen Tätigkeit am BfArM.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Harald G. Schweim für seine Unterstützung, Geduld und seinen Einsatz danken. Auch möchte ich ganz besonders meinem Betreuer und Mentor Prof. Dr. Rüdiger Siekmeier für die Unterstützung und vielen lieben Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation danken. Beide gaben mir die Möglichkeit, die Arbeit zeitlich und inhaltlich nach meinen Wünschen anzufertigen.

Danken möchte ich außerdem der DGRA, die mich im Rahmen eines Stipendiums finanziell, aber auch mit Ratschlägen begleitet und unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern Renate und Harald Hannig, die mich stets auf meinem Weg durch das Studium begleitet und motiviert haben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis
Abkürzungsverzeichnis.....
1. Einleitung.....	1
1.1. Gefahrenpotential mit Medizinprodukten aus dem Bereich der in-vitro Diagnostika	2
1.2. Rechtlicher Rahmen von In-vitro diagnostischen Medizinprodukten in der europäischen Union	4
1.3. Klassifizierung von In-vitro Diagnostik in der europäischen Union.....	6
1.4. Grundlegende Anforderungen an ein in-vitro diagnostisches Produkt.....	7
1.5. Technische Dokumentation und Qualitätssicherungssystem	7
1.6. Marktüberwachung durch die nationalen Gesundheitsbehörden.....	9
1.7. System zur Vigilanz von In-vitro diagnostischen Medizinprodukten	9
1.8. Informationsquellen der Öffentlichkeit durch nationale Behörden	13
1.9. MPSV-Anforderungen an eine schriftliche Kundeninformation	15
1.10. MEDDEV-Anforderungen an eine schriftliche Kundeninformation.....	15
1.11. Risikopotential durch unvollständige Kundeninformationen.....	17
1.12. Stand der Forschung	18
1.13. Ziel dieser Arbeit.....	29
2. Material und Methoden.....	30
2.1. Fälle für die Auswertung	30
2.2. Kriterien an eine Kundeninformation laut MPSV §14 (2) und MEDDEV 2.12.1.rev-8	31
2.3. Qualität der Kundeninformation unter Berücksichtigung der Unternehmensgröße	33
2.4. Abweichungen zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen	33
3. Resultate	34
3.1. Hersteller von IVD-Produkten	34
3.1.1. Hersteller von POCT- und OTC-Produkten	34
3.1.2. Hersteller von Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	35
3.1.3. Hersteller von diagnostischen Analysatoren	36
3.2. Einhaltung der MPSV-Kriterien in der Kundeninformation	39
3.2.1. Angabe einer Kontaktperson oder Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit in der Kundeninformation.....	39
3.2.2. Identifizierbarkeit der betroffenen Produkte durch Handelsnamen, Produktcharge oder anderweitigem Produktidentifikationsmerkmal in der Kundeninformation	43
3.2.3. Angabe des festgestellten Mangels oder der festgestellten Fehlfunktion, bzw. des meldepflichtigen Vorkommnisses und soweit bekannt deren Ursache in der Kundeninformation	50
3.2.3.1. Meldepflichtige Vorkommnisse in der POCT- und OTC-Gruppe.....	50
3.2.3.2. Meldepflichtige Vorkommnisse in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	54
3.2.3.3. Meldepflichtige Vorkommnisse in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren	62
3.2.4. Beschreibung des vom Produkt ausgehenden Risikos und die der Bewertung zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen in der Kundeninformation.....	70

3.2.4.1.	Risikopotentiale in der POCT- und OTC-Gruppe	70
3.2.4.2.	Risikopotentiale in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	72
3.2.4.3.	Risikopotentiale in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren	74
3.2.5.	Unmissverständliche Vorgabe der Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der Kundeninformation	78
3.2.5.1.	Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der POCT- und OTC-Gruppe	78
3.2.5.2.	Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	79
3.2.5.3.	Verhaltensanweisung zur Risikominimierung in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren	81
3.2.6.	Unzulässigkeit von Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind, das Risiko zu verharmlosen, sowie Werbeaussagen in der Kundeninformation	83
3.3.	Einhaltung der MEDDEV-Kriterien in der Kundeninformation	87
3.3.1.	Eindeutigkeit des Überschrift - Vorschlages „UFSN“ in der Kundeninformation	87
3.3.2.	Nennung einer Art der Maßnahme in der Kundeninformation	93
3.3.3.	Art der Maßnahme als Überschrift in der Kundeninformation	96
3.3.4.	Angabe eines Identifizierungsmerkmals für eventuelle Rückfragen an den Hersteller in der Kundeninformation	98
3.3.5.	Erklärung über die Hintergründe der korrektiven Maßnahme in der Kundeninformation ..	102
3.3.6.	Information über Weitergabe der Kundeninformation innerhalb der betroffenen Organisation sowie an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde	104
3.3.7.	Information über die Weiterleitung der Kundeninformation an Organisationen, auf die inkorrekte Ergebnisse einen Einfluss haben	107
3.3.8.	Anweisung in der Kundeninformation zur Überprüfung von bereits existierenden Testergebnissen	108
3.3.9.	Empfehlung in der Kundeninformation, über einen gewissen Zeitraum sensibilisiert zu bleiben	112
3.3.10.	Angabe in der Kundeninformation, dass die zuständige nationale Behörde über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurde	115
3.3.11.	Vorhandensein eines Kundenantwortformulars in der Kundeninformation	119
3.4.	Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der POCT- und OTC-Gruppe	121
3.5.	Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	122
3.6.	Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren	127
3.7.	Qualität der Kundeninformationen nach Berücksichtigung der Unternehmensgröße	130
4.	Diskussion	131
4.1.	Berücksichtigung der MEDDEV- und MPSV-Kriterien in der Kundeninformation	131
4.2.	Vergleich der labordiagnostischen Fehler mit den meldepflichtigen Vorkommnissen diagnostischer Systeme	138
4.3.	Meldepflichtige Vorkommnisse versus Produktfehler	139
4.4.	Meldepflichtige Vorkommnisse in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte ..	143
4.5.	Risikopotentiale in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte	148
4.6.	Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte	151
4.7.	Zusammenfassung und Ausblick	153

5. Literaturverzeichnis	155
6. Anhänge	162
6.1. Überblick über alle Herstellermeldungen an das BfArM während des Untersuchungszeitraumes 2005 bis 2014	162
6.2. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Kontaktperson oder Kontaktstelle	167
6.3. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Identifizierbarkeit der betroffenen Produkte	169
6.4. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung der Produktcharge oder mindestens einem weiteren Produkterkennungsmerkmal in der FSN	171
6.5. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. werblichen oder beschwichtigenden Inhalt.....	173
6.6. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Überschrift	175
6.7. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung einer Art der Maßnahme	177
6.8. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Überschrift oder Art der Maßnahme	179
6.9. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung eines Identifizierungsmerkmals	181
6.10. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe der Hintergründe der FSCA.....	183
6.11. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Weitergabe der FSN innerhalb der betroffenen Organisation sowie an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde.....	185
6.12. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Hinweis auf die Weiterleitung inkorrektter Ergebnisse	190
6.13. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Empfehlung einer Überprüfung inkorrektter Ergebnisse in der Kundeninformation	192
6.14. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Sensibilisierung über einen gewissen Zeitraum	194
6.15. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Meldepflicht an die zuständige nationale Behörde	196
6.16. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Integration eines Rückantwortschreibens	198
7. Abbildungsverzeichnis	200
8. Tabellenverzeichnis.....	204

Abkürzungsverzeichnis

A:	Abkürzung für Analysator in dieser Arbeit
AIFA:	Agenzia Italiana del Farmaco (Italian Medicines Agency)
AIMD:	Active Implant Medical Devices (aktives implantiertes Medizinprodukt)
ANMMDM:	Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale (National Agency of Medicines and Medical Devices)
ANSM:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (French Agency for the Safety of Health Products)
aPTT:	Aktivierete partielle Thromboplastin Zeit
BDA:	Bulgarian Drug Agency
BfArM:	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BUN:	Blood Urea Nitrogen
CAPA:	Corrective And Preventive Actions
CRP	C-reaktives Protein
CML:	Chronisch-myeloische Leukämie
CMC:	Carboxymethylcellulosen
EC:	European Community
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EU:	Europäische Union
EUDAMED:	Europäische Datenbank für Medizinprodukte
FAMHP:	Federal Agency for Medicines and Health Products
FDA:	Food and Drug Administration
FSCA:	Field Safety Corrective Action
FSH:	Follikelstimulierendes Hormon
FSN:	Field Safety Notice
GHTF:	Global Harmonization Task Force
HBV:	Hepatitis-B-Virus
HBsAg:	HBV surface antigen
hCG:	Humanes Choriongonadotropin
HGA:	Homogentisinsäure
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HCY:	Homocystein
HPRA:	Health Products Regulatory Authority
HPT:	Hyperparathyreoidismus
HW:	Hardware
IFU:	Instructions for Use
IMDRF:	International Medical Device Regulators Forum
IMB:	Irish Medicines Board
INFARMED:	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (National Authority of Medicines and Health Products)
ISE:	Ionenselektive Elektrode
IVD:	In-vitro Diagnostikum
IVDMD:	In-vitro Diagnostic Medical Devices
JAZMP:	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (Public Agency for Medicinal Products and Medical Devices)
Lp(a):	Lipoprotein (a)
LIS:	Laborinformationssystem
MEB:	Medicines Evaluation Board
MEDDEV:	Medical Devices
MDA:	Medical Device Alert

MDD:	Medical Device Directive
MPG:	Medizinproduktegesetz
MHRA:	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MPSV:	Medizinprodukte Sicherheitsplanverordnung
MP:	Medizinprodukt
MSSA:	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
NCAR:	National Competent Authority Report
OGYÉY:	Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság (National Institute of Pharmacy)
OTC:	Over the counter
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCR:	Polymerase chain reaction
PMA:	Premarket Approval
POCT:	Point of Care Test
PSA:	Prostataspezifisches Antigen
PTH:	Parathormon
PEI:	Paul-Ehrlich-Institut
PZN:	Pharmazentralnummer
RFID:	Radio-Frequency Identification
SMN:	Siemens Material Nummer
SUKL:	Štátny ústav pre kontrolu liečiv (State Institute for Drug Control)
SW:	Software
TBIL:	Totales Bilirubin
TTP:	Total Testing Process
TOA:	Type of action
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
T u R	Abkürzung für Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren in dieser Arbeit
TVT:	Tiefe Venenthrombose
UFSN:	Urgent Field Safety Notice
I / U:	International Units, Gleichzusetzen mit IE = Internationale Einheiten
WHO:	World Health Organizatio

1. Einleitung

Der Markt für Medizinprodukte hat ein hohes Wachstumspotential, ist durch kurze Innovationszeiten geprägt¹ und ist inzwischen mit einer halben Million Beschäftigter und einem Umsatz von fast 100 Milliarden Euro im Jahr ein bedeutender Arbeitgeber in der Europäischen Union.²

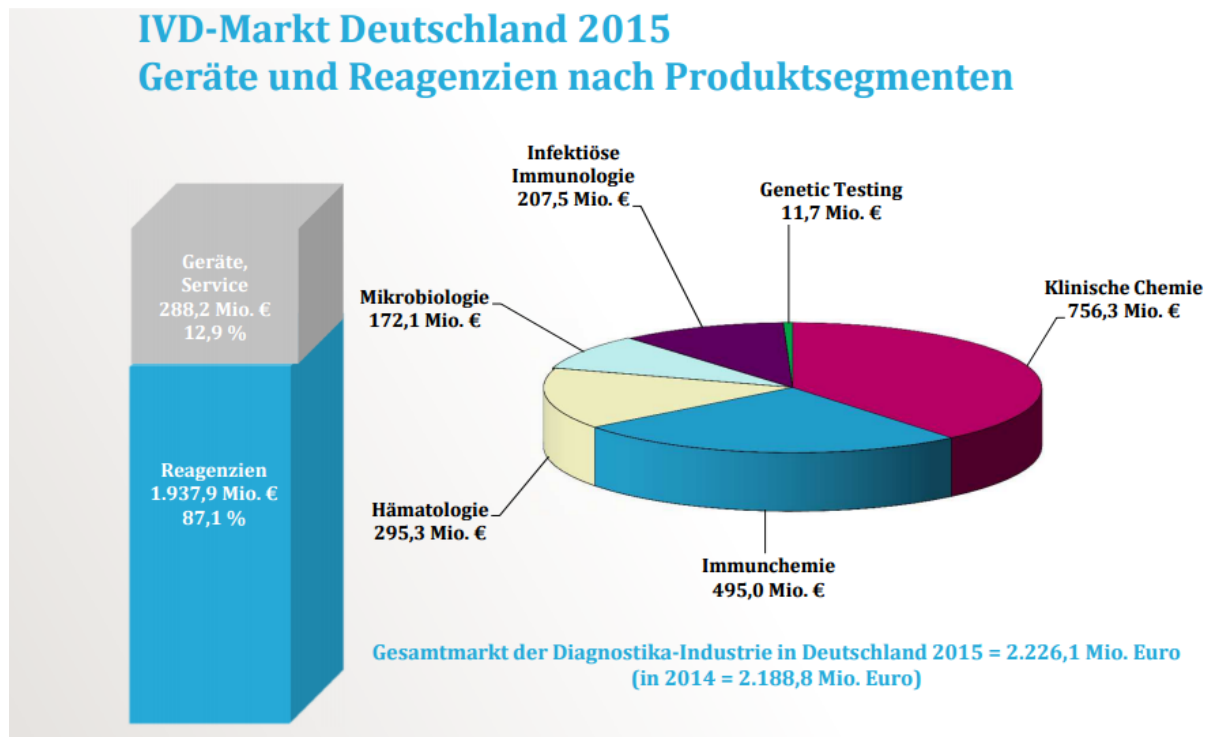


Abbildung 1 zeigt den IVD Markt (2015) aufgeteilt nach Geräten und Reagenzien einzelner Produktsegmente³

Dies gilt auch für den Bereich der In-vitro Diagnostika (IVD), denen eine wichtige unterstützende Funktion im Gesundheitswesen zukommt und die maßgeblich daran beteiligt sind, die Behandlung von Patienten durch eine schnelle und sorgfältige Diagnose medizinischer Krankheitsmerkmale zu verbessern. Vor allem die großen Herausforderungen der heutigen Zeit, wie z. B. die demographische Überalterung unserer Gesellschaft haben uns gezeigt, wie anfällig der Mensch auf Krankheiten reagiert und dafür gesorgt, dass die IVD heute zu einer der wichtigsten und vielfältigsten Produktgruppen im Bereich der Medizinprodukte gehören. Eine Besonderheit der IVD ist darin erkennbar, dass in diesem Bereich sowohl aktive Medizinprodukte (Energie verbrauchende Produkte), als auch nicht aktive Medizinprodukte (ohne Stromverbrauch) vertreten sind. Typische aktive Medizinprodukte sind z. B. die klinisch-chemischen Analytoren, auf die heute in so gut wie jedem professionellen Krankenhaus oder jedem medizintechnischen Labor nicht mehr verzichtet werden kann. Typische Einsatzgebiete dieser leistungsfähigen Geräte sind die Karzinomdiagnostik in der typische Marker wie

¹ Kruger K, Kruger M. The medical device sector. The business of healthcare innovation (2005) 271-321.

² European Commission. Importance of Medical Devices Sector. <http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017]

³ Verband der Diagnostica-Industrie. IVD-Markt Deutschland 2015 Geräte und Reagenzien nach Produktsegmenten. https://www.vdgh.de/media/file/9781.IVD_Deutschland_2015_Produktsegmente-07_05_2016.pdf. [Online] [Zitat vom: 25. 9 2017]

PSA oder hCG nachgewiesen werden können, der Bereich der mikrobiologischen Diagnostik, wo durch schnelle Analysen viele bakterielle und ernste Erkrankungen (z. B. *Streptokokken* oder *Staphylokokken*) und Influenza diagnostiziert werden oder die klinische Chemie, wo z. B. Hormone wie z. B. TSH und Entzündungsmarker wie z. B. CRP nachgewiesen werden können.

Ein typischer Anwendungsbereich der aktiven IVD ist außerdem in der Produktgruppe der Point of care Tests und der Patientenselbsttests (z. B. Blutzuckermessgeräte) zu finden. Die POCT ermöglichen eine diagnostische Untersuchung, die direkt im Umfeld eines Patienten (Krankenbett, Wohn- oder Unfallort) durchgeführt werden kann. Typische POCT sind heute in der Diagnostik von Blutgas- und Blutzuckerbestimmungen zu finden und werden häufig auch von unprofessionellen Anwendern verwendet. Der Ursprung der patientennahen Labordiagnostik ist in der Klinik zu finden. Die Vorteile des POCT werden inzwischen aber auch häufig im ambulanten Bereich verwendet⁴. Hier wird die patientennahe Labordiagnostik vornehmlich bei der ärztlichen Betreuung von Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) sowie für die Patientenselbstkontrolle in der häuslichen Pflege eingesetzt.

Auch die nichtaktiven POCT haben in der medizinischen Diagnostik eine unverzichtbare Position eingenommen, auf die heute nicht nur in medizinischen Instituten, sondern auch in vielen privaten Anwendungsbereichen nicht mehr verzichtet werden kann. Diese Produkte werden häufig in Form von Streifen- oder Schnelltests durch professionelles Personal für die klinisch-chemische (z. B. Troponin-Schnelltest), mikrobielle- (z. B. Influenz Schnelltest), hämatologische- (z. B. D-Dimer Schnelltest) oder Karzinomdiagnostik (z. B. PSA Schnelltest) verwendet. Der Markt besteht jedoch auch aus OTC Produkten, die vorwiegend von unprofessionellen Anwendern benutzt werden können, z. B. Alkohol-, Drogen und Schwangerschaftstests.

1.1. Gefahrenpotential mit Medizinprodukten aus dem Bereich der in-vitro Diagnostika

Der Markt der IVD ist hart umkämpft. Wenige große Hersteller bieten eine umfassende Produktpalette an, die weltweit in sehr hohen Stückzahlen produziert und vertrieben wird. Hohe Verkaufszahlen bedeuten allerdings auch ein großes Gefahrenpotential, das durch diese diagnostischen Medizinprodukte entstehen kann. Im Vergleich zu anderen Medizinprodukten unterscheidet sich das Risiko von In-vitro Diagnostika erheblich, denn diese Produkte kommen in den meisten Fällen nicht in direkten Kontakt mit den behandelten Patienten. Im Prinzip kann das Risiko, das von Produkten der IVD ausgeht, in zwei Unterklassen (direktes oder indirektes Schadenspotential) eingeteilt werden. Sowohl professionelle als auch unprofessionelle Anwender unterliegen dem Risiko eines direkten Schadens.

Typische Beispiele hierfür sind z. B. fehlerhaft verpackte oder falsch gelagerte Waren, die durch ausgelaufene Lösungsmittel oder zerbrochene Reagenzien betroffene Anwender durch Schnittwunden oder Kontaminationsgefahren direkt beeinträchtigen können. Direktes Gefahrenpotential kann auch von Geräten wie klinisch-chemischen Analysatoren oder anderen als IVD klassifizierten Geräten, wie z. B. Zentrifugen ausgehen. Hier sind als typische Beispiele Fehler im Design der Geräte zu nennen, bei denen betroffene Anwender z. B. durch hervorstehende Kanten oder Bruchstellen eventuellen Verletzungsgefahren unterliegen. Zum Teil zeigen derartige Geräte aber auch schwerwiegende Konstruktionsfehler, die z. B. durch die Verwendung fehlerhafter elektrischer Komponenten zu einem Kurzschluss führen können. Betroffene Anwender, aber auch Patienten sind in solchen Fällen der Gefahr eines Stromschlages oder einer erhöhten Brandgefahr ausgesetzt.

⁴ Luppä PB, Schlebusch H. POCT - Patientennahe Labordiagnostik. s.l. : Springer, 2012. ISBN 978-3-642-20172-1.

Wesentlich größer für Patienten ist jedoch das Risiko eines indirekten Schadens, das durch eine falsche oder fehlerhafte Diagnostik entsteht. Typisch in Analysen sind dabei zufällige sowie systematische Fehler, bei denen falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse generiert werden. Auch durch das vollständige Versagen einer analytischen Bestimmung kann ein fehlerhaftes oder fragwürdiges diagnostisches Ergebnis entstehen, was teilweise katastrophale Auswirkungen auf die zukünftige Behandlung eines Patienten zur Folge hat.⁵ Ein falsch-positives oder falsch-negatives Ergebnis kann im schlimmsten Fall nicht nur zu Verzögerungen einer notwendigen medizinischen Behandlung führen, sondern auch eine falsche oder unnötige medizinische Behandlung einleiten. Beispiele sind z. B. eine Antibiotikabehandlung nach einem falsch-positiven mikrobiellen Testergebnis oder eine verspätete Tumorbehandlung nach einer falsch-negativen Diagnostik eines bestimmten Tumormarkers. Das Risiko eines inkorrekten Ergebnisses kann in der Regel jedoch durch eine zweite unabhängige Messung eingeschränkt werden, die das zuvor entstandene Ergebnis überprüft.

Im Rahmen einer umfassenden Ursachenanalyse durch den Hersteller kann in den meisten Fällen die Grundursache für das Produktversagen identifiziert werden. Häufig stellt sich hierbei heraus, dass z. B. durch die Verwendung von fehlerhaften Rohmaterialien oder durch Abweichungen im Herstellungsprozess die Spezifikation einer Produktcharge im Vergleich zu den vorigen Chargen abgewichen ist. Eine weitere Fehlerquelle, die vor allem diagnostische Analysatoren betrifft, ist in der Gerätesoftware zu finden. Dies kann z. B. durch eine falsche oder fehlerhafte Softwareversion oder der irrtümlichen Verwendung von falschen Algorithmen, Werten oder Formeln ausgelöst werden. Ein grundlegender Unterschied der In-vitro Diagnostik im Vergleich zu den anderen Medizinprodukten zeigt sich auch darin, dass die genaue Fehlerbeurteilung im Falle einer ernsthaften Patientenschädigung sehr schwierig ist. Häufig kann nicht genau festgestellt werden, ob ein Fehler im IVD-Produkt vorlag oder ein Bedienungsfehler zu dem Vorkommnis führte.⁶ Derartige Fehler werden jedoch vom bedienenden Personal aus Angst vor Repressalien oder Vorwürfen teils (oder häufig) nicht gemeldet, was eine Produktverbesserung ebenfalls erschwert.⁷ Noch viel schwieriger oder sogar unmöglich wird eine Fehlerbeurteilung jedoch im Falle von Beinahe-Vorkommnissen, in denen zwar in einem bestimmten patientenbedingten Vorkommnis kein Schaden nachgewiesen werden konnte, aber für die Zukunft auch nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Vorkommnis sich irgendwo anders erneut ereignet und sich dann sehr wohl schadhaft auf das Wohl eines Patienten auswirken kann.⁸

Gefahrenpotential kann auch durch fälschliche oder unvollständige Produktinstruktionen oder Gebrauchsanleitungen entstehen. Ein falsch angegebener Verdünnungsfaktor, unvollständige Wartungsinstruktionen oder ernsthafte Übersetzungsfehler können hier als typische Beispiele genannt werden, die ebenfalls häufig zu einer fehlerhaften Diagnostik und zu schwerwiegenden Konsequenzen in der Behandlung eines Patienten führen. In letzter Zeit häufen sich jedoch auch die Fälle, in denen Fälschungen von Medizinprodukten die Produktsicherheit beeinträchtigen. Eine Arbeit konnte für dem Zeitraum 2001 bis 2009 insgesamt 13 Produktfälschungen an Medizinprodukten nachweisen, von denen die meisten eher Produkte für den gewöhnlichen Gebrauch, wie z. B. medizinische Eisbeutelkompressen oder Kondome darstellten.⁹ Es wurden allerdings auch zwei Fälle von IVD-Produkten identifiziert, von denen ein Fall, betreffend Glucoseteststreifen, auch in dieser Arbeit behandelt wird. Ein gefälschtes Produkt erreicht dabei in der Regel

⁵ Otto M. Analytische Chemie. s.l. : Wiley VCH, 2011. ISBN: 978-3-527-32881-9.

⁶ Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Mattiuzzi C, Plebani M. Causes, consequences, detection, and prevention of identification errors in laboratory diagnostics. Clin Chem Lab Med. 2009 47(2):143-53.

⁷ Osborne J, Blais K, Hayes JS. Nurses' perceptions: when is it a medication error? J Nurs Adm. 29 (4). 1999:33-8.

⁸ P Aspden, JM Corrigan, J Wolcott, SM Erickson. Patient Safety: achieving a new standard for care. National Academy of Sciences, 2004. ISBN: 978-0-309-09077-3.

⁹ De Bruijn ACP, De Vries CGJCA, Hemsen HPH. Counterfeit medical devices - A risk indication. <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=f554e947-7c6b-453f-88c7-aef6a779c3ea&type=org&disposition=inline>. [Online] 2009. [Zitat vom: 15. 8 2017].

nicht die Leistungseigenschaften (Performance) der Originalware und stellt ein enormes Gefahrenpotential dar, über das meistens weder der Anwender noch der Hersteller genau informiert sind.¹⁰

1.2. Rechtlicher Rahmen von In-vitro diagnostischen Medizinprodukten in der europäischen Union

Die ursprüngliche Vermarktung, Regulierung sowie der freie Warenverkehr in der europäischen Gemeinschaft wurden 1985 für viele Produkte über eine neue Konzeption auf dem Gebiet der technischen Harmonisierung und der Normung vereinfacht.¹¹ Die damaligen Mitgliedstaaten haben sich verpflichtet, überholte oder überflüssige Vorschriften abzuschaffen und auf gegenseitige Anerkennung der Versuchsergebnisse zu achten sowie harmonische Vorschriften in Bezug auf die Arbeitsweise der Zertifizierungsstellen aufzustellen. Eine grundlegende Feststellung dieser Arbeit ist, dass die von den Mitgliedstaaten verfolgten Ziele im Bereich des Schutzes von Sicherheit und Gesundheit der Bürger und ferner im Bereich des Verbraucherschutzes grundsätzlich gleichwertig sind, auch wenn die technischen Mittel zu ihrer Erreichung voneinander abweichen. Im Rahmen des damaligen Amtsblattes wurde auch erstmals die allgemeine Bestimmung für das Inverkehrbringen eines Erzeugnisses dahingehend geregelt, dass die unter die Richtlinie fallenden Erzeugnisse nur in den Vertrieb kommen, wenn sie bei einwandfreier Installation und Wartung sowie zweckgerechter Benutzung keine Gefahr für die Sicherheit von Personen, Haustieren oder Gütern darstellen. Alle Mitgliedstaaten wurden durch die Konzeption der technischen Harmonisierung zusätzlich beauftragt, für die Sicherheit in ihrem Hoheitsgebiet zu sorgen und durch Vereinheitlichung von Schutzmaßnahmen den freien Warenverkehr zu gewährleisten.

Weitere Erleichterungen des freien Warenverkehrs wurden ein paar Jahre später durch ein globales Konzept erreicht.¹² Durch diesen Ansatz sollen im speziellen alle nicht notwendigen Handelsbarrieren abgebaut werden. Zusätzlich wurden die Hersteller durch verschiedene Formen von Konformitätsbewertungssystemen erstmals direkt in die Qualitätssicherung ihrer Produkte eingebunden.^{13 14} Eine der Grundstrukturen für die Beurteilung der Konformität liegt darin, dass die Strukturen aller zertifizierenden und inspizierenden Stellen so homogen, transparent und glaubwürdig wie möglich innerhalb der europäischen Gemeinschaft gestaltet sein sollen. Diese beiden Konzepte bilden das heutige Grundgerüst der drei EG-Richtlinien über Medizinprodukte (AIMD,¹⁵ IVDMD¹⁶ und MDD¹⁷).

¹⁰ Kraus G. Gesundheitsschäden durch gefälschte Medizinprodukte. www.medizinrecht-blog.de/wp-content/uploads/2012/08/gesundheits-schaeden.pdf. [Online] 2012. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹¹ European Commission. Entschließung des Rates vom 7. Mai 1985 über eine neue Konzeption auf dem Gebiet der technischen Harmonisierung und der Normung. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A31985Y0604%2801%29>. [Online] 1985. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹² European Commission. A Global Approach to certification and testing. Quality measures for industrial products. <http://aei.pitt.edu/5696/1/5696.pdf>. [Online] 1989. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹³ Böckmann RD, Frankenberger H, Will HG. Durchführungshilfen zum Medizinproduktegesetz. s.l. : TÜV Media GmbH, 2008. ISBN 978-3-8249-0227-9.

¹⁴ European Commission. 2007/47/EC. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:en:PDF>. [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹⁵ European Commission. 90/385/EEC. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:en:PDF>. [Online] 1990. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹⁶ European Commission. 98/79/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=en>. [Online] 1998. [Zitat vom: 15. 8 2017].

¹⁷ European Commission. 93/42/EWG. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:de:PDF>. [Online] 1993. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Alle drei Richtlinien sollten schon 1991 in ein nationales Medizinprodukterecht eingebracht werden.¹⁸ Aufgrund von vorgesehenen Änderungen der europäischen Richtlinien wurden jedoch vorerst nur die Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG im MPG berücksichtigt.^{19 20} Erst mit dem zweiten MPG-ÄndG. vom 13. Dezember 2001²¹ fand eine Umgestaltung des MPG statt, in der auch die Richtlinie 98/97/EC endgültig in nationales Recht umgesetzt wurde.²²

Im Jahr 2005 hat die Europäische Kommission beschlossen, dass diese Medizinprodukterichtlinien einer Revision unterzogen werden müssen.²³ Die nationalen gesetzlichen Regelungen wurden inzwischen durch die Direktiven 2007/47/EC¹⁴ und 2009/886/EC²⁴ erneuert und durch einige neue Regelungen erweitert. Diese neuen Regelungen verpflichten die Hersteller nun auch dazu, alle im Markt befindlichen Produkte durch ein Kontroll- und Vigilance-System für ernsthafte Vorkommnisse zu überwachen (IVDD, Anhang VI). Diese Rechtsstruktur wurde zusätzlich noch durch nicht rechtlich bindende MEDDEV-Leitlinien vervollständigt.²⁵

Die MEDDEV ist ein Leitfaden für Hersteller und Benannte Stellen sowie für Behörden, die dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen und soll eine harmonisierte Anwendung im Konformitätsbewertungsverfahren gemäß den Anhängen der Medizinprodukterichtlinien gewährleisten. Die MEDDEV-Richtlinien werden innerhalb eines Abstimmungsprozesses mit den zuständigen Behörden, Vertretern der Kommission, Benannten Stellen, Industrie und anderen interessierten Parteien im Bereich der Medizinprodukte zusammen erarbeitet und unterliegen einem regelmäßigen Aktualisierungsprozess, um den neuesten Stand der Forschung zu gewährleisten. Eine Benannte Stelle ist eine für die Durchführung von Prüfungen und Erteilung von Bescheinigungen im Zusammenhang mit Konformitätsbewertungsverfahren vorgesehene staatlich benannte und staatlich überwachte Prüfstelle. Durch die Beteiligung der genannten Interessenten und von Experten aus den zuständigen Behörden wird erwartet, dass die Leitlinien in den Mitgliedstaaten eingehalten werden und somit eine einheitliche Anwendung der einschlägigen Bestimmungen der Richtlinie stattfindet.

Aufgrund der Komplexität des Medizinproduktebereiches besteht momentan eine große Vielfalt an unterschiedlichen Leitlinien, die alle einem regelmäßigen Überarbeitungsprozess unterliegen. Für diese Arbeit ist dabei vor allem die MEDDEV-Leitlinie zur Vigilanz mit Medizinprodukten²⁶ von Interesse, denn dort werden die notwendigen Abläufe im Falle von meldepflichtigen Vorkommnissen sowie korrektive Maßnahmen im Feld behandelt.

¹⁸ Kage U. Das Medizinproduktegesetz - Staatliche Risikosteuerung unter dem Einfluss europäischer Harmonisierung. s.l. : Springer, 2005. ISBN 978-3-540-26447-7.

¹⁹ Brandenburg S, Kollecker S, Rütenik C. Medizinprodukterecht: Medizinproduktegesetz mit umfassender Einleitung und Auszügen aus benachbarten Rechtsvorschriften. s.l. : Economica, 2003. ISBN-13: 978-3870812393.

²⁰ Meyer-Lüerßen D, Will HG. Das Medizinproduktegesetz und seine Auswirkungen. s.l. : pmi-Verl.-Gruppe; 1995. . ISBN: 3891193319.

²¹ Bundestag. Zweites Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes.

https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr_id=%27bgbl101s3586.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40att_r_id%3D%27bgbl101s3586.pdf%27%5D_1502997466414. [Online] 2001. [Zitat vom: 15. 8 2017].

²² Will HG. Änderung des Medizinproduktegesetzes / 2. MPG-ÄndG. MPJ, 2001: 53.

²³ European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - An Integrated Maritime Policy for the European Union. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52007DC0575> [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].

²⁴ European Commission. Commission Decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009D0108>. [Online] 2009. [Zitat vom: 15. 8 2917].

²⁵ European Commission. Guidelines for Classification of Medical Devices. <http://www.ce-marking.org/Guidelines-for-Classification-of-Medical-Devices.html>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017].

²⁶ European Commission. MEDDEV 2.12-1 rev 8. http://www.cepartner4u.com/wpdm-package/meddev-2-12_1-vigilance-system/. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].

1.3. Klassifizierung von In-vitro Diagnostik in der europäischen Union

Das erstmalige Inverkehrbringen sowie die Vermarktung und nachträgliche Überwachung von medizinischen Gütern aus dem IVD-Bereich innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes wird also bis heute durch die europäischen IVD-Direktiven reguliert und mit Hilfe der MEDDEV-Leitlinien noch genauer präzisiert.

Durch die IVD-Direktive 98/79/EC wird auch der gesamte Produktbereich dieser Gruppe festgelegt. Als In-vitro Diagnostikum gilt laut Artikel 1 (2b):

„jedes Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System — einzeln oder in Verbindung miteinander — nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, verwendet wird und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern:

- *über physiologische oder pathologische Zustände*
- *über angeborene Anomalien*
- *zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei potentiellen Empfängern*
- *zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen.“*

Die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen eines IVD in Europa steigen mit dem Risikopotential, das von dem Produkt ausgeht. Hierfür ist es notwendig, den Bereich der IVD in bestimmte Risikobereiche aufzuspalten. Die große Mehrzahl der IVD stellt kein unmittelbares Risiko für Patienten dar, weil die Produkte in der Regel von geschultem Personal angewendet werden und sich ferner die Ergebnisse wie schon anfangs erwähnt durch alternative Methoden schnell bestätigen lassen. Aufgrund dieses niedrigen Risikos können die Konformitätsbewertungsverfahren meist unter der alleinigen Verantwortung des Herstellers erfolgen.²⁷

Die Produkte der höchsten Risikokategorie werden im Anhang II Liste A der Direktive 98/79/EC aufgelistet und können im Falle einer Fehlfunktion ein ernsthaftes Gesundheitsrisiko darstellen. Typische Beispiele für diese Hochrisikoprodukte sind die diagnostischen Tests zur Bestimmung von HIV oder Hepatitis B, C und D in Proben menschlichen Ursprungs, sowie bestimmte Tests zur Blutgruppenidentifizierung wie ABO-System, Rhesus System (C, c, D, E, e) und Kell-System.

Alle Produkte der IVD, die im Anhang II Liste B der Direktive 98/79/EC erwähnt werden, haben im Vergleich zu Liste A Produkten eine niedrigere Risikoklasse. Beispiele sind die diagnostischen Tests zur Identifizierung von Infektionen in Proben menschlichen Ursprungs, wie z. B. Röteln oder Toxoplasmose. Auch Produkte zum Nachweis von Erbkrankheiten, wie z. B. Phenylketonurie oder zum Nachweis eines bestimmten Tumormarkers (PSA) werden in dieser speziellen Risikoklasse behandelt.

In der dritten Risikoklasse werden alle Produkte zur Selbsttestung behandelt, sofern sie nicht in Anhang II Liste B aufgelistet sind.

Alle weiteren Produkte werden als Produkte mit niedrigem Risikopotential bewertet.

²⁷ Sorenson C, Drummond M. Improving medical device regulation: the United States and Europe in perspective. Milbank Q. 2014 92(1):114-50.

Nur für einige im Anhang II Teile A und B der Direktive 98/79/EC aufgeführte Produktgruppen und für Tests zur Laienanwendung, muss dabei eine Benannte Stelle in den Herstellungs- und Zulassungsprozess mit eingebunden sein, da es sich hierbei um außerordentlich risikobehaftete IVD-Produkte handelt.²⁸

1.4. Grundlegende Anforderungen an ein in-vitro diagnostisches Produkt

Um ein Maximum an Sicherheit sowohl für Patienten, als auch Anwender von IVD-Produkten zu gewährleisten, werden in der IVD-Direktive 98/79/EC auch die grundlegenden allgemeinen Anforderungen an diese Produktklasse im Artikel 3 definiert:

„Die Produkte müssen die für sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung geltenden grundlegenden Anforderungen gemäß Anhang I erfüllen.“

Vor allem die grundlegenden Anforderungen an ein IVD-Produkt werden in Anhang I genauer präzisiert:

„Die Produkte müssen ausgelegt und hergestellt sein, dass sie nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik für die nach Artikel 1 Absatz 2 Buchstabe b) vom Hersteller festgelegte Zweckbestimmung geeignet sind. Sie müssen — soweit zutreffend — die Leistungsparameter insbesondere im Hinblick auf die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Richtigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschließlich der Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen, erreichen.“

Die notwendigen Anforderungen bezogen auf die Sicherheit von Anwendern und Patienten, die Stabilitätsangaben, die ein Produkt während seiner Lebensdauer zu erfüllen hat, die grundlegenden chemischen und physikalischen Eigenschaften, sowie die Infektions- und Strahlenbelastung werden im Anhang I der IVD-Direktive genauer erläutert. Auch die grundlegende Voraussetzung bzgl. Produktkennzeichnung und Bedienungsanleitung zur korrekten und sicheren Verwendung des Produktes werden durch die IVD-Direktive geregelt.

1.5. Technische Dokumentation und Qualitätssicherungssystem

Für alle IVD-Produkte muss daneben noch eine technische Dokumentation angelegt werden, in die nicht nur die Konstruktion des Produktes, sondern auch der Herstellungsprozess sowie Leistungsbewertungsdaten mit einbezogen werden (IVDD, Anhang 3). Für die Leistungsbewertung müssen außerdem sämtliche Daten von externen Laboren sowie klinischen Studien beinhaltet sein, die auch außerhalb der Geschäftsräume des Herstellers erzielt wurden.

Ein Hersteller, der im eigenen Namen Produkte in Verkehr bringt, ist außerdem dazu aufgefordert das gesamte Qualitätssicherungssystem zu dokumentieren und alle Qualitätsziele zu definieren (IVDD, Anhang 4) sowie ein umfassendes Netzwerk für die Marktüberwachung nach dem Inverkehrbringen zu etablieren (IVDD, Anhang 6). Ein derartiges System ist existenziell für die Sicherheit von In-vitro diagnostischen Medizinprodukten, da die Leistungsdaten eines Produktes häufig vor der Markteinführung noch nicht ausreichend bekannt sind und deshalb nicht genügen, um selten auftretende Produktkomplikationen, z. B. durch unterschiedliche Chargen,

²⁸ Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. N Engl J Med 2012; 366:848-855.

umweltbedingte Schwankungen oder instrumentenbedingte Abweichungen zu identifizieren.²⁹ Nur durch klinische Langzeitversuche sowie klinische Langzeitstudien nach der Markteinführung, zu denen z. B. Kundenumfragen, Nachforschungen von Benutzern und Patienten, Literaturobduerungen sowie klinische Vigilanz-Bewertungen gehören, kann sichergestellt werden, dass ein diagnostisches Medizinprodukt innerhalb seiner Lebensdauer die vorgegebenen Produktspezifikationen wirklich erfüllt^{27 30} und mögliche unvorhergesehene Probleme bezogen auf die Sicherheit und Leistungsfähigkeit, die durch die aktive Verwendung eines Medizinproduktes entstehen können, identifiziert werden.³¹ Die Hersteller sind danach aufgefordert, durch Design oder Konstruktionsänderungen das von Medizinprodukten ausgehende Risiko zu minimieren.³²

Ein Beispiel hierfür bietet eine klinische Untersuchung in Schweden, in der erst durch einen Langzeitversuch nachgewiesen werden konnte, dass 6 Monate nach der Operation die Sterberate der Patientengruppe, die mit einem mit Medikamenten beschichteten Stent behandelt wurde, im Vergleich zu Patienten, die mit einem nicht beschichteten Stent behandelt wurde, signifikant erhöht war.³³

Ein weiteres Beispiel ereignete sich mit dem Rückruf von prothetischen Herzklappen der Firma St. Jude. Das bereits auf dem Markt befindliche Herzklappenmodell wurde nachträglich vom Hersteller mit einer Silberbeschichtung imprägniert, um die Gefahr einer Endokarditis zu reduzieren. Für das Implantat wurde jedoch nach der Veröffentlichung einer klinischen Studie eine Rückrufaktion eingeleitet, da sich bei einigen Patienten nach einem chirurgischen Herzklappenersatz eine Zunahme von paravalvulären Lecks zeigte.³⁴ Erst durch eine spätere Studie konnte belegt werden, dass zwischen den beiden prothetischen Herzklappen keine signifikanten medizinischen Unterschiede bestehen.³⁵ Um ein Maximum an Sicherheit nach der Produkteinführung zu bieten, sollte ein Marktüberwachungssystem daher sowohl Teilnehmer vor der Markteinführung des Produktes, wie z. B. medizinische Laboratorien oder Benannte Stellen, als auch die Medizinprodukteanwender nach der Marktzulassung, wie z. B. Benutzer und Patienten, beinhalten. Die Benannte Stelle des Herstellers ist für die Nachprüfung dieses Marktüberwachungssystems unter Berücksichtigung des Risikopotentials und der Leistungsbewertungsdaten, die vor der Markteinführung gewonnen wurden, verantwortlich.

Auch in der In-vitro Diagnostik sind großangelegte Rückrufaktionen aufgrund von fehlerhaften diagnostischen Resultaten und unbekanntem langfristigen Leistungsbewertungsdaten keine Ausnahme. Im Jahre 2014 musste Abbott als korrektive Maßnahme eine Rückrufaktion des Parathyroid Hormon Assay einleiten, da falsch erhöhte Ergebnisse von 13% bis 45% mit dem beanstandeten Produkt nachgewiesen wurden. Die Abweichung konnte nicht durch die von Abbott bereitgestellten Kontrollen nachgewiesen werden. Diese Rückrufaktion hat

²⁹ Powers DM. Establishing and maintaining performance claims. A manufacturer's viewpoint. Arch Pathol Lab Med. 1992 116(7):718-25.

³⁰ Powers DM, Greenberg N. Development and use of analytical quality specifications in the in vitro diagnostics medical device industry. Scand J Clin Lab Invest 1999 59(7):539-43.

³¹ World Health Organization. Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles. [Hrsg.] World Health Organization. 2003. ISBN 9241546182.

³² Ministry of Health. Guidance on the essential principles of safety and performance of medical device. https://www.mdb.gov.my/mdb/documents/gd/gd_epsp_draft1.pdf. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].

³³ Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007 356:1009-19.

³⁴ Schaff HV, Carrel TP, Jamieson WR, Jones KW, Ruffilanchas JJ, Cooley DA, Hetzer R, Stumpe F, Duveau D, Moseley P, van Boven WJ, Grunkemeier GL, Kennard ED, Holubkov R. Paravalvular leak and other events in silzone-coated mechanical heart valves: a report from AVERT. Ann Thorac Surg. 2002 73(3):785-92.

³⁵ Dávila-Román VG, Waggoner AD, Kennard ED, Holubkov R, Jamieson WR, Englberger L, Carrel TP, Schaff HV. Prevalence and severity of paravalvular regurgitation in the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT) echocardiography study. J Am Coll Cardiol. 2004 6;44(7):1467-72.

vor allem die Region Lombardei (Italien) sehr schwer getroffen, da sich hier alleine 18 Laboratorien ausschließlich auf die Abbott-Internen Kontrollmedien verlassen haben und keine externen Kontrollmedien verwendeten. Allein in dieser Region mussten aufgrund dieser Maßnahme 40000 Testresultate nachträglich überprüft werden.³⁶

1.6. Marktüberwachung durch die nationalen Gesundheitsbehörden

Die erfolgreiche Übereinstimmung sämtlicher Anforderungen in Bezug auf die Leistungs-, und Konformitätsbewertung sowie die Dokumentation der nachträglichen Marktüberwachung, die in der IVDD genannt werden, ist eine rechtsverbindliche Voraussetzung für eine CE-Kennzeichnung und eine anschließende Vermarktung des Produktes in der europäischen Gemeinschaft und dem europäischen Wirtschaftsraum.³⁷ Durch eine CE-Kennzeichnung dokumentiert der Hersteller eines Medizinproduktes, dass die lückenlose Konformität mit den gesetzlichen Bestimmungen eingehalten wurde. Im Vergleich zu der CE-Zertifizierung anderer Industrieprodukte unterliegt die CE-Zertifizierung von Medizinprodukten dem Medizinproduktegesetz und muss somit strenge, umfangreiche grundlegende Anforderungen und Qualitätssicherungsmaßnahmen des MPG erfüllen.³⁸

Nach der Zertifizierung ist der Hersteller außerdem verpflichtet, die zuständige nationale Aufsichtsbehörde eines jeden Landes zu informieren, in dem eine Vermarktung des Produktes vorgesehen ist²⁷ (Artikel 10 IVDD). Die zuständigen Behörden sind nicht nur für die Registrierung sämtlicher in ihrem Hoheitsgebiet vermarkteten Medizinprodukte zuständig, sondern auch für deren Marktüberwachung, um für die Übereinstimmung sämtlicher gesetzlicher Auflagen der IVDD zu sorgen. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, haben die zuständigen Behörden das Recht, sämtliche Räumlichkeiten und Arbeitsstätten wie z. B. Geschäftsräume des Herstellers, wo die Medizinprodukte, die in Betrieb genommen werden, zu besichtigen (MPG § 26 Abs. (3) 1) sowie sämtliche notwendigen Informationen wie z. B. Unterlagen über die Entwicklung, Herstellung über die besagten Produkte einzuholen (MPG § 26 Abs. (3) 3). Die zuständige Behörde ist dazu berechtigt, zu jedem Zeitpunkt die Konformitätserklärung eines Produktes und im Falle von fundierten Bedenken bezüglich der Produktqualität auch die technische Entwicklerdokumentation einzusehen.³⁹

1.7. System zur Vigilanz von In-vitro diagnostischen Medizinprodukten

Eine wichtige Voraussetzung für die Marktüberwachung von Medizinprodukten ist aufgrund des gesundheitsgefährdenden Risikos neben der kontinuierlichen Erfassung von Qualität, Sicherheit und Leistungsfähigkeit aller auf dem Markt befindlichen Medizinprodukte auch der Betrieb eines kontrollierenden Systems für die Meldung und Bewertung von meldepflichtigen Vorkommnissen.

³⁶ Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Guidi GC. In vitro diagnostic company recalls and medical laboratory practices: an Italian case. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015 5;25(2):273-8.

³⁷ Fraser AG, Daubert JC, Van de Werf F, Estes NA 3rd, Smith SC Jr, Krucoff MW, Vardas PE, Komajda M. Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform. Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 32(13):1673-86.

³⁸ Schorn GH. Die Bedeutung der CE-Kennzeichnung auf Medizinprodukten. www.medizinprodukte-journal.de/02_news/CE-Kennzeichnung.htm. [Online] [Zitat vom: 15. 8 2017].

³⁹ European Commission. The Blue Guide on the implementation of product rules 2016. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/18027/>. [Online] 2016. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Ein meldepflichtiges Vorkommnis wird dabei in Artikel 11 1 a der Direktive 98/79/EC präzisiert:

„jede Funktionsstörung, jeder Ausfall oder jede Änderung der Merkmale und/oder der Leistung eines Produkts sowie jede Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung, die direkt oder indirekt zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten oder eines Anwenders oder einer anderen Person führen könnte oder geführt haben könnte.“

Sowie laut Artikel 11 1 b der Direktive 98/79/EC:

„jeder Grund technischer oder medizinischer Art, der aufgrund der in Buchstabe a) genannten Ursachen durch die Merkmale und Leistungen eines Produkts bedingt ist und zum systematischen Rückruf von Produkten desselben Typs durch den Hersteller geführt hat.“

Entsprechend den Anweisungen der Medizinproduktesicherheitsplanverordnung (MPSV §3 1) ist jeder Hersteller daher dazu verpflichtet, ein meldepflichtiges Vorkommnis an die zuständige nationale Behörde zu melden.

In Deutschland ist hauptsächlich das BfArM für IVD-Produkte zur Eigenanwendung sowie für Reagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zum Nachweis von klinisch-chemischen und mikrobiologischen Parametern zuständig. Nur einige ausgewählte im Anhang II der Direktive aufgeführte immunhämatologische und infektiologische Produkte obliegen der Verantwortung des PEI. Soweit zur Durchführung dieser Tests jedoch IVD-Analysatoren erforderlich sind, fallen diese wieder in die Zuständigkeit des BfArM. Beide Behörden arbeiten deshalb bei der Risikobewertung von Produkten mit Bezug zu immunhämatologischen und infektiologischen Tests eng zusammen, um die Produktsicherheit von IVD und Blutprodukten zu gewährleisten.

Im Normalfall wird dieses Vigilanzsystem durch den Hersteller aktiviert. Die zuständige Behörde aus dem Land, in dem das meldepflichtige Vorkommnis identifiziert wurde, sollte je nach Ernsthaftigkeit in einem Zeitrahmen von 2 bis 30 Tagen über das behördenpezifische Meldesystem informiert werden.²⁶

Entsprechend den Anweisungen der Medizinproduktesicherheitsplanverordnung sind jedoch auch alle professionellen Betreiber und Verbraucher verpflichtet, Vorkommnisse, die während der Anwendung eines Medizinproduktes auftreten, den zuständigen Behörden zu melden (MPSV §3 2). Auch Apotheken und Einzelhändler sind hierbei aufgefordert, sämtliche meldepflichtigen Zwischenfälle mit den von ihnen verkauften OTC Produkten anzugeben.

Alle Daten über meldepflichtige Vorkommnisse werden in der EUDAMED Datenbank zusammengetragen.⁴⁰ Neben der Informationspflicht zu Vorkommnissen enthält diese Datenbank auch Informationen über den Hersteller und dessen Registrierung sowie weitere Informationen über das Produkt, wie Produktzertifizierungen, Produktmodifikationen, Rückrufaktionen sowie klinische Untersuchungen (Artikel 10 IVDD, Artikel 14a MDD).

Diese Datenbank ist jedoch nicht für die Öffentlichkeit transparent und die nationalen Behörden müssen die Produktdaten der Hersteller selbstverständlich vertraulich behandeln (Artikel 20 IVDD). Die weitere Vorkommnisbewertung nach der Meldung sowie die zentrale Erfassung der Risikoklasse eines

⁴⁰ European Commission. Commission Decision of 19 April 2010 on the European Databank on Medical Devices (EUDAMED). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32010D0227>. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Medizinproduktes obliegen nun exklusiv der nationalen Behörde. Sobald ein betroffener Hersteller einen Erstbericht an die zuständige Behörde versendet hat, werden von den dortigen Wissenschaftlern eine weitere Untersuchung zu der Ursachenanalyse des Vorfalles eingeleitet sowie eine Risikobewertung in enger Abstimmung mit dem Hersteller durchgeführt. Hierzu werden evtl. auch die verantwortlichen Beteiligten, wie Benannte Stellen oder klinische Laboratorien, hinzugezogen, die auch schon vor der Markteinführung in die Herstellung oder Zertifizierung des beanstandeten Produktes involviert waren (MPSV §12).

Ist die zuständige Behörde der Auffassung, dass ein bestimmtes In-vitro diagnostisches Medizinprodukt oder eine Gruppe von Produkten aus Gründen des Gesundheitsschutzes vom Markt genommen oder die Inverkehrbringung bzw. die Inbetriebnahme verboten, beschränkt oder bestimmten Auflagen unterworfen werden sollte, so kann die Behörde alle erforderlichen und begründeten vorläufigen Maßnahmen treffen (IVDD, Artikel 14). Sie kann z. B. in enger Absprache mit den zuständigen Landesbehörden den Hersteller auffordern, unverzüglich korrektive Maßnahmen zu veranlassen, um ein inakzeptables Risiko für Patienten und Anwender zu beseitigen. Typische korrektive Maßnahmen sind hierbei in der Regel Austausch, Vernichtung, Modifikation, Benutzungseinschränkung oder Nachrüstung eines Medizinproduktes. Die Behörde kann jedoch auch auf weitere Maßnahmen, wie z. B. eine Verbesserung der Gebrauchsanweisung oder auf Information aller betroffenen Kunden durch Versendung einer Kundeninformation, bestehen. Die Beurteilung, ob die durchgeführten Maßnahmen zur Risikominderung ausreichen und eine weitere Vermarktung des Produktes wieder ohne Risiko möglich ist, obliegt hierbei ebenfalls der zuständigen Behörde.

Darüber hinaus wird die zuständige Behörde im Rahmen eines NCAR-Behördenberichtes alle ausländischen Behörden, in deren Zuständigkeitsbereich das beanstandete Produkt ebenfalls vermarktet wird, über den Vorfall informieren.²⁶

Dieses Überwachungssystem ist zwingend notwendig, da alle CE-markierten Produkte ohne Einschränkungen in der gesamten europäischen Gemeinschaft und im europäischen Wirtschaftsraum in Verkehr gebracht werden dürfen und durch einen NCAR so auch die zuständigen Behörden im Ausland die korrektiven Maßnahmen des Herstellers in ihrem Verantwortungsbereich überwachen und die Patientensicherheit gewährleisten können. Ein weiterer überwachungstechnischer Austausch meldepflichtiger Vorkommnisse findet auch auf anderer internationaler Ebene statt. Über den IMDRF (Früher: GHTF)³¹ kann ein Austausch wichtiger Vorkommnisdaten auch noch auf wichtige Gesundheitsbehörden außerhalb Europas wie Australien, Canada, Japan und die USA ausgeweitet werden, sofern eine hochgradige Bedrohung für das Gesundheitswesen festgestellt wurde.

Ist die zuständige Behörde der Auffassung, dass kein Risiko mehr besteht oder durch die korrektive Maßnahme des Herstellers die Produktsicherheit wiederhergestellt wurde, endet die Maßnahme mit einem abschließenden Bericht der Gesundheitsbehörde, welcher an alle betroffenen Parteien wie Hersteller, Landesbehörde und eventuell auch an den betroffenen Anwender weitergeleitet wird.

In der Zeitspanne vom 1.1.2000 bis zum 31.12.2015 wurden insgesamt 5881 Vorkommnisse in Bezug auf IVD an das BfArM gemeldet. Dabei zeigt sich, dass seit dem Jahr 2000 die Zahl der Meldungen an das BfArM stetig steigt. Dies ist ein Indikator, dass das europaweite Meldesystem inzwischen gut etabliert ist und die Produktsicherheit von Medizinprodukten somit im europäischen Gebiet weitgehend gewährleistet werden kann (Abbildung 2).⁴¹

⁴¹ Hannig J, Siekmeier R. Quality of customer informations in product problems of point of care tests and analysers for blood gases and electrolytes published by BfArM 2005-2011. Jahrestagung 2013 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr. 125, 651.

Informationen über Risiken durch Medizinprodukte
Anzahl der Risikomeldungen

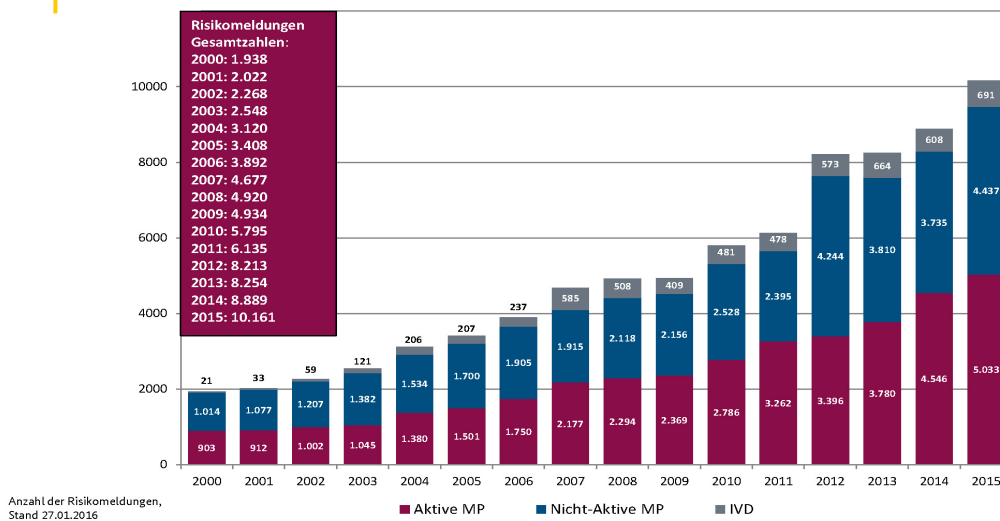


Abbildung 2 zeigt die Entwicklung an Risikomeldungen, die an das BfArM gemeldet wurden, in dem Zeitraum 2000 bis 2015⁴²

Es ist jedoch zu erwarten, dass die Zahl an meldepflichtigen Vorkommnissen bzgl. Medizinprodukten durch neue technologische Herausforderungen, aber auch gesetzliche Regulierungen (z. B. Verschärfung der Anforderungen in den überarbeiteten Direktiven) in den nächsten Jahren noch rasant steigen wird, denn viele neue portable Medizinprodukte, wie z. B. Glukosemessgeräte werden nicht mehr wie früher in abgegrenzten klinischen Bereichen eingesetzt, sondern finden auch immer mehr Anwendung im privaten häuslichen oder Freizeitbereich der Patienten. Dies mag zwar den betroffenen Personen wesentlich mehr Freiräume bieten, aber es ist unbekannt, ob die portablen Medizinprodukte überhaupt den damit steigenden Alltagsbelastungen, z. B. durch Reiseaktivitäten oder Betrieb in Verbindung mit Freiluftaktivitäten, standhalten können.⁴³

Aber auch durch neue Produktionsverfahren werden zukünftig große Herausforderungen für den Markt der Medizinprodukte entstehen. Vor allem die weiteren Fortschritte, wie z. B. in der 3D-Drucktechnologie werden in Zukunft die Produktion und die Verteilung von Medizinprodukten revolutionieren.⁴⁴ Diese Technologie bringt den Vorteil, dass bestimmte Komponenten von Medizinprodukten direkt vor Ort bei dem Kunden hergestellt und auch kundenspezifisch abgeändert werden können. Ein sehr großes Risiko besteht jedoch darin, dass vorgegebene Produktstandards, die ein von Herstellerseite konstruiertes Medizinprodukt erfüllen muss, bei ausgedruckten und nachträglich modifizierten Komponenten eventuell nicht mehr gegeben sind.

⁴² BfArM. Informationen über Risiken durch Medizinprodukte. Anzahl der Risikomeldungen. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Statistik/MP-Statistik/statist-Auswert_Anzahl-Risikomel.jpg?_blob=poster&v=5. [Online] [Zitat vom: 25. 9 2017].

⁴³ Vincent CJ, Niezen G, O'Kane AA, Stawarz K. Can standards and regulations keep up with health technology? JMIR Mhealth Uhealth. 2015 3;3(2):e64.

⁴⁴ Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. Br J Ophthalmol. 2014 98(2):159-61.

1.8. Informationsquellen der Öffentlichkeit durch nationale Behörden

Es wäre natürlich wünschenswert, wenn auch die breite Öffentlichkeit über die wichtigsten Erkenntnisse dieses Vigilanzsystems mit einbezogen wäre. Immerhin sollten Kunden die Möglichkeit erhalten, sich über die Leistungsfähigkeit und das Risikopotential ihrer Produkte vorab informieren zu können. Die Öffentlichkeit hat jedoch nicht die Möglichkeit, auf die EUDAMED Datenbank zuzugreifen, da der Zugang exklusiv den zuständigen Behörden vorbehalten ist (Artikel 12 IVDD, Artikel 14a MDD). Die meisten Gesundheitsbehörden der Europäischen Union bieten der Öffentlichkeit jedoch auf ihrer Institutshomepage Zugang zu MDA-Vorkommnisberichten oder Kundeninformationen der meldepflichtigen Vorkommnisse im Falle von FSCA an.²⁸

Tabelle 1 zeigt, dass vor allem die Gesundheitsbehörden aus kleineren Ländern auf eine Publikation verzichten und wahrscheinlich aus Geld- und Personalmangel meist nur die für den Hersteller notwendigen Dokumente zur Meldung eines Vorkommnisses zum Download anbieten.

Tabelle 1: zeigt die Gesundheitsbehörden der EU, die keine Kundeninformationen oder Vorkommnisberichte auf der Institutshomepage veröffentlichen (selbst erstellte Tabelle mit Stand Oktober 2017)

Land	Name der Behörde
Belgien (B)	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMPH)
Bulgarien (BU)	Bulgarian Drug Agency (BDA)
Zypern (CY)	Ministry of Health, Pharmaceutical Services
Dänemark (DK)	Danish Medicines Agency
Estland (EE)	State Agency of Medicines
Finnland (FI)	Finish Medicines Agency (FIMEA)
Griechenland (GR)	National Organization for Medicines
Ungarn (HU)	National Institute of Pharmacy (OGYÉY)
Italien (I)	Italian Medicines Agency (AIFA)
Lettland (L)	State Agency of Medicines of Latvia
Luxembourg (LU)	Division de la Pharmacie et des la Medicaments
Litauen (LT)	State Medicines Control Agency
Malta (MT)	Medicines Authority
Niederlande (NL)	Medicines Evaluation Board (MEB)
Polen (PL)	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products
Portugal (P)	National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED)
Rumänien (RO)	National Agency of Medicines and Medical Devices (ANMMDM)
Schweden (S)	Medical Products Agency
Slowakei (SK)	State Institute for Drug Control (SUKL)
Slowenien (SL)	Public Agency for Medicinal Products and Medical Devices (JAZMP)

Für die breite Öffentlichkeit sind hierbei natürlich vor allem Informationen über Fehlerbilder sowie meldepflichtige Vorkommnisse von Medizinprodukten von hohem Interesse. Für direkt betroffene Kunden ist es wichtig zu wissen, welches Risiko durch einen Produktfehler entsteht oder durch welche Verhaltensanweisungen das Risikopotential so schnell wie möglich verringert werden kann. Während betroffene Kunden in der Regel direkt vom Hersteller des Produktes oder vom zuständigen behandelnden Medizinpersonal über ein potentielles Produktrisiko informiert werden, bleiben dem interessierten Kunden oder Benutzer von Medizinprodukten nur relativ wenige Informationsquellen zur weiteren Vertiefung. Natürlich werden schwerwiegende Vorkommnisse, die meist eine großangelegte Rückrufaktion erfordern, in den öffentlichen Medien ausführlich diskutiert, aber häufig bleibt zur erweiterten Information für den Laien darüber hinaus nur die Information aus speziellen Artikeln in Fachzeitschriften oder der Internetzugang des Gesundheitsministeriums sowie dessen untergeordneten Institutionen, wie z. B. der BfArM-Homepage.

Auch für die Hersteller von Medizinprodukten ist das Wissen um die schwerwiegendsten meldepflichtigen Vorfälle oder Produktfehler essentiell, um die Produktsicherheit im Markt befindlicher Produkte wiederherzustellen oder um das Design bzw. den Herstellungsprozess so zu modifizieren, dass zukünftige Fehler in neuen Produkten vermieden werden können. Die Vorkommnismeldungen der Medizinprodukte, die den Überwachungsbehörden laufend zur Verfügung gestellt werden, könnten natürlich hierfür einen großen Beitrag leisten. Aufgrund der behördlichen Verschwiegenheitspflicht stehen derartige Informationen jedoch nicht oder nur in sehr eingeschränkter Form der breiten Öffentlichkeit zu Verfügung. Das BfArM informiert zwar auf der Homepage über die häufigsten Fehlerbilder, diese werden aber nur sehr allgemein für den gesamten Bereich der Medizinprodukte angegeben, was die Aussagekraft natürlich stark beeinträchtigt. So wird z. B. bei diagnostischen Analysatoren auf der Homepage nicht unterschieden, ob sich ein Produktfehler auf den Analysator oder die notwendigen Zusatzmaterialien, wie Reagenzien oder Kalibratormaterial, bezogen hat. Vorige Studien zeigten außerdem, dass direkte Nachfragen in Bezug auf Produktfehler oder meldepflichtige Vorkommnisse an Hersteller oder Behörde häufig nicht oder nicht zufriedenstellend beantwortet werden.⁴⁵

In einer Studie wollten Heneghan et al. die Anzahl und das Risikopotential von Rückrufaktionen für Großbritannien identifizieren. Die Autoren haben in 197 Fällen von Rückrufen die Hersteller um genauere Informationen über das Vorkommnis gebeten und auch in 101 (53%) Fällen eine Antwort erhalten. Während in den meisten dieser Antworten darauf hingewiesen wurde, dass die Informationen des Herstellers der Verschwiegenheit unterliegen, wurde nur in 4 Anfragen (2,1%) ausreichend Hintergrundmaterial zu den Rückrufaktionen zur Verfügung bereitgestellt. Auch die Behörden und die Benannten Stellen haben sich nicht an der Auswertung beteiligt und darauf hingewiesen, dass alle klinischen Daten von Medizinprodukten Eigentum des Herstellers darstellen und somit nicht weitergeleitet werden. Im Vergleich zu dieser Arbeit wurde in dieser Dissertation daher auf jegliche Anfragen an Hersteller, Benannte Stellen sowie Überwachungsbehörden fast vollständig verzichtet.

An einer anderen klinischen Studie zur Identifikation von analytischen Laborfehlern und deren Konsequenzen haben immerhin 120 Institute in den USA freiwillig teilgenommen und auch ihre Ergebnisse zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus haben die Institute in 72% aller Vorkommnisse ausführlich die Ursache für den Fehler beschrieben. Allerdings stellten den Großteil der Studienteilnehmer private Krankenhäuser und der Anteil an behördlichen Institutionen sowie privaten unabhängigen Forschungseinrichtungen war mit 3,7% bzw. 13,8% sehr gering.⁴⁶ Es ist anzunehmen, dass die behördlichen Institutionen ebenfalls aufgrund ihrer Schweigepflicht

⁴⁵ Heneghan C, Thompson M, Billingsley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open*. 2011 15;1(1):e000155.

⁴⁶ Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification errors involving clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study of patient and specimen identification errors at 120 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 130(8):1106-13.

und die forschenden oder produzierenden Einrichtungen zur Wahrung von deren Interessen die notwendigen Forschungsergebnisse für diese Studie nicht zur Verfügung gestellt haben.

1.9. MPSV-Anforderungen an eine schriftliche Kundeninformation

Die formellen Voraussetzungen, denen eine Kundeninformation entsprechen muss, waren lange Zeit per Gesetz nicht eindeutig definiert. Das MPG in seiner ersten Fassung gab diesbezüglich noch keine rechtsverbindliche Vorschrift vor. Mit dem zweiten MPG-ÄndG vom 13. Dezember 2001 wurde das MPG umfangreich modifiziert und erstmals die MPSV als neue Rechtsverordnung in das Gesetz aufgenommen. Diese Verordnung regelt die Verfahren zur Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken im Verkehr oder in Betrieb befindlicher Medizinprodukte. Die neu gegründete MPSV instruiert alle Hersteller und Bevollmächtigten im §14 (2) dazu:

„Maßnahmenempfehlungen des Verantwortlichen nach § 5 des Medizinproduktegesetzes haben für mögliche Rückfragen eine Kontaktperson mit Hinweisen zur Erreichbarkeit anzugeben, die betroffenen Produkte und Produktchargen klar und eindeutig zu bezeichnen, den festgestellten Mangel oder die festgestellte Fehlfunktion und, soweit bekannt, deren Ursache zu beschreiben, das von den Produkten ausgehende Risiko und die der Bewertung zugrunde liegenden Tatsachen und Überlegungen hinreichend ausführlich darzustellen und die erforderlichen korrektiven Maßnahmen unmissverständlich vorzugeben. Weitere Angaben können gemacht werden, soweit sie zweckdienlich sind. Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind, das Risiko zu verharmlosen, sowie Werbeaussagen sind unzulässig.“

§ 14 MPSV (2) wurde in der Revision vom 30.06.2007 nochmals erweitert und verlangt nun außerdem eine schriftliche Kundeninformation in deutscher Sprache:

„Der Verantwortliche nach § 5 des Medizinproduktegesetzes hat über korrektive Maßnahmen die sonstigen Inverkehrbringer, die betroffenen Betreiber und die Anwender durch eine Maßnahmenempfehlung schriftlich in deutscher Sprache zu informieren. Diese Maßnahmenempfehlungen haben für mögliche Rückfragen eine Kontaktperson oder eine Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit anzugeben, die betroffenen Produkte und Produktchargen klar und eindeutig zu bezeichnen, den festgestellten Mangel oder die festgestellte Fehlfunktion und, soweit bekannt, deren Ursache zu beschreiben, das von den Produkten ausgehende Risiko und die der Bewertung zugrunde liegenden Tatsachen und Überlegungen hinreichend ausführlich darzustellen und die erforderlichen korrektiven Maßnahmen unmissverständlich vorzugeben. Weitere Angaben können gemacht werden, soweit sie zweckdienlich sind. Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind, das Risiko zu verharmlosen, sowie Werbeaussagen sind unzulässig.“

Bis heute ist § 14 in dieser Form in der MPSV unverändert gültig.

1.10. MEDDEV-Anforderungen an eine schriftliche Kundeninformation

Die wichtigste Informationsquelle über den genauen Inhalt, den eine FSN enthalten sollte, wird neben § 14 (2) MPSV heute auch über die MEDDEV-Leitlinie 2.12.1.rev-8 (Guidelines on a medical devices vigilance system) definiert. Die Leitlinie (MEDDEV 2.12-1 rev. 4), die den Herstellern, Benannten Stellen sowie Überwachungsbehörden genaue Informationen über das Vigilance-System liefert, wurde im April 2001 von der EU Kommission veröffentlicht und im April 2007 durch eine überarbeitete Leitlinie (MEDDEV 2.12-1 rev. 5) ersetzt. Im Gegensatz zu dem Vorgängerdokument werden in dieser überarbeiteten Version nun erstmals Inhalt und Anforderung an eine Kundeninformation ausführlich beschrieben und eine exemplarische Vorlage im Anhang der MEDDEV zur Verfügung gestellt. All diese Empfehlungen wurden in allen weiteren

Überarbeitungen bis zur aktuellsten Version der Leitlinie des Medical Devices Vigilance Systems 2.12.1.rev-8 unverändert beibehalten.

Eine ausführliche Kundeninformation sollte nach der aktuellen MEDDEV-Leitlinie in jeden Fall über die folgenden Kriterien Auskunft geben:

- „Sie sollte in der nationalen Sprache eines jeden betroffenen Landes verfasst sein.
- Sie muss deutlich lesbar den Hinweis „Dringende Sicherheitsinformation“ und genaue Angaben über das betroffene Produkt inklusive Chargennummern oder anderen Identifizierungsmerkmalen z. B. Verfallsdatum, Seriennummer, Modellnummer oder Auftragsnummer enthalten.
- Der Anlass der korrektiven Maßnahme sollte kurz und sachbezogen angegeben werden, inklusive einer Beschreibung des Gerätefehlers oder der Produktunsicherheit sowie einer ausführlichen Erläuterung über die Risiken, die bei einer weiteren Verwendung des beanstandeten Gerätes oder Produktes für Anwender, Patienten oder andere Personen bestehen.
- Es sollte im Detail Auskunft darüber gegeben werden, welche Maßnahmen ein betroffener Kunde zur Risikominimierung unternehmen muss. Dies kann z. B. eine Produktisolierung, eine Rücksendung oder eine Vernichtung beinhalten.
- Des Weiteren sollten Informationen enthalten sein, ob eine Neubewertung der vergangenen und gegenwärtigen Patientenergebnisse notwendig ist.
- Alle betroffenen Personen innerhalb der Organisation sollen über den Inhalt der Kundeninformation in Kenntnis gesetzt werden.
- Im Falle einer Weitergabe des Produktes oder Gerätes an andere Organisationen, müsse diese ebenfalls über das Risiko in Kenntnis gesetzt werden.
- Der Empfang einer Kundeninformation sollte von jedem Kunden durch eine im Schreiben vorliegende Rückantwort bestätigt werden.
- Die Kundeninformation sollte einen Hinweis enthalten, dass die zuständigen Behörden über die korrektive Maßnahme verständigt wurden.
- Für eventuelle Rückfragen sollten die befugten Kontaktstellen auf der Sicherheitsinformation angegeben werden.
- Den Herstellern ist es verboten, irgendeine Art von Werbung oder eine Verharmlosung des Produktmangels in die Kundeninformation zu integrieren.
- Die der Bewertung zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen sind hinreichend ausführlich darzustellen und die erforderlichen korrektiven Maßnahmen unmissverständlich vorzugeben.
- Weitere Angaben können gemacht werden, soweit sie zweckdienlich sind.“

Die MEDDEV fordert den Hersteller zudem auf, eine Kopie der schriftlichen FSN den zuständigen federführenden Behörden zukommen zu lassen, damit die Qualität und der Inhalt des Dokumentes hoffentlich überprüft und danach eine Veröffentlichung auf der Homepage durchgeführt werden kann.

1.11. Risikopotential durch unvollständige Kundeninformationen

Das Ziel einer Kundeninformation liegt natürlich darin, alle betroffenen Kunden und Verbraucher so schnell wie möglich über die Gefahren eines meldepflichtigen Vorkommnisses, das von einem bestimmten Medizinprodukt ausgeht, zu informieren. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle betroffenen Anwender unverzüglich geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen können und keine Personen zu Schaden kommen.

Immerhin haben die Skandale aus der letzten Zeit, z. B. fehlerhafte Hüftprothesen⁴⁷ (Metallabrieb hat zu Schäden an dem umliegenden Gewebe geführt) oder fehlerhafte Brustimplantate einer französischen Firma⁴⁸ (In den Brustimplantaten wurde minderwertiges Industriesilikon verwendet, was eine erhöhte Frequenz an Rupturen und ein erhöhtes Krebsrisiko zur Folge hat) deutlich gemacht, wie wichtig eine schnelle Information aller betroffenen Kunden ist.

Auch in der jüngsten Zeit gibt es Hinweise auf mögliche Verzögerungen bei der Durchführung korrektiver Maßnahmen und zugehöriger Kundeninformationen, z. B. bei Blutzuckermessgeräten.⁴⁹ Es bestand hierbei der Verdacht, dass die Messgeräte eines Discounters ungenaue Blutzuckermessergebnisse liefern.

Es ist anzunehmen, dass viele Behandlungsrisiken durch vollständige und fehlerfreie Kundeninformationsschreiben vermeidbar wären. Schon kleine Abweichungen können enormes Fehlerpotential beinhalten. Es ist unter Kliniken z. B. üblich, dass Produkte der IVD in Notfällen untereinander ausgetauscht werden. Falls eine derartige Austauschmaßnahme nicht an den Hersteller gemeldet wurde und falls in der Kundeninformation nicht erwähnt wird, dass im Falle einer Weitergabe des Produktes oder Gerätes an andere Organisationen, diese ebenfalls über das Risiko informiert werden muss, besteht das Risiko, dass fehlerhafte Ware, die evtl. von einem Rückruf oder einer Korrekturmaßnahme betroffen ist, weiterhin für die Diagnostik verwendet wird.

Eine fehlende Angabe, dass aufgrund einer Fehlfunktion die Neubewertung voriger Patientenergebnisse notwendig ist, kann zu einer diagnostischen Fehlinterpretation führen und die medizinische Behandlung eines Patienten erschweren oder verzögern.

Ein falsch-negativer Test z. B. auf HIV (Zuständigkeit des PEI) oder Tuberkulose bzw. Lues / Syphilis (Zuständigkeit des BfArM) führt dazu, dass nicht nur eine Therapie verzögert durchgeführt wird, sondern sich im Falle einer Ansteckung, z. B. bei nicht erfolgter Retestung Angehörige oder Dritte (z. B. Empfänger von Blutkonserven) ebenfalls infizieren können.

Ein falsch-positives Testergebnis kann dazu führen, dass ein Patient ein Medikament erhält, das er nicht benötigt und durchaus starke Nebenwirkungen zeigt (z. B. Gabe eines Antibiotikums) oder es wird bei falsch-positivem Nachweis einer Mutation bei Vorliegen einer ABL-BCR Veränderung bei CML ein hierfür ungeeignetes und nicht zugelassenes Medikament (z. B. Gleevec) gegeben (Companion Diagnostics).

Fehlende Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung oder ungenaue Angaben des meldepflichtigen Vorkommnisses können eine schnelle Umsetzung der Maßnahmen, z. B. die Verwendung des Produktes unverzüglich einzustellen oder weitergehende Sicherheitsschritte zu befolgen, unnötigerweise verzögern.

⁴⁷ Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. BMJ. 2011 13;342:d2905.

⁴⁸ Hibbeler B. Fehlerhafte Brustimplantate: Tausende Frauen in Deutschland betroffen. Dtsch Arztebl 2012; 109(3): A-76 / B-70 / C-70.

⁴⁹ Halder A, Pompl M. Lebensgefahr für Diabetiker? Wenn ein Blutzuckermessgerät vom Discounter ungenau misst. Report München Download von 2016.

Eine schnelle Entscheidung, ob die Ware eines Kunden von einer korrektiven Maßnahme betroffen ist, kann nur durch genaue Merkmale zur Identifikation des Produktes, wie z. B. Chargen-, Artikel-, Seriennummer oder der Software-Version etc., erfolgen. Außerdem kann ein betroffener Kunde die Situation besser einschätzen, wenn die Kundeninformation, wie in der MEDDEV empfohlen, als „UFSN“ gekennzeichnet ist und auch deutlich die Art der Maßnahme, z. B. Produktrückruf, Änderung der Gebrauchsanleitung, Erweiterung der Sicherheitsschritte etc., angibt.

Eine ernsthafte Sicherheitslücke kann aber auch durch das Fehlen eines Rückantwortschreibens entstehen, da nur durch ein solches Formular sichergestellt werden kann, dass alle betroffenen Kunden die Kundeninformation nicht nur erhalten, sondern auch deren Inhalt verstanden haben. Dies ist vor allem in größeren Gesundheitseinrichtungen sehr wichtig, da die Briefkorrespondenz des Herstellers meist direkt von einer Einkaufsabteilung erledigt wird, in der meist kein fachkundiges medizinisches Personal anzutreffen ist. Aus demselben Grund sollte auch ein Zusatz, dass alle betroffenen Personen innerhalb der Organisation über den Inhalt der Kundeninformation in Kenntnis gesetzt wurden, nicht fehlen.

1.12. Stand der Forschung

Die an das BfArM gemeldeten Vorkommnisse der Medizinprodukte stellen ein hochinteressantes Informationsmaterial für Forschung und Industrie dar und wurden in den letzten Jahren in einigen wissenschaftlichen Publikationen ausführlich untersucht. Ziel dieser Studien war es, die Effektivität des europäischen Überwachungssystems für IVD-Produkte zu ergründen und eventuelle Schwachstellen aufzudecken. In den meisten dieser Arbeiten wurden meldepflichtige Fälle aus bestimmten Produktgruppen der IVD auf Parameter, wie z. B. Art des Produktfehlers oder unternommene korrektive Maßnahmen des Herstellers, analysiert. Die Produktgruppen umfassen hierbei z. B. Analytoren für Infektionstests⁵⁰ sowie deren Reagenzien⁵¹, OTC-Produkte für den Laienanwender⁵² oder Hämatologie- und Gerinnungstests.⁵³ Gegenstand der Untersuchung war in diesen Arbeiten auch, welche Partei (Hersteller, Anwender oder ausländische Behörde) die Meldung an die zuständige Behörde durchgeführt hat und wie viele Fälle insgesamt aus der Produktgruppe innerhalb eines bestimmten Zeitraums an das BfArM gemeldet wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind natürlich vor allem für Hersteller von Medizinprodukten eine große Hilfe, da hierdurch spezifisch die Schwachstellen einzelner IVD-Produkte aufgedeckt werden und insgesamt das Meldeverhalten verbessert werden kann.

Die meisten Informationen aus den o. g. Arbeiten sind neben den auf der BfArM-Homepage veröffentlichten FSN jedoch für die breite Öffentlichkeit nicht zugänglich. Die Autoren dieser Arbeiten sind Mitarbeiter der nationalen deutschen Überwachungsbehörden und erhalten somit direkten Zugang auf die EUDAMED Datenbank. Natürlich fordern die Direktiven die zuständigen Behörden zur Vertraulichkeit auf (IVDD Artikel 19, MDD Artikel 20) und auf genaue Angaben von Medizinprodukteherstellern, z. B. in Bezug auf Meldeverhalten oder Fehlerintensität, wird in den oben genannten Arbeiten vollständig verzichtet.

⁵⁰ Siekmeier R, Halbauer J, Mientus W, Wetzel D. Safety of laboratory analyzers for infection testing – results of the market surveillance by the BfArM until end 2007. Eur J Med Res. 2009 7;14 Suppl 4:216-26.

⁵¹ Siekmeier R, Halbauer J, Mientus W, Wetzel D. Safety of reagents for infection testing: Results of the market surveillance by the Federal Institute for Drugs and Medicinal Devices until end 2006. J Physiol Pharmacol. 2008 59 Suppl 6:629-43.

⁵² Siekmeier R, Lütz J. Experience with post-market surveillance of in-vitro diagnostic medical devices for lay use in Germany. Clin Chem Lab Med. 2007;45(3):396-401.

⁵³ Siekmeier R, Lütz J. Safety of in-vitro-diagnostics for hematology and coagulation testing – Analysis of the reports to the German Competent Authority (BfArM). Transfus Med Hemother. 2007 34:353-361.

Da der direkte Zugriff aufgrund der Vertraulichkeitsklauseln auf behördeninterne Daten nicht möglich erscheint, wurden die auf der Homepage zum Download bereitstehenden Kundeninformationen und MDA-Warnungen einiger Überwachungsbehörden in anderen Studien für unterschiedliche Fragestellungen, wie z. B. für Analysen der meldepflichtigen Vorkommnisse unterschiedlicher Medizinproduktegattungen ausgewertet.

Die Analyse aus meldepflichtigen Vorkommnissen der Kundeninformationen kann jedoch nicht automatisch mit einer Produktfehleranalyse gleichgesetzt werden. Eine Kundeninformation muss so schnell wie möglich nach dem Bekanntwerden eines schwerwiegenden Produktfehlers in Umlauf gebracht werden. In einem derart frühen Stadium ist die Ursachenanalyse des Vorfalles jedoch vom Hersteller meist noch nicht abgeschlossen und auch die endgültigen korrektiven Maßnahmen stehen noch nicht fest. Eine solche Untersuchung kann durchaus ein paar Wochen, aber auch bis zu mehreren Jahren dauern. Aus diesem Grund erhält §14 in der MPSV wohl auch die Einschränkung:

„... , den festgestellten Mangel oder die festgestellte Fehlfunktion und, soweit bekannt, deren Ursache zu beschreiben, ...“

Es ist z. B. möglich, dass ein Hersteller betroffene Kunden im Rahmen einer Kundeninformation über die Gefahr einer Kontamination in einem Reagenz informiert und als vorläufige korrektive Maßnahme eine Herabsetzung der Haltbarkeit einleitet. Während der erste Eindruck dieses Vorkommnisses auf einen Fehler im Rohmaterial oder auf eine Kontamination im Herstellungsprozess hindeutet, kann der Hersteller später in der abschließenden Untersuchung auch durchaus einen Softwarefehler identifizieren, der z. B. die Kühlaggregate in dem Vorratsbehälter falsch programmierte und zu einer erhöhten Temperatur in den Reagenzgefäßen führte, die letztendlich für die verringerte Haltbarkeit des Reagenzes auf dem Analysegerät (on-board Stabilität) verantwortlich war. In solchen Fällen können betroffene Kunden durchaus Folgeinformationen der Herstellers erhalten, in denen die ursprüngliche Maßnahme erweitert (z. B. weitere Chargen betroffen, weitere Produktprobleme bekannt) wird oder eine Modifikation der Verhaltensanweisung für den Anwender erfolgt. Es ist jedoch anzunehmen, dass die meldepflichtigen Vorkommnisse durchaus in vielen Fällen den späteren Produktfehler auch relativ genau wiedergeben und für eine Auswertung durchaus relevant sind.

Neben den Kundeninformationen bediente sich die folgende Arbeit auch der auf der MHRA Homepage erhältlichen MDA-Warnungen aus den Jahren 2006 bis 2010.⁴⁵ Die Autoren identifizierten in dem Untersuchungszeitraum dabei einen starken Anstieg von über 1000% an veröffentlichten Kundeninformationen auf der Homepage der Behörde (FSN gesamt = 2124, FSN 2006 = 62 (2,9%), FSN 2010 = 757 (35,6%) sowie einen etwas moderateren Anstieg an MDA-Warnungen (MDA-Warnungen gesamt = 447, MDA 2006 = 73 (16%), MDA 2010 = 100 (22%). Gegenüber der Schwesterbehörde MHRA verzichtet das BfArM auf eine separate Einstellung von MDA-Warnungen und beschränkt sich auf die Veröffentlichung der Kundeninformationen betroffener Produkte. Analog zu dieser Studie hätte das BfArM nur eine minimale Steigerung an Kundeninformationen von 6,6% verzeichnet (FSN gesamt = 3692, FSN 2006 = 483 (13%), FSN 2010 = 724 (19,6%). Aber in dieser Studie wurde die niedrige Steigerung der MDA-Warnungen nicht berücksichtigt wodurch sich die starke Abweichung zwischen den beiden Behörden bzgl. der Steigerung der Kundeninformationen erklären lässt. Die Autoren wollten in Ihrer Arbeit identifizieren, wie hoch der Anteil an Rückrufaktionen während des Untersuchungszeitraums in Großbritannien gestiegen ist und deren Risikopotential nach der CE-Kennzeichnung klassifizieren.

Es zeigte sich, dass die im Untersuchungszeitraum analysierten Kundeninformationen und MDA-Warnungen der MHRA hauptsächlich der mittleren Risikoklasse entsprachen:

FSN: CE-Klasse 3 (hohes Risikopotential) 327 (15,4%), CE-Klasse 2 (mittleres Risikopotential) 1527 (71,9%), CE-Klasse 1 (niedriges Risikopotential) 270 (12,7%)

MDA: CE-Klasse 3 = 60 (13,4%), CE-Klasse 2 = 255 (56,9%), CE-Klasse 3 = 132 (29,8%)

Gemäß den beiden Autoren dieser Studie war eine CE-Klassifizierung auf klinischer Grundlage anhand dieser Dokumente indessen sehr schwierig. Dementsprechend verzichteten die Autoren auf die Analyse der Rückrufe der Kundeninformationen und beschränkten sich ausschließlich auf die MDA-Warnungen. Laut den Autoren reichte der Informationsgehalt dieser MDA-Warnungen für eine Analyse unter Berücksichtigung der FDA-Klassifizierung aus. Es zeigte sich, dass von den insgesamt 447 MDA-Warnungen immerhin 197 (44,1%) Fälle eine Rückrufaktion zur Folge hatten. Dagegen wurde eine weitere Analyse der meldepflichtigen Vorkommnisse in dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.

In gleicher Weise machte sich eine weitere Arbeit die Methodik der Analyse der Kundeninformationen für eine Vergleichsstudie von Rückrufaktionen zwischen dem US amerikanischen und dem europäischen Markt nutzbar.⁵⁴ Während die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA in einer Datenbank alle Rückrufaktionen der breiten Öffentlichkeit zur Verfügung stellt, ist ein derartiges Register in der europäischen Union bislang nicht verfügbar. Die Autoren dieser Studie verwendeten daher neben den NCAR-Berichten der Europäischen Kommission auch die Kundeninformationen der größten europäischen Zulassungsbehörden sowie die MDA-Warnungen der MHRA für ihre Vergleichsstudie, um die Zahl an Rückrufen von Medizinprodukten im europäischen Raum zu identifizieren. Insgesamt berücksichtigte diese Studie 849 Kundeninformationen von denen sich 102 Dokumente mit schwerwiegenden Rückrufaktionen beschäftigten. Der Vergleich mit der US FDA-Datenbank erbrachte, dass 63 dieser Kundeninformationen auch als ernsthafte Rückrufaktion in den USA bekannt waren. Während die vorige Studie von Heneghan et al.⁴⁵ noch auf eine Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse verzichtete wurden diese in dieser Studie zumindest für die verbleibenden 63 Kundeninformationen ausführlich praktiziert. Dabei mussten auch die Autoren dieser Studie bekennen, dass die genaue Klassifizierung der meldepflichtigen Vorkommnisse sich vereinzelt als außerordentlich schwierig gestaltete. Dies wurde anhand einer sich ablösenden Katheterspitze beispielhaft illustriert, da dies sowohl auf einen Designfehler als auch auf einen Herstellungsfehler zurückzuführen gewesen wäre. Auch die präzise Bestimmung, ob für einen Fehler der Hersteller direkt oder ein Zulieferer bestimmter Komponenten verantwortlich gewesen ist, war in dieser Studie gemäß den Autoren nur schwierig zu verwirklichen. Von den insgesamt 63 Kundeninformationen konnten die meisten Fälle (25 Kundeninformationen) auf kardiovaskuläre Medizinprodukte wie etwa implantierbare Herzschrittmacher, implantierbare Defibrillatoren sowie automatische externe Defibrillatoren oder Ballonkatheter zurückgeführt werden. In 60% dieser Fälle war ein Herstellungsfehler und in 36% ein Designfehler die Ursache für die Rückrufaktion und nur in 4% war ein Softwarefehler der Grund für die Kundeninformation. Weitere 15 Kundeninformationen wurden in die Kategorie genereller Krankenhausbedarf wie beispielsweise Infusionspumpen und Sets, Katheter sowie Infusionsnadeln klassifiziert. Auch hier präsentierten sich Herstellungsfehler mit 47% als Hauptursache der Rückrufaktionen. Allerdings wurden neben Designfehlern (7%) und Softwarefehlern (13%) noch viele andere typische Fehlerbilder wie etwa Lieferantenfehler (13%), fehlerhafte Sterilisierung (7%), Verletzung von Gebrauchsvorschriften (7%) sowie ungenaue Instruktionen (7%) als Ursache der Rückrufaktion angegeben.

⁵⁴ Davis S, Gilbertson E, Goodall S. EU Medical Device Approval Safety Assessment. A Comparative Analysis of Medical Device Recalls, 2005–2009.

http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/01012011_BCG_EU%20medical%20device%20approval%20safety%20assessment_Backgrounder.pdf. [Online] 2011. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Nur 5 Kundeninformationen beschäftigten sich mit Vorkommnissen orthopädischer Medizinprodukte, von denen 60% auf Etikettierfehler, 20% auf Designfehler und 20% auf Verletzung von Gebrauchsvorschriften als Ursache für den Rückruf identifiziert wurde. Die verbleibenden 18 Kundeninformationen wurden in dieser Studie nicht weiter klassifiziert, aber es zeigte sich auch in diesen Dokumenten im Vergleich zu den kardiovaskulären Medizinprodukten ein wesentlich heterogeneres Ursachenbild für Rückrufaktionen.

Eine weitere Studie verwendete speziell die MDA-Warnungen für eine Analyse der Rückrufaktionen von Medizinprodukten in den vereinigten Staaten.⁵⁵ Die FDA veröffentlicht auf ihrer Homepage, ähnlich den MDA-Warnungen der MHRA, eine ausführliche Information sämtlicher Rückrufaktionen der USA. Diese wurden für den Zeitraum 2005 bis 2010 untersucht, um die Anzahl an Rückrufaktionen im Vergleich zu den unterschiedlichen amerikanischen Zulassungsmethoden zu identifizieren und die Ursache für diese Rückrufe zu ergründen. Es zeigte sich dabei, dass für 0,85% aller Medizinprodukte, die über das erschwerte PMA Zulassungsverfahren zugelassen worden waren, eine Rückrufaktion eingeleitet werden musste. In dem vereinfachten 510(k) Zulassungsverfahren lag der Anteil dagegen nur bei 0,16%. Als Ursache der Rückrufe wurden hauptsächlich Designfehler, wie etwa vorzeitiger Verschleiß der Medizinprodukte (PMA = 46% / 510(k) = 8%) und Herstellungsfehler, wie etwa fehlerhafte Sterilisation (PMA = 18% / 510(k) = 5%) registriert. Auch in diesen Berichten reichte der Informationsgehalt in einigen Fällen für eine genaue Klassifizierung ebenfalls nicht aus und wurde sodann nur als Design- oder Herstellungsfehler klassifiziert (PMA = 11% / 510(k) = 3%). Eine fehlerhafte Kennzeichnung oder Etikettierung war auch in den Vereinigten Staaten eher selten die Ursache für eine Rückrufaktion (PMA = 11% / 510(k) = 1%). Im Vergleich zu den vorigen Studien untersuchten die Autoren in dieser Arbeit neben den Ursachen der Rückrufe auch die notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung. Am häufigsten mussten betroffene US-Kunden dabei einen sofortigen Anwendungsstopp des Produktes einleiten (PMA = 67% / 510(k) = 62%). Darüber hinaus wurden Kunden zusätzlich noch darüber informiert, wie mit der betroffenen Ware umzugehen ist, z. B. Vernichtung oder Rücksendung an den Hersteller. Weitere typische Verhaltensanweisungen konzentrierten sich auf Korrekturmaßnahmen im Feld wie z. B. ein Komponentenaustausch oder ein SW-Update (PMA = 5% / 510(k) = 23%) sowie eine Ergänzung der Produkthandhabung (PMA = 9% / 510(k) = 9%) oder auch eine erweiterte Patienten- oder Produktüberwachung etwa bei implantierbaren Geräten. Die Autoren unterteilten in dieser Studie die Rückrufe jedoch nicht auf unterschiedliche Medizinproduktgattungen. Dies ist bedauerlich, denn nur so lassen sich produktspezifische Vorkommnisse sowie Unterschiede in den Verhaltensanweisungen und Risikopotentialen charakterisieren.

Wie die obigen Arbeiten zeigen, beschränkte sich das Potential aus Datenbanken von Kundeninformationen hauptsächlich auf die Analyse von Rückrufen oder Untersuchungen zu meldepflichtigen Vorkommnissen. Die Qualität der Kundeninformationen wurde erstmals in einer Studie aus dem Jahr 2010 wissenschaftlich ergründet.⁵⁶ Diese Arbeit wurde im öffentlich zugänglichen Gutachten des Wissenschaftsrates als eine der herausragenden Arbeiten des BfArM gewürdigt.⁵⁷ Dabei wurden in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2007 insgesamt 58 Meldungen aus dem IVD-Bereich Infektionstestungen an das BfArM analysiert und auf unterschiedliche Produktklassen unterteilt (Tests und Reagenzien, Kontrollen, Kalibratoren, Kulturmedien = 38 / Analytoren = 13 / Gebrauchsmaterialien = 7). Es offenbarten sich zwischen den einzelnen IVD-Produktgruppen starke Abweichungen der Produktfehler. Gerade die Produkte der Tests und Reagenzien, Kontrollen, Kalibratoren und Kulturmedien (sowie Betriebsmaterialien der Analytoren) zeigten sich eher für

⁵⁵ Battelle Memorial Institute. 510(k) Premarket notification evaluation. <http://thehill.com/images/stories/blogs/battelle.pdf>. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].

⁵⁶ Siekmeier R, Lisson K, Wetzel D. Field safety notices released by manufacturers in cases of failure of products for infection testing: analysis of cases reported to the BfArM between 2005 and 2007. Eur J Med Res. 2010 4;15 Suppl 2:175-83.

⁵⁷ Wissenschaftsrat. Stellungnahme zum Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bonn. 2014, Bde. Drs. 4199-14.

Produktfehler wie Herstellungsfehler = 8 (1), Materialfehler = 6 (1), Spezifikationsabweichungen = 6 (1), Etikettierfehler = 4 (1) oder mikrobielle Kontaminationen = 3 (1) sensitiv, während die zugehörigen Analytoren fast ausschließlich einen Softwarefehler = 85% als Fehlfunktion aufwiesen. Die deutschen und englischen Kundeninformationen dieser Studie wurden nicht vollständig auf die Einhaltung der MEDDEV-Kriterien der fünften Revision untersucht, sondern nur auf die Angabe des Produktfehlers, die notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung, das Vorhandensein eines Kundenantwortformulars sowie auf werblichen Inhalt. Dies ist durchaus akzeptabel, denn die Hersteller konnten während des Untersuchungszeitraumes von 2005 bis 2007 noch nicht die Erweiterung zum Inhalt einer Kundeninformation der fünften Revision der MEDDEV berücksichtigen. Eine Erweiterung der Analyse auf ausreichende Kontaktdaten für Rückfragen an den Hersteller sowie eine ausführliche Angabe des Risikopotentials, das mit der Verwendung des Produktes entstehen kann, wäre jedoch auch in dieser Studie durchaus interessant gewesen. Immerhin waren diese Angaben auch schon damals in den Kundeninformationen laut MPSV §14 (2) obligatorisch. Diese Arbeit erbrachte dennoch den Beweis, dass die Kundeninformationen nicht für werbliche Zwecke missbraucht wurden, auch wenn nicht bekannt ist, ob die Dokumente auch auf beschwichtigende Aussagen von Herstellern untersucht wurden. Die betroffenen Kunden wurden in den meisten Fällen ausführlich auf das meldepflichtige Vorkommnis sowie die notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung hingewiesen. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen identifiziert. Die Auswertung dieser Arbeit bestätigte außerdem, dass ein Rückantwortformular häufig nicht in den Kundeninformationen integriert wurde. Im Vergleich zu den vorigen Studien waren die Autoren jedoch Mitarbeiter des BfArM und konnten daher für die Analyse ihrer Studie wahrscheinlich direkt auf interne Informationen wie Abschlussberichte sowie Risikobewertungen der Hersteller zurückgreifen. Es ist daher anzunehmen, dass ein Großteil dieser Meldungen aus der Studie somit abgeschlossen war, und notwendige korrektive Schritte durch die Hersteller schon eingeleitet wurden. Demgegenüber dürften zu dem Zeitpunkt zu dem der Versand der Kundeninformation stattfand eine Ursachenanalyse des Herstellers in der Regel erst eingeleitet worden sein und weitere Schritte zur korrektiven Maßnahme noch identifiziert werden. Dies ist ohne Frage eine kritische Limitierung der Methodik der Analyse der Kundeninformation und ermöglichte den Autoren in ihrer Arbeit definitiv eine Analyse der Produktfehler, wohingegen sich eine Analyse der Kundeninformationen folglich nur auf die Untersuchung der publizierten Vorkommnisse beschränkt.

Dennoch verdeutlichte diese Arbeit, dass sich die Untersuchung der Kundeninformation für eine grobe Analyse der meldepflichtigen Vorkommnisse, Risikopotentiale und Verhaltensanweisungen eignet, weshalb diese als Grundgerüst für die nachfolgend vorgestellten Auswertungen unterschiedlicher Medizinproduktegattungen verwendet wurde. Im Gegensatz zu der vorigen Arbeit wurden ab nun alle Kundeninformationen auch auf komplette Einhaltung aller notwendigen Informationen der MEDDEV- und MPSV-Kriterien analysiert. Immerhin lag das Ende des Untersuchungszeitraums dieser Arbeiten deutlich nach 2007 und es ist anzunehmen, dass die Hersteller somit ausreichend Zeit zur Umsetzung der revidierten MEDDEV-Leitlinie hatten. Es ist nicht bekannt, ob das BfArM die Kundeninformationen auf ihre Qualität hin überprüft und verantwortliche Hersteller oder ihre Bevollmächtigten auf ernsthafte Fehler in der FSN hinweist. In den meisten Fällen ist wahrscheinlich die Vorlage einer deutschen und englischen FSN für eine Homepageveröffentlichung auf der BfArM-Webseite ausreichend.

Ohne Frage unterscheiden sich in-vitro diagnostische Medizinprodukte stark von den anderen Medizinproduktegattungen, denn gerade die produktbedingten Risiken vieler anderer Medizinprodukte erscheinen verglichen mit denen der IVD deutlich höher. So treten beispielsweise medizinische Implantate im Gegensatz zu IVD direkt in Kontakt mit Patienten. Es ist daher nicht überraschend, dass die folgenden Arbeiten sehr starke Abweichungen bzgl. meldepflichtiger Vorkommnisse, Risikopotentiale und notwendiger Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung aufzeigen werden. Der Autor möchte den Leser nicht mit einer zu detailreichen Präsentation quälen, aber für eine profunde Gegenüberstellung anderer

Medizinproduktgruppen mit den IVD, die später in dieser Dissertation stattfindet, ist dies notwendig. Zur Begrenzung des Inhaltes werden in den folgenden Arbeiten nur die meldepflichtigen Vorkommnisse, Risikopotentiale und Verhaltensanweisungen vorgestellt und auf eine Präsentation der MEDDEV- und MPSV-Kriterien verzichtet. Nur kurz sollte erwähnt werden, dass in allen Arbeiten diesbezüglich qualitative Mängel festgestellt wurden (z. B. keine Kontaktdaten für Rückfragen in der FSN, keine ausreichende Kennzeichnung fehlerhafter Produkte, kein Rückantwortschreiben in der FSN, keine Regelung der Weitergabe der FSN an betroffene Organisationen, etc.).

Eine Arbeit analysierte dabei die auf der BfArM-Homepage eingestellten Kundeninformationen (Zeitraum 2005 bis 2013) typischer Medizinprodukte der Pneumologie (Vernebler, Sauerstoffkonzentratoren, Pulsoxymeter, Lungenfunktionsanalysatoren sowie deren Zusatz- und Betriebsmaterialien) (FSN de = 36 / FSN en = 35).⁵⁸ Diese Medizinprodukte werden durch die Richtlinie 93 / 42 EWG geregelt (mittleres Risikopotential (IIa)) und wirken meist nicht invasiv (kein Eindringen in den menschlichen Körper) oder minimal-invasiv (minimales Eindringen in den menschlichen Körper z. B. Atemschlauch im Mund eines Patienten), weshalb sie für den Menschen somit keine oder nur eine minimale unmittelbare Verletzungsgefahr verkörpern. Der Ausfall eines pneumologischen Medizinproduktes hat somit meist keine schwerwiegende gesundheitliche Konsequenz zur Folge und würde maximal zu einer verzögerten Diagnostik führen. Die meldepflichtigen Vorkommnisse wurden dabei in den Kundeninformationen der pneumologischen Produkte in allen Dokumenten ausführlich dokumentiert und zeigten mehrheitlich, Konstruktionsfehler oder fehlerhafte Materialien (FSN de = 75% / FSN en = 77%). Typische fehleranfällige elektrische Komponenten umfassten dabei Netzgeräte, Batterien sowie sensorische Komponenten. Gegenüber den Analysatoren zur Infektionstestung der vorigen Studie spielten meldepflichtige Vorkommnisse aufgrund von Softwarefehlern in dieser Produktgattung jedoch eine untergeordnete Rolle (FSN de = 6% / FSN en = 6%).

Das patientenbedingte Risikopotential pneumologischer Medizinprodukte wurde insgesamt in 67% der deutschen und 66% der englischen Kundeninformationen ausführlich belegt. Die restlichen Dokumente beschrieben zwar häufig das meldepflichtige Vorkommnis ausführlich, aber eine spezifische Information, wie sich das Vorkommnis auf die Patientensicherheit auswirkt, wurde indessen nicht gegeben (FSN de = 33% / FSN en = 34%). Betroffene Kunden und Anwender dieser Produktgattung mussten häufig ein erhöhtes gerätebedingtes Risiko einkalkulieren (FSN de = 33% / FSN en = 34%), welches ausschließlich Verletzungen, wie etwa Brandentwicklung, Stromschlag oder Inhalation von Fremdpartikeln beinhaltete. Gesundheitliche Konsequenzen für den Patienten durch einen Gerätefehler oder einen kompletten Geräteausfall wurden dagegen nur in 17% der deutschen und 14% der englischen Kundeninformationen registriert. Hier wurde z. B. ein Verschluss der Atemwege bzw. Atemnot (Hypoxie), eine Inhalation gefährlicher Gase, wie z. B. Ozon während des Betriebes oder eine Therapieverzögerung als mögliches Risiko beschrieben. Nur in zwei Fällen war hingegen ein Ausschluss jeglichen Risikos für Patienten und Anwender möglich (FSN de = 6% / FSN en = 9%).

Die Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung wurden in den Dokumenten dieser Medizinproduktgruppen ausführlich erörtert. Betroffene Kunden pneumologischer Medizinprodukte wurden dabei in 94% der deutschen und 97% der englischen Dokumente mit den notwendigen Schritten zur Risikominimierung vertraut gemacht. Mehrheitlich war eine Rückrufaktion mit sofortigem Anwendungsstopp oder Vernichtung des Produktes obligatorisch (FSN de = 76% / FSN en = 76%). Daneben bezeichneten auch zusätzliche Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung (z. B. bestimmte Funktionen des Gerätes deaktivieren FSN de = 21% / FSN en = 18%) notwendige Schritte zur Wiederherstellung der Produktsicherheit.

⁵⁸ Hannig J, Siekmeier R. Field safety notes in product problems of medical devices for use in pulmonology. *Adv Exp Med Biol.* 2015 861:31-41.

Die weiteren Fälle erlaubten den problemlosen Einsatz der Ware nach einer Sichtprüfung (z. B. aufgrund gefälschter SpO2 Sensoren (BfArM 04705/10)).

Auch die Kundeninformationen von klinischen Beatmungsgeräten, als auch Heimbeatmungsgeräten wurden neben den MEDDEV- und MPSV-Kriterien grundlegend mit Bezug auf meldepflichtige Vorkommnisse, Risikopotentiale und Verhaltensanweisungen untersucht.⁵⁹ Diese Medizinprodukte werden in gleicher Weise durch die Richtlinie 93 / 42 EWG reguliert, weisen jedoch im Gegensatz zu den zuvor betrachteten pneumologischen Medizinprodukten ein höheres Risikopotential auf (IIb), da ein Ausfall dieser Geräte ein erhebliches Gefährdungspotential für betroffene Patienten beinhalten kann (z. B. Ausfall der Beatmung eines Komapatienten). In dieser Studie wurden insgesamt 59 deutsche und 53 englische Kundeninformationen der BfArM-Homepage ausgewertet (klinische Beatmung FSN de = 34 / FSN en = 34, Heimbeatmung FSN de = 18 / FSN en = 13, Zusatz- und Betriebsmaterial FSN de = 7 / FSN en = 6). Alle Schreiben informierten die betroffenen Kunden über das meldepflichtige Vorkommnis. Gegenüber den übrigen pneumologischen Medizinprodukten erwiesen sich sowohl die klinischen (FSN de = 32% / FSN en = 29%), als auch die Heimbeatmungsgeräte (FSN de = 33% / FSN en = 31%) analog zu den Analysatoren für Infektionstestungen sensitiv für Softwarefehler (56), wohingegen die Zusatz- und Betriebsmaterialien eher herstellerbedingte Fehlerbilder aufwiesen (z. B. in Folge fehlerhafter Montage von Komponenten (FSN de = 43% / FSN en = 33%). Insbesondere elektrische Komponenten (z. B. vorzeitige Batterieerschöpfung, Schaltkreise oder Widerstände sowie Netzanschlüsse) waren häufig sowohl in den klinischen Beatmungsgeräten (FSN de = 24% / FSN en = 24%) und den Geräten zur Heimbeatmung (FSN de = 39% / FSN en = 54%), aber auch in den zugehörigen Verbrauchsartikeln (z. B. Halterung oder Ladegerät) (FSN de = 14% / FSN en = 17%) die Ursache für eine korrektive Maßnahme.

Auch die Risikopotentiale der Beatmungsgeräte sowie deren Verbrauchsmaterialien demonstrierten wie zuvor die Kundeninformationen zu pneumologischen Produkten ebenso Defizite in der Risikobeschreibung. Inhaltlich wurde zwar darauf hingewiesen, dass z. B. eine fehlerhafte Alarmierung oder eine Abweichung in der Beatmung vorkommen kann, aber eine präzise Angabe, ob hierdurch auch die Patientensicherheit beeinträchtigt war, fehlte in diesen Dokumenten (Heimbeatmung FSN de = 33% / FSN en = 31%, klinische Beatmung FSN de = 24% / FSN en = 24%, Zubehörartikel FSN de = 50% / FSN en = 50%). Häufig konnte die Patientensicherheit der Heimbeatmungsgeräte (FSN de = 28% / FSN en = 23%) und der klinischen Beatmungsgeräte (FSN de = 29% / FSN en = 29%) dabei durch einen Ausfall nicht mehr gewährleistet werden. Gerade die klinischen Beatmungsgeräte ließen daneben noch eine Anfälligkeit für Abweichungen in der Sauerstoffversorgung erkennen (FSN de = 12% / FSN en = 12%). Eine profunde Angabe des therapeutischen Risikopotentials, welches betroffenen Patienten durch die Fehlfunktion droht (z. B. Barotrauma, Hypoxie, etc.), führte nur ein Dokument der Heimbeatmungsgeräte auf (FSN de = 8% / FSN en = 6%). Dies wurde aber in den Dokumenten der klinischen Beatmungsgeräte in fünf Fällen (FSN de = 15% / FSN en = 15%) ausführlich beschrieben. Verglichen mit den übrigen pneumologischen Medizinprodukten verkörperten gerätebedingte Ereignisse für Patienten und Anwender durch Stromschläge wie auch Brandgefahren in dieser Gattung von Medizinprodukten eher selten ein direktes Risikopotential (Heimbeatmung FSN de = 11% / FSN en = 15%), klinische Beatmung FSN de = 3% / FSN en = 3%). Die restlichen Fälle ermöglichten von vornherein den Ausschluss jeglichen Risikos (Heimbeatmung FSN de = 22% / FSN en = 23%), klinische Beatmung FSN de = 33% / FSN en = 54%). Gerade die Kundeninformationen der zugehörigen Verbrauchsartikel informierten betroffene Kunden häufig nicht angemessen über die produktbedingten Risiken (FSN de = 43% / FSN en = 50%). Sehr häufig manifestierten sich hier gerätebedingte Komplikationen infolge einer Raucherentwicklung der Ladestation sowie einer Behinderung der Atmung durch Einatmen von Restspänen oder Polymermaterial aus einem

⁵⁹ Hannig J, Siekmeier R. Product failures in respirators and consumables: Analysis of field safety notices of 2005-2013 publicized by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices in Germany. *Adv Exp Med Biol*. 2015 873:87.

Schlauchsystem (FSN de = 43% / FSN en = 50%). Nur eine Kundeninformation stufte das Risikopotential dabei als vernachlässigbar ein (FSN de = 14% / FSN en = 17%).

Fast immer beinhalteten die Kundeninformationen der Beatmungsgeräte die konkrete Verhaltensanweisung zur Risikominimierung (klinische Beatmung FSN de = 91% / FSN en = 100%, Heimbeatmung FSN de = 94% / FSN en = 100%). Dabei wurde die Produktsicherheit mehrheitlich durch zusätzliche Arbeitsschritte beispielsweise durch ein zusätzliches Patientenmonitoring oder durch korrektes Einschalten des Gerätes sowie den Austausch von Systemkomponenten wie z. B. Netzteile, Schlauchsysteme oder Mischventile wiederhergestellt (klinische Beatmung FSN de = 97% / FSN en = 97%, Heimbeatmung FSN de = 71% / FSN en = 77%). Ein Produktrückruf inklusive Quarantäne des beanstandeten Gerätes, aber auch mit der Aufforderung zur Rücksendung an den Hersteller, war in dieser Medizinproduktkategorie dagegen nur bei den Heimbeatmungsgeräten häufiger notwendig (klinische Beatmung FSN de = 3% / FSN en = 3%, Heimbeatmung FSN de = 29% / FSN en = 23%). Alle Dokumente der zugehörigen Verbrauchsmaterialien von Beatmungsgeräten schilderten die notwendigen Verhaltensanweisungen. Mehrfach musste hier ein Produktrückruf in die Wege geleitet werden (FSN de = 71% / FSN en = 67%), aber auch zusätzliche Sicherheitsinstruktionen wie etwa eine Limitierung der maximalen Gebrauchsdauer oder eine zusätzliche Überwachung durch ein Manometer war in 29% der deutschen und 33% der englischen Schreiben eine notwendige Maßnahme zur Risikominimierung.

Auch die Medizinprodukte der Transfusionsmedizin wie etwa Blutbeutel, Apheresesets, Blutabnahmesysteme, sowie Flüssigkeits- und Blutwärmesysteme werden von seiten der Richtlinie 93 / 42 EWG geregelt. Diese Produkte bergen für betroffene Blutspender, Patienten sowie für Anwender ein hohes Risikopotential (IIb). So kann z. B. eine Leckage in einem Infusionsbeutel zu Kontaminationen und Blutverlust führen. Eine weitere Auswertung (noch nicht publiziert) analysierte daher die Kundeninformationen von Transfusionsprodukten in gleicher Weise. Hierfür wurden insgesamt 78 FSCA (2005 bis 2014) auf der BfArM-Homepage identifiziert, von denen 71 deutsche und 65 englische Dokumente für diese Studie zur Verfügung standen. Verglichen mit allen anderen ausgewerteten Medizinprodukten lag der Anteil an allgemeinen Herstellungs- Konstruktions- oder Materialfehlern in dieser Produktgruppe am höchsten (FSN de = 70% / FSN en = 69%). Dabei waren schlichte Produktionsfehler wie etwa fehlerhafte Schweißnähte, sich auflösende Klebeverbindungen oder abknickende Schläuche immer wieder vorzufinden, die oftmals eine Leckage im Gerät oder ein Auslaufen von Blutbeuteln nach sich zogen. Demgegenüber wurden jedoch eher selten fehlerhafte elektrische Komponenten in den Geräten identifiziert (FSN de = 10% / FSN en = 9%), sondern größtenteils einfache Produktkomponenten wie Schläuche oder Membranen. Auch der Anteil an gerätebedingten Softwarefehlern war speziell in dieser Produktklasse äußerst niedrig (FSN de = 4% / FSN en = 3%). Dafür wurden betroffene Kunden verglichen mit den anderen Medizinproduktkategorien jedoch vermehrt über Anwendungsfehler unterrichtet (FSN de = 10% / FSN en = 11%), da Anwender häufig bestimmte Schläuche falsch anschlossen oder das Gerät infolge fehlerhafter Bedienung zum Bersten brachten. Obendrein zeigte sich auch ein hoher Anteil an Verpackungsfehlern bzw. Korrektur von Gebrauchsanleitungen (FSN de = 8% / FSN en = 9%) (z. B. Verpackung eines Lieferanten weist Fehler auf, Produktverpackung wurde mit einer falschen Chargennummer bedruckt).

In vielen Kundeninformationen zu Medizinprodukten der Transfusionsmedizin konnte ein Risiko von vornherein ausgeschlossen werden (FSN de = 27% / FSN en = 30%), da eine Fehlfunktion des Blutbeutels oder Apheresesets sofort aufgefallen wäre oder die Studien der Hersteller einen Ausschluss jeglichen Risikos für Patienten und Anwender ermöglichten. In anderen Fällen wurden die patientenbedingten Risiken den betroffenen Kunden sehr genau verdeutlicht (FSN de = 52% / FSN en = 47%). Diese bestanden häufig aus fehlerhaften Injektionen wie etwa durch Luft oder Abrieb, aus Kontaminationsgefahren durch auslaufende Flüssigkeiten, durch ungenügende Produktsterilisation sowie aus einem Blutverlust der Spender in Folge der Behandlung. Ein gerätebedingtes Risiko für Anwender, Spender bzw. Patienten, nämlich durch Kippen des

Gerätes, Stromschlag, Verbrennungen oder durch Entweichen heißer Dämpfe wurde in 8% der deutschen und 8% der englischen Dokumenten identifiziert. Mehrere Kundeninformationen zu Produkten der Transfusionsmedizin eröffneten zudem keinerlei Information, welches Risiko im speziellen für den Anwender, Spender bzw. Patienten besteht (FSN de = 13% / FSN en = 15%).

Die notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung beurteilten alle deutschen und 98% der englischen Kundeninformationen zufriedenstellend. Diese bestanden mehrheitlich wieder aus Rückrufaktionen (FSN de = 63% / FSN en = 61%). Dabei wurden betroffene Kunden aufgefordert, die betroffene Ware zu identifizieren, zu vernichten oder direkt für weitere Untersuchungen an den Hersteller zurückzusenden. Mittels zusätzlicher Verhaltensanweisungen (z. B. Anschlüsse auf Korrektheit oder Dichtigkeit überprüfen, mit zusätzlichen Waschschritten die Sterilität der Geräte gewährleisten oder durch eine Herabsetzung der Fließgeschwindigkeit das Volumen an Antikoaganzlösung verringern) konnte die Produktsicherheit in 27% der deutschen und 28% der englischen Dokumenten wiederhergestellt werden. Die verbleibenden Kundeninformationen ermahnten zum Austausch bestimmter Produktkomponenten, wie z. B. Türverschlüsse, Stromkabel, Leiterplatten oder Laufrollen durch den Kundendienst oder selbstständig durch den Kunden.

Auch Narkosegeräte und deren Zubehörartikel entsprechen gemäß Direktive 93 / 42 EWG den Medizinprodukten mit hoher Risikoklasse (IIb). Für eine Auswertung (2005 bis 2013) wurden diesbezüglich auf der BfArM-Homepage 29 Fälle von FSCA identifiziert. Hiervon bezogen sich 24 deutsche und 22 englische Kundeninformationen auf Anästhesiegeräte sowie vier Kundeninformationen auf zugehörige Verbrauchsmaterialien.⁶⁰

Korrektive Maßnahmen mussten bei diesen Geräten mehrheitlich infolge typischer Komponentenfehler wie etwa fehlerhafte Leiterkomponenten, Anzeigemodulen, defekte Batterien eingeleitet werden (FSN de = 61% / FSN en = 58%). Eine Auffälligkeit zeigte sich darin, dass hiervon gleich drei Fälle aufgrund fehlerhafter Laufrollen oder brechender Seitenholme eine Instabilität der Geräte charakterisierten, welche jedoch durch einfache Modifikationen behoben wurden. In 18% der deutschen und 19% der englischen Kundeninformationen wurden Softwarefehler identifiziert, die zu einer fehlerhaften Alarmierung oder zu einer fehlerhaften Anzeige auf dem Monitor sowie zu einer fehlerhaften Dosierung führten. Der Anteil an meldepflichtigen Vorkommnissen aufgrund von Bedienungsfehlern (betroffene Kunden haben z. B. die Geräte falsch positioniert oder betrieben sowie Schläuche falsch angeschlossen) war in den Geräten dieser Produktgruppe im Vergleich zu den vorigen Medizinproduktegruppen am höchsten (FSN de = 14% / FSN en = 15%). Jeweils ein Fall verwies betroffene Kunden auf Unstimmigkeiten in der IFU (Verschlusskappe muss während des Füllvorganges des Gerätes immer entfernt werden) bzw. auf eine fehlerhafte Zylinder-Symbolisierung des Produktes. Alle meldepflichtigen Vorkommnisse bezüglich der Zubehörartikel dieser Geräte hatten ausschließlich als Hintergrund einen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler (z. B. Dichtungsfehler von Bypass-Ventilen oder Absaugbehältern bzw. Ablösen von Schläuchen im Gerät oder Einbau von fehlerhaften Schaumstofffiltern).

Die Risikopotentiale für Anwender und Patienten die sich durch Weiterverwendung der Produkte ergeben, wurden auch in den Kundeninformationen der Anästhesiegeräte mehrheitlich vermittelt (FSN de = 93% / FSN en = 88%). Diese umfassten Verdünnungen der Narkoswirkstoffmengen, Barotraumen, Hypoxien sowie gerätebedingte Risiken durch frei werdende Gase oder umkippende Geräte. Der Ausschluss jeglicher Risiken für

⁶⁰ Hannig J, Siekmeier R. Do field safety notes (FSN) published for anesthetic apparatuses and consumables fulfill MEDDEV criteria? - Analysis of FSN published by the BfArM 2005 - 2013. Jahrestagung 2016 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr. 127:818.

Anwender und Patienten war den Herstellern jedoch auch in dieser Produktkategorie oftmals möglich (FSN de = 25% / FSN en = 23%), da z. B. die geräteinternen Sicherungssysteme einen Personenschaden verhindert hätten.

Alle Kundeninformationen gaben betroffenen Kunden die notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung bekannt, welche häufig aus einem Austausch fehlerhafter Baukomponenten (FSN de = 46% / FSN en = 46%) wie elektrischen Komponenten, z. B. Batterien, Leiterplatten, Monitor und Netzteilen oder aber auch aus einfachen Komponenten wie Schaltern, undichten Behältnissen und Druckventilen bestanden. Sehr häufig beinhaltete die korrektive Maßnahme auch die Installation eines SW-Updates zur Wiederherstellung der Produktsicherheit (FSN de = 39% / FSN en = 42%), wobei den Kunden häufig bis zur Implementierung der Maßnahme geeignete Interimsschritte mitgeteilt wurden. Rückrufaktionen mit der Aufforderung zur Vernichtung des Produktes oder Verwendung von Ersatzware wurden dagegen nur in 15% der deutschen und 12% der englischen Kundeninformationen beschrieben.

Die Qualität der Kundeninformationen (2005 bis 2014) von Hochrisikoprodukten (III nach 93 / 42 EWG) wie aktiven Implantaten (z. B. Defibrillatoren (37 FSCA / FSN de = 37 / FSN en = 35) und Herzschrittmachern (18 FSCA / FSN de = 18 / FSN en = 18)), inklusive den zugehörigen Legehilfen (3 FSCA / FSN de = 3 / FSN en = 3) wurde in zwei weiteren Auswertungen analysiert.^{61 62}

Meldepflichtige Vorkommnisse zu implantierbaren Defibrillatoren bezogen sich dabei fast ausschließlich auf Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler sowie Softwarefehler. Dies ist in Übereinstimmung mit der Studie von Davis et al. (54), welche die Vorkommnisse für Rückrufaktionen kardiovaskulärer Produkte ebenfalls vorwiegend auf Herstellungs-, Design- oder Softwarefehler zurückführte. In 59% der deutschen und 60% der englischen Kundeninformationen bezüglich Defibrillatoren beeinflusste ein Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler die Produktsicherheit, wobei produktbedingt vorwiegend elektrische Komponenten wie Kondensatoren, Elektroden oder Batterien versagten. Bei der Auswertung dieser Dokumente manifestierten sich dabei fehlerhafte Kondensatoren als Hauptursache eines Systemversagens. Aber auch fehlerhafte Isolierungen etwa durch Isolationsabrieb der Mikrokabel zeigten sich als Ursache für meldepflichtige Vorkommnisse. Die in den Kundeninformationen der Defibrillatoren beschriebenen Softwarefehler (FSN de = 35% / FSN en = 34%) erwiesen sich für eine weitere Auswertung als zu komplex. Mehrheitlich betraf dies jedoch die Implantate direkt (FSN de = 85% / FSN en = 83%) und eher selten die zugehörigen Programmiergeräte (FSN de = 15% / FSN en = 17%). Auf eine fehlerhafte Verpackungsversiegelung (Beeinträchtigung der Sterilisation) bzw. auf einen häufig auftretenden Anwenderfehler (bestimmte Handhabung während der Implantation kann zu Elektrodenbrüchen führen) wurden betroffene Kunden nur in jeweils einem Fall hingewiesen.

Die meldepflichtigen Vorkommnisse der Herzschrittmacher waren ebenso mehrheitlich auf Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler zurückzuführen (FSN de = 61% / FSN en = 61%) und deren Ursachen bezifferten gleichermaßen häufig elektrische Komponenten wie Kondensatoren, Elektroden oder Schaltkreise bzw. fehlerhafte Isolationen etwa durch sich ablösende Elektrodendrähte (62). Analog zu den Defibrillatoren waren Softwarefehler die Grundlage vieler meldepflichtigen Vorkommnisse in der Gruppe der

⁶¹ Hannig J, Siekmeier R. Qualität der von 2005-2014 vom BfArM für kardiale Defibrillatoren bei Vorliegen von Produktproblemen veröffentlichten Kundeninformationen. Jahrestagung 2016 der Österreichischen kardiologischen Gesellschaft. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr. 128:262-3.

⁶² Hannig J, Siekmeier R. Qualität der von 2005-2014 vom BfArM für Herzschrittmacher bei Vorliegen von Produktproblemen veröffentlichten Kundeninformationen. Jahrestagung 2016 der Österreichischen kardiologischen Gesellschaft; Abstract: Wien. Klin. Wochenschr. 128:262.

Herzschrittmacher (FSN de = 33% / FSN en = 33%) wobei diesmal mehrheitlich nicht die Implantate selbst (FSN de = 33% / FSN en = 33%), sondern die dazugehörigen Programmiergeräte betroffen waren (FSN de = 67% / FSN en = 67%).

Die meldepflichtigen Vorkommisse der Führungshilfen von Herzelektroden unterschieden sich beachtlich von denen der aktiven Implantate, was wohl kausal an deren gebrauchartikelähnlichem Charakter liegen dürfte. Zwei Kundeninformationen (FSN de = 67% / FSN en = 67%) setzen betroffene Kunden darüber in Kenntnis, dass die Sterilverpackung Beschädigungen aufweist. Ein Fall beschäftigte sich mit einem Markerband, welches sich während der Implantationsoperation lösen konnte und somit wohl einen Herstellungs- oder Designfehler andeutet.

Die Risikopotentiale implantierbarer Defibrillatoren wurden zu mehrheitlich auch in den zugehörigen Kundeninformationen ausführlich wiedergegeben. Lediglich ein Schreiben zu implantierbaren Defibrillatoren offenbarte diesbezüglich eine zu dürftige Angabe (FSN de = 3% / FSN en = 3%). Darin wurde berichtet, dass Ärzte mit Schwierigkeiten konfrontiert waren, eine Fehlersuche im System durchzuführen. Ob diese Problematik jedoch auch ein patientenbedingtes Risiko induzierte, wurde in diesem Dokument nicht genauer behandelt (BfArM 04770/11). Die Risiken dieser Produktgattung bestanden häufig aus einem vorübergehenden oder vollständigen Verlust der Therapieabgabe (FSN de = 35% / FSN en = 34%), sowie einer abweichenden Elektrodenimpedanz oder einer nicht ausreichenden Schockabgabe (FSN de = 22% / FSN en = 23%). In vielen Fällen war die Produktfunktion selbst jedoch nicht beeinträchtigt oder zog nur eine verkürzte Betriebszeit des Implantates nach sich, was wiederum den Ausschluss schwerwiegender Risiken ermöglichte (FSN de = 41% / FSN en = 40%).

Die Kunden implantierbarer Herzschrittmacher wurden in allen Kundeninformationen ausführlich über das Risikopotential ihrer betroffenen Geräte informiert. Diese bestanden ebenfalls mehrheitlich aus einer vorübergehenden oder dauerhaften Einschränkung der Therapie oder Telemetrie (FSN de = 44% / FSN en = 44%) sowie aus Nebenwirkungen während der Implantation, z. B. durch Perikardergüsse (FSN de = 11% / FSN en = 11%). In Übereinstimmung mit den implantierbaren Defibrillatoren war auch bei den implantierbaren Herzschrittmachern jedoch ein Ausschluss schwerwiegender Risiken für Patienten von vornherein möglich (z. B. wurde der Fehler im Trendchart der Elektrodenimpedanz angezeigt) (FSN de = 44% / FSN en = 44%).

Alle Kundeninformationen zu implantierbaren Defibrillatoren und Herzschrittmachern äußerten sich zu den notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung. Mehrheitlich konnte auf eine Replantation verzichtet werden, da die Produktsicherheit durch zusätzliche Sicherheits- oder Arbeitsschritte wiederhergestellt wurde (Defibrillatoren FSN de = 86% / FSN en = 86%, Herzschrittmacher FSN de = 78% / FSN en = 78%). Diese bestanden in der Regel aus einer obligatorischen Softwareaktualisierung, einer nachträglichen Überprüfung der Implantationslage beziehungsweise einer erweiterten Handhabung der Implantationsprozedur sowie einer Verkürzung der Nachsorgeintervalle. Speziell bei Rückrufaktionen (z. B. Quarantäne der nicht implantierten Fabrikate, Rücksendung an den Hersteller oder Abholung durch den Lieferanten) wurden die betroffenen Kunden ausnahmslos darüber informiert, wie mit den bereits implantierten Defibrillatoren und Herzschrittmachern zu verfahren ist (Defibrillatoren FSN de = 14% / FSN en = 14%), Herzschrittmacher FSN de = 22% / FSN en = 22%). Die Entscheidung, ob eine Replantation erforderlich ist, sollte der behandelnde Arzt dabei meist individuell von Fall zu Fall entscheiden.

1.13. Ziel dieser Arbeit

Die vorigen Arbeiten haben gezeigt, dass zwischen den unterschiedlichen Medizinproduktkategorien sehr große Unterschiede bezüglich den meldepflichtigen Vorkommnissen, Risikopotentialen, sowie den Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung bestehen und Kundeninformationen sich durchaus für deren Analyse eignen. Im Rahmen dieser Dissertation werden nun analog alle Kundeninformationen von IVD-Medizinprodukten im Zeitraum von 2005 bis 2014 auf Einhaltung der MPSV- und MEDDEV-Kriterien analysiert und ergründet, ob sich die Qualität der Kundeninformationen nach der fünften Revision der MEDDEV verbessert hat. Diese Aussage ist gerade für die Europäische Kommission von großem Interesse, um die Effektivität der MEDDEV-Leitlinien zu bewerten.

Diese Arbeit wird dabei auch ergründen, welche Hersteller primär die MEDDEV-Leitlinie zur Gestaltung ihrer Kundeninformationen umsetzen. Es ist z. B. vorstellbar, dass größere Unternehmen über ein professionelleres und erfahrungsreicheres Qualitätsmanagement verfügen als kleine Unternehmen und dies auch einen Einfluss auf die Qualität der Kundeninformationen zur Folge hat.

Darüberhinaus wird sich diese Arbeit nun erstmals mit einer detaillierten Analyse der MPSV- und MEDDEV-Kriterien befassen. In den vorigen Arbeiten wurde diese (aufgrund begrenzter Quantität) nur auf einer simplen „vorhanden / nicht vorhanden“ Analyse untersucht. Jedoch erlauben die meisten dieser Kriterien eine wesentlich graduierte Perspektive, (z. B. welche Art der Maßnahme wurde in welcher Produktgruppe häufig verwendet, gibt es einen Zusammenhang zwischen Produktidentifikationsmerkmalen und Produktgruppen? Welche Kunden fanden häufig eine Angabe, dass die zuständige Behörde über den Vorfall informiert wurde und welche Behörde wurde häufig in den Kundeninformationsschreiben genannt?). In dieser Dissertation sollen nun auch kleinste Unterschiede in den MPSV- und MEDDEV-Kriterien so genau wie möglich erstmals erfasst werden.

Bisher ist nicht bekannt, ob die auf der BfArM Homepage publizierten deutschen und englischen Kundeninformationen inhaltlich variieren. Um dies zu überprüfen, werden alle Kundendokumente nun auch auf gravierende Abweichungen zwischen meldepflichtigen Vorkommnis, Risikopotential und den Verhaltensanweisung zur Risikominimierung validiert.

Diese Arbeit soll vor allem für Hersteller von medizinischen Produkten eine Hilfestellung anbieten und darüber informieren, an welchen Punkten Kundeninformationen noch Verbesserungspotential aufweisen und somit die Patienten- und Anwendersicherheit insgesamt erhöhen.

Nach der Vermarktung eines Medizinprodukts auftretende Produktfehler werden niemals komplett zu vermeiden sein und Patienten werden immer mit der Wahrscheinlichkeit eines Risikos konfrontiert sein.⁶³ Eine Analyse der meldepflichtigen Vorkommnisse aus der Vergangenheit kann für Hersteller von Medizinprodukten allerdings sehr hilfreich sein, um die im Markt befindlichen Produkte durch korrektive Maßnahmen nachzubessern oder auch zukünftige Produkte schon von vornherein durch Designänderungen zu verbessern.

Immerhin stellt jede Rückrufaktion einen erheblichen Kostenaufwand für einen Hersteller dar und führt obendrein zu einem bedeutenden Vertrauensverlust betroffener Kunden in die beanstandeten Produkte.

⁶³ Krouwer JS, Cembrowski GS. Towards more complete specifications for acceptable analytical performance - a plea for error grid analysis. Clin Chem Lab Med. 2011 49(7):1127-30.

2. Material und Methoden

2.1. Fälle für die Auswertung

Alle analysierten FSCA sind auf der BfArM-Homepage publiziert und können frei heruntergeladen werden:

(<http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/functions/kundeninfo-node.html>)

Die vom BfArM 2005 bis 2014 erhaltenen und publizierten FSCA aus dem Bereich der Medizinprodukte mit dem Schwerpunkt In-vitro Diagnostika wurden zunächst erfasst. Alle Vorkommnisse für die das Paul-Ehrlich-Institut zuständig ist (Infektionstests, immunhämatologische Diagnostik usw.) aus Anhang II Liste A + B der Richtlinie 98/79/EC werden in dieser Arbeit nicht behandelt, da genaue Daten über die gemeldeten Vorkommnisse für den erfassten Zeitraum nicht auf der Homepage zur Verfügung stehen.

Alle publizierten IVD Fälle wurden im nächsten Schritt auf Vorhandensein von Kundeninformationen in deutscher und englischer Sprache überprüft. Fälle, in denen keine Kundeninformation vorlag, wurden in der Auswertung dieser Arbeit als fehlend definiert (Tabelle 3). In allen Fällen, in denen die Kundeninformation nur in einer Sprache vorlag, wurde nur diese überprüft und die andere Sprachversion als fehlend definiert. Eine genaue Überprüfung, warum die Kundeninformation nicht auf der Homepage erhältlich ist, wurde hierbei nicht durchgeführt. In Fällen bis zum Jahr 2014 wurde jedoch auf der Homepage durch einen kurzen Begleittext vor dem Herunterladen der Kundeninformationen auf das Fehlen bzw. den Grund des Fehlens, z. B. Kunden in Deutschland nicht betroffen oder Kunden wurden telefonisch informiert, hingewiesen. Derartige Fälle wurden nicht in die Auswertung integriert.

Die meisten IVD-Gruppen, wie z. B. diagnostische Analysatoren bestehen in der Regel aus sehr heterogenen Produkttypen zu denen neben den Analysatoren selbst auch noch die grundlegenden Betriebsmaterialien, wie z. B. zugehörige Testkits, Kontrollmaterialien, Materialien zur Kalibration oder Reinigungsequipment gehören. Die großen Hauptgruppen wurden daher zusätzlich noch in die beiden Untergruppen (Tests und Reagenzien sowie Analysatoren) unterteilt, um die produktspezifischen Eigenschaften (Analysatoren sind aktive Medizinprodukte, Tests und Reagenzien gehören größtenteils zu den nichtaktiven Medizinprodukten) z. B. bei den meldepflichtigen Vorkommnissen oder den Risikopotentialen zu berücksichtigen. Da Blutgasanalysatoren hauptsächlich spektrometrisch arbeiten und keine zusätzlichen Kontrollmaterialien oder Kalibratoren hierfür benötigt werden, wird bei diesen Produkten auf eine solche Aufspaltung verzichtet (Tabelle 2).

Die beiden Gruppen der POCT (Point of care testing) und OTC-Produkte zu denen Teststreifen bzw. Selbsttests gehören, sind in ihrer Bauart und Methodik ebenfalls recht unterschiedlich. In beiden diagnostischen POCT und OTC Gruppen kommen z. B. neben kleineren komplexen Analysatoren zur Glukosebestimmung oder Blutgasanalytik (Blutzucker- und Gerinnungsmessgeräte und zugehörige Teststreifen) auch Produkte wie einfache Streifentests (Teststreifen zur Bestimmung von Drogen, Troponin I, PSA, okkultem Blut im Stuhl oder zum Nachweis einer Schwangerschaft) vor, die häufig auch von eher nichtprofessionellen Anwendern betrieben werden können. Aus diesem Grund bietet sich eine differenzierte Auswertung beider POCT Gruppen an, um auch hier Unterschiede in beiden Produktgruppen zu identifizieren. Andere diagnostische Hauptgruppen, wie z. B. Objektträger, Produkte zum Nachweis von im Blut zirkulierenden Tumorzellen und Probengefäße zur Blutabnahme wurden nicht zusätzlich aufgespalten, entweder wegen einer zu niedrigen Fallzahl oder wegen den zu homogenen produktspezifischen Eigenschaften. Auch auf eine Auswertung dieser Hauptgruppen wurde daher verzichtet.

Tabelle 2 zeigt alle IVD Hauptgruppen und deren Fallzahlen in dem Zeitraum von 2005 bis 2014:

Produktgruppe	Untergruppe	Fälle	FSN	FSN
		Insgesamt	Deutsch	Englisch
Blutgasanalytoren		37	35	34
Nachweis von im Blut zirkulierenden Tumorzellen		7	7	7
Blutabnahmeröhrchen und Objektträger		10	9	10
Blutgerinnung	Tests und Reagenzien	83	64	74
	Analysatoren	23	21	21
Blutgruppenanalyse	Tests und Reagenzien	19	18	17
	Analysatoren	22	20	20
Hämatologie	Tests und Reagenzien	46	43	46
	Analysatoren	88	85	88
Klinische Chemie	Tests und Reagenzien	522	488	490
	Analysatoren	283	262	267
Mikrobiologie	Tests und Reagenzien	219	201	206
	Analysatoren	17	17	17
POCT Selbsttests		63	56	46
POCT Streifentests		48	44	34
Gesamt		1487	1370	1377

Tabelle 3 zeigt die Fälle, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, da eine Homepageeinstellung der Kundeninformationen fehlte

Produktgruppe	Untergruppe	Telefonische Information	Keine FSN auf der Homepage	Kein ausreichendes Dokument	Kunden wurden vom Lieferant informiert
Blutgerinnung	Analysatoren	-	1	-	-
	Tests und Reagenzien	1	1	-	-
Klinische Chemie	Analysatoren	-	4	-	1
	Tests und Reagenzien	1	3	1	-
Mikrobiologie	Analysatoren	-	-	-	-
	Tests und Reagenzien	1	1	-	-

2.2. Kriterien an eine Kundeninformation laut MPSV §14 (2) und MEDDEV 2.12.1.rev-8

Die Kundeninformationen der oben genannten Fälle wurden im nächsten Schritt darauf analysiert, ob die Vorgaben der MEDDEV und der MPSV erfüllt wurden. Vom Prinzip her sind die MEDDEV-Kriterien eine Erweiterung der in § 14 MPSV (2) benannten Vorgaben. Die MEDDEV-Leitlinie 2.12.1.rev-8 präzisiert dabei die gesetzlichen Vorgaben, um Hersteller über eine bessere Struktur und Aufbau einer qualitativen Kundeninformation zu informieren. So wird z. B. durch die MEDDEV noch über die genaue Weitergabe der Kundeninformation an andere Instanzen oder die genaue Produktbeschriftung sowie die Angabe über die Art der Maßnahme Auskunft gegeben.

Die MEDDEV ist jedoch nur eine juristisch nicht bindende Leitlinie und es besteht kein gesetzlicher Zwang für die Hersteller, diese Vorgaben auch in den Kundeninformationen umzusetzen. Aus diesem Grund werden die Vorgaben der MPSV § 14 (2) in dieser Arbeit als „harte“ Kriterien definiert, deren Inhalt eindeutig in einer Kundeninformation enthalten sein sollte. Diese Vorgaben beinhalten die folgenden 6 Punkte:

- Angabe einer Kontaktperson oder Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit
- Angabe von Produkten und Produktchargen zur eindeutigen Identifizierung
- Angabe des festgestellten Mangels oder der festgestellten Fehlfunktion und soweit bekannt deren Ursache
- Hinreichend ausführliche Darstellung des vom Produkt ausgehenden Risikos und die der Bewertung zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen
- Unmissverständliche Vorgabe der erforderlichen korrektiven Maßnahmen
- Unzulässigkeit von Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind, das Risiko zu verharmlosen sowie von Werbeaussagen

Die MPSV erwartet im Absatz (3) des § 14 von dem betroffenen Hersteller jedoch auch eine Überprüfung der korrektiven Maßnahme auf deren Wirksamkeit. Die Durchführung und Überprüfung ist dabei lückenlos zu dokumentieren. Für eine derartige Dokumentationspflicht kommt im Rahmen einer Kundeninformationsmaßnahme mit wenigen Ausnahmen (z. B. telefonische Benachrichtigung bei sehr begrenzter Kundenanzahl) nur ein an die Kundeninformation angefügtes Kundenantwortformular in Frage. Aus diesem Grund sollte auch das Vorhandensein eines derartigen Dokuments in dieser Arbeit zusätzlich als hartes Kriterium definiert werden.

Inhaltlich kritisch ist jedoch die fehlende Kenntnis, in wie vielen Fällen ein Kundenantwortformular evtl. nicht auf der BfArM-Homepage veröffentlicht wurde. In vielen Kundeninformationen wurden die Kunden z. B. aufgefordert, ein Rückantwortschreiben auszufüllen, das jedoch auf der zum Download erhältlichen Kundeninformation der Homepage nicht zu finden war. Es ist daher anzunehmen, dass die Hersteller in einigen Fällen dem BfArM eine Mustervorlage der Kundeninformation zukommen lassen, auf der wichtige Eckdaten wie Kundenadresse, Kundennummer und Rückantwortschreiben aufgrund des Datenschutzes bewusst weggelassen wurden. Außerdem ist es durchaus möglich, dass das BfArM auf die Homepageeinstellung von Rückantwortschreiben auch verzichtet, da diese keine praktikable Information für den interessierten Besucher der Homepage bereitstellen.

Trotz dieser Einschränkungen wird eine Analyse in dieser Arbeit unter der Annahme durchgeführt, dass ein fehlendes Rückantwortschreiben in der Regel auch im Kontext der Kundeninformation angekündigt wurde. Alle Kundeninformationen ohne Rückantwortschreiben- bzw. ohne Ankündigung im Text wurden sodann als fehlerhaft bewertet.

Zu den oben erwähnten harten Kriterien, die eine Kundeninformation laut MPSV §14 (2) gesetzlich erfüllen muss, werden laut der MEDDEV-Leitlinie 2.12.1.rev-8 noch folgende Kriterien empfohlen, die zwar juristisch nicht zwingend sind, aber den Inhalt einer Kundeninformation qualitativ deutlich erhöhen und unnötige Rückfragen von Kunden und zuständigen Behörden an den Hersteller vermeiden:

- *„Überschrift „Vorschlag UFSN“*
- *Eindeutiges Identifizierungsmerkmal für jede FSN*
- *Art der Maßnahme*
- *Produktidentifikationsmerkmale neben der Chargenbezeichnung*
- *Sachliche Erklärung über die Gründe der korrektiven Maßnahme*
- *Angabe des Produktfehlers oder des meldepflichtigen Vorkommnisses*
- *Identifizierungsmerkmal in der FSN*
- *Weitergabe der FSN innerhalb der betroffenen Organisation sowie an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde*
- *Sensibilisierung über einen gewissen Zeitraum*
- *Weitergabe der FSN an alle Organisationen, auf die inkorrekte Testresultate einen Einfluss haben könnten*
- *Angabe, dass die nationale Behörde informiert wurde*
- *Beilage eines Kundenantwortformulars*
- *Hinweis auf eine Wiederholung voriger Testergebnisse falls notwendig“*

Die MEDDEV-Kriterien werden in dieser Arbeit wegen ihres juristisch nicht bindenden und rein informellen Charakters als „weiche Kriterien“ definiert.

2.3. Qualität der Kundeninformation unter Berücksichtigung der Unternehmensgröße

Um die Größe aller 187 Unternehmen (Anhang 6.1), die insgesamt in dem Untersuchungszeitraum ein Vorkommnis zu einem IVD an das BfArM melden mussten, zu bestimmen wurde in dieser Arbeit die These aufgestellt, dass ein Unternehmen, welches nur maximal 5 Vorkommnisse an das BfArM in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 melden musste, eher als kleineres Unternehmen gilt. Insgesamt mussten von den diagnostischen Unternehmen 1471 meldepflichtige Vorkommnisse in diesem Zeitraum an das BfArM gemeldet werden. Davon entfielen 227 Meldungen auf kleine Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 1244 auf größere Unternehmen (mehr als 5 Meldungen). Um diese Fragestellung zu überprüfen, wurden die gesamten 1354 deutschen und 1360 englischen Dokumente der IVD dahingehend analysiert, wie häufig ein bestimmtes MEDDEV- oder MPSV- Kriterium vorgefunden wurde und untersucht, ob sich Unterschiede in der Häufigkeit bzgl. Unternehmensgröße fanden.

2.4. Abweichungen zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen

Die deutschen und englischen Kundeninformationen wurden in jedem Fall individuell auf Fehler und Abweichungen untersucht. Im Schwerpunkt stehen hier natürlich schwerwiegende sprachliche Abweichungen zwischen Risikobewertung und Verhaltensanweisungen oder dem meldepflichtigen Vorkommnis. Unterschiede bei den Produktidentifikationsmerkmalen oder Chargennummern sowie den Verweisen auf die zuständige Behörde werden in dieser Auswertung nicht untersucht, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass hier länderüberschreitende Unterschiede bestehen, z. B. dass eine komplette Charge nur in einem Land vertrieben wurde und deshalb diese Chargennummer nicht in einer der beiden Sprachversionen der Kundeninformation erwähnt wurde.

3. Resultate

3.1. Hersteller von IVD-Produkten

3.1.1. Hersteller von POCT- und OTC-Produkten

Insgesamt mussten in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 51 unterschiedliche Hersteller von POCT- und OTC-Produkten ein meldepflichtiges Vorkommnis an das BfArM melden (22 Hersteller von diagnostischen Selbsttests und 33 Hersteller von diagnostischen Streifentests). Die meisten Vorkommnisse bezüglich diagnostischer Selbsttests wurden von Roche, Abbott und Lifescan gemeldet, wohingegen Unipath, Gabmed und Innovacon für die meisten Meldungen bezüglich diagnostischer Streifentests verantwortlich gewesen sind.

Wie Abbildung 3 zeigt, war der Anteil an Unternehmen, die in dem Untersuchungszeitraum nur ein meldepflichtiges Vorkommnis an das BfArM melden mussten, in der Gruppe der Streifentests mit 52% deutlich höher, als in der Gruppe der Selbsttests. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um eher kleinere Unternehmen handelt. Verglichen mit den komplexen diagnostischen Analysatoren sind POCT- und OTC-Produkte in der Regel eher einfachere medizinische Artikel, die wohl durchaus auch von kleineren Unternehmen hergestellt und angeboten werden können. Dies mag vielleicht erklären, warum gerade bei POCT und OTC im Vergleich zu den anderen IVD Gattungen der Anteil an herstellenden Unternehmen deutlich erhöht ist (Anzahl an unterschiedlichen Herstellern der POCT und OTC Produkte = 51 / Anzahl an Meldungen der POCT- und OTC-Produkte = 100 (Verhältnis meldepflichtige Vorkommnisse zu Herstellern = 0,51).

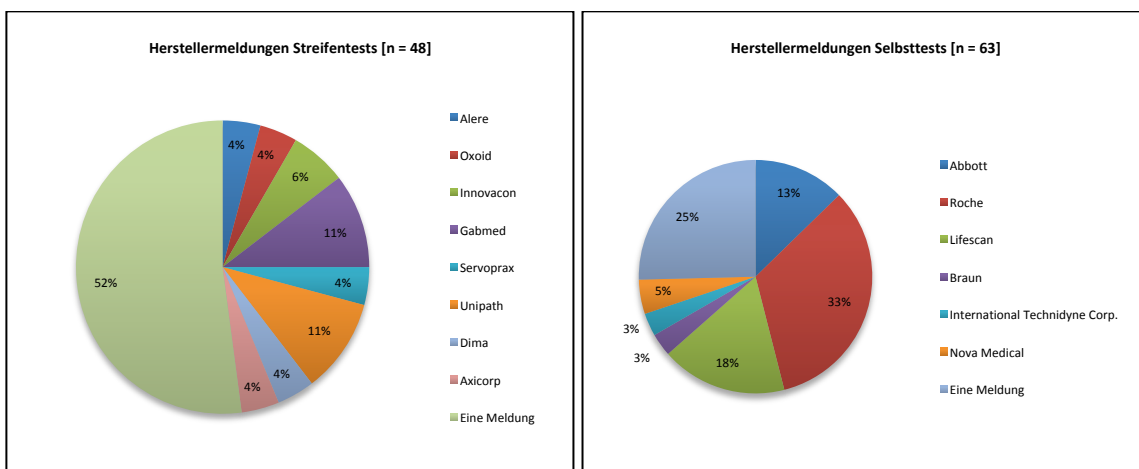
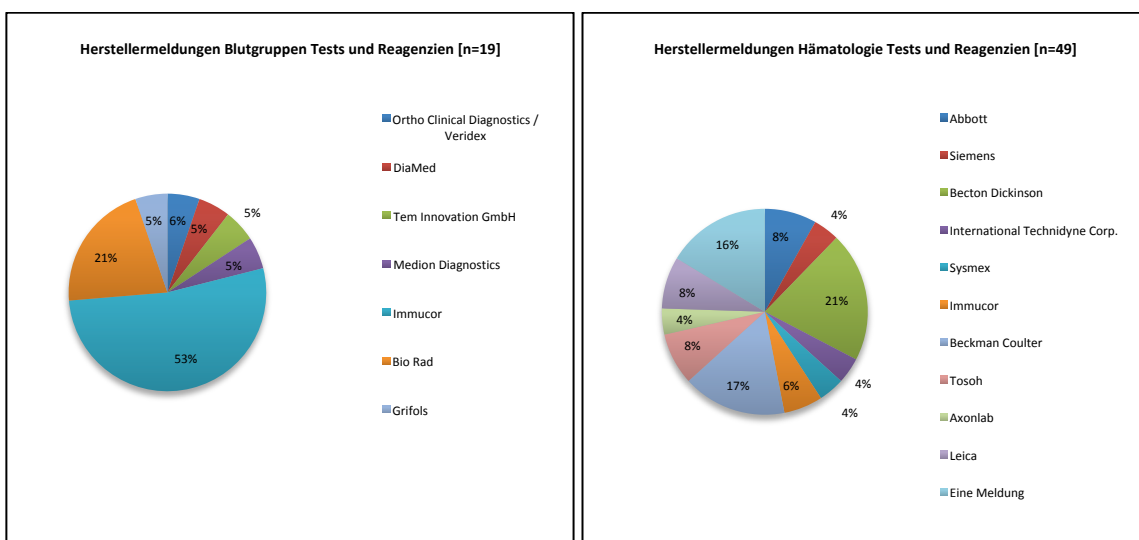


Abbildung 3 zeigt die Hersteller, die korrektive Maßnahmen der POCT und OTC (Selbst- und Streifentests) in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 einleiten mussten. Hersteller mit einer Meldung an das BfArM wurden zusammengefasst (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (selbst erstellte Abbildung)

3.1.2. Hersteller von Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Für eine kontinuierliche Einsatzbereitschaft sind diagnostische Analysatoren auf eine regelmäßige Versorgung mit Zusatzmaterialien wie Kontrollen, Kalibratoren, Testkassetten etc. angewiesen. Für die unterschiedlichen klinischen und infektiologischen Untersuchungen sind außerdem spezifische Testkits und Reagenzien notwendig. Lediglich die spektrometrisch arbeitenden Blutgasanalysatoren kommen nahezu ohne Zusatzmaterial aus. Natürlich benötigen Blutgasanalysatoren allerdings wie alle anderen diagnostischen Analysatoren spezielle Softwareprogramme. Aufgrund der relativ gleichen Bauart und einer ähnlichen Komplexität dieser Produkte sind große Abweichungen bezüglich meldepflichtigen Vorkommnissen, Risikopotential und Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung eher unwahrscheinlich. Leichte Abweichungen zwischen den unterschiedlichen diagnostischen Analysemethoden (Blutgerinnung sowie Blutgruppenbestimmung, Hämatologie, klinischer Chemie, Mikrobiologie) sind jedoch nicht auszuschließen. Diese Produktgruppen wurden daher differenziert ausgewertet. Eine getrennte Auswertung meldepflichtiger Vorkommnisse und Risikomeldungen sowie den daraus resultierenden korrektiven Maßnahmen wurde auch für mikrobiologische Nährböden durchgeführt, um Unterschiede in Aufbau und den verwendeten Rohmaterialien dieser Produkte zu berücksichtigen.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Hersteller, die korrektive Maßnahmen bezüglich Tests und Reagenzien von diagnostischen Analysatoren an das BfArM melden mussten. Insgesamt wurden in dieser Produktgruppe 130 unterschiedliche Hersteller identifiziert, die ein meldepflichtiges Vorkommnis in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 an das BfArM melden mussten. Aufgrund der hohen Anzahl an Herstellern war eine komplette Darstellung aller meldenden Hersteller in den Diagrammen der Tests und Reagenzien von Blutgerinnung, Hämatologie, klinischer Chemie und Mikrobiologie nicht möglich. Zur einfacheren Übersicht wurden daher die Hersteller in diesen Produktgruppen, die nur eine bestimmte Anzahl an korrektiven Maßnahmen an das BfArM melden mussten, zusammengefasst (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1). Ein Vergleich mit den POCT- und OTC-Produkten veranschaulicht, dass eher wenige Hersteller für die sehr hohe Zahl an meldepflichtigen Vorkommnissen in dieser IVD-Produktgruppe verantwortlich gewesen sind (Anzahl an unterschiedlichen Herstellern von Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren = 130 / Anzahl an meldepflichtigen Vorkommnissen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren = 892 (Verhältnis Hersteller zu meldepflichtigen Vorkommnissen = 0,15)).



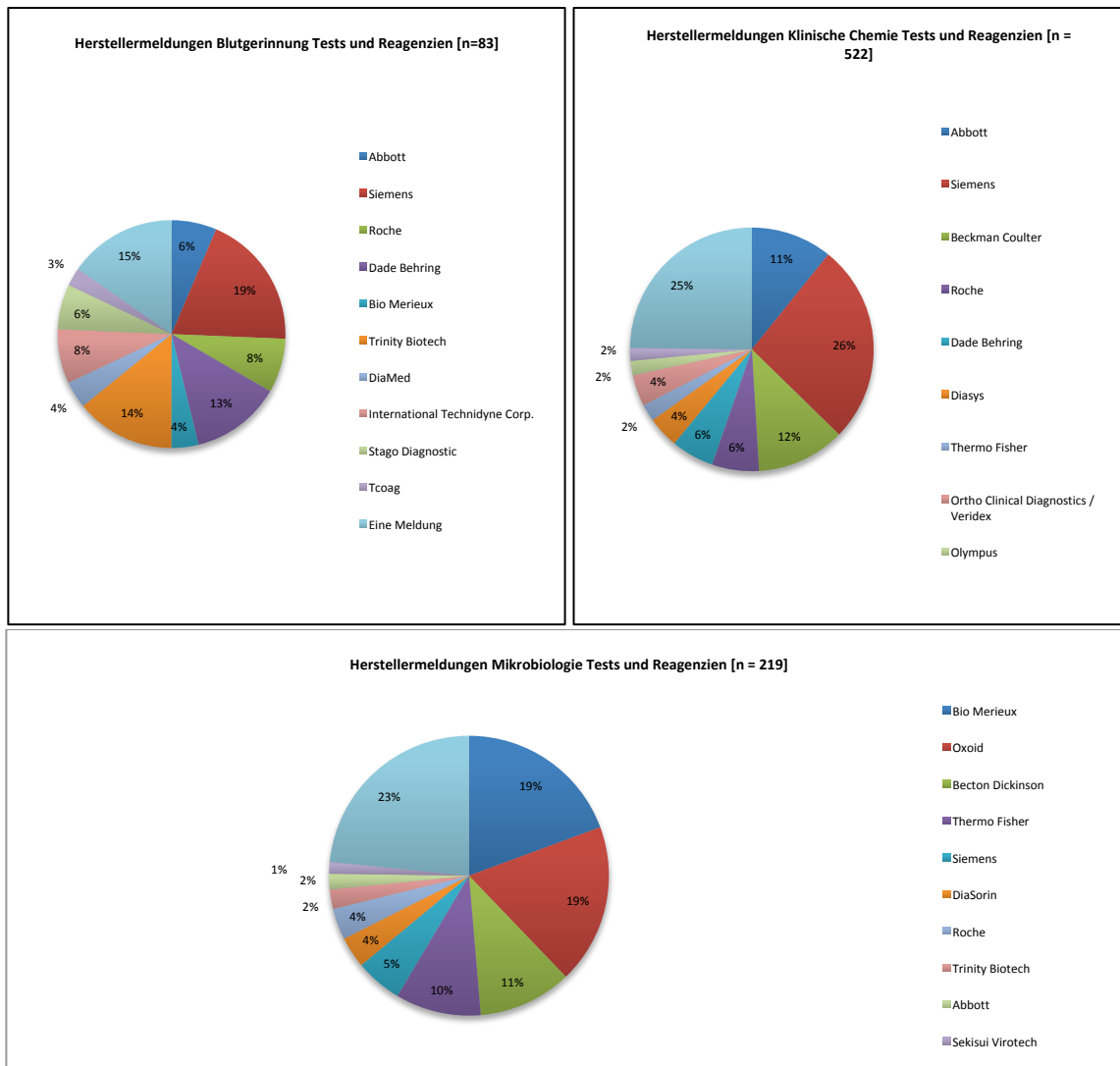


Abbildung 4 zeigt die Hersteller aus der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren, die eine korrektive Maßnahme in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 an das BfArM melden mussten. Hersteller mit wenigen Meldungen wurden zusammengefasst (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (selbst erstellte Abbildung)

3.1.3. Hersteller von diagnostischen Analysatoren

Abbildung 5 veranschaulicht die Hersteller diagnostischer Analysatoren, die während des Untersuchungszeitraumes 2005 bis 2014 dem BfArM korrektive Maßnahmen berichteten und betroffenen Patienten und Anwendern per Kundeninformationsschreiben dazu Auskunft erteilten. Alles in allem mussten 63 Produzenten diagnostischer Analysatoren in dieser Zeitspanne insgesamt 468 folgenschwere Vorkommnisse ihrer Erzeugnisse dieser Behörde melden (Anzahl an unterschiedlichen Herstellern der diagnostischen Analysatoren = 63 / Anzahl an Meldungen der diagnostischen Analysatoren=468 (Verhältnis meldepflichtiger Vorkommnisse zu Herstellern = 0,13)). Die Relation meldepflichtiger Vorkommnisse zu den Herstellern ist in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren mit 0,13 annähernd gleich, wie in der vorigen Kategorie der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren (0,15), liegt allerdings deutlich unterhalb den diagnostischen POCT- und OTC-Produkten (0,51). Im Gegensatz zu diesen technisch hoch komplexen Analysatoren wirkt die Bauart der diagnostischen Selbst- und Streifentests eher schlicht und unkompliziert. Ohne Frage ist gerade die Grundlagenforschung, Entwicklung und Produktion diagnostischer Analysatoren

sowie deren zugehörigen Tests und Reagenzien sehr teurer und lediglich für große und hochgradig spezialisierte Hersteller zu finanzieren. Dies mag auch ein Grund dafür sein, dass sowohl diagnostische Analysatoren als auch die zugehörigen Tests und Reagenzien häufig direkt von den gleichen Herstellern angeboten werden. Darüber hinaus ist der Markt diagnostischer Analysatoren deutlich überschaubarer verglichen mit typischen Massenartikeln der Selbst- und Streifentests und infolgedessen eher für größere Hersteller zugänglich. Obendrein unterliegen die wenigen Hersteller diagnostischer Analysatoren einem starken Konkurrenzkampf, da die wenigen Laboratorien und klinischen Einrichtungen, die solch beständige Analysatoren betreiben, gerade aus Kostengründen bestrebt sind, diese Geräte möglichst lange zu gebrauchen. Hierbei muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass vor allem in der Medizinproduktebranche Übernahmen und Fusionen über die Jahre zum Normalfall geworden sind und somit durchaus einige Hersteller alter korrektiver Maßnahmen wahrscheinlich nicht mehr existieren bzw. inzwischen von anderen Marktteilnehmern übernommen wurden. Darüber hinaus wurden z. T. auch einzelne Produktlinien von einzelnen Herstellern zum Verkauf gestellt bzw. von anderen übernommen was in den Abbildungen der Herstellermeldungen ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnte, da hierfür erforderliche Detailinformationen häufig nicht zur Verfügung stehen. Ebenfalls nicht erfasst wurde ein Co-Marketing von Produkten durch einzelne Hersteller.

Gerade die Unternehmen, die für die meisten Meldungen der IVD verantwortlich waren, sind jedoch bis heute aktiv im Markt und gehören global zu den größten Mitspielern im Fachbereich In-vitro Diagnostika. Produzenten mit wenigen Meldungen an die zuständige Behörde wurden in dieser Gesamtabbildung wieder zusammengefügt (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1).

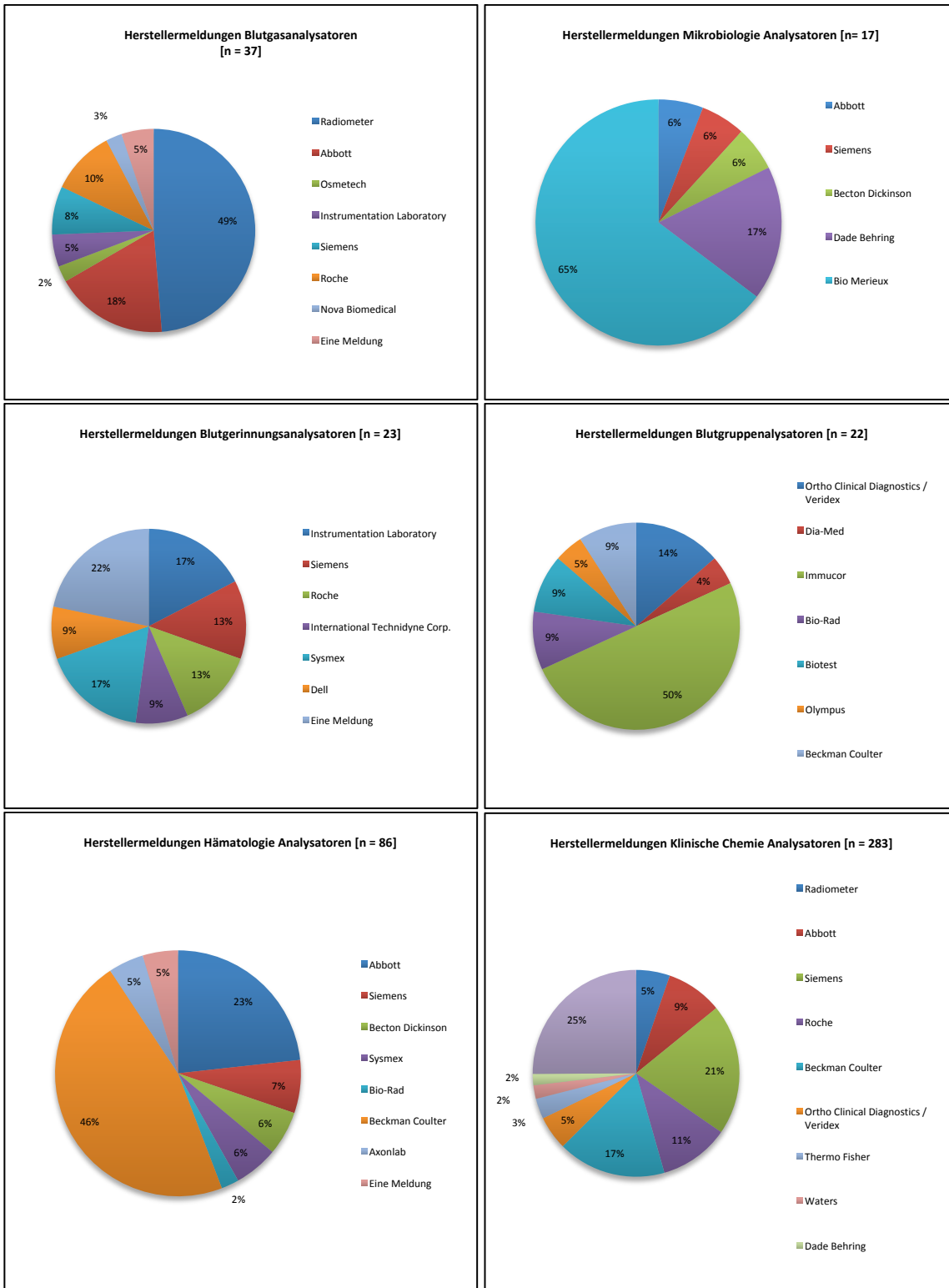


Abbildung 5 zeigt die Hersteller, die korrektive Maßnahmen im Bereich diagnostischer Analytoren in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 einleiten mussten (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (selbst erstellte Abbildung)

3.2. Einhaltung der MPSV-Kriterien in der Kundeninformation

3.2.1. Angabe einer Kontaktperson oder Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit in der Kundeninformation

Neben der MPSV verlangt auch die MEDDEV die Angabe einer Kontaktperson sowie die Angabe von deren Erreichbarkeit für mögliche Rückfragen von betroffenen Kunden. Spezifische Angaben, wie ein Hersteller für seine Kunden erreichbar sein muss, werden jedoch nicht genauer beschrieben. Viele Hersteller nennen in ihren Kundeninformationen neben einer Ansprechperson auch noch deren telefonische oder schriftliche Kontaktmöglichkeit. Es gibt jedoch auch Hersteller, die in ihrer Kundeninformation einfach nur eine Telefonnummer im Briefkopf für Kontaktforderungen hinterlassen. Außerdem finden sich Kundeninformationen, die lediglich eine Kontaktinformation anbieten, dass der Kunde bei evtl. Fragen sich jederzeit an den Hersteller wenden kann, ohne jedoch weitere Kontaktdaten anzubieten. Eine derartig unpräzise Aussage ist für eine Kundeninformation nicht ausreichend. In einer riskanten Situation kann von einem betroffenen Kunden nicht erwartet werden, dass dieser erst in den Betriebsdokumenten des betroffenen Produktes nach den notwendigen Kontaktangaben suchen muss. Um dieses Kriterium in dieser Arbeit zu erfüllen muss eine Kundeninformation mindestens über Kontaktinformation für Nachfragen betroffener Kunden verfügen.

In 1303 von 1354 (96%) deutschen und 1291 von 1360 (95%) englischen Kundeninformationen der gesamten IVD wurde diese Information nachgewiesen. Die Dokumente der POCT- und OTC-Gruppe integrierten dieses Kriterium dabei am häufigsten (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 98 von 100 (98%) / FSN en = 79 von 80 (99%)) (Abbildung 6).

Eine Analyse der 50 deutschen und 67 englischen Kundeninformationen der gesamten IVD ohne Kontaktinformation belegt, dass 12 deutsche Dokumente von kleinen (max. 5 Meldungen) und 38 deutsche Dokumente von großen Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst wurden (bzw. 15 englische Dokumente von kleinen und 52 englische Dokumente von großen Unternehmen). Verglichen mit den großen (FSN de = 3,1% / FSN en = 4,2%) formulierten kleinere Unternehmen somit öfter Dokumente ohne Kontaktinformation (FSN de = 5,3% / FSN en = 6,6%) (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 3,4% / FSN en = 4,6%).

Die Dokumente der gesamten IVD, die nach der fünften Revision der MEDDEV formuliert wurden (Zeitraum 2008 bis 2014), verbesserten sich insgesamt in der Angabe einer Kontaktinformation ((Verbesserung FSN de = +2% / FSN en = +1%).

In der POCT und OTC erfüllten die Dokumente der Selbsttests dieses Kriterium dabei etwas häufiger (FSN de = 55 von 56 (98%) / FSN en = 46 von 46 (100%)). Nur in drei Kundeninformationen (Selbsttests 1 Fall, Streifentests 2 Fälle) war absolut keine Kontaktinformation mit Informationen zur Erreichbarkeit vorhanden. Diese Kundeninformationen wurden nach der MEDDEV-Revision 5 formuliert, wo zusätzlich zu der MPSV der Inhalt einer Kundeninformation festgelegt wurde. Die Information, dass Kontaktdaten in diesen Dokumenten vorhanden sein müssen, war den Herstellern somit sowohl durch die MPSV als auch durch die gültige MEDDEV-Leitlinie vorgegeben.

Auch in den Dokumenten der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurde meistens (T u R 05 bis 14 FSN de = 777 von 814 (95%) / FSN en = 791 von 833 (95%)) eine Kontaktinformation angegeben. Die

Kundeninformationen aus den Blutgruppentests und der Hämatologie erfüllten dieses Kriterium sogar in 100% der deutschen und englischen FSN.

Die Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren berücksichtigten ebenfalls in insgesamt 428 von 440 (97%) der deutschen und 421 von 447 (94%) der englischen Dokumente eine Kontaktinformation für weitere Rückfragen. Gerade die englischen Kundeninformationen der diagnostischen Blutgasanalysatoren präsentierten in nur 67% der englischen Dokumente eine Kontaktinformation. Dieses Defizit konnte fast ausschließlich dem Hersteller Radiometer zugeordnet werden (11 der 12 englischen Kundeninformationen der Blutgasanalyse ohne Kontaktinformation wurden von Radiometer erstellt).

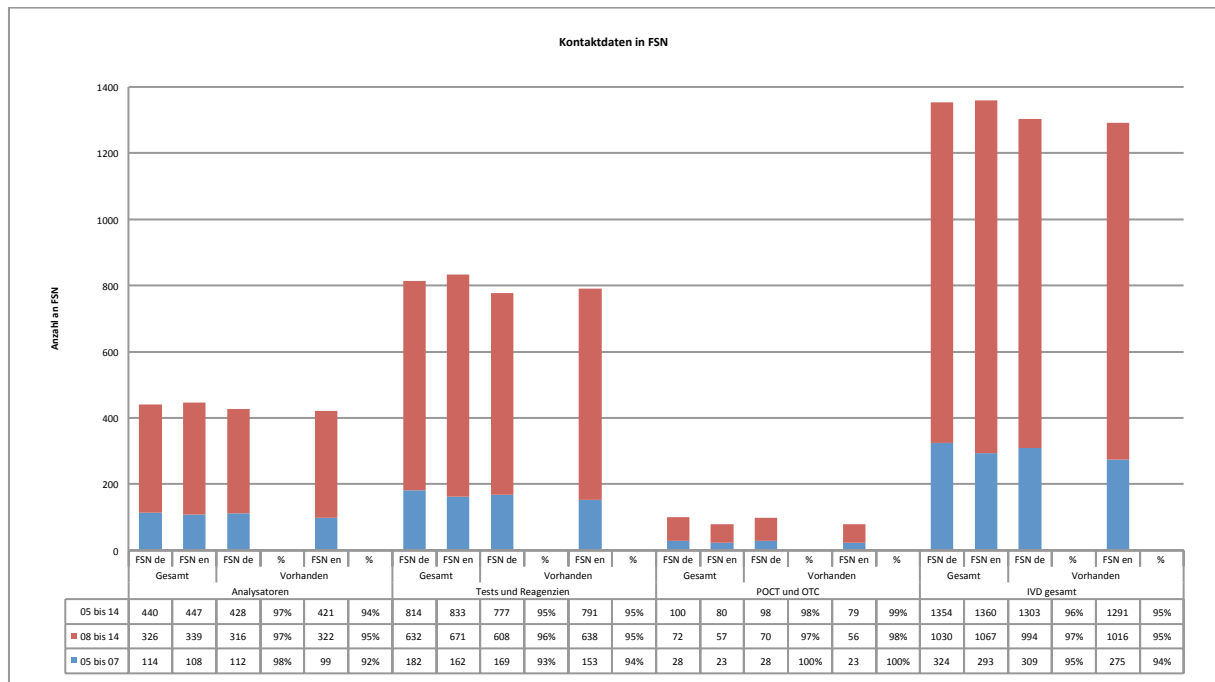


Abbildung 6 zeigt die Angabe einer Kontaktinformation in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.2)

Die MPSV (§14) verlangt eine genaue Angabe der Kontaktperson oder Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit.

Die meisten Kontaktinformationen der POCT und OTC Schreiben beinhalten neben einer Telefonnummer auch notwendige Kontaktdaten wie Ansprechperson oder zuständiges Kunden-Service-Center (Abbildung 7). Der Anteil an Kundeninformationen, die nur eine Telefonnummer im Briefkopf des Herstellers angaben, war vor allem in der Gruppe der Selbsttests (FSN de = 5 von 55 (9%) / FSN en = 2 von 46 (4%)) im Vergleich zu den Streifentests (FSN de = 13 von 43 (30%) / FSN en = 9 von 33 (27%)) deutlich niedriger. Eine weitere Information, ob diese Telefonnummer auch für Kundenanfragen geeignet ist, war in diesen Kundeninformationen nicht vorzufinden. In einigen Kundeninformationen haben die Hersteller außerdem nur das Angebot unterbreitet, für weitere Fragen zur Verfügung zu stehen, ohne jedoch genaue Kontaktdaten zur Erreichbarkeit bzw. Telefonnummer anzubieten.

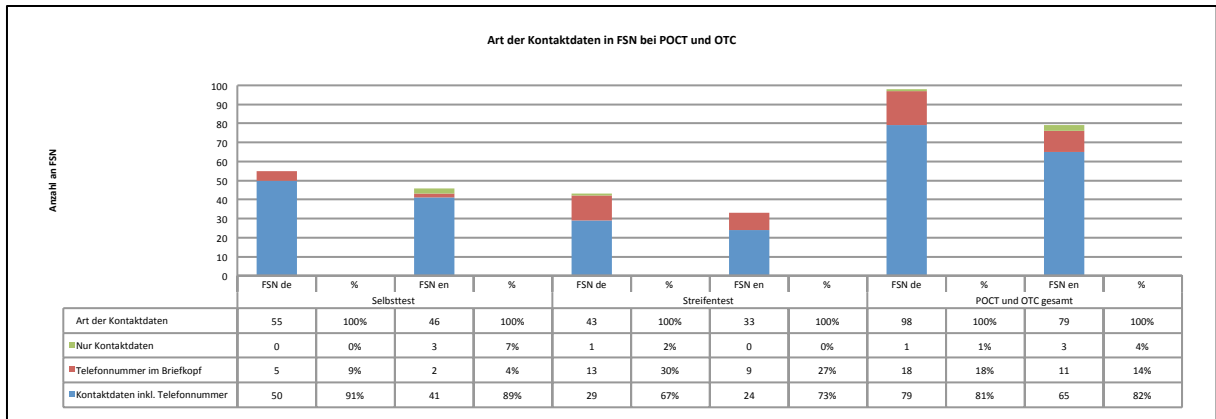


Abbildung 7 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen der POCT und OTC

Die Angabe der Erreichbarkeit (Telefonnummer oder E-Mail) wurde in 667 von 777 (86%) aller deutschen und 458 von 791 (58%) aller englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren direkt neben der Kontaktperson oder Kontaktstelle in den Kundeninformationen berücksichtigt (Abbildung 8). Nur in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien von Blutgruppenanalysatoren wurde in allen Dokumenten eine deutliche Angabe der Kontaktmöglichkeit mit Erreichbarkeit nachgewiesen. In den restlichen Dokumenten dieser Produktgattung fand sich eine Telefonnummer häufig nur im Briefkopf des Dokumentes (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 71 von 777 (9%) / FSN en = 179 von 791 (23%). Es ist jedoch unbekannt, ob diese Telefonnummer auch für Rückfragen an den Hersteller vorgesehen war. In 39 von 777 (5%) der deutschen und 154 von 791 (19%) der englischen Kundeninformationen wurde nur eine Kontaktinformation ohne genauen Hinweis zur Erreichbarkeit vorgefunden. In den deutschen Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurden die Telefondaten häufig zusammen mit den Kontaktdaten in der Kundeninformation eingepasst (FSN de = 86%). In den englischen Kundeninformationen war es dagegen häufig üblich, die Telefonnummer direkt in den Briefkopf zu integrieren (FSN en = 23%).

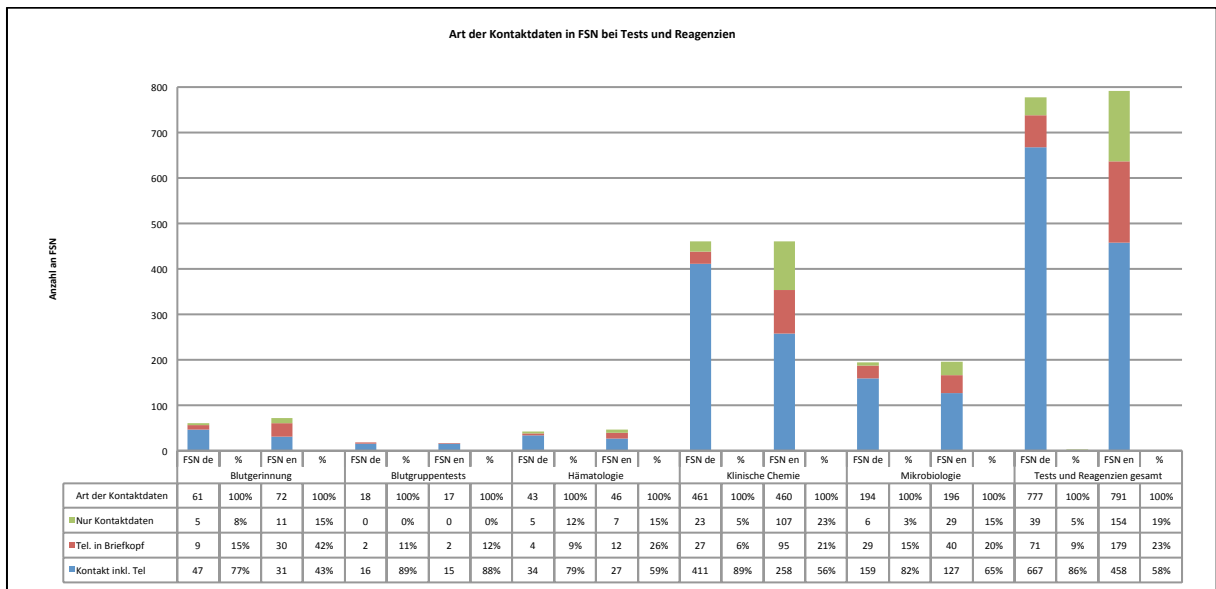


Abbildung 8 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Der Anteil an Kundeninformationen mit Kontaktdaten, ohne Angabe einer Erreichbarkeit durch die Telefonnummer erschien in der Produktgruppe der Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 25 von 428

(6%) / FSN en = 88 von 421 (21%) nicht nennenswert höher als in den Dokumenten der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 39 von 777 (5%) / FSN en = 154 von 791 (19%)), aber signifikant höher verglichen mit den Dokumenten der POCT- und OTC-Gruppe (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 1 von 98 (1%) / FSN en = 3 von 79 (4%) (Abbildung 9)). Gerade in den englischen Dokumenten diagnostischer Analytoren wurde häufig auf die explizite Angabe zur Erreichbarkeit der Kontaktperson verzichtet (Ausnahme Analytoren der Blutgerinnung) und dieser Trend offenbarte sich obendrein fast immer in den anderen IVD-Gruppen (Ausnahme POCT Streifen-tests).

Viele Krankenhäuser und diagnostische Laboratorien betreiben in der Regel nur wenige diagnostische Analytoren, für die häufig auch direkt ein Wartungsvertrag mit dem Hersteller vereinbart wird. Im Falle einer korrektiven Maßnahme ist somit auch ein professioneller Servicetechniker involviert, dem ebenfalls die Verantwortung obliegt, die Leistungsfähigkeit der Analytoren seines Kundenstammes zu gewährleisten. Die MPBetreibVO verlangt außerdem in § 6, dass Gesundheitseinrichtungen mit mehr als 20 Beschäftigten, einen Beauftragten für die Medizinproduktesicherheit bestimmen müssen. Es ist daher anzunehmen, dass in vielen Fällen auch der Kundendienst direkt mit dem betroffenen medizinischen Personal oder direkt mit dem Medizinproduktebeauftragten kommuniziert, um so schnell wie möglich die korrektive Maßnahme umzusetzen. In der Regel ist der typische Kunde eines diagnostischen POCT- und OTC-Produktes jedoch ein Laienanwender und natürlich im Falle einer korrektiven Maßnahme seines Gerätes auf die fachliche Expertise seines Herstellers angewiesen. Dies dürfte zum Teil erklären, warum gerade in diesen Dokumenten sehr häufig eine präzise Kontaktinformation mit zugehörigen Kontaktdaten eingepasst wurde. Ein weiterer Trend kann ebenso in den Kundeninformationen der IVD durchgehend belegt werden. Die deutschen Kundeninformationen der IVD offerierten häufiger Telefonnummer oder E-Mail zur Erreichbarkeit direkt im Text neben den Kontaktdaten (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 1094 von 1303 (84%) / FSN en = 771 von 1291 (60%)), während die englischen Versionen dergleichen vermehrt im Briefkopf integrierten (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 144 von 1303 (11%) / FSN en = 275 von 1291 (21%)). Im Gegensatz zur deutschen MPSV beinhaltet das englische Medizinproduktegesetz (The Medical Device Regulation 2002) jedoch keine Regelung, dass eine schriftliche Information inklusive Kontaktdaten an alle von einer korrektiven Maßnahme betroffenen Kunden obligatorisch ist. Dergleichen wird für englische Fabrikate somit nur durch die MEDDEV unverbindlich empfohlen. Immerhin war der Anteil an Kundeninformationen, die nur eine Kontaktinformation ohne entsprechende Erreichbarkeit durch die Telefonnummer oder der genauen Angabe einer Kontaktperson in den englischen Kundeninformationen angaben summa summarum höher (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 65 von 1303 (5%) / FSN en = 245 von 1294 (19%)), was diese These wohl bestärkt.

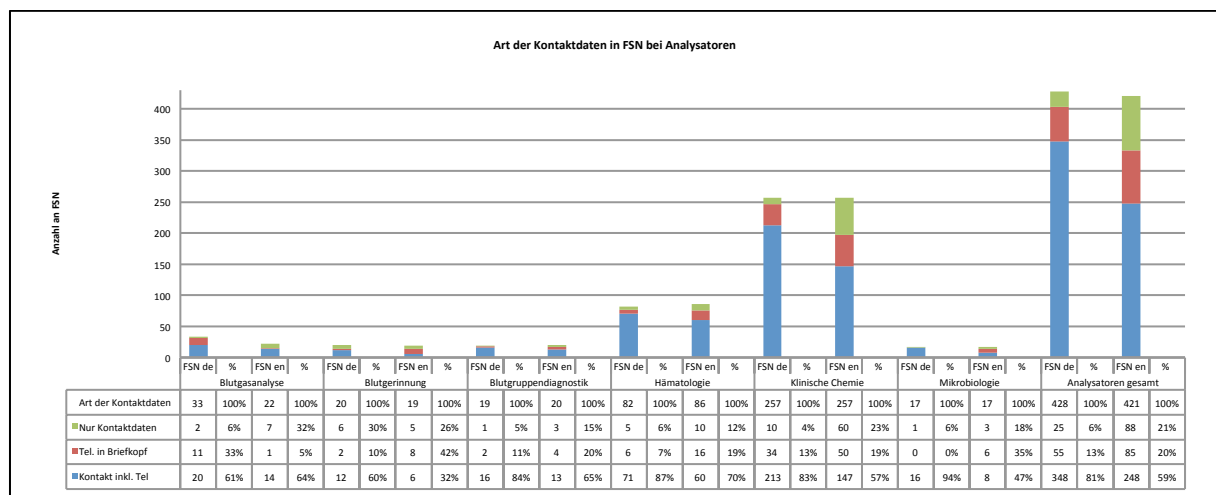


Abbildung 9 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen diagnostischer Analytoren

3.2.2. Identifizierbarkeit der betroffenen Produkte durch Handelsnamen, Produktcharge oder anderweitigem Produktidentifikationsmerkmal in der Kundeninformation

In allen Kundeninformationen der IVD konnten betroffene Kunden die fehlerhafte Ware anhand des Produktnamens vorab identifizieren. Der Produktname wurde meistens direkt in der Überschrift genannt oder im Falle mehrerer betroffener Produkte häufig gesondert in einer Tabelle zusammen mit weiteren Produktidentifikationen wie Bestellnummer oder Seriennummer angegeben.

Eine Identifikation der betroffenen Ware durch eine Chargenbezeichnung wurde insgesamt in 817 von 1354 (60%) deutschen und 851 von 1360 (63%) englischen Kundeninformationen der gesamten IVD ermöglicht. (Abbildung 10). Insgesamt verbesserten sich die Kundeninformationen der gesamten IVD nach 2007 deutlich (Verbesserung FSN de = +12% / FSN en = +11%). Den Herstellern wird jedoch nicht erst seit der fünften Revision der MEDDEV angeraten, betroffene Produkte nach Möglichkeit mit einer derartigen Nummerierung zu kennzeichnen. Auch die MPSV verlangt im §14 (2) seit der dritten Auflage von 2002 eine genaue Kennzeichnung betroffener Produkte mit der Chargennummer.

In den Kundeninformationen der POCT und OTC war eine Identifikation der betroffenen Produkte in 51 von 100 (51%) der deutschen und 42 von 80 (53%) der englischen Dokumente anhand einer Chargennummer möglich. Diese Art der Identifikation war dabei vor allem in der POCT- und OTC-Gruppe der Selbsttests nur in etwa 1/3 der Kundeninformationen möglich (Selbsttests 05 bis 14 FSN de = 16 von 56 (29%) / FSN en = 17 von 46 (37%)). Die Kundeninformationen der Streifentests ermöglichten eine Chargenidentifikation in etwa 2/3 der Fälle (Streifentests 05 bis 14 FSN de = 35 von 44 (80%) / FSN en = 25 von 34 (74%)). Dies mag damit zusammenhängen, dass viele dieser Produkte Einmalartikel darstellen und auf Herstellungsebene eine Chargenbezeichnung zweckdienlicher erscheint. Im Vergleich dazu sind typische Selbsttestartikel komplexe aktive Geräte wie z. B. Blutzuckermessgeräte, deren durchschnittliche Lebensdauer durchaus mehrere Jahre betragen kann. Für Produkte mit einer längeren Verwendungszeit ist eine Produkterkennung der betroffenen Ware durch die Seriennummer oder Materialnummer wohl eher geeignet.

Eine Produktidentifikation betroffener Ware durch die Chargennummer wurde in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren in 692 von 814 (85%) der deutschen und 731 von 833 (88%) der englischen Dokumente zur Anwendung gebracht. Diese Produkte haben ähnlich den Streifentestsprodukten eher einen gebrauchartikelähnlichen Charakter, was dieses Ergebnis erklären dürfte.

Analog zu den diagnostischen Selbsttests kann man diagnostische Analysatoren vorwiegend nicht als Gebrauchsartikel charakterisieren. Insofern erscheint auch für solcherlei komplexe Apparaturen eine chargenspezifische Produktidentifikation häufig nicht geeignet (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 74 von 440 (17%) / FSN en = 78 von 447 (17%)). Diese Chargenbezeichnungen kennzeichneten in aller Regel die zugehörigen Ersatz- oder Betriebsmaterialien dieser Analysatoren wie z. B. Küvetten, Reagenzspritzen, Filtereinsätze, Elektroden oder auch Barcodeetiketten. Eine genaue Abtrennung chargenbezeichneter Betriebsartikel von rein die Analysatoren betreffenden meldepflichtigen Vorkommissen (zählt ein Abfallbehälter als Betriebsartikel oder als fester Bestandteil eines Analysators?) erscheint jedenfalls unerfüllbar. Gleichwohl fällt auf, dass gerade bei den hämatologischen Analysatoren eher selten die Hilfsmittel als Ursache einer Meldung an das BfArM identifiziert wurden (A Hämatologie 05 bis 14 FSN de = 8 von 85 (9%) / FSN en = 8 von 88 (9%)). Ein Blick auf Tabelle 2 legt außerdem dar, dass gerade in dieser Produktgruppe häufiger die Analysatoren betroffen waren (88 Fälle) als die zugehörigen Tests und Reagenzien (46 Fälle). Dies verdeutlicht den hoch komplexen Charakter dieser Apparaturen, die eher auf durchflusszytometrischen Methoden beruhen, während dagegen klinisch chemische- und gerinnungsdiagnostische Analysatoren eher auf der Umsetzung von Reagenzien basieren (z. B. Pipettieren von Proben und Reagenzien, sowie photometrische Bestimmungen).

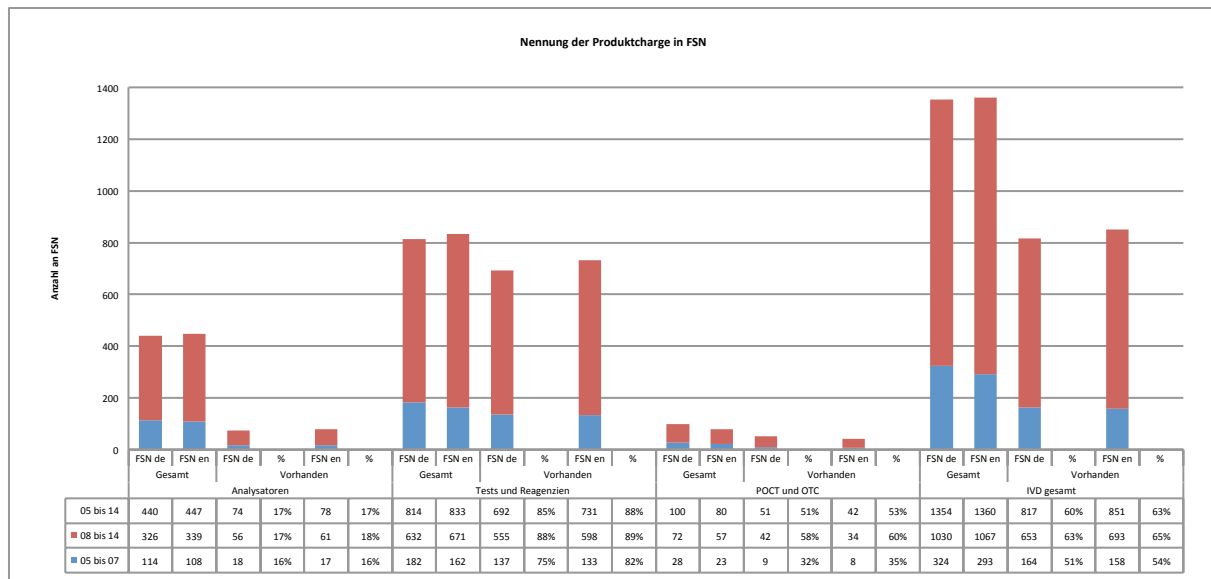


Abbildung 10 zeigt die Kundeninformationen der POCT und OTC, die eine Produktidentifikation anhand einer Chargennummer ermöglichten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.3)

Es ist also fraglich, ob eine Produktbezeichnung nur durch die Chargennummer, wie sie die MPSV in § 14 (2) vorgibt, für sämtliche Produkte der IVD sinnvoll erscheint. Es erscheint somit naheliegend, die Kundeninformationen auch auf die Angabe eines anderen Produktidentifikationsmerkmals neben der Chargenbezeichnung zu überprüfen. Demzufolge ist die Produktidentifikation betroffener Ware somit insgesamt in 92% aller englischen und deutschen Kundeninformationen der gesamten IVD möglich und steigerte sich nach der fünften Revision der MEDDEV ebenfalls deutlich (FSN de +6% / FSN en +7%) (Abbildung 11).

Eine Analyse der 115 deutschen und 103 englischen vollständig fehlerhaften Kundeninformationen der gesamten IVD (weder Chargennummer, noch anderweitiges Produktidentifikationsmerkmal) erbrachte, dass 18 deutsche und 17 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) sowie 97 deutsche und 86 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) in Umlauf gebracht wurden. Kleinere Unternehmen berücksichtigten eine präzise Identifikation somit in vergleichbarem Umfang wie größere Unternehmen verschwindend seltener (FSN de = 7,9% / FSN en = 7,5%) als größere Unternehmen (FSN de = 7,8% / FSN en = 6,9%) (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 7,8% / FSN en = 7,5%).

Die Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppen erfüllten dieses Kriterium dabei nur in 76 von 100 (76%) deutschen Dokumenten und 63 von 80 (79%) englischen Dokumenten. Gerade in den Kundeninformationen der Streifentests findet sich fast immer entweder eine Chargennummer oder ein weiteres Produktidentifikationsmerkmal zur schnellen Überprüfung der fehlerhaften Ware (Streifentests 05 bis 14 FSN de = 44 von 44 (100%) / FSN en = 33 von 34 (97%)). Dies ermöglicht vor allem den Laienanwendern die schnelle Identifizierung, ob diese von der korrektiven Maßnahme des Herstellers (eventuell) betroffen sind. Demgegenüber ist der Anteil an Kundeninformationen, die auf jegliche Produktidentifikation verzichten, bei den Selbsttests deutlich höher (Selbsttests 05 bis 14 FSN de = 24 von 56 (43%) / FSN en = 16 von 46 (35%)). Eine fehlerhafte Ware kann in solchen Fällen nur durch den Produktnamen identifiziert werden. Natürlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gesamte Ware, die unter einem Produktnamen vertrieben wurde, von der Maßnahme betroffen ist und eine weitere Produktidentifikation somit nicht notwendig erscheint. Dann sollte der Hersteller jedoch in den Kundeninformationen klarstellen, dass z. B. die gesamte Produktreihe oder alle Seriennummern betroffen sind, um für betroffene Kunden Klarheit zu schaffen.

Die Angabe von Merkmalen zur schnellen Identifikation des fehlerhaften Medizinproduktes verbessert sich auch in allen Dokumenten der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren durch die Angabe einer erweiterten Produktidentifikation. In den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien hämatologischer Analysatoren, sowie Blutgruppenanalysatoren war eine Produktidentifikation durch die Charge oder anderweitige Identifikationsmerkmale immer möglich. Auch in den anderen Produktgruppen wurde jedoch nur in wenigen Kundeninformationen den betroffenen Kunden eine Produktidentifikation nur durch den Handelsnamen zugemutet. Insgesamt war eine Überprüfung betroffener Ware durch die Chargennummer oder andere Produktidentifikationsmerkmale in den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren in 98% der deutschen und 99% der englischen Dokumente realisierbar.

Ebenso geben 368 von 440 (84%) deutsche und 373 von 447 (83%) englische Dokumente diagnostischer Analysatoren vollständig Auskunft zur schnellen Produktidentifikation. In Folge der fünften Revision der MEDDEV verbesserten sich die Kundeninformationen der diagnostischen Analysatoren in der Angabe einer Produktidentifikation (Verbesserung FSN de = +8% / FSN en = +7% (Ausnahme FSN de Mikrobiologie)) analog zu denen der zugehörigen Tests und Reagenzien (Verbesserung FSN de = +2% / FSN en = +2%) sowie den der POCT- und OTC- Dokumente (Verbesserung FSN de = +17% / FSN en = +25%).

Die betroffene Ware wurde somit vorwiegend in den Dokumenten der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 98% / FSN en = 99%) sowie den diagnostischen Streifentests veranschaulicht (Streifentests 05 bis 14 FSN de = 100% / FSN en = 97%). Gerade diese Produkte werden als Massenartikel vertrieben, während diagnostische Analysatoren und Selbsttestprodukte wie Glukosemessgeräte eher langlebige Produkte darstellen, die über viele Jahre in Betrieb genommen und eher selten ausgetauscht werden. Dies gilt jedoch in der Regel nicht für die Software der Analysatoren, da diese kontinuierlich modifiziert werden muss. Trotzdem scheint eine schnelle Produktidentifikation im Falle einer korrektiven Maßnahme für langlebige Produkte häufig wohl hinfällig zu sein. Generell sollte auch der für die Systemwartung zuständige Kundendienst eine Maßnahme begleiten, wodurch sich ebenfalls die Notwendigkeit einer exakten Produktidentifikation für den betroffenen Kunden relativiert.

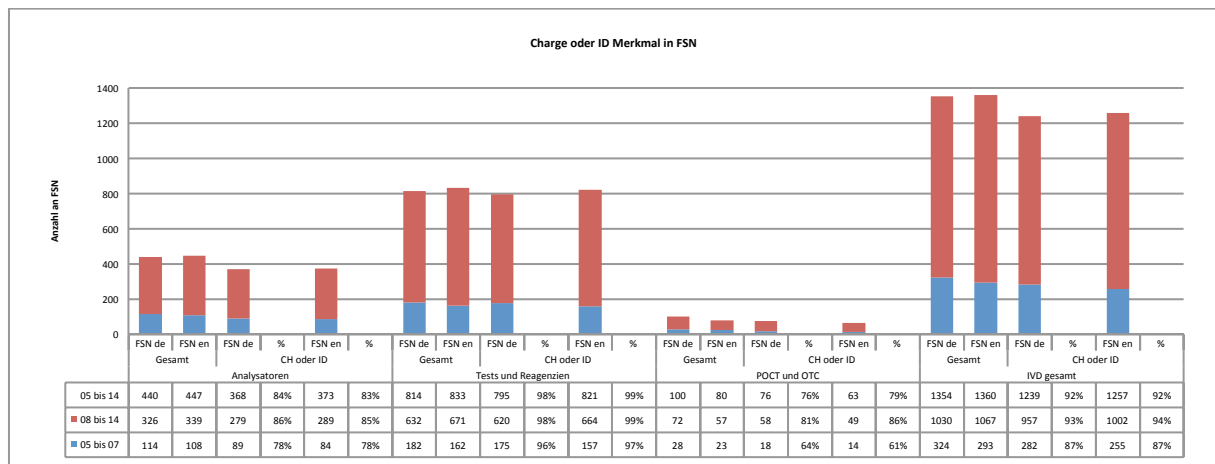


Abbildung 11 zeigt die Kundeninformationen der IVD, die eine Produktidentifikation durch Chargennummer (CH) oder mindestens ein weiteres Produkterkennungsmerkmal (ID) ermöglichten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.4)

In den Kundeninformationen der POCT und OTC kommen viele unterschiedliche Produktidentifikationsmerkmale zur Verwendung (Abbildung 12). Im Vergleich mit denen der anderen IVD-Gruppen (Diagnostische Analysatoren, sowie deren zugehörigen Tests und Reagenzien) hat die Pharmazentralnummer bei POCT und OTC jedoch eine größere Bedeutung. In den Kundeninformationen der

Streifen tests konnte die Produktidentifikation in vier Dokumenten nicht direkt zugeordnet werden. So wurde z. B. neben dem Produktnamen eines PSA-Tests lediglich die Nummer (M07KPSA01) oder in zwei Fällen neben Troponin-I Tests die Nummern (MCHE170) bzw. (004A095) offeriert. In der gesamten Kundeninformation wurde jedoch nirgendwo unterbreitet, ob es sich hierbei auch um eine Produktidentifikationsnummer handelt. Auch durch eine kurze Internetrecherche (erste 10 Suchergebnisse in Google) konnten die betroffenen Kunden in den meisten Fällen nicht identifizieren, ob es sich hierbei um eine Produktidentifikationsnummer handelt. Lediglich in einem englischen Dokument erbrachte die Internetsuche, dass die Nummer R2460 der Produktcode des Herstellers ist. Allerdings wurden viele dieser korrektiven Maßnahmen schon vor einigen Jahren veranlasst. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass zu der damaligen Zeit eine Internetrecherche erfolgreicher gewesen wäre, da viele Internetseiten heute nicht mehr aktuell sein dürften.

Außerdem bleibt die Frage, warum auch in einer englischen Kundeninformation die Pharmazentralnummer verwendet wurde. Diese sollte wahrscheinlich im englischen Raum keine Bedeutung haben, wurde jedoch noch zusätzlich in die englische Sprache übersetzt (Central pharmaceutical product no.) und kann somit nicht auf einen Übersetzungsfehler der Kundeninformation in die englische Sprache erklärt werden zumal auch die betroffenen Produkte in dem deutschen und englischen Dokument identisch waren. Es ist anzunehmen, dass der Hersteller die englische Version der Kundeninformation speziell für die BfArM-Homepage übersetzte, obwohl vielleicht gar keine englischen Kunden betroffen waren.

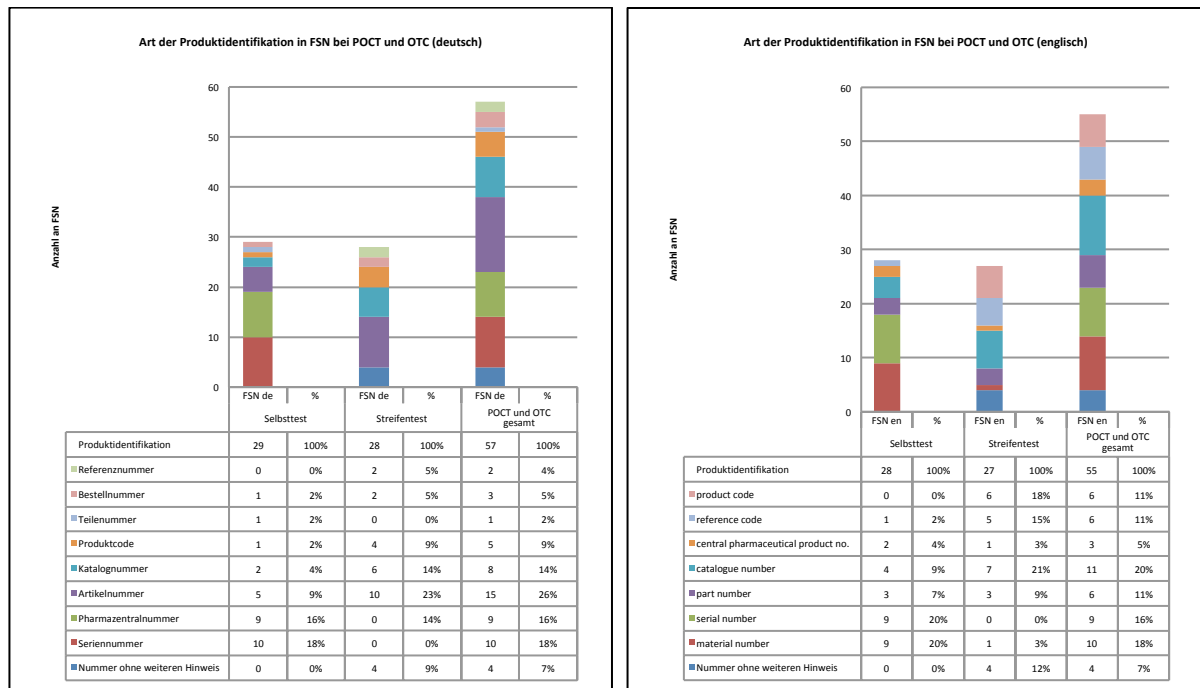


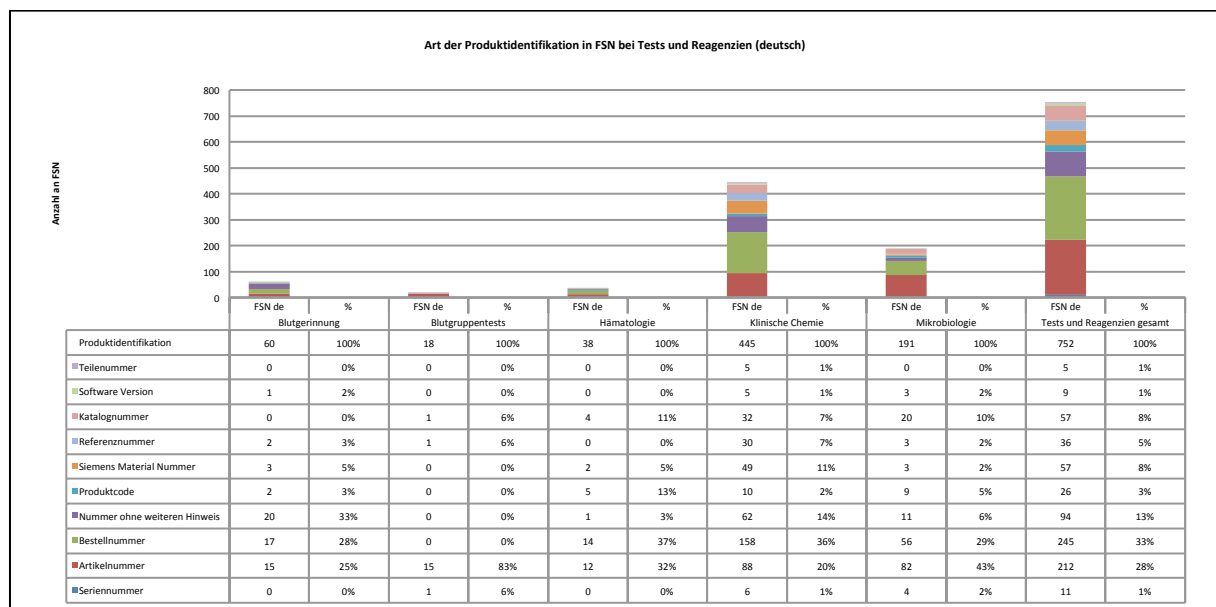
Abbildung 12 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen der POCT und OTC

Die betroffenen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurden in den deutschen Kundeninformationen sehr häufig durch eine Artikel- oder Bestellnummer kenntlich gemacht (Abbildung 13). Neben diesen typischen Produktidentifikationen finden sich jedoch auch herstellereigene Produktidentifikationsmerkmale (z. B. Siemens Material Number). Der Anteil an deutschen Kundeninformationen, in denen eine ungenaue Produktidentifikationsnummer neben dem Handelsnamen identifiziert wurde war gerade in der Gruppe der Tests und Reagenzien auffallend hoch (T u R 05 bis 14 FSN de = 94 von 752 (13%)). Vor allem in den Dokumenten gerinnungsdiagnostischer Tests und Reagenzien fand sich in 20 von 60 (33%) der deutschen Schreiben eine nicht weiter identifizierbare Nummer oder Bezeichnung neben

dem Produktnamen (z. B. OWLD11). Erst durch eine Recherche im Internet (Erste 10 Treffer in Google) konnte ein betroffener Kunde ausfindig machen, dass es sich hierbei um eine Bestellnummer handelt. Insgesamt war durch eine Nachforschung unter Zuhilfenahme des Internets die korrekte Produktidentifikation in 25 dieser 94 Dokumente mit ungenauer Nummerierung erreichbar (27%). Für die ungenaue Produktnummerierung in den deutschen Dokumenten der klinischen Chemie ist hauptsächlich ein Hersteller verantwortlich gewesen. Insgesamt wurden von den 62 unvollständigen Dokumenten 38 Exemplare von dem Hersteller Siemens verfasst (61%). Die Dokumente des Herstellers, die nach 2012 an betroffene Kunden versendet wurden, ermöglichten jedoch eine deutlich bessere Produktidentifikation.

Die Produktidentifikationen weichen in den englischen Schreiben teilweise deutlich von den deutschen Dokumenten ab. Die direkte Übersetzung der Bestellnummer ist die part-, reference-, oder order number. In der Tat können englische Kunden über die part number oder einen reference code betroffene englische Produkte identifizieren. Eine direkte Übersetzung der Artikelnummer wäre die material-, order-, oder item number. Keine dieser Produktidentifikationen spielt jedoch in den englischen Dokumenten eine bedeutende Rolle (Siemens 04405/11 FSN de = Bestellnummer / FSN en = product code, Siemens 07513/12 FSN de = Bestellnummer / FSN en = Catalog No., Bio Merieux 06901/13 FSN de = Best. Nr. / FSN en = reference (REF), Abbott 06512/13 FSN de = Bestellnummer / FSN en = list number).

Auch in den englischen Kundeninformationen findet sich in 159 von 829 (19%) eine nicht genau identifizierbare Nummer zur Produktidentifikation, wobei diese mit 34% in den englischen Dokumenten der Tests und Reagenzien mikrobiologischer Analysatoren am häufigsten vorzufinden war. Eine Recherche im Internet (erste 10 Treffer in Google) ermöglichte die korrekte Analyse der Produktidentifikation in 50 dieser Schreiben 159 (31%). Auch in den 67 englischen Informationsschreiben klinisch-chemischer Analysatoren mit unpräziser Produktnummerierung dominierte Siemens mit 24 Problemschreiben. Nach 2012 ist die Produktnummerierung in den Schreiben des Herstellers jedoch deutlich verbessert worden. Dieses Beispiel zeigt, dass das Qualitätsmanagement der Hersteller durchaus willig ist, die Qualität seiner Kundeninformationen nachträglich zu verbessern. In den Kundeninformationen der anderen Produktgruppen war eine Rückführung der ungenauen Nummerierung auf einen Hersteller nicht möglich.



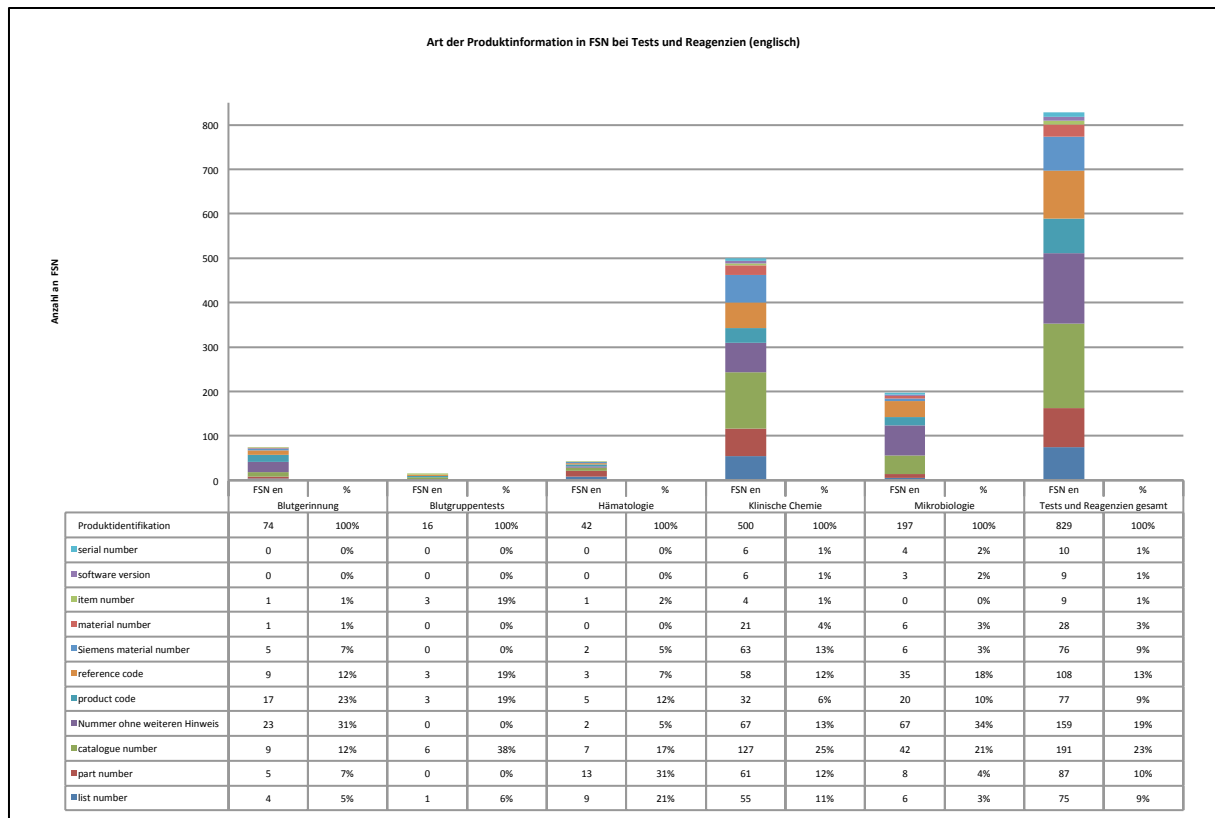


Abbildung 13 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Zur Identifikation fehlerhafter Produktkomponenten wurde in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren häufig eine Softwareversion benannt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 133 von 377 (35%) / FSN en = 133 von 404 (33%). Immerhin agierten Softwarefehler in dieser Produktklasse auch als Hauptursache meldepflichtiger Vorkommnisse wie die nachfolgende Auswertung zeigen wird. Gerade in diesen Dokumenten wurde dabei erheblich seltener eine ungenaue Kennung des Produktes neben dem Handelsnamen (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 14 von 377 (4%) / FSN en = 17 von 404 (4%)) gegenüber den Schreiben der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 94 von 752 (13%) / FSN en = 159 von 829 (19%)) registriert. Eine unproblematische Identifikation betroffener Bauteile oder fehlerhafter Software war in der Mehrheit der Dokumente somit möglich. Ebenso wurden viele unzulänglich gekennzeichnete Dokumente klinisch-chemischer Analysatoren (FSN de = 9 von 11 (81%) / FSN en = 7 von 12 (58%) wieder dem Hersteller Siemens angelastet, doch verbesserten sich diese nach 2011 merklich. Eine Internetrecherche (erste 10 Treffer in Google) verhalf dabei nur in einem Fall die korrekte Produktidentifikationsnummer zu identifizieren. Mit Hilfe eines MDA Reports der FDA konnte die Chiffre 942-042, R0971 eines englischen Dokumentes (Radiometer) als Part Number sowie Chargennummer entziffert werden.

Durch eine unpräzise Produkt Nummerierung besteht immer die Unsicherheit, dass ein betroffener Kunde irrtümlich dies z. B. als Angabe einer Chargennummer bewertet und sich somit unnötige Nachfragen an den Hersteller ergeben. Im Gegensatz zu den diagnostischen POCT- und OTC-Produkten sind diese Produkte jedoch hauptsächlich im Gebrauch von professionellem Laborpersonal und eine schnelle Identifizierung sollte infolgedessen eigentlich kein großes Problem darstellen. Die klinische Korrespondenz wird in der Regel jedoch von medizinisch unprofessionellem Büropersonal erledigt dem eine ungenaue Angabe des Produktes eventuell doch Probleme bereiten kann. Eine deutliche Produktidentifikation der betroffenen Ware sollte daher in jeder Kundeninformation erhalten sein.

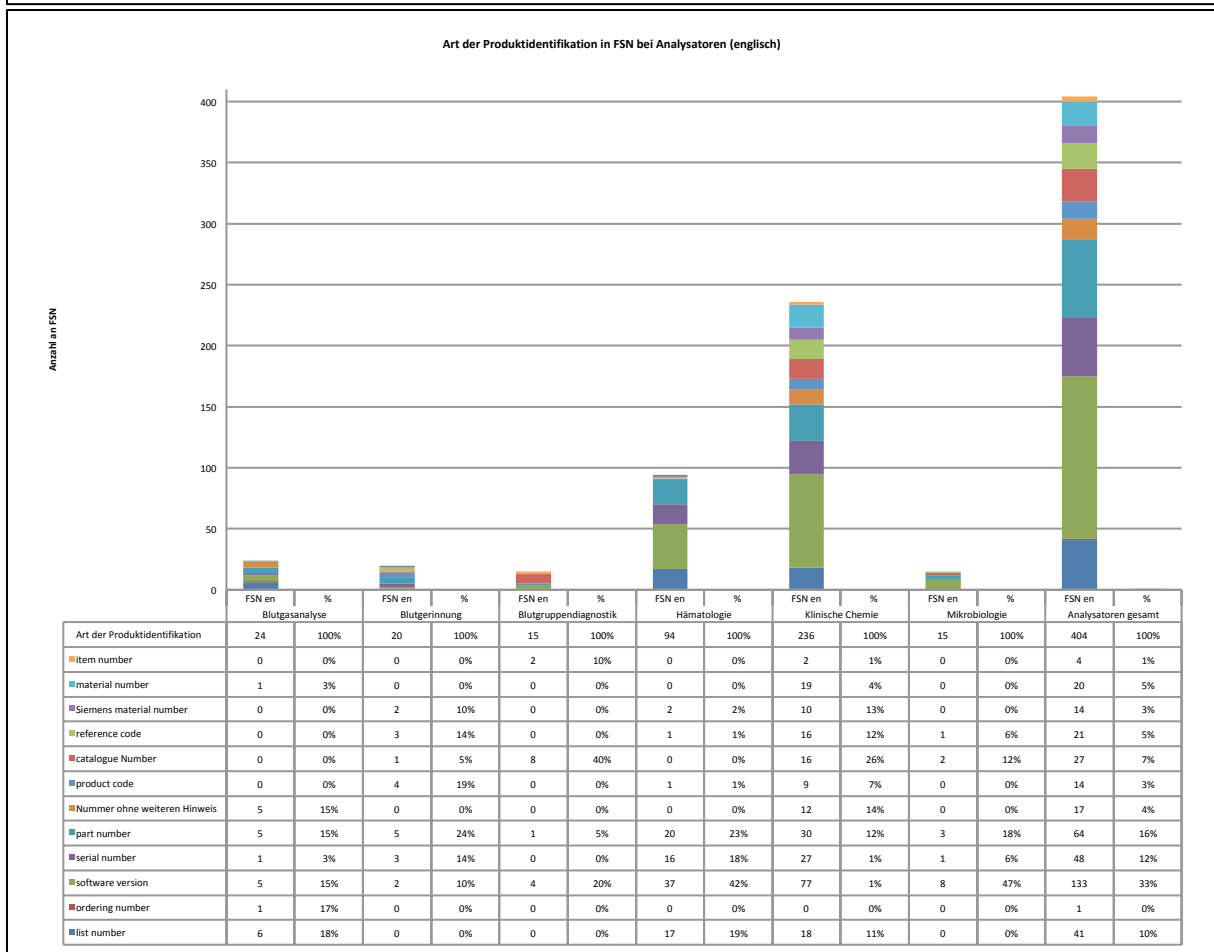
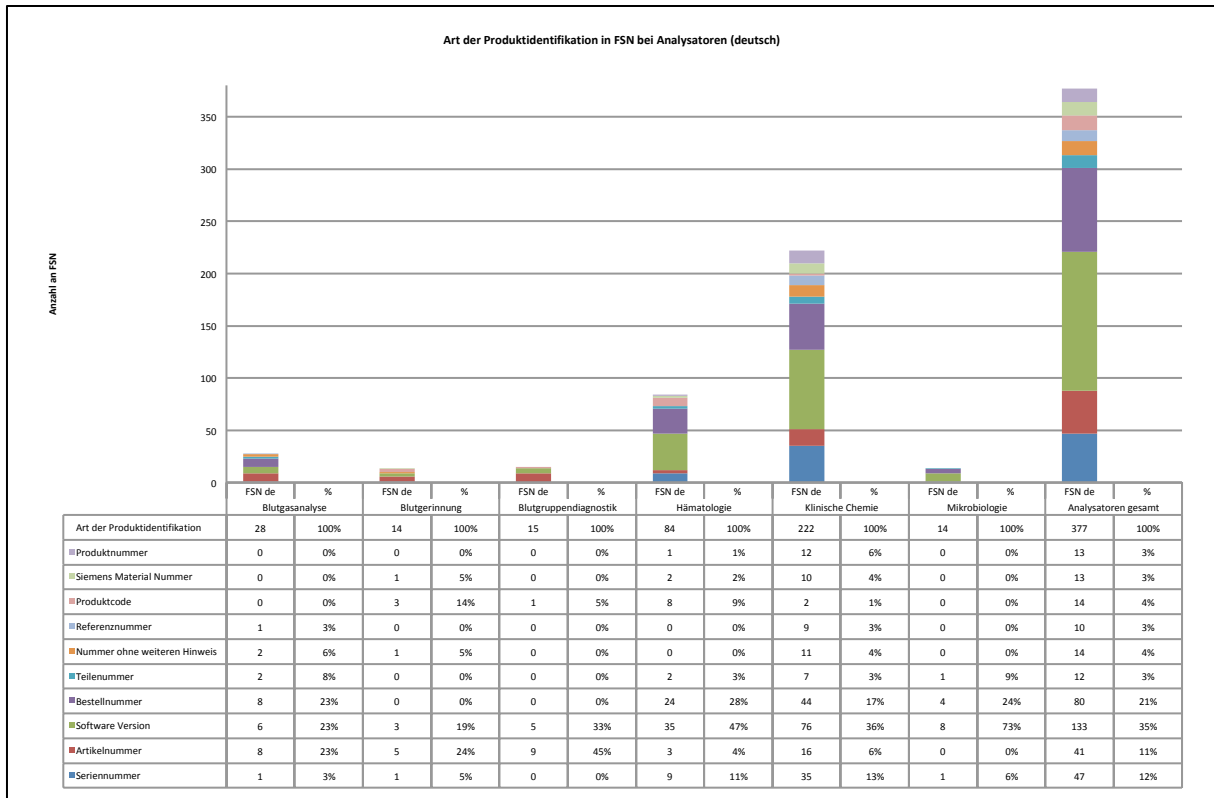


Abbildung 14 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren

3.2.3. Angabe des festgestellten Mangels oder der festgestellten Fehlfunktion, bzw. des meldepflichtigen Vorkommnisses und soweit bekannt deren Ursache in der Kundeninformation

Eine genaue Analyse des festgestellten Mangels oder der festgestellten Fehlfunktion gestaltete sich in dieser Auswertung aufgrund der teilweise sehr spärlichen Hintergrundinformationen der Kundeninformationen als schwierig bzw. unmöglich. Es bleibt vor allem auch eine Interpretationsfrage, ab wann ein meldepflichtiges Vorkommnis in einer Kundeninformation ausreichend beschrieben wurde. Diese Informationseinschränkung einer Kundeninformation zeigte sich vor allem bei der Unterscheidung, wann keine ausreichende Angabe in der FSN vorlag und wann der Hersteller Kunden aufgrund noch nicht genügender Erkenntnisse der Ursachenanalyse lediglich über eine Beeinträchtigung oder Schwankung in der Produktperformance informieren konnte. Meiner Meinung nach hat der Hersteller seine Kunden genügend über das meldepflichtige Vorkommnis informiert, wenn darauf hingewiesen wurde, dass eine Charge im Vergleich zu anderen Chargen des Medizinproduktes von der Produktspezifikation abweicht. Ein betroffener Kunde kann sofort nachvollziehen, dass ein Performanceproblem vorliegt und die korrektiven Maßnahmen der FSN einleiten und evtl. die betroffene Charge identifizieren und isolieren.

3.2.3.1. Meldepflichtige Vorkommnisse in der POCT- und OTC-Gruppe

In den Kundeninformationen der Streifentests konnten die Hersteller in 24 von 44 (55%) deutschen und 17 von 34 (50%) englischen Dokumenten betroffene Kunden nur darüber informieren, dass das Risiko einer Produkt- oder Chargenabweichung besteht (Abbildung 15). Die Kunden wurden z. B. darauf aufmerksam gemacht, dass interne Untersuchungen eine Verschiebung der Nachweisgrenze identifizierten oder im Vergleich zu einer alternativen Methode eine Messwertabweichung nachgewiesen wurde. In drei Kundeninformationen der Streifentests konnten die Hersteller einen Produktfehler nicht bestätigen (ein Fehler konnte z. B. im Rahmen der Ursachenanalyse nicht reproduziert werden). Betroffene Kunden diagnostischer Selbsttestprodukte wurden in den Kundeninformationen im Vergleich zu den diagnostischen Streifentestprodukten in mehr als 10% der Fälle nicht über die Hintergründe des meldepflichtigen Vorkommnisses ausreichend informiert.

Insgesamt wurden somit die Kunden der POCT und OTC (Selbsttests und Streifentests) in 9 von 100 deutschen (9% Zeitraum 05 bis 14) und 6 von 80 englischen (8% Zeitraum 05 bis 14) Dokumenten nicht ausreichend über das meldepflichtige Vorkommnis informiert. Durch die fünfte Revision der MEDDEV konnte keine Verbesserung in den Kundeninformationen erfasst werden, denn 7 von 72 (10% Zeitraum 08 bis 14) deutsche und 4 von 57 (7% Zeitraum 08 bis 14) englische Schreiben wurden in dem Untersuchungszeitraum 2008 bis 2014 formuliert. Demgegenüber wurden 2 von 28 deutsche (7% Zeitraum 05 bis 07) und 2 von 23 englische (9% Zeitraum 05 bis 07) Dokumente noch vor dem Zeitpunkt der MEDDEV-Revision verfasst. Insgesamt zeigt sich somit eine Verschlechterung in den deutschen Schreiben der POCT und OTC um -3% und in den englischen Schreiben eine leichte Verbesserung um +2%.

Eine Beeinträchtigung oder Schwankung in der Produktperformance wurde in 10 von 56 (18%) deutschen und 7 von 46 (15%) englischen Kundeninformationen der Selbsttests identifiziert.

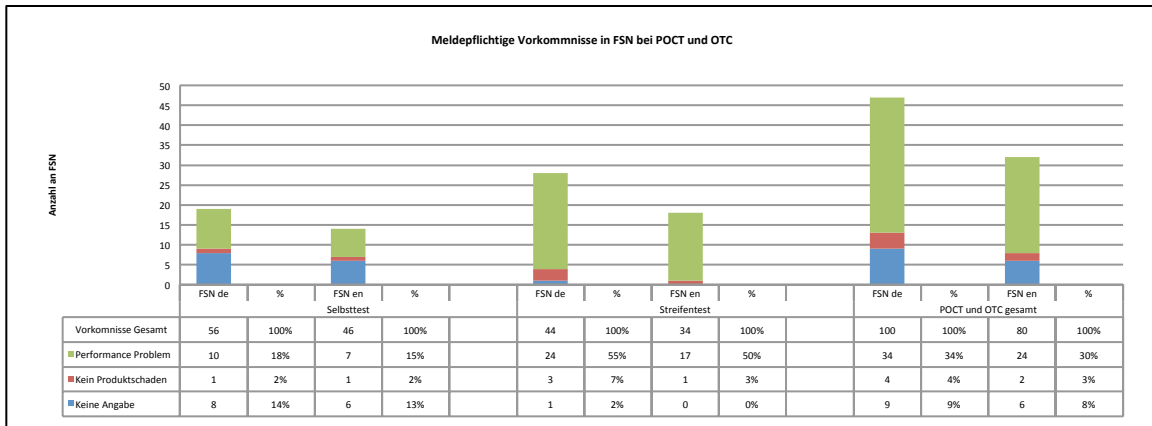


Abbildung 15 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse der POCT und OTC

Die Ursachen der meldepflichtigen Vorkommnisse zwischen den beiden POCT- und OTC-Gruppen zeigten teilweise erhebliche Unterschiede (Abbildung 16). In ungefähr jeder dritten Kundeninformation (FSN de = 15 von 56 (27%) / FSN en = 13 von 46 (28%)) diagnostischer Selbsttests wurde ein Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler als Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses identifiziert, was natürlich mit dem komplexen medizintechnischen Aufbau dieser Produktgruppe (z. B. Glukosemessgeräte) zusammenhängen dürfte. Vor allem die in den Apparaturen verwendeten Anzeigen waren sehr häufig die Grundursache für korrektive Maßnahmen (z. B. aufgrund von Segmentausfällen in der Flüssigkristallanzeige (5 deutsche und 4 englische Fälle)). Betroffene Kunden mussten häufig auch über fehlerhafte Rohmaterialien, wie z. B. leicht reiße Folien, fehlerhafte Reinigungsmittel oder falsche Enzymaktivitäten in den Reagenzien informiert werden. Ein Herstellungsfehler führte in zwei Fällen dazu, dass die im Produkt verwendeten Teststreifen z. B. durch verbleibende Kunststoffäden an der Teststreifenröhre oder Verwendung eines fehlerhaften Trocknungsmittels schon während der Herstellung fehlerhaft produziert wurden.

Der Anteil an Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehlern war in der Gruppe der Streifenfesttests deutlich geringer (FSN de = 5 von 44 (11%) / FSN en = 4 von 34 (12%)). Dies mag daran liegen, dass diese Produkte technisch eher nicht so komplex aufgebaut sind wie die typischen Messgeräte der Selbsttests. Dadurch erklärt sich auch, warum in dieser diagnostischen Produktgruppe im Vergleich zu den Selbsttests keine Softwarefehler vorzufinden sind (Abbildung 19). In fünf Fällen mussten betroffene Kunden darüber informiert werden, dass sich fehlerhafte Komponenten während des Gebrauches lösen können, z. B. weil ein Testfeld während der Produktion vertauscht oder falsch montiert wurde oder sich der Schaumstoff eines Speichelprobenträgers lösen kann. In einem Fall wurde nur ein fehlerhaftes Rohmaterial eines Lieferanten als Ursache erwähnt.

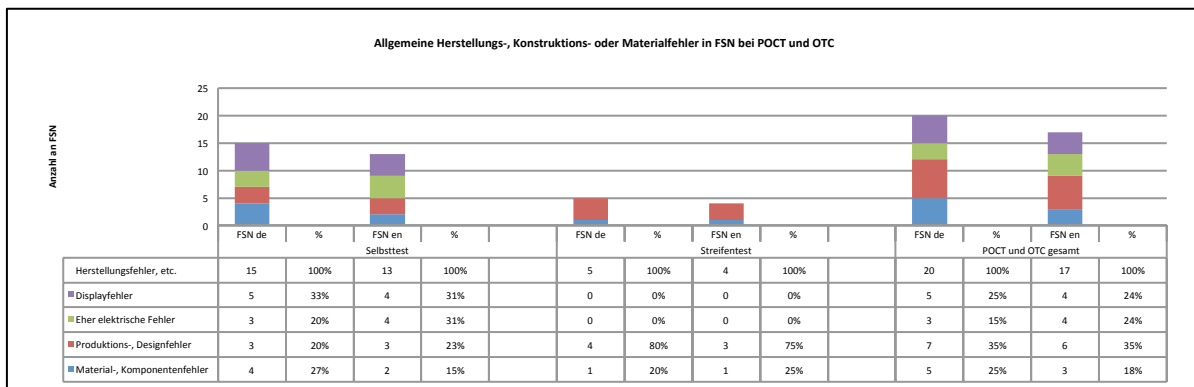


Abbildung 16 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler der POCT und OTC

In ungefähr jeder zehnten Kundeninformation (Selbsttests FSN de = 5 von 56 (9%) / FSN en = 4 von 46 (9%), Streifentests FSN de = 3 von 44 (7%) / FSN en = 4 von 34 (12%)) mussten die Hersteller ihre betroffenen Kunden über Versandprobleme informieren, wobei einfache Verpackungsfehler (z. B. falsche Ware wurde verpackt, Ware wurde ohne Gebrauchsanleitung ausgeliefert) eine große Fehlerquelle darstellten (Abbildung 17). Auch unvollständige Produktbeschriftungen (z. B. kein Verfallsdatum auf den im Produkt verwendeten Lithiumbatterien) oder falsche Messwerte auf einem Aufkleber der Produktverpackung waren typische meldepflichtige Vorkommnisse in der Gruppe der Selbsttests. In der Gruppe der Streifentests wurden in zwei Fällen falsche Beschriftungen der Verpackung (z. B. Etikettierfehler oder eine falsche Produktangabe auf der Verpackung) identifiziert. Verglichen mit den restlichen Produktgruppen der IVD zeigt sich durchaus eine erhöhte Rate an Versandproblemen, die wohl mit den großen Verkaufszahlen dieser Produkte zusammenhängen dürfte.

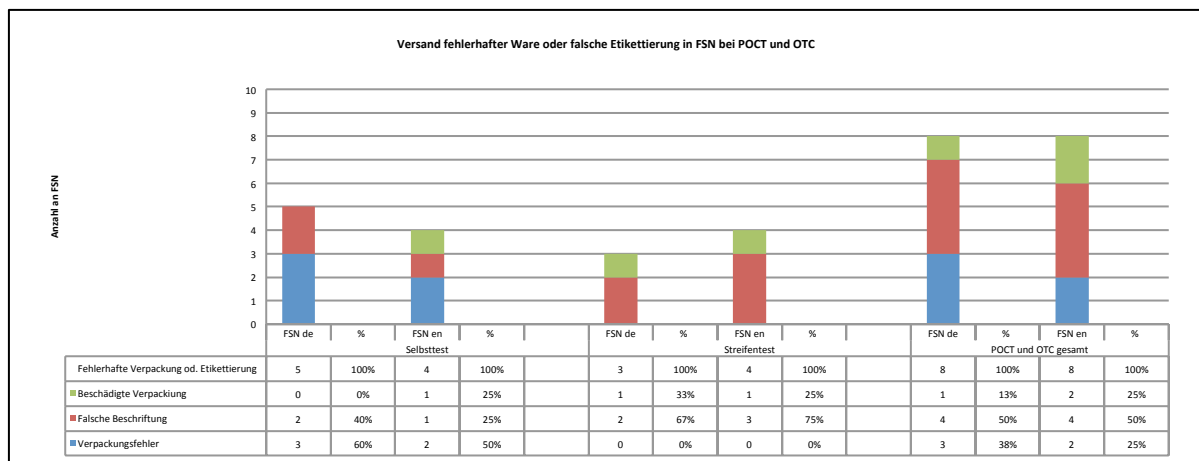


Abbildung 17 zeigt die Art der Versendung fehlerhafter Ware oder falscher Etikettierung der POCT und OTC

In der Gruppe der Selbsttests mussten betroffene Kunden in zwei Fällen (FSN de = 4% / FSN en = 4%) und in der Gruppe der Streifentests in 3 Fällen (FSN de = 7%, FSN en = 9%) über fehlerhafte Gebrauchsanleitungen informiert werden (Abbildung 18). In der Gruppe der Selbsttests wurde hier z. B. eine italienische statt einer deutschen Gebrauchsanweisung zugefügt oder eine falsche Abbildung in die Gebrauchsanweisung eingefügt. In der Gruppe der Streifentests musste in einem Fall die Instruktionsangabe dahingehend erweitert werden, dass die Ware nicht in der Nähe von Kindern aufbewahrt werden soll. In zwei Fällen wurden einfache Druckfehler identifiziert (falsche Ableszeit wurde angegeben, statt „positiv“ wurde „negativ“ in der IFU verwendet).

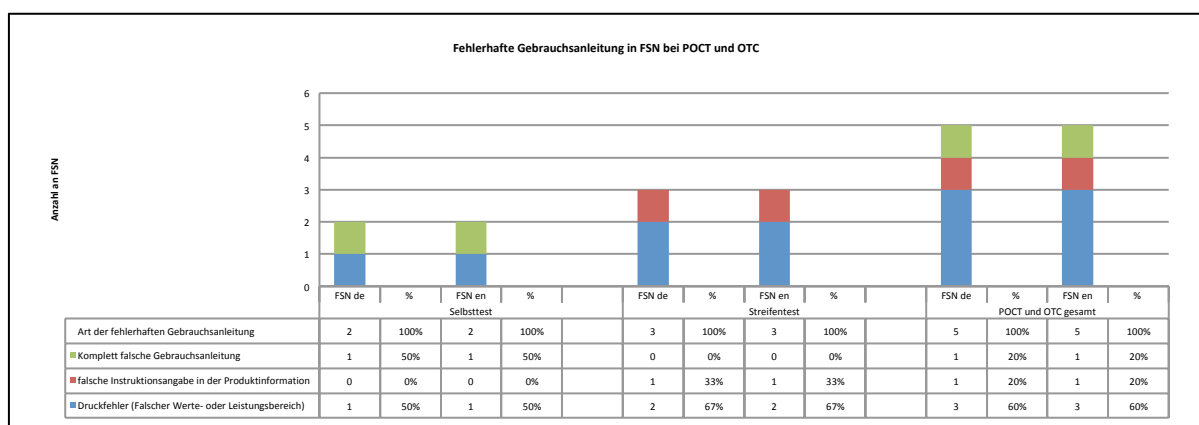


Abbildung 18 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitung bei POCT und OTC

Kontaminationsprobleme spielten bei POCT und OTC keine wesentliche Rolle (Abbildung 19). Lediglich ein Fall der Streifentests erwähnt eine mikrobielle Kontamination als Grund für die korrektive Maßnahme (FSN de = 1 (2%) / FSN en = 1 (3%)).

In drei Fällen (Selbsttests) wurden Produkte mit falsch vorinstallierten Maßeinheiten verschickt (FSN de = 3 (5%)) und in einem Fall (Streifentests) mussten die Interpretationszeiten nachträglich präzisiert werden (FSN en = 1 (3%)).

In ungefähr jeder zehnten Kundeninformation (Selbsttests) mussten die Hersteller softwarebedingt eine korrektive Maßnahme einleiten (FSN de = 5 von 56 (9%), FSN en = 6 von 46 (13%), z. B. aufgrund einer fehlerhaften Umschaltung der Maßeinheit oder einer inkorrekten Bolusmenge bei der präzisen Insulinberechnung.

Die Hersteller diagnostischer Streifentests mussten ihre betroffenen Kunden in 4 von 44 (9%) deutschen und 3 von 34 englischen (9%) Kundeninformationen darüber in Kenntnis setzen, dass aufgrund von Stabilitätsproblemen (z. B. Degradation von Rohmaterialien) eine Nutzung bis zum Ende der Produktlaufzeit nicht garantiert werden kann.

Die hohe Fallzahl an Stabilitäts- und Sensitivitätsproblemen könnte damit zusammenhängen, dass die Streifentests im Vergleich zu den Selbsttests eher auf immunologischen Methoden aufbauen und sich die im Produkt verwendeten chemischen Rohmaterialien im Vergleich zu den typischen Hardwarekomponenten von Selbsttests natürlich eher sensitiv für Degradationen darstellen.

Nur in einem Fall (FSN de = 1 von 56 (2%) / keine FSN en auf der BfArM Homepage) mussten die betroffenen Kunden eines diagnostischen Selbsttestproduktes über eine Produktfälschung informiert werden (BfArM 03040/06). Die Untersuchungen an den gefälschten Teststreifen haben in diesem Fall unzuverlässige Messergebnisse ergeben und den Hersteller zu geeigneten korrektiven Maßnahmen gezwungen (gefälschte Ware sofort an den Hersteller melden, um die Strafverfolgung zu unterstützen). Dies war in dieser gesamten In-vitro diagnostischen Auswertung der einzige Fall in dem eine Produktfälschung identifiziert wurde. Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist dem Paul-Ehrlich-Institut jedoch ein weiterer Fall zu In-vitro Diagnostika mit Hintergrund einer Produktfälschung bekannt.

Bedienungsfehler (z. B. nicht sachgerechte Reinigung oder fehlerhaft eingestellte Maßeinheiten) durch den Anwender waren nur in der Produktgruppe der Selbsttests in ca. jedem zehnten Fall (FSN de = 4 von 56 (7%), FSN en = 5 von 46 (11%)) die Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses.

Diese Auswertung zeigt somit, dass die meldepflichtigen Vorkommnisse der Streifentests durchaus stark von denen der Selbsttests abweichen.

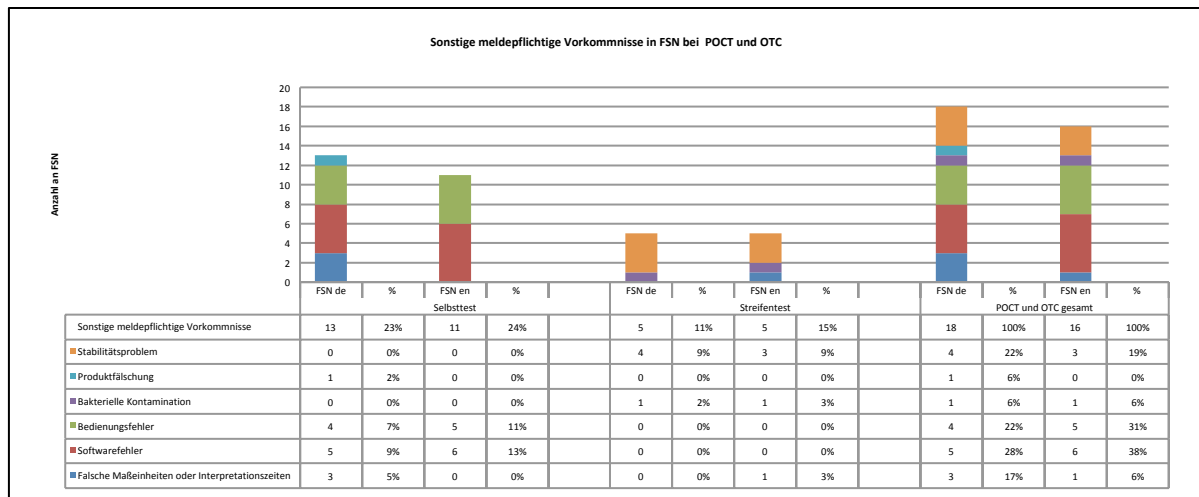


Abbildung 19 gibt einen Überblick über sonstige meldepflichtige Vorkommnisse der POCT und OTC

3.2.3.2. Meldepflichtige Vorkommnisse in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Die betroffenen Kunden fehlerhafter Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren mussten in 289 von 814 (36%) deutschen und 297 von 833 (36%) englischen Kundeninformationen darüber unterrichtet werden, dass durch das meldepflichtige Vorkommnis eine Beeinträchtigung oder Schwankung in der Produktperformance der Ware vorliegt ((Abbildung 20). Die heterogene Bauart mikrobiologischer Nährböden im Vergleich zu den anderen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren ermöglicht eine gesonderte Auswertung). Die Hersteller setzten betroffene Kunden z. B. darüber in Kenntnis, dass eine Produktcharge in der Leistungsfähigkeit von den anderen Produktchargen abweicht oder es zu einer anderweitigen Qualitätseinbuße gekommen ist, z. B. durch eine verminderte Reaktivität oder durch ein anderweitiges Spezifikationsproblem ohne genauere Angabe. Eine derartige Produktabweichung konnte dabei nicht nur innerhalb der Produktgruppe erfolgen. Auch Diskrepanzen zu den Referenzmethoden anderer Hersteller sind vorgekommen. Es ist anzunehmen, dass der festgestellte Mangel oder die festgestellte Fehlfunktion für diese Qualitätseinbuße höchstwahrscheinlich aufgrund der erst in Gang gesetzten Ursachenanalyse noch nicht eindeutig identifiziert wurde. Auch die Kunden diagnostischer Streifentests mussten mehrheitlich ein Performanceproblem durch fehlerhafte Ware einkalkulieren (Streifentests FSN de = 24 von 56 (55%), FSN en = 17 von 46 (50%)) (Abbildung 15). Ähnlich wie in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe sollte jedoch schon die Information, dass es zu einer Chargenabweichung oder Qualitätseinbuße gekommen ist, als meldepflichtige Information ausreichen und die betroffenen Kunden zum sofortigen Handeln animieren.

Nur in sehr wenigen Fällen wurde in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren überhaupt keine Information über den festgestellten Mangel oder die festgestellte Fehlfunktion angegeben. In dem gesamten Untersuchungszeitraum wurde nur in 7 von 814 (1%) deutschen und 7 von 833 (1%) englischen Dokumenten dieser Produktgattung das meldepflichtige Vorkommnis nicht ausreichend beschrieben. Bis auf ein Dokument (BfArM 02917/05, T u R 05 bis 07 zusammen FSN de = 1 von 182 (1%) / FSN en = 0 von 162 (0%)) wurden diese Dokumente nach der fünften Revision der MEDDEV verfasst (T u R 08 bis 14 zusammen FSN de = 6 von 632 (1%) / FSN en = 7 von 671 (1%)). Insgesamt konnte somit nur in den englischen Dokumenten der gesamten Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren eine leichte Verschlechterung registriert werden (Veränderung FSN de = 0% / Verschlechterung FSN en = -1%).

Nur wenige Kundeninformationen mussten nicht aufgrund der Ursache eines Produktfehlers in Umlauf gebracht werden. In solchen Fällen äußerte sich der Hersteller darüber, dass z. B. Änderungen in der Gebrauchsanleitung notwendig sind, ein Update gewisser Parameter durchgeführt wird oder es wurde einfach nur die Information bekannt gemacht, dass in Kürze ein verbessertes Produkt zur Verfügung stehen wird, ohne jedoch den genauen Hintergrund dieser Maßnahme zu benennen.

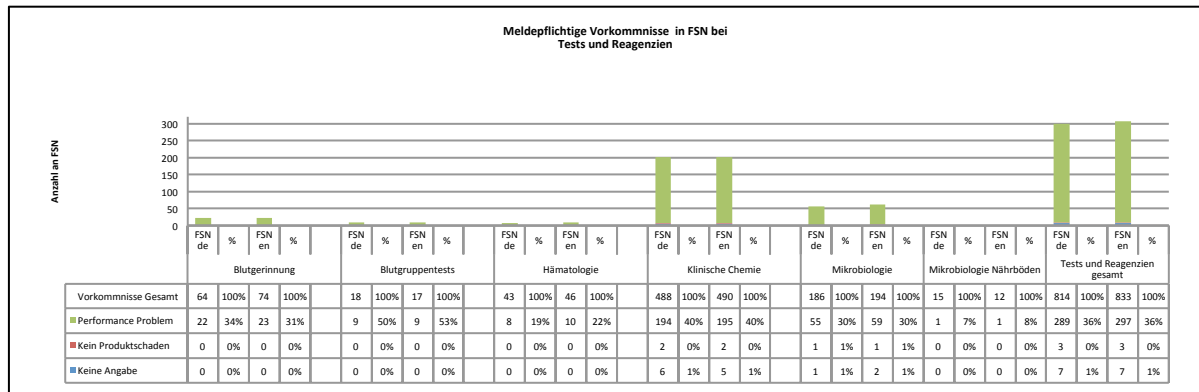


Abbildung 20 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Ähnlich zu den POCT- und OTC-Produkten (Abbildung 16) stellen auch in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler die Hauptursache meldepflichtiger Vorkommnisse dar (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 155 von 814 (19%) / FSN en = 159 von 833 (19%). Eine Analyse der Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler lässt jedoch produktspezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren erkennen (Abbildung 21).

Blutgerinnung:

Betroffene Kunden mussten in den Dokumenten der Tests und Reagenzien aus der Blutgerinnung am häufigsten über Material- oder Komponentenfehler in Kenntnis gesetzt werden. Typischerweise waren die im Produkt verwendeten Reagenzien oder Pufferlösungen aufgrund von schlechter Löslichkeit, durch unvorhergesehene Trübung oder durch eine produktionsbedingte Änderung einer Materialkomponente betroffen. Ein Fall konnte eher als Produktions- oder Designfehler bestimmt werden, da hier die im Produkt verwendeten Kartuschen nicht richtig gefüllt werden konnten (BfArM 03804/10). In einem weiteren Fall wurde ein verbessertes Verfahren hergestellt um das Risiko viraler Verunreinigungen im Herstellungsprozess zu verringern (BfArM 02858/09). Ein Fall konnte nicht genau eingeordnet werden, da als meldepflichtiges Vorkommnis nur ein Herstellungsfehler ohne weitere Information angegeben wurde (BfArM 00052/13).

Blutgruppentests:

Meldepflichtige Vorkommnisse von Tests und Reagenzien der Blutgruppenanalysatoren konnten insgesamt eher Produktionsfehlern zugeordnet werden, die von den Herstellern auch sehr deutlich z. B. unvollständige Beschichtung der Platten (Löcher im Monolayer), unerwartete Partikel in den Produktkarten oder Glasfragmente im Produkt charakterisiert wurden. In zwei Fällen wurden die betroffenen Kunden darüber informiert, dass ein Materialfehler aufgrund eines fehlerhaften Rohmaterials (Pufferlösung, bzw. Rinderalbuminlösung) vorliegt.

Hämatologie:

Bei den Tests und Reagenzien hämatologischer Analysatoren dominierten ebenfalls eher Produktions- oder Designfehler in denen es z. B. während der Herstellung zu einer Verunreinigung mit einem falschen Antikörper gekommen ist, im Produkt einige Komponenten (color bead) nicht installiert wurden oder die Ergebnisse des Produktes aufgrund eines Designfehlers vom Neigungswinkel abhängig sind.

Klinische Chemie:

IVD-Produkte aus dem Bereich Tests und Reagenzien der klinischen Chemie gaben häufig Hinweise auf typische Material- oder Komponentenfehler. In 42 von 89 (47%) deutschen und 44 von 87 (51%) englischen FSN wurde den Kunden mitgeteilt, dass während der Produktion ein fehlerhaftes Reagenz oder Rohmaterial in Einsatz gekommen ist. Ein derartiger Fehler konnte sich z. B. aufgrund des Wechsels einer Produktionscharge oder der allgemeinen Qualitätsschwankung eines Rohmaterials zugetragen haben. Daneben waren auch Produktionsfehler wie z. B. ungleichmäßige Zusammensetzungen der Reagenzbestandteile oder Verunreinigungen während eines Produktionsprozesses in 27 von 89 (30%) deutschen und 24 von 87 (28%) englischen Kundeninformationen typische Beispiele für meldepflichtige Vorkommnisse. Es ist jedoch auffällig, dass gerade in dieser Produktgruppe durchaus auch einige Fehlerbilder direkt zu einer Undichtigkeit oder Leckage geführt haben (z. B. durch nicht korrekt verschlossene Einmalsäulen bzw. Röhrchen oder durch eine erhöhte Bruchgefahr von im Produkt verwendeten Glasflaschen). Im Vergleich zu den diagnostischen POCT- und OTC-Produkten war jedoch eine genaue Zuordnung der herstellungsbedingten Fehlerbilder nicht immer möglich. Dies mag an der hohen Komplexität dieser Produkte liegen. Vor allem in den Dokumenten der klinischen Chemie war es häufig nicht möglich, das meldepflichtige Vorkommnis genau einem Material- oder Produktionsfehler zuzuordnen.

Mikrobiologie:

Tests und Reagenzien mikrobiologischer Analysatoren waren eher von Herstellungs- oder Produktionsfehlern betroffen. Fast jeder dritte Produktionsfehler konnte auf eine fehlerhafte Antibiotikabeschichtung der Testblättchen zurückgeführt werden. Für diesen Produktionsfehler war jedoch speziell ein Hersteller (Oxoid) federführend (Zeitraum 2012 bis 2014). In einem Zeitraum von zwei Jahren sollte der Hersteller in der Lage sein, diesen speziellen Produktionsfehler zu beheben. Daneben zeigten sich noch viele andere und individuellere Produktionsfehler mikrobiologischer Produkte wie z. B. sich vom Probennehmer lösende Wattetupfer, fehlerhafte Sterilisation, die Ausfällungen zur Konsequenz haben kann oder fehlerhafte Konzentrationen des Antibiotikums Tigecyclin während der Produktion. Ähnlich wie in der klinischen Chemie lässt sich auch bei den mikrobiologischen Produkten eine große Problematik mit undichtigkeitsbedingten Produktionsfehlern erkennen (z. B. einer Leckage in den Reaktionsgefäßen des Produktes oder durch nicht ordnungsgemäß verschlossene Reagenzflaschen).

Nährböden der Mikrobiologie:

Im Gegensatz zu den Tests und Reagenzien der anderen IVD-Gruppen, in denen die diagnostischen Produkte eher homogen konstruiert sind, kann man von den mikrobiologischen Tests und Reagenzien deutlich die Produktgattung Nährböden von der Art der Konstruktion unterscheiden und gesondert auswerten. In den Nährböden der IVD wurden eine Toleranzüberschreitung bei der Produktion von Verschlussklappen oder Produktionsfehler identifiziert, die zu einer Undichtigkeit geführt haben. Auch Materialfehler durch fehlerhafte Rohmaterialien wie z. B. durch das im Produkt verwendete Schafblut waren der Hintergrund für

meldepflichtige Vorkommnisse in dieser Produktgattung.

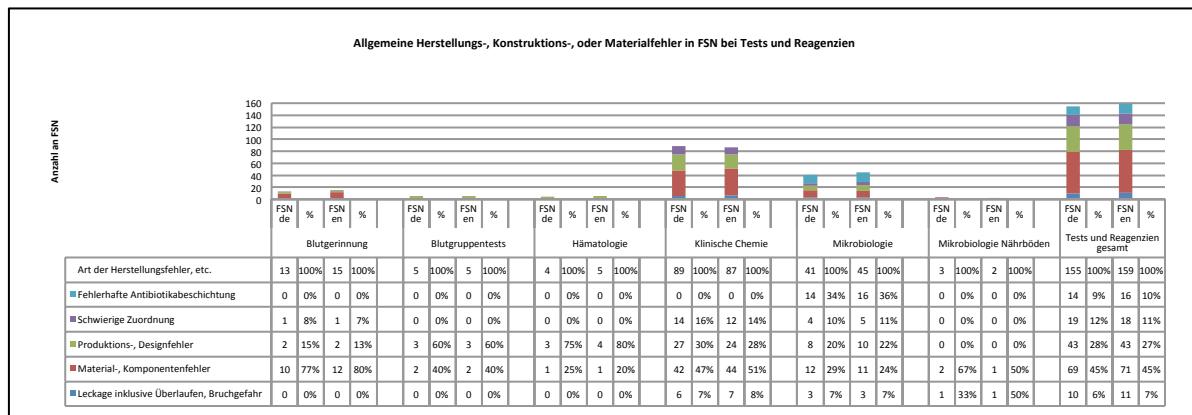


Abbildung 21 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Nur in wenigen Fällen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 5 von 814 (1%) / FSN en = 6 von 833 (1%)) mussten die Kunden hämatologischer und klinisch-chemischer Tests und Reagenzien über die Problematik einer Zell- oder Probenverschleppung informiert werden. Die Prüfung, ob die Ursache der Verschleppung eher auf ein Designproblem (z. B. fehlerhafte Probenaspiration oder -prozessierung) oder auf einem Reagenzfehler (z. B. fehlerhafter Waschpuffer während dem Probenwechsel) begründet ist, war indessen unmöglich. In all diesen Fällen wurde in den Kundeninformationen keine Ursache für die Verschleppung benannt. Es wurde nur bemerkt, dass die Reagenzien oder die Waschlösungen betroffen waren.

In wenigen Ausnahmefällen wurde in den diagnostischen Produkten der Tests und Reagenzien der klinischen Chemie, Mikrobiologie und Blutgerinnung ein Softwarefehler als meldepflichtiges Vorkommnis beschrieben (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 9 von 814 (1%) / FSN en = 8 von 833 (1%)). In der Mikrobiologie wurde z. B. in einem Fall die Standarddatenbank auf internationale Standards der WHO angeglichen (BfArM 01041/05). Ein weiterer Fall aus der Mikrobiologie erteilte darüber Auskunft, dass der Grauzonenbereich in der Assayprogrammierung fehlerhaft ist (BfArM 04449/08). Dies führte zu qualitativ fehlerhaften Ergebnissen. Auch in den anderen Fällen wurde häufig nur eine fehlerhafte Programmierung erwähnt oder das Auftreten einer häufigen Fehlermeldung aufgrund fehlerhafter Software angedeutet. Eine genaue Analyse der Softwarefehler war somit aufgrund der dürftigen Informationen der Kundeninformationen nicht möglich.

Betroffene Kunden der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren mussten im Rahmen einer Kundeninformation häufig darüber informiert werden, dass aufgrund von Stabilitätsproblemen die Verwendung des Produktes bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum nicht garantiert werden kann (Abbildung 22). Dieses Fehlerbild mag ebenfalls wie die schon genannten Material- und Komponentenfehler einen produktionsbedingten Ursprung haben, was in diesen Kundeninformationen jedoch nicht zur Sprache gebracht wurde. Es wurde stattdessen häufig nur z. B. über einen Reaktivitätsverlust, über eine Variabilität in der Stabilität oder ganz allgemein über alterungsbedingte Produktprobleme unterrichtet. Der Anteil an Stabilitätsproblemen liegt in allen IVD-Produkten der Tests und Reagenzien zwischen 12% und 25% (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 153 von 814 (19%) / FSN en = 155 von 833 (19%) und damit deutlich höher als in der schon vorher ausgewerteten diagnostischen Produktgattung der Streifentests (FSN de = 4 von 44 (9%) / FSN en = 3 von 34 (9%) (Abbildung 19). Dies mag damit zusammenhängen, dass vor allem die Testkits der Analysatoren sehr häufig mit komplexen Reagenzien und Pufferlösungen arbeiten, während Streifentests oder auch diagnostische Analysatoren eher aus stabilen, festen und nicht zu Degradationen neigenden Materialien bestehen.

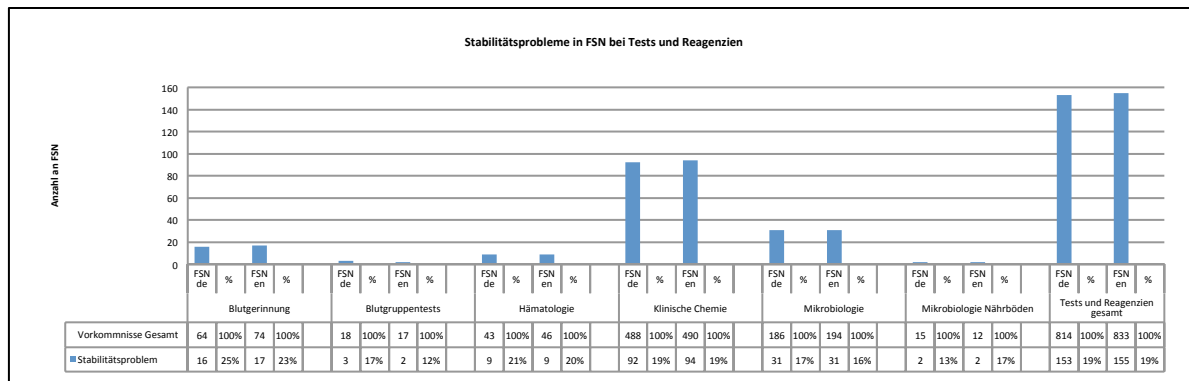


Abbildung 22 zeigt den Anteil an Stabilitätsproblemen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Im Vergleich zu den anderen IVD-Klassen wurden meldepflichtige Vorkommnisse aufgrund einer Produktkontamination gehäuft in einigen Gruppen der Tests und Reagenzien (Hämatologie, klinische-Chemie, Mikrobiologie und den zugehörigen Nährböden) ermittelt (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 40 von 814 (5%) / FSN en = 39 von 833 (5%)). All diese Kundeninformationen klärten nicht darüber auf, ob die Kontamination eine herstellungsbedingte Ursache hatte. Die Art der Kontamination differierte jedoch leicht in den einzelnen diagnostischen Gruppen der Tests und Reagenzien (Abbildung 23). Auch wenn in den meisten Gruppen die Ursache der Kontamination auf eine bakterielle oder fungale Kontamination zurückzuführen war, mussten betroffene Kunden von hämatologischen Tests und Reagenzien häufig auch über Kontaminationen durch fehlerhafte Antikörper informiert werden.

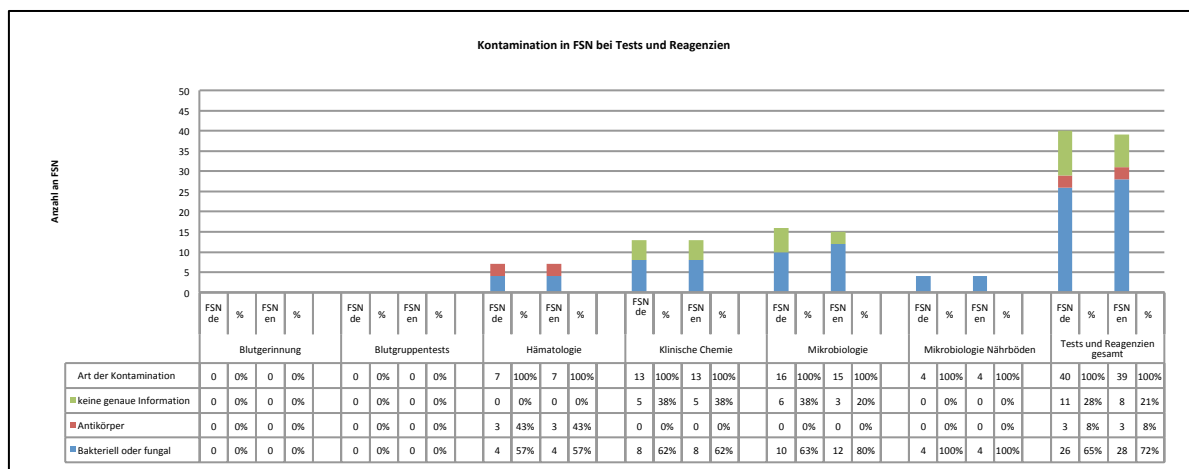


Abbildung 23 zeigt die Art der Kontamination in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Im Vergleich zu allen diagnostischen Produkten wiesen die Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren die höchste Anfälligkeit gegenüber Interferenzen auf (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 30 von 814 (4%) / FSN en = 29 von 833 (3%)), wobei am häufigsten die Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren betroffen waren (Abbildung 24). Bakterielle Resistenzen wurden produktbezogen nur in der Gruppe der mikrobiologischen Tests und Reagenzien identifiziert.

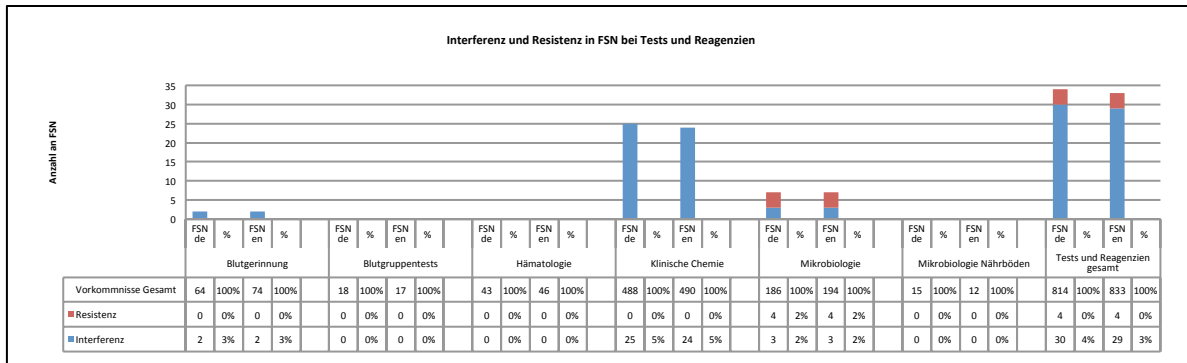


Abbildung 24 zeigt den Anteil an Interferenzen und Resistenzen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analytoren

Eine genaue Analyse zeigt, dass die meisten Interferenzen nur ein oder zweimal in dem gesamten Untersuchungszeitraum nachweisbar waren (Abbildung 25). Ausnahmen sind antikörperbedingte Interferenzen (z. B. Humaner-Anti-Rind-Antikörper oder Intrinsic-Factor blockierende Antikörper), die sowohl in den Tests und Reagenzien der Blutgerinnung als auch der klinischen Chemie identifiziert wurden, sowie Interferenzen durch Paraproteine, die nur in der klinischen FSN Chemie dokumentiert wurden.

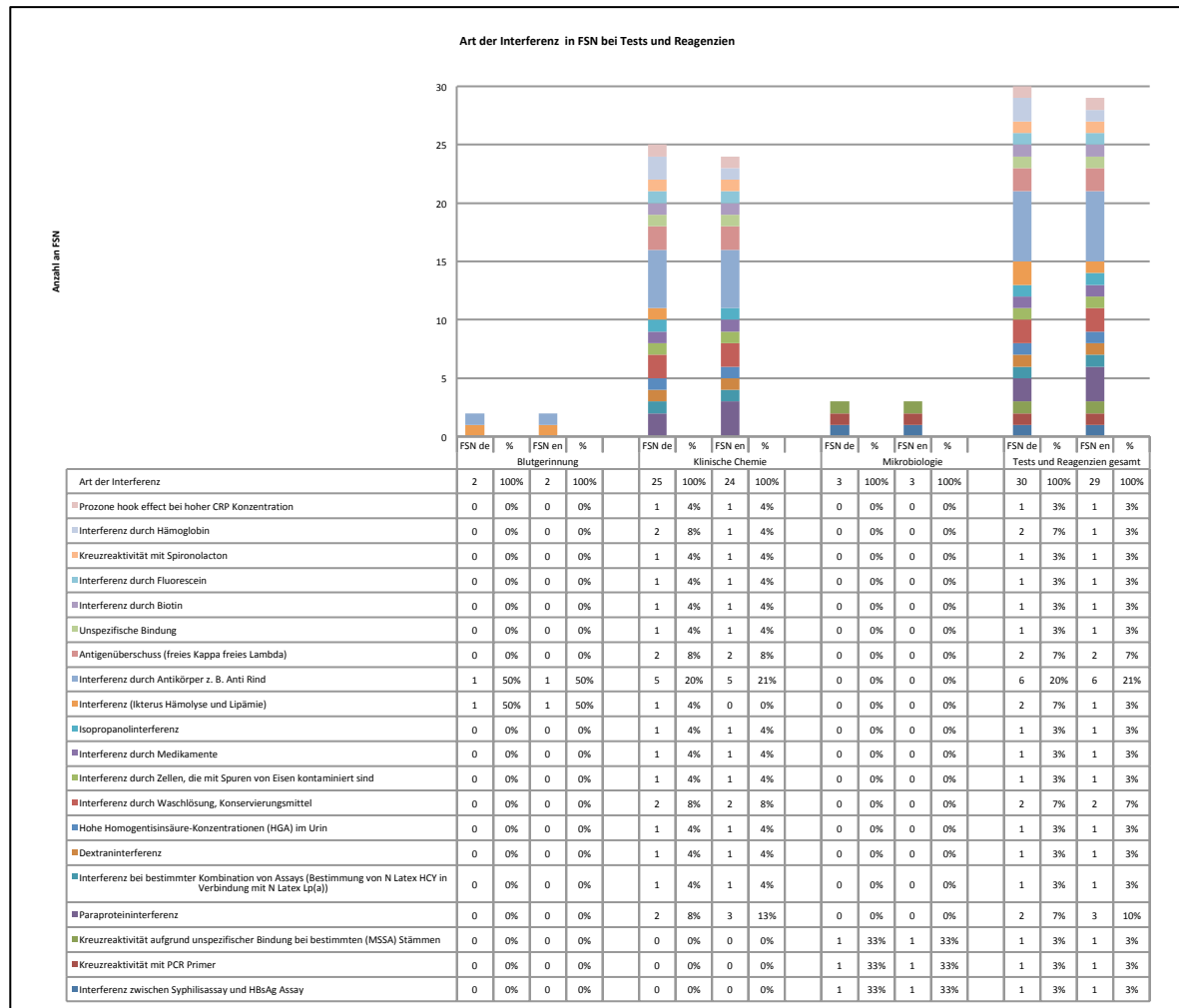


Abbildung 25 zeigt die Art der Interferenzen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analytoren

Diverse meldepflichtige Vorkommnisse (Blutgerinnung, Hämatologie, klinische-Chemie und Mikrobiologie) hatten als Hintergrund den Gebrauch von unkorrekten Soll- oder Zielwerten bzw. Bereichs- oder Kalkulationsfaktoren, sowie Kalibrierungsberechnungen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 20 von 814 (2%) / FSN en = 22 von 833 (3%)). Ohne Frage kann auch in dieser Rubrik nicht ausgeschlossen werden, dass einige dieser Vorkommnisse z. B. ein fehlerhafter Kalkulationsfaktor oder ein Fehler auf der Basiskurvenkarte eher als Softwarefehler einzustufen wären. Der unzureichende Informationsgehalt in diesen Kundeninformationen reichte für eine einwandfreie Zuordnung dieser meldepflichtigen Vorkommnisse jedoch nicht aus.

Alle Produktgruppen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren umfassten meldepflichtige Vorkommnisse aufgrund einem Versand falscher oder fehlerhafter Ware (z. B. falsches Reagenz im Produkt verpackt) oder einer unzulänglichen Etikettierung der Fabrikate (T u R 05 bis 14 FSN zusammen de = 51 von 814 (6%) / FSN en = 58 von 833 (7%)) (Abbildung 26). Zwischen den einzelnen diagnostischen Produktgruppen der Tests und Reagenzien wurden hierbei Differenzen in der Art und Weise der fehlerhaften Verpackung oder falschen Etikettierung identifiziert.

Blutgerinnung:

In den Produkten der Blutgerinnung wurden in zwei Fällen falsche Reagenzien in der Charge eingepackt. Ungenügende Produktbeschriftungen, z. B. nicht korrekte chargenspezifische Nachweisgrenze auf dem Flaschenetikett, wurden vorwiegend in den englischen Kundeninformationen identifiziert.

Hämatologie:

Diagnostische Produkte der Hämatologie beinhalteten häufig unzulängliche Beschriftungen auf den Testkits (z. B. falsche Stabilitätsangabe, falscher Aktivitätswert oder falsche Antikörperbeschriftung).

Klinische Chemie:

Neben typischen Verpackungsfehlern (falsches Reagenz in der Charge) und Beschriftungsfehlern (falsches Verfallsdatum, fehlerhafte Kennzeichnung der Konjugate) wurden primär in den Produkten der klinischen Chemie Verfehlungen mit den Barcodekennzeichnungen identifiziert. Dies hatte häufig zur Konsequenz, dass z. B. aufgrund einer fehlerhaften Druckqualität oder einer fehlerhaften Aktivierung der Barcodeetiketten das Einlesen der Kitchargen in den Analysator nicht korrekt ablief.

Mikrobiologie:

Die Verpackungsfehler der Mikrobiologie unterscheiden sich gegenüber den anderen Gruppen dahingehend, dass eher selten Reagenzien, sondern häufiger die in dieser Produktklasse typischen Antibiotikatestblättchen falsch verpackt wurden.

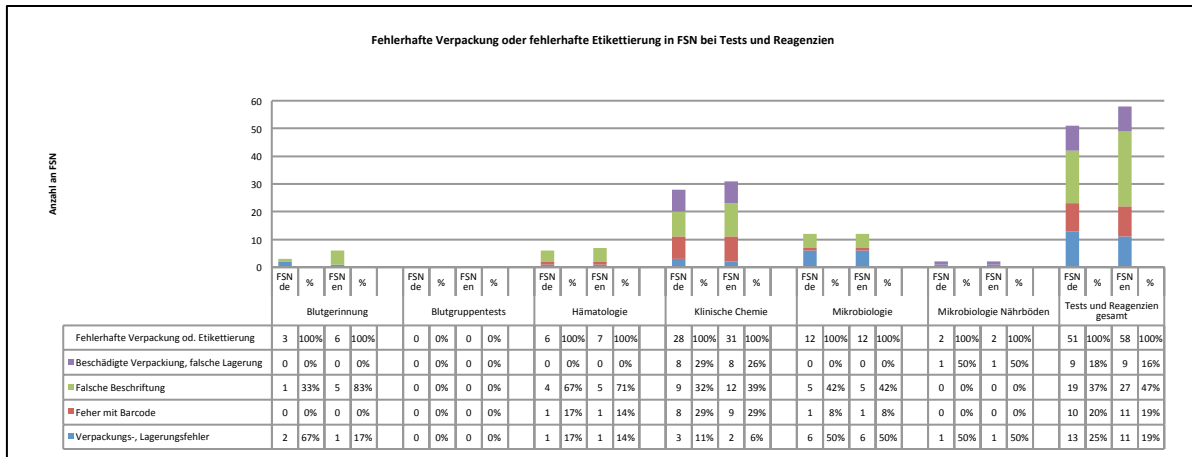


Abbildung 26 zeigt die Art der fehlerhaften Verpackung oder fehlerhaften Etikettierung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Die Versendung von unzulänglichen und überarbeitungsbedürftigen Gebrauchsanleitungen war ebenfalls in allen Produktgruppen (Ausnahme mikrobiologische Nährböden) ein Motiv, betroffene Kunden per Kundeninformation zu informieren (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 37 von 814 (5%) / FSN en = 37 von 833 (4%) (Abbildung 27). Die genaue Prüfung dieser Fehlerbilder verdeutlicht, dass betroffene Kunden vor allem mit einfachen Druckfehlern, wie z. B. falschen Kalibrations-Kontrollangaben, fehlerhaften Standardwerten, Dezimalstellenfehlern, falschen Leistungsbereichen, falschen Angaben über die Zentrifugationsgeschwindigkeit oder falschen Wertebereichen in ihren Gebrauchsanleitungen konfrontiert gewesen sind.

Falsche oder ungenügende Instruktionsangaben in der IFU z. B. keine oder eine zu lückenhafte Angabe des Gefahren- bzw. Sicherheitsbereiches, eine zu mangelhafte Verdeutlichung der Präzisionsabschnitte, eine fehlende Angabe der Limitationen des Produktes oder eine inkorrekte Angabe zur Auswertung von Testresultaten, wurden insbesondere in den Instruktionen der klinischen Chemie und Mikrobiologie identifiziert. Auch gewöhnliche Übersetzungsfehler traten als typische meldepflichtige Vorkommnisse zu Tage über die betroffene Kunden im Rahmen einer Kundeninformation in Kenntnis gesetzt werden mussten (z. B. die allgemeine Angabe über Stabilität und Produktpräzision weicht von der englischen Version ab, falsche Angabe des Waschpuffers in der deutschen IFU oder eine falsche Angabe zum Verfallsdatum in der Betriebsanleitung).

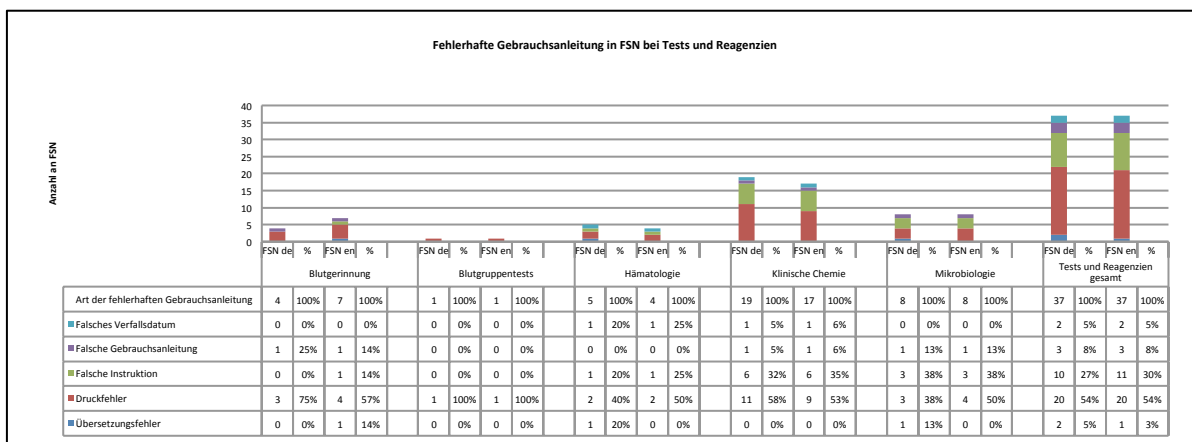


Abbildung 27 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Bedienungsfehler wurden extrem selten als Grund für ein meldepflichtiges Vorkommnis ausfindig gemacht. Lediglich in einem Fall der klinischen Chemie (BfArM 00320/08) konnte der Hersteller im Rahmen der Ursachenanalyse ein häufiges Fehlverhalten während der Probenvorbereitung identifizieren. In einem weiteren Fall (mikrobiologische Nährböden (BfArM 00450/05)) warnt der Hersteller vor einem häufigen Verspritzen des Blut- und Mediengemisches während des Öffnens einer Kulturflasche. In beiden Fällen konnte die Produktsicherheit durch eine einfache Empfehlung zur korrekten Handhabung garantiert werden.

In 7 deutschen und englischen Fällen der mikrobiologischen Tests und Reagenzien sowie in zwei Fällen der mikrobiologischen Nährböden (FSN de = 2 / FSN en = 1) mussten betroffene Kunden auf Wachstumsprobleme mit bestimmten Bakterienstämmen im Nährmedium aufmerksam gemacht werden. Fehlendes oder zu langsames Wachstum kann die Ergebnisinterpretation des Testverfahrens erschweren oder sogar unmöglich machen. Eine genauere Zuordnung, ob es sich bei dem meldepflichtigen Vorkommnis eher um einen Herstellungs- oder Materialfehler handelt konnte aufgrund der fehlenden Information in den Kundeninformationen nicht getroffen werden. Lediglich in einem Fall wurde das Fehlerbild vom Hersteller etwas präzisiert, indem er über eine verminderte Leistungsfähigkeit des Trockennährbodens informierte (BfArM 04449/08).

3.2.3.3. Meldepflichtige Vorkommnisse in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren

Die Rate meldepflichtiger Vorkommnisse aufgrund einer Beeinträchtigung oder Schwankung der Produktperformance war in der Produktgruppe diagnostischer Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 19 von 440 (4%) / FSN en = 20 von 447 (4%)) gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 289 (36%) / FSN en = 297 (36%)) deutlich niedriger (Abbildung 28). Lediglich in der Gruppe der Blutgruppenanalysatoren wurde in 10% (2 Fälle) eine höhere Rate an Performanceproblemen identifiziert (z. B. aufgrund von Chargenabweichungen). Eine Anfälligkeit für Produktschwankungen ist eher für chargenbezogene Reagenzien wie Kalibrier- oder Reinigungslösungen sowie für spezielle Zusatzmaterialien wie Küvettenmaterial, etc. charakteristisch, aber auch diagnostische Apparaturen können durchaus einer meldepflichtigen Produkteinschränkung unterliegen (meist durch physikalische Einflüsse wie Temperaturschwankungen bedingt). Wenige Dokumente informierten betroffene Kunden nur über Ergebnisabweichungen im Vergleich zu alternativen Testmethoden, ohne jedoch die Ursache zu benennen. In einigen speziellen Kundeninformationen erfolgte der Versand andererseits nicht aufgrund eines ernsthaften Produktfehlers. Ein Dokument etwa ermahnte betroffene Kunden eines Blutgruppenanalysators ihr Gerät während des Ladevorganges der Mikrotiterplatten nicht auszuschalten. In einem anderen Fall sollten die Kunden eines hämatologischen Analysators während der Arbeit am Analysator immer Schutzkleidung tragen. Eine weitere klinisch-chemische und eine hämatologische Kundeninformation dienten als Überblick aller Soft- und Hardwaremodifikationen des betroffenen Produktes der letzten Jahre. Lediglich 11 von 440 (3%) deutsche und 10 von 447 (2%) englische Dokumente teilten den Kunden somit das meldepflichtige Vorkommnis nicht ausführlich mit (z. B. Untersuchung läuft noch, Grundursache inzwischen identifiziert).

Hiervon wurden 4 von 114 (4%) deutsche und 3 von 108 (3%) englische Kundeninformationen aus der Zeit vor der fünften MEDDEV-Revision formuliert, bzw 7 von 326 (2%) deutsche und 7 von 339 (2%) Schreiben nach der Revision. Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren nach der Revision verbesserten sich somit in der Angabe des meldepflichtigen Vorkommnisses geringfügig (Verbesserung FSN de = 2% / Verbesserung FSN en = 1%).

Der gesamte Untersuchungszeitraum von 2005 bis 2014 umfasste somit 27 von 1354 (2%) deutsche und 23 von 1360 (2%) englische Dokumente aus den gesamten IVD (Dokumente vor der Revision FSN de = 7 von 324 (2%) / FSN en = 5 von 293 (2%), Dokumente nach der Revision FSN de = 20 von 1030 (2%) / FSN en = 18 von

1067 (2%)) ohne ausreichende Information über das meldepflichtige Vorkommnis, die sich nach der fünften Revision der MEDDEV nicht nennenswert änderten (Veränderung FSN de = 0% / FSN en = 0%).

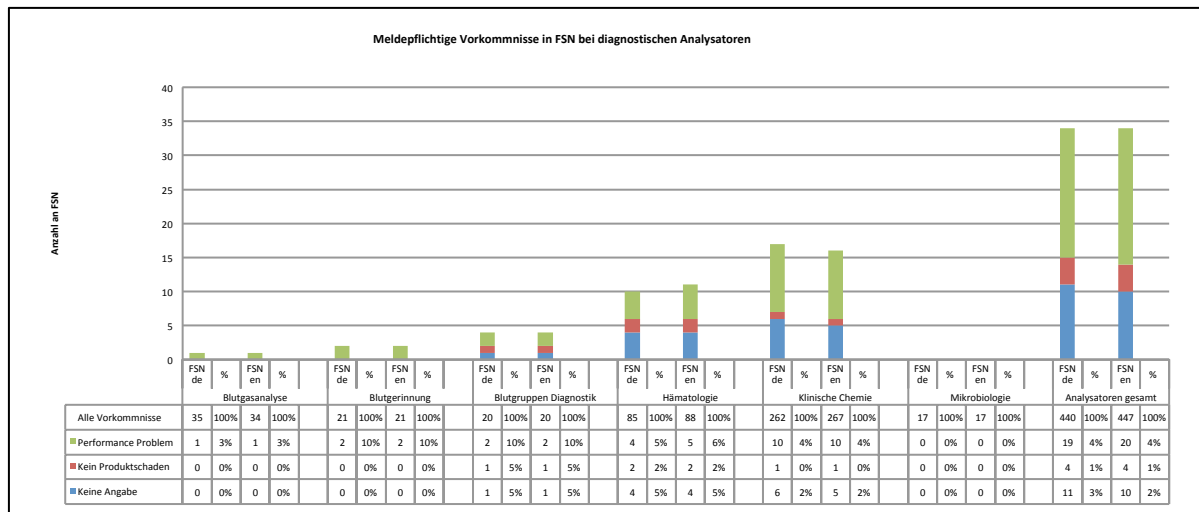


Abbildung 28 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren

Die Mehrheit meldepflichtiger Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren bezog sich auf Herstellungs-, Konstruktions- oder Komponentenfehler (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 156 von 440 (35%) / FSN en = 155 von 447 (35%) (Abbildung 29)). Gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 155 von 814 (19%) / FSN en = 159 von 833 (19%) (Abbildung 21) oder auch den POCT- und OTC-Produkten (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 20 von 100 (20%) / FSN en = 17 von 80 (21%) (Abbildung 16)) stellt dies damit definitiv die Hauptursache meldepflichtiger Produktausfälle dar (mit Ausnahme mikrobiologischer Analysatoren). Dabei können die meldepflichtigen Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren vermehrt auf Produktions- oder Designfehler zurückgeführt werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 86 von 156 (55%) / FSN en = 85 von 155 (55%)), wohingegen sich die zugehörigen Tests und Reagenzien eher sensitiv für Materialfehler, z. B. aufgrund fehlerhafter Rohmaterialien zeigten (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 69 von 255 (45%) / FSN en = 71 von 159 (45%)).

Blutgasanalysatoren:

Während sich nur ein Fall eindeutig mit einem fehlerhaften Rohmaterial (Calciumausfällung in einer Lösung von Cal Packs) befasste, charakterisierten sich alle weiteren eher als Design- oder Herstellungsfehler. Zwei Fälle beschrieben Störfaktoren mit den im Produkt verwendeten Membranen (z. B. Aufgrund von Flüssigkeiten, die wegen einer Faltenbildung auf der Membran nicht abliefen). Drei weitere Fälle zeigten meldepflichtige Vorkommnisse hervorgerufen durch die Reagenzkassetten des Analysators aufgrund von Produktionsfehler, Verschlussproblemen oder einer inkonsistenten Funktion eines Referenzsensors. Ein Fall dürfte wohl eher einen Designfehler typisieren, da die Ergebnisse durch den Neigungswinkel des Analysators abwichen. Insbesondere elektrische Komponenten offenbarten sich mehrmals als Grundursache meldepflichtiger Vorkommnisse (z. B. fehlerhafte Schaltkreise oder fehlende Sicherungen). Drei Mal mussten Kunden über die Gefahr einer Überhitzung der verwendeten Batterien alarmiert werden, wobei in zwei dieser Fälle extern angeschlossene Drucker als Fehlerquelle agierten. Nur ein Dokument schilderte eine Batterieüberhitzung aufgrund eines Fehlers im Schaltkreis des Analysegerätes. Zwei Fälle erwähnten eine Undichtigkeit, hervorgerufen durch entweichende Abfallflüssigkeiten aus den Abfallbehältern der Blutgasanalysatoren.

Blutgerinnungsanalysatoren:

Elektrische Probleme aufgrund einer Batterieüberhitzung manifestierten sich als Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses zweier Blutgerinnungsanalysatoren. Auch hier waren jedoch nicht die diagnostischen Analysatoren selbst, sondern die daran angeschlossenen Computer der Marke Dell betroffen. Viele Fehler waren schwer zuzuordnen, aber auch diese Apparate weisen eher eine Sensitivität für Produktions- und Designfehler auf (z. B. zu hoher Knickwinkel eines Schlauches im Analysator führt zu falschen Messergebnissen). Zwei Dokumente wiesen auf Fehlfunktionen aufgrund einer nicht korrekten Bearbeitung der Reagenzien (z. B. Rührrack mischte die Reagenzien nicht adäquat, Reagenzien wiesen eine zu lange Inkubationszeit auf) hin. In zwei Fällen erfüllten die verwendeten Messküvetten des Gerinnungsanalysators nicht die Qualitätsanforderungen.

Blutgruppenanalysatoren:

Designfehler waren auch hier an der wiederholt die Ursache der Meldung. Ein Ansaugfehler, hervorgerufen durch erhöhte Schaumbildung in der Probe wurde zwei Mal gemeldet. Außerdem kam es zu einem Verspritzen der Reagenzien und Proben aufgrund erhöhter Vibrationen des Analysators. Nur einmal wurde ein fehlerhaftes Rohmaterial als Grundursache angegeben. Eine Reinigungslösung barg hohe Rückstände an Aktivchlor, was die Implementierung einer neuen Reinigungslösung erforderlich machte. Viele weitere Fälle waren schwierig zuzuordnen. Es handelte sich dabei eher um elektrische Komponenten, die nach längerem Betrieb nicht die zu erwartende Performance zeigten.

Hämatologische Analysatoren:

Neben fehlerhaften individuellen Komponenten, wie z. B. falschen Schläuchen, Unterlegscheiben, Stoßdämpfern oder Ventilen, erwiesen sich gerade die in diesen Analysatoren verwendeten Hämoglobinreagenzspritzen als besonders anfällig. Dieser spezielle Sprizentyp wurde während der Herstellung zwei Mal nicht ordnungsgemäß eingefettet und ein weiteres Mal nicht korrekt montiert. Designprobleme führten in zwei Fällen zu einem Rückfluss des Bleichmittels bzw. der Spülflüssigkeiten nach der Reinigungsphase, was eine Verdünnung von Proben bzw. eine Kontamination der Reagenzien zur Folge hatte. Analog zu den Blutgruppenanalysatoren bezog sich ein Fall auf kleine Blasenbildungen in den Proben, die zu falsch hohen Ergebnissen führte. Verglichen mit den anderen diagnostischen Analysatoren fanden sich gerade in der Hämatologie am häufigsten elektrische Komponentenfehler (z. B. aufgrund von falschen Sicherungen oder Platinen), was die Komplexität dieser analytischen Geräte zum Ausdruck bringt. Eine Schaltkreisplatine war dabei in einem Fall nur indirekt betroffen, da ein Ausfall durch statische Elektrizität drohte.

Klinisch-chemische Analysatoren:

Nur wenige Fälle ermöglichten eine Rückführung meldepflichtiger Vorkommnisse auf gewisse Betriebsmaterialien wie Membranen und Kalibrierlösungen (z. B. Werkstoffänderung der Membranen, elektrostatische Entladungen aufgrund eines spezifischen Kunstharzes, Leitungen aus nicht zulässigem Material verbaut oder eine fehlerhafte Riemenscheibe führte zu Aluminiumabrieb). Meistens waren komplexe Herstell- oder Designfehler für das Fehlverhalten dieser Analysatoren verantwortlich. Einige Fälle berichteten so z. B. vom Einbau falscher Komponenten (falsches Kabel in den Aggregaten verbaut, nichtkonforme Probennadel im System) oder auch von fehlerhaften Produktionsmaschinen (technischer Defekt an einer Spritzgießmaschine, fehlerhafte Schweißnähte wegen Maschinenproblemen). Häufig wurden betroffene Kunden in ihren Dokumenten nur auf einen Herstellungsfehler aufmerksam gemacht (was aufgrund der komplexen Herstellung dieser Produkte durchaus legitim erscheint). Undichtigkeitsbezogene

meldepflichtige Vorkommnisse ließen häufig Komponentenfehler als Ursache erkennen. So ist es in drei Fällen zum Austritt einer Restflüssigkeit aus den Abfallbehältern aufgrund von Rissen und fehlerhaften Ventilen gekommen. Andere Fälle bekundeten ein Risiko, dass Feuchtigkeit oder Lösungsmittel aufgrund fehlerhafter Komponenten ins Geräteinnere des Analysators eintreten konnte und somit die Elektrik beeinträchtigte. Elektrostatische Entladungen an der optischen Messeinheit sowie eine amperometrische Spannungsspitze an den Sensoren wurden dabei immerhin in drei Fällen als Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses angegeben. Nur ein Fall bezog sich auf ein Batterieproblem als Grundursache.

Mikrobiologische Analysatoren:

Speziell mikrobiologische Analysatoren entbehrten sich jeglicher Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler, was gerade hier, bedingt durch die niedrige Anzahl meldepflichtiger Vorkommnisse nicht überrascht.

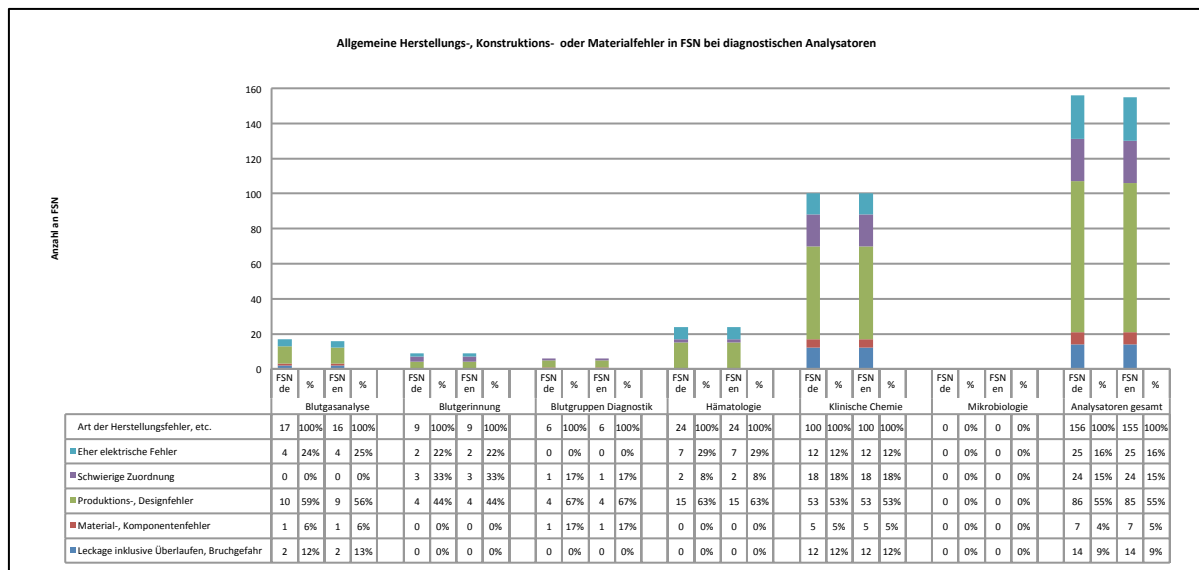


Abbildung 29 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler diagnostischer Analysatoren

Der Anteil meldepflichtiger Vorkommnisse aufgrund einer Probenverschleppung erwies sich in der Gruppe diagnostischer Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 10 von 440 (2%) / FSN en = 11 von 447 (2%)) etwas höher, verglichen mit den zugehörigen Tests und Reagenzien dieser Analysatoren (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 5 von 814 (1%) / FSN en = 6 von 833 (1%)). Dabei wurde die Ursache der Fehlfunktion in den Dokumenten nur selten direkt benannt. Ein Blutgerinnungsanalysator zeigte das Risiko einer Probenverschleppung, wenn einer Probe mit niedriger Faktorenkonzentration eine Probe mit hoher Faktorenkonzentration folgte. Auch bei einem hämatologischen Analysator konnte die Austestung einer Probe mit hoher Anzahl an „Circulating Tumor Cells“ einen Einfluss auf die nachfolgenden Proben beinhalten. Insgesamt wurde dieses Phänomen in der Produktgruppe der klinisch-chemischen Analysatoren am häufigsten beobachtet. Dabei konnte der Hersteller hier definitiv einmal einen Softwarefehler als Ursache identifizieren (was einmal mehr demonstriert, wie schwer sich die Klassifizierung einzelner Produktfehler darstellen kann! Softwarefehler? Zellverschleppung?). Auch zwei weitere Fälle identifizierten die Software immerhin als Bestandteil der Ursache. Ein zusätzlicher Waschschrift wurde durch eine Softwaremodifikation etabliert, was in diesen drei Beispielen den Verschleppungseffekt auch verhinderte. Im Gegensatz dazu erhielten die Kunden in weiteren fünf klinisch-chemischen Kundeninformationen keine genaue Information über die Fehlerursache. Es fand sich hier lediglich der Hinweis, dass die Durchführung bestimmter Testkombinationen auf dem Analysator das Risiko eines Verschleppungseffektes beinhaltet. In dem letzten

Fall wurde ein Probencarryover zwar nicht explizit in der Kundeninformation erwähnt, aber die Nennung einer Fehlpipettierung, verursacht durch eine beschädigte oder falsch ausgerichtete Probenadel mit dem Risiko einer Kreuzkontamination in der Patientenprobe gibt starke Hinweise darauf. Ein Reagenztropfen auf der Pipettiereinheit konnte dabei in eine falsche Vertiefung fallen, was wohl letztendlich das Vorliegen eines Carryovers untermauert.

Ohne Frage stellen Softwarefehler neben den allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehlern eine weitere Hauptursache meldepflichtiger Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren dar (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 195 von 449 (44%) / FSN en = 203 von 447 (45%) (Abbildung 30)). Gewöhnlich war die Korrektur dieses Fehlers durch ein SW-Update möglich. Die Ursachen dieser Softwarefehler differierten in höchstem Maße und waren teilweise extrem komplex, was sich natürlich auch in diesen Kundeninformationen reflektierte. Diese waren meist direkt an das Fachpersonal des Analysators adressiert, welches natürlich auch in der Regel die technische und programmierfähige Qualifikation zur Umsetzung innehat. Softwarefehler wurden gemeinhin mit einer fehlerhaften Ergebniszuordnung oder einer fehlerhaften Bildschirmanzeige bzw. fehlerhaften Ausdrucken von Ergebnissen in Verbindung gebracht. Eher selten beeinträchtigte ein Softwarefehler den Transportmechanismus des Analysators oder provozierte eine Fehlpipettierung. Ein ausgesprochen spezieller Fall alarmierte betroffene Kunden über das Risikopotential eines Hackingangriffes (Daten der Kunden konnten dabei direkt abgerufen werden). Als Auslöser hierfür wurde ein Zusatzprogramm (PC Anywhere) identifiziert. Das SW-Update war zu dem Zeitpunkt der Kundeninformation in der Regel noch in Entwicklung, was nur in extrem wenigen Fällen eine endgültige Instruktion zur Fehlerbehebung ermöglichte. Infolgedessen wurden die betroffenen Kunden nicht selten aufgefordert, bestimmte Interimsmaßnahmen bis zur endgültigen Installation des Updates durchzuführen.

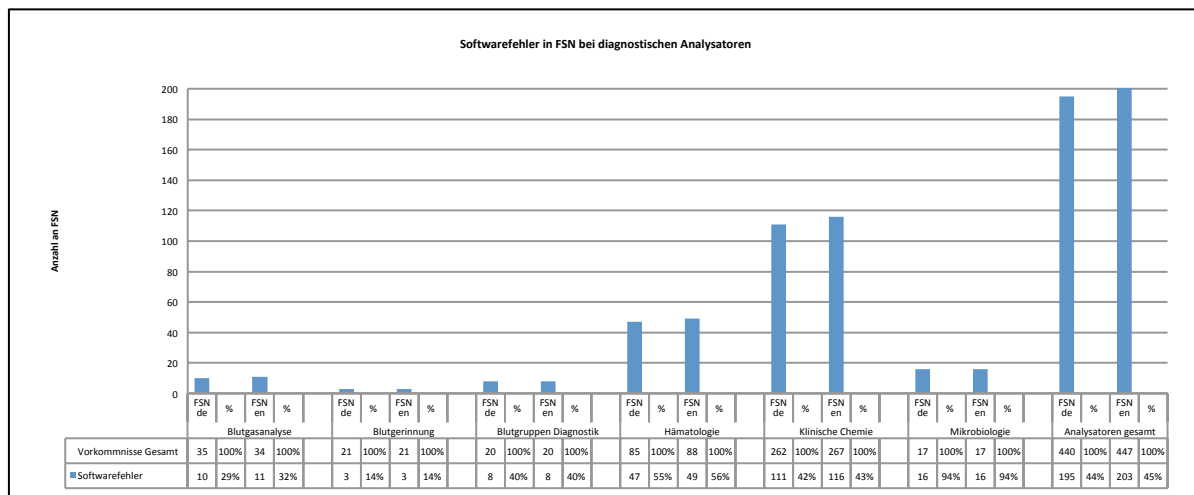


Abbildung 30 zeigt den Anteil an Softwarefehlern in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Wie schon kurz angesprochen betrafen Stabilitätsprobleme diagnostische Analysatoren nicht direkt. Lediglich einige Zusatzmaterialien dieser Analysatoren erwiesen sich als hierfür sensibel (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 5 von 440 (1%) / FSN en = 5 von 447 (1%)). Die Kunden eines Blutgasanalysators mussten etwa darüber informiert werden, dass die Stabilität der Referenzmembran von einem Monat nicht mehr realistisch erschien und infolgedessen reduziert wurde. Auch die Kunden eines hämatologischen Analysators wurden über die Instabilität eines Verdünnungsmittels aufgeklärt. Daneben erreichte auch die Kalium-Elektrodenpritze eines klinisch-chemischen Systems nicht die angegebene Haltbarkeit von 6 Monaten. Dies galt auch für einen Multisensor, allerdings nur unter Verwendung bestimmter Reagenzchargen. Auch ein notwendiges Verdünnungsmittel (Multi Diluent) war im Einsatz bestimmter Assay-Kombinationen von einer reduzierten „Onboard-Stabilität“ betroffen.

Nur in den Kundeninformationen klinisch-chemischer Analysatoren offenbarten sich einige meldepflichtige Vorkommnisse mit Hintergrund einer Produktkontamination (A FSN de = 5 von 440 (1%) / FSN en = 5 von 447 (1%)). Während ein Fall nur die Verschmutzung eines Analysators beschrieb, die für den Ausfall des „Racktransport-Mechanismus“ verantwortlich gemacht wurde, konnte in weiteren drei Dokumenten die Ursache der Kontamination deutlich charakterisiert werden. Ein meldepflichtiges Vorkommnis wurde dabei auf ein verunreinigtes Instrument mit nicht mikrobiologischen Verunreinigungen zurückgeführt. Gerade dieser Fall ist zweifellos ein ideales Beispiel, um die „Klassifizierungsmalaise“ diagnostischer Produkte erneut zu erläutern. Gemäß der Kundeninformation waren nämlich nur bereits für die nächste Wartung fällige Instrumente betroffen, was somit durchaus auch einen Bedienungsfehler impliziert. Dann wäre dies aber ein seltenes und auf wenige Kunden zu beschränkendes Phänomen gewesen, was wohl kaum per Kundeninformation kommuniziert worden wäre. Somit dürfte wohl eine fehlerhafte Wartungsinstruktion eher für diese Produktkontamination in Frage kommen. Dies ist eher wahrscheinlich, da durch die Kundeninformation ein neuer Ablaufplan für häufigere präventive Wartungen realisiert wurde. Den genauen Hintergrundbestand des Vorfalles kann man dem Schreiben jedoch nicht entnehmen und die Einsicht in den Abschlussbericht dieser CAPA ist freilich nur den autorisierten Behörden gewährt. Der letzte Fall charakterisiert eine vermehrte Ansammlung von Bakterien, Proteinen und sonstigen Rückständen in der ISE-Durchflusszelle was wiederum fehlerhafte Ergebnisse generieren kann. Generell ergeben sich die Kontaminationen in den Analysatoren also eher durch Verunreinigungen, deren Beweggründe jedoch häufig unklar bleiben. Nur in zwei Fällen instruierte ein Hersteller nachträglich seine Kunden, dass die Kaltdesinfektion gegen Pilze, Bakterien und Viren nicht ausreicht und deswegen umfassendere Systemvalidierungsdaten zu erheben sind.

Auch Interferenzen wurden in der Produktgruppe diagnostischer Analysatoren eher selten als direkte Ursache für meldepflichtige Vorkommnisse verzeichnet (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 5 von 440 (1%) / FSN en = 5 von 447 (1%)). Im Falle eines Blutgasanalysators störte das Medikament Irenat (Perchlorat) die Messung von ionisiertem Calcium. Auch ein Kalium-Sensor führte gegenüber Proben mit erhöhten Ammoniak-Spiegeln zu Messabweichungen. Die Kundeninformation eines Blutgerinnungsanalysators schilderte eine Interferenz, die aufgrund von unfraktioniertem Heparin ein falsch normales aPTT Analyseergebnis generierte. Ein klinisch-chemischer Analysator zeigte dagegen eine Anfälligkeit für Reagenzwechselwirkung zwischen den Reagenzkassetten unterschiedlicher Tests (TBIL und Calcium sowie zwischen Alkalischer Phosphatase und Magnesium), die zu Erhöhungen der TBIL- und Magnesiumergebnisse führte. Ein anderes Vorkommnis dieses Analysatortyps beschäftigte sich mit einer Anfälligkeit hoher Salicylatkonzentrationen in Patientenproben, die die Messung von Chlorid beeinträchtigte. Das Risiko eines falschen Ergebnisses stieg in diesem Fall jedoch mit dem Alter des Multisensors, was demzufolge auch ein Stabilitätsproblem bzw. ein Materialfehler als Grundursache nahelegt.

In nur wenigen Analysatoren musste nach der Inbetriebnahme eine Modifikation vorgegebener Parameter arrangiert werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 6 von 440 (1%) / FSN en = 6 von 447 (1%)). Auch wenn diese Kundeninformationen einen Softwarefehler nicht direkt benannten, dürfte diesbezüglich der Übergang, analog zu den meldepflichtigen Vorkommnissen der zugehörigen Tests und Reagenzien dieser Analysatoren nur schwer abzugrenzen sein. An zwei diagnostischen Analysatoren der Blutgerinnung musste jeweils ein Parameter (Akquisition Time) um ein paar Sekunden nach oben verlängert werden (die alte Standardzeit reichte nicht aus, um die gesamte Gerinnungs-Reaktion aufzuzeichnen). Die Kundeninformation eines Blutgruppenanalysators forderte betroffene Kunden zur Korrektur der Standardkurve bei Anwendung bestimmter Methoden auf. Der Fall eines klinisch-chemischen Analysators schildert ebenfalls einen kleinen Korrekturingriff (Überschussvolumen der Aliquot-Kavität höher ansetzen), den der Kunde jedoch selbst, ohne Hilfe des Kundendienstes erledigen konnte.

Es ist auffallend, dass diagnostische Analysatoren eine beachtlich niedrigere Rate meldepflichtiger Vorkommnisse aufgrund Versendung fehlerhafter Ware oder falscher Etikettierung (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 13 von 440 (3%) / FSN en = 12 von 447 (3%)) verglichen mit den zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 51 von 814 (6%) / FSN en = 58 von 833 (7%)) sowie den POCT- und OTC-Produkten (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 8 von 100 (8%) / FSN en = 8 von 80 (10%)) erkennen lassen (Abbildung 31). Ursache ist, dass es sich hier wahrscheinlich um fest installierte langlebige diagnostische Geräte mit deutlich niedrigeren Verkaufszahlen im Gegensatz zu den anderen diagnostischen Gebrauchsartikeln handelt. Obendrein werden betroffene Kunden dieser Geräte häufig auch direkt vom Servicepersonal über eine anstehende korrektive Maßnahme informiert, was wohl auch die etwas niedrigere Vorkommnisrate hinsichtlich der Zusendung fehlerhafter oder überarbeitungsbedürftiger Gebrauchsanleitungen erklärt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 7 von 440 (2%) / FSN en = 7 von 447 (2%)) (Abbildung 32), (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 5 von 100 (5%) / FSN en = 5 von 80 (6%)), (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 37 von 814 (5%) / FSN en = 37 von 833 (4%)).

Dementsprechend bezogen sich derartige Fehlverpackungen vorwiegend auf die Zusatzmaterialien dieser Analysatoren. Die Charge eines Blutgasanalysators beinhaltete anstatt der Spüllösung R1 ein falsch zugewickeltes Reagenz C1. Daneben wurde in den Kalibrier-Packs eines weiteren Systems ein fehlerhafter Wert in dem Barcode-Label gespeichert. Auch in einem Blutgerinnungssystem konnte aufgrund eines fehlerhaften Probenrack-Barcodes ein Probenröhrchen nicht richtig im Gerät erkannt werden, was eine Fehlidentifikation verursachte. Gleichmaßen mussten die Kunden hämatologischer Analysatoren über einen Vigilanz-Vorfall alarmiert werden (nicht korrekt aufgeklebte Barcode-Etiketten auf den Reagenzien konnten die Funktion des Röhrchengreifers behindern) und weiterhin in Kenntnis gesetzt werden, dass in den Barcode-Etiketten eines anderen Analysesystems die Prüfziffer zur Probenidentifizierung fehlte. Mehrfach fokussierten sich auch die meldepflichtigen Vorkommnisse klinisch-chemischer Analysatoren auf fehlerhafte Barcode-Etikettierungen, verursacht durch stärker reflektierende Oberflächen neuer Barcode-Labels, eine nicht exakte Ausrichtung des Barcode-Lesers in Verbindung mit einer schlechten Qualität des Barcodes, falsche Barcodes oder nicht an der vorgesehenen Seite der Output-Platte angebrachte Barcode-Labels. Neben diesen barcodebezogenen Fehlerbildern mussten betroffene Kunden klinisch-chemischer Analysatoren allerdings auch in zwei Fällen über eine fehlerhafte Anzeige der Produkthaltbarkeit informiert werden (1. fehlerhafte Angabe der Haltbarkeit in der Reagenz-Statusanzeige einer Reagenzkartusche; 2. korrekte Verwendungszeit einer Charge von Kapillaren des LightCyclers war nicht März 2010, sondern Februar 2009). Ein weiteres klinisch-chemisches Schreiben schilderte einen Verpackungsfehler in dem die Produktschachteln anstatt der korrekten „Adsorption-Cartridge“ fälschlicherweise „Particulate-Cartridges“ enthielten. Gleichwohl untermauert die Unmenge an Barcodefehlern eine erhebliche Schwachstelle diagnostischer Analysatoren. Auch ein mikrobiologischer Analysator wurde durch ein derartiges Fehlerbild beeinträchtigt. In diesem Fall wurden die Flaschen einer Charge unbeabsichtigt mit derselben Barcode-Nummer versehen.

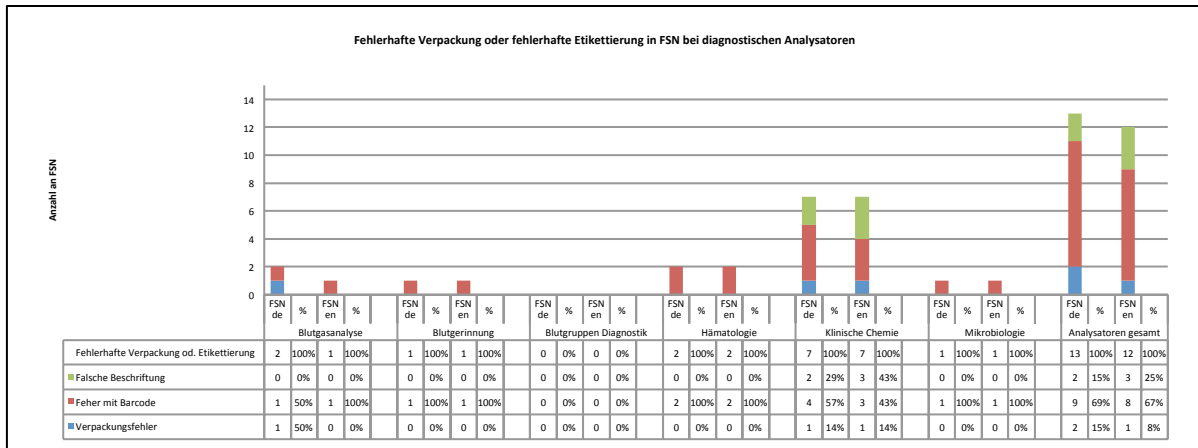


Abbildung 31 zeigt die Art fehlerhafter Ware oder falscher Etikettierung in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Die Ursachen meldepflichtiger Vorkommnisse aufgrund fehlerhafter Produkthanleitungen bezogen sich vorwiegend auf einfache Druckfehler oder fehlerhafte Werteangaben wie auch Leistungsbereiche (Abbildung 32). So beinhaltete das „Control Value Assignment Sheet“ eines Blutgasanalysators falsche Wertebereiche für den Kohlendioxidpartialdruck, den Blut-Harnstoff-Stickstoff Wert und zur Glucosetestung. Die Kunden wurden instruiert, die fehlerhaften Seiten aus dem Manual auszutauschen. Auch das Referenzhandbuch eines Blutgerinnungsanalysators musste aufgrund fehlerhafter Vorverdünnungs-Faktoren revidiert werden, da diese nicht mit den Standard-Verdünnungs-Faktoren für endogene Gerinnungsfaktoren übereinstimmten. Auch hier war der Austausch der betroffenen Applikationsunterlagen obligatorisch. Außerdem war das Applikationssetting der Packungsbeilage eines klinisch-chemischen Analysators korrekturbedürftig, da die obere technische Grenze inkorrekt auf 340 U/l anstatt auf 300 U/l gesetzt wurde. Daneben beinhaltete ein Datenblatt fehlerhafte Angaben der Analysenparameter, was eine Aktualisierung erforderte. Indessen beschäftigte sich die Korrekturanweisung eines klinisch-chemischen Systems indirekt wieder mit einem Barcodefehler, da ein falscher Barcodeabdruck in dem Manual zu einer unzulänglichen Einstellung des Sprachformats des Barcodelesers führte. In zwei weiteren Fällen mussten betroffene Kunden alarmiert werden, dass eine „GuideLine“ die Interpretation einer Resistenz nicht angemessen beurteilt. Dies waren die einzigen beiden Fälle, wo direkt eine falsche Instruktionsangabe die Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses charakterisierte.

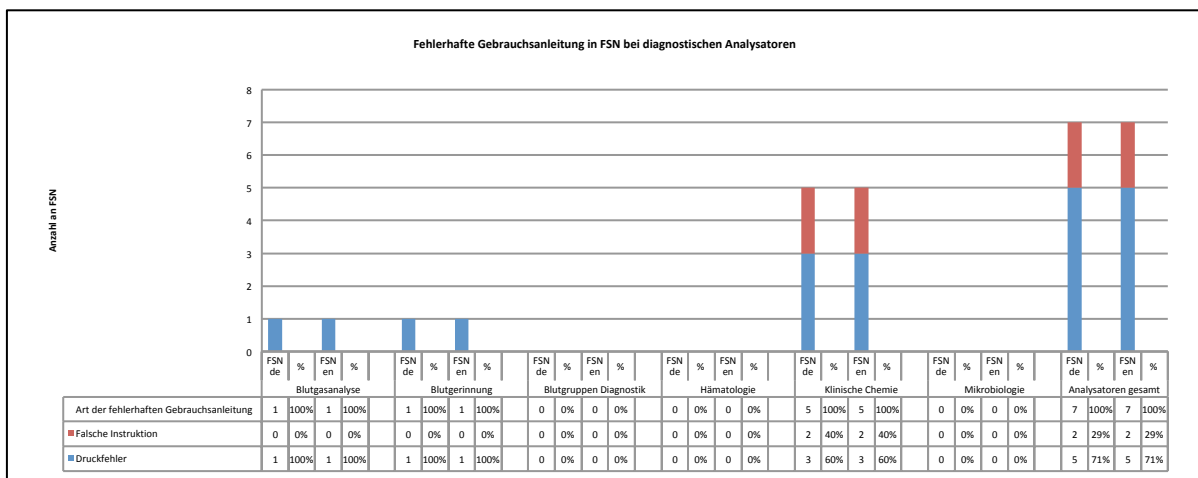


Abbildung 32 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitungen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Bemerkenswert wenige meldepflichtige Vorkommnisse zu diagnostischen Analysatoren bezogen sich direkt auf Bedienungsfehler (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 4 von 440 (1%) / FSN en = 4 von 447 (1%)). Ein Hersteller stellte im Rahmen einer Marktüberwachung fest, dass einige Kunden eines Blutgasanalysators die Maßnahmen im Referenzhandbuch nicht korrekt umsetzten und infolgedessen die Sensorkassette nicht rechtzeitig erneuert wurde. Das Schreiben eines klinisch-chemischen Analysators warnte Anwender einer speziellen Software vor einer Nichteinhaltung der Bedienungsanleitung, da dies eine fehlerhafte Monitoranzeige der Ergebnisse provozieren konnte. Ein SW-Update behob jedoch dieses Fehlerbild, was durchaus auch auf eine fehlerhafte Software hindeutet. In einem weiteren Fall verwendeten die Kunden eines klinisch-chemischen Analysators ihre Referenzelektroden manchmal weit über die vom Hersteller empfohlene Nutzungsdauer hinaus. Die Membran innerhalb des Elektrodengehäuses konnte somit schrumpfen, was undichte Stellen verursachte. Außerdem informierte eine Kundeninformation darüber, dass die Kunden eines klinisch-chemischen Analysators das Probenrack nicht wie in der Bedienungsanleitung beschrieben in das System einführten, was das Einscannen der Probenbarcodes beeinflusste.

3.2.4. Beschreibung des vom Produkt ausgehenden Risikos und die der Bewertung zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen in der Kundeninformation

3.2.4.1. Risikopotentiale in der POCT- und OTC-Gruppe

Das Risikopotential, das mit weiterer Verwendung des Produktes besteht, wird in den POCT- und OTC-Gruppen in 8 von 100 (8% Zeitraum 05 bis 14) deutschen und in 4 von 80 (5% Zeitraum 05 bis 14) englischen Kundeninformationen nicht ausführlich beschrieben. Die Analyse dieser Fälle zeigt, dass davon 4 von 28 (14%) deutsche und 2 von 23 (9%) englische Dokumente noch aus der Zeit vor der MEDDEV-Revision formuliert wurden, bzw. 4 von 72 (6%) deutsche und 2 von 57 (4%) Dokumente nach der Revision. Der Anteil an Dokumenten, die nicht über das Risikopotential informierten, hat sich somit in den jüngeren Dokumenten aus der Zeit 2008 bis 2014 deutlich verbessert (Verbesserung FSN de = 9% / Verbesserung FSN en = 5%).

Betroffene Kunden der POCT- und OTC-Gruppe waren am häufigsten dem Risikopotential einer Fehldiagnose durch weitere Verwendung des Produktes ausgesetzt (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 72 von 100 (72%) / FSN en = 59 von 80 (74%)). Es ist auffällig, dass die Hersteller in den Kundeninformationen der Selbsttests das Risikopotential jedoch häufig als nicht vorhanden eingrenzen konnten (Selbsttests 05 bis 14 FSN de = 10 von 56 (18%) / FSN en = 9 von 46 (20%)). In den Fällen der Streifentests war eine derartige limitierende Bewertung der Risikopotentiale jedoch offenbar nicht möglich (Abbildung 33).

Eine Erklärung könnte sein, dass die eher aus technischen Komponenten bestehenden Selbsttests durch kleine Fehler (z. B. Softwarefehler oder fehlerhafte Baukomponenten) noch nicht ihre diagnostische Präzision verlieren, wohingegen die Streifentests schon durch kleine Abweichungen in Produktion oder Design fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben können. Dies mag auch ein Grund dafür sein, dass nur bei den Selbsttests (Selbsttests 05 bis 14 FSN de = 4 von 56 (7%) / FSN en = 3 von 46 (7%)) softwarebedingte Risiken durch eine Fehlinterpretation festgestellt wurden. Immerhin kann man solche Fehler meist schon durch kleinere Interimsmaßnahmen, z. B. korrektes Ablesen von der Anzeige oder Abschaltung gewisser Softwarefunktionen bis ein Update zur Verfügung steht, vermeiden.

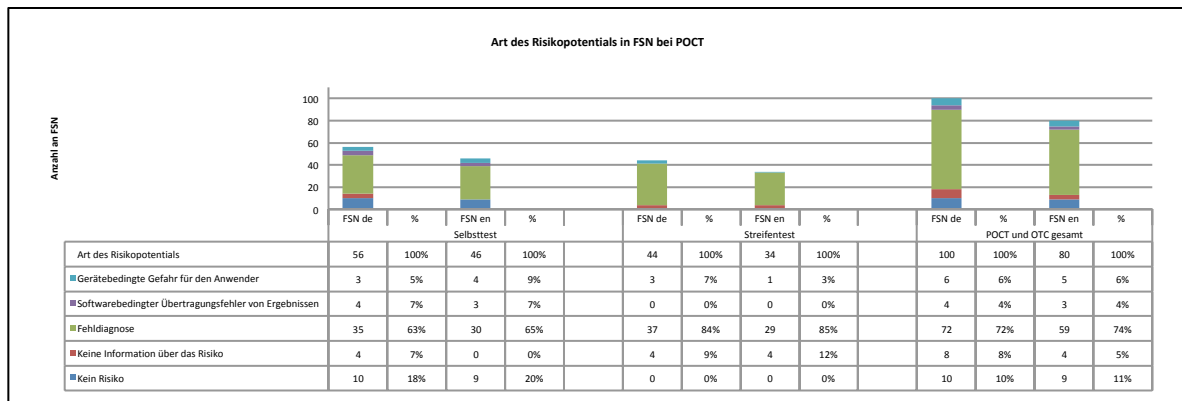


Abbildung 33 zeigt die Art des Risikopotentials der POCT und OTC

Die Art der Fehldiagnose konnte in 17 von 72 (24%) deutschen und 18 von 59 (31%) englischen Dokumenten der Selbst- und Streifenfesttests nicht genau charakterisiert werden (Abbildung 34). Eine genauere Beschreibung des Risikopotentials, z. B. falsch-positives oder falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung, war mehrheitlich in den Dokumenten der Streifenfesttests realisierbar. Demgegenüber wurden die Kunden der Selbsttests in der Mehrzahl über die Art der Fehldiagnose nicht genau aufgeklärt. Die präzise Angabe des Risikopotentials war somit in mehr als der Hälfte dieser Dokumente als falsch-positives Ergebnis oder Abweichung (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 15 von 72 (21%) / FSN en = 13 von 59 (22%)), als falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 37 von 72 (51%) / FSN en = 26 von 59 (44%)) und nur in wenigen Ausnahmen als falsch-positives oder falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung (POCT und OTC zusammen 05 bis 14 FSN de = 3 von 72 (4%) / FSN en = 2 von 59 (3%)) möglich. Eine mögliche Ergebnisabweichung kann aber auch durch die Analytik der Tests begründet sein. So generieren POCT die ein quantitatives Resultat liefern einen reproduzierbaren Zahlenwert zur Menge oder Konzentration einer Substanz in einem Stoffgemisch z. B. genauer Blutzuckerwert, während eine qualitative Analyse lediglich die An- oder Abwesenheit eines bestimmten Stoffes „Ja-Nein Entscheidung“ z. B. D-Dimer, Troponin T oder Infektionstests liefert.

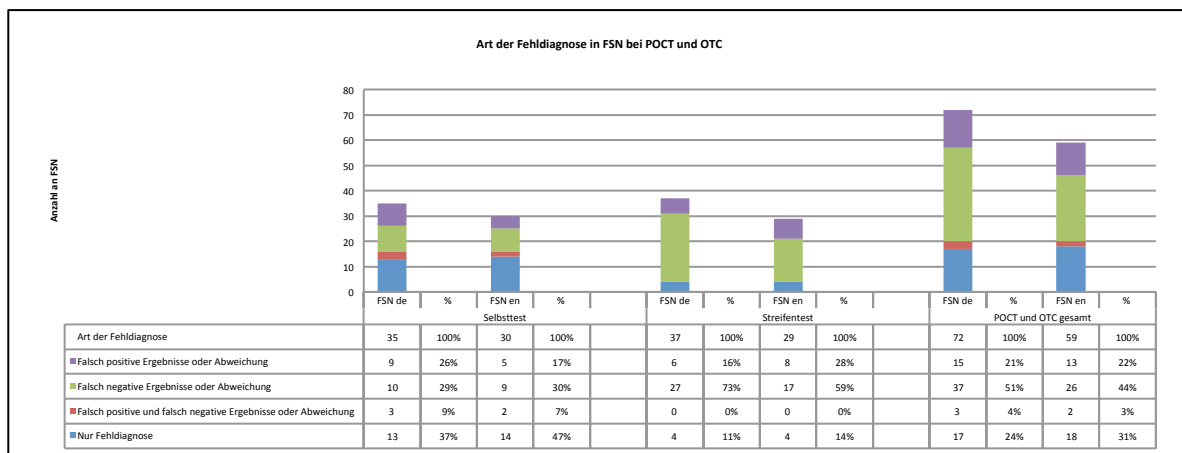


Abbildung 34 zeigt die unterschiedlichen Fehldiagnosen, die in Kundeninformationen der POCT und OTC vorgekommen sind

Eine gerätebedingte Gefahr für Anwender oder Patienten spielte keine große Rolle in der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 6 von 100 (6%) / FSN en = 5 von 80 (6%)). Die gerätebedingten Risiken von Selbsttests bestanden dabei vor allem aus einer möglichen Brandgefahr z. B. durch Kurzschluss, dem Risiko einer Kontamination durch einen möglichen Gerätebruch sowie in einem Fall durch auslaufende Batteriesäure aufgrund geplatzter Batterien. Aufgrund der nichtaktiven Bauart der Streifenfestprodukte,

beinhalten diese Produkte kein Risiko einer Brandgefahr (Abbildung 35). Gerätebedingte Risiken beschränken sich dort auf Leckagen wie z. B. Exposition mit giftigen Komponenten oder auf Verschlucken von Produktpartikeln (Schaumstoff des Probenträgers kann sich lösen).

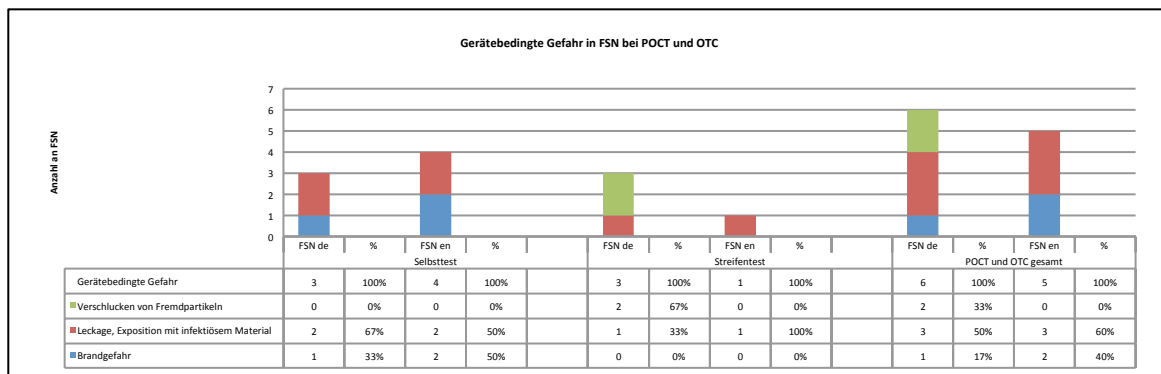


Abbildung 35 zeigt die gerätebedingten Risiken der POCT und OTC

3.2.4.2. Risikopotentiale in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Das Risikopotential wird in den Kundeninformationen der meisten Gruppen von Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren ähnlich wie in der POCT- und OTC-Gruppe ausführlich dokumentiert (Abbildung 36). Die Auswertung ließ erkennen, dass in 75 von 814 (9%) der deutschen und 72 von 833 (9%) der englischen Dokumente eine Information über das Risikopotential, welches durch das meldepflichtige Vorkommnis entstehen kann fehlte. Viele dieser Dokumente wurden jedoch vor der fünften Revision der MEDEEV formuliert (T u R 05 bis 07 zusammen FSN de = 35 von 182 (19%) / FSN en = 28 von 162 (17%)). Der Anteil an Dokumenten, die überhaupt keine Information über das Risikopotential enthielten war in dem Zeitraum 2008 bis 2014 deutlich geringer (T u R 08 bis 14 zusammen FSN de = 40 von 632 (6%) / FSN en = 44 von 671 (7%)) (Verbesserung FSN de = +13% / FSN en = +10%).

In Übereinstimmung mit den diagnostischen Selbsttests (FSN de = 10 von 55 (18%) / FSN en = 9 von 45 (20%)) war nur in wenigen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien ein Ausschluss jeglichen Risikopotentials von vornherein möglich (T u R zusammen FSN de = 138 von 814 (17%) / FSN en = 142 von 833 (17%)). Betroffene Kunden der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren mussten gleichermaßen wie die Kunden der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 72 von 100 (72%) / FSN en = 59 von 80 (74%)) am häufigsten über eine mögliche Fehldiagnose als Risikopotential informiert werden (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 576 (71%) / FSN en = 592 (71%)). Softwarebedingte Risiken für eine fehlerhafte Übertragung von Ergebnissen agierten in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien eher als untergeordnetes Problem. Lediglich in einem Fall (BfArM 02445/10) der klinischen Tests und Reagenzien musste den betroffenen Kunden mitgeteilt werden, dass aufgrund eines Softwarefehlers während der Herstellung falsch etikettierte Barcodes auf den Teststreifen in Umlauf gekommen sind. Durch diesen Vorfall entstand das Risiko, dass die Ergebnisse in einer falschen Maßangabe angegeben und dadurch falsch interpretiert wurden.

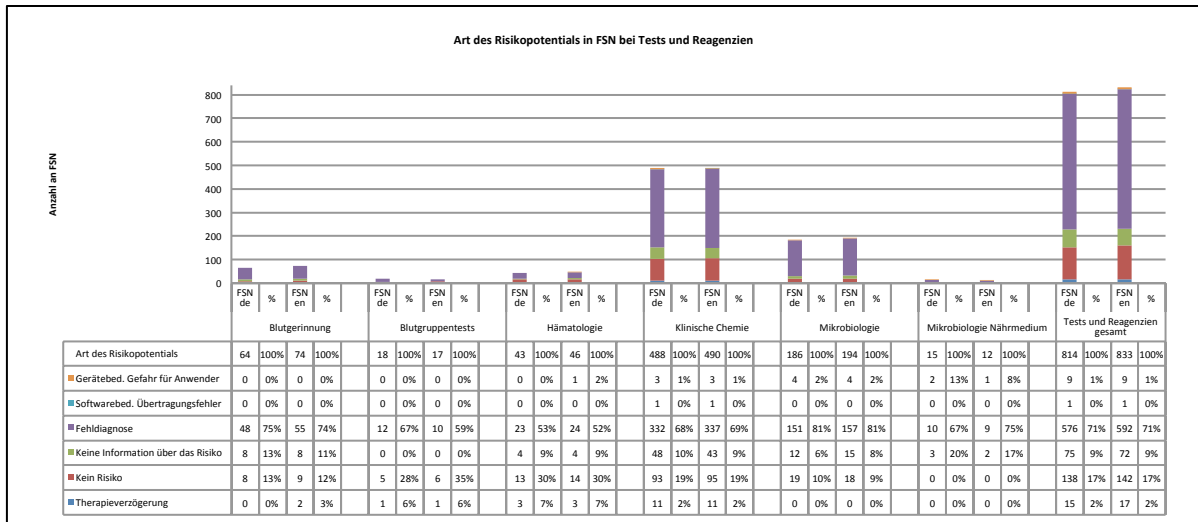


Abbildung 36 zeigt das Risikopotential in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Eine präzise Schilderung der Fehldiagnose war dagegen in 194 von 576 (34%) deutschen und 205 von 592 (35%) englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren nicht vorliegend (Abbildung 37). Während dabei vorwiegend in den mikrobiologischen und hämatologischen Dokumenten die Kunden nicht akkurat darüber aufgeklärt wurden, war es dagegen in den Schreiben der klinischen Chemie überwiegend realisierbar, die Art der Abweichung direkt als falsch-positives (bzw. falsch-negatives) Ergebnis oder Abweichung zu determinieren. Die präzise Angabe des Risikopotentials war somit mehrheitlich als falsch-positives Ergebnis oder Abweichung (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 184 von 576 (32%) / FSN en = 185 von 592 (31%)), als falsch-negatives Ergebnis, oder Abweichung (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 146 von 576 (25%) / FSN en = 150 von 592 (25%)) und nur in wenigen Ausnahmen als falsch-positives oder falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 52 von 576 (9%) / FSN en = 52 von 592 (9%)) einzuordnen.

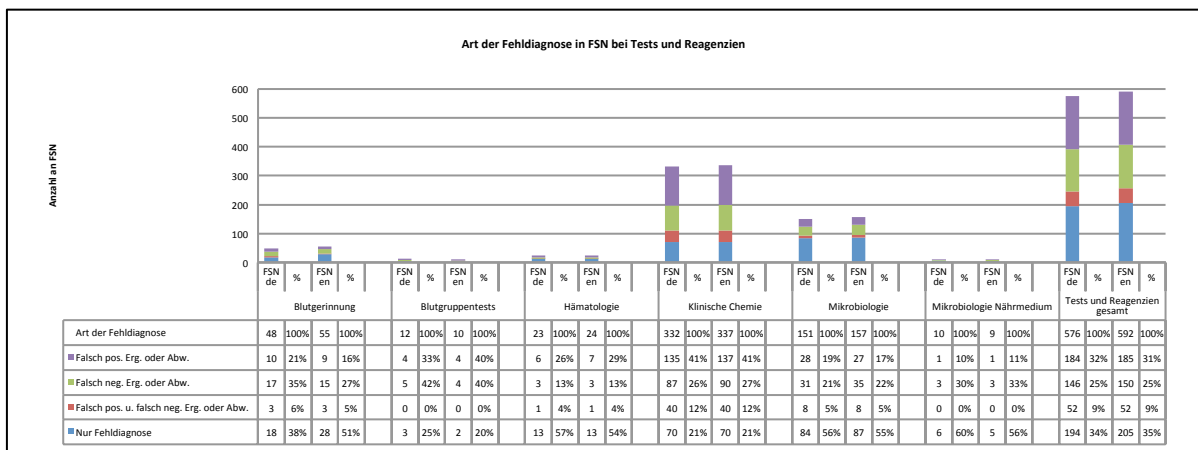


Abbildung 37 zeigt die Art der Fehldiagnose in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Innerhalb der gesamten in-vitro Diagnostik wurde ein produktbedingtes direktes Risiko für Anwender und Patienten in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren am seltensten identifiziert (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 9 (1%) / FSN en = 9 (1%) (Abbildung 36)).

Es ist auffallend, dass die mikrobiologischen Nährböden häufig ein Risikopotential für Infektionsrisiken bargen (Abbildung 38). Die Kunden mussten in zwei Fällen darauf hingewiesen werden, dass das Blut-Mediengemisch gelegentlich aus den Flaschen spritzen kann oder es aufgrund einer vereinzelt Leckage in einigen Röhrchen zu einer Sekundärkontamination kommen kann.

In den Dokumenten der mikrobiologischen Tests und Reagenzien wurde in zwei Fällen ein anwenderbedingtes Risiko wahrgenommen. Als Grundursache hierfür hat der Hersteller Reagenzflaschen benannt, die im Falle eines nicht ordnungsgemäßen Verschlusses auslaufen können. In einem weiteren Fall bestand die Gefahr, dass Kinder versehentlich das hochinfektiöse Produkt konsumieren und zu Schaden kommen (BfArM 02577/07). Auch eine potentielle Nadelstichverletzung während der Blutentnahme wurde als Risikopotential in einem mikrobiologischen Diagnostikum benannt (BfArM 01925/12).

Ein Infektionsrisiko wurde auch in den Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren in zwei Fällen aufgrund nicht korrekt verschlossener Reagenzien oder aufgrund eines erhöhten Risikos an Glasbrüchen identifiziert. Neben undichtigkeitsbedingten Anwenderrisiken beinhalten auch die Materialien zur Probenabnahme wie Abstrichtupfer oder Speichelprobenträger durchaus ein erhöhtes Verletzungsrisiko. Immerhin mussten sich von den wenigen Fällen produktbezogener Risiken gleich zwei mit dieser Problematik auseinandersetzen. Ein Fall der klinischen Chemie beschrieb das Risiko einer Erstickungsgefahr, da betroffene Kunden versehentlich den Schaumstoff des Speichelprobenträgers verschluckten (BfArM 06571/14). In der Mikrobiologie musste in einem weiteren Fall davor gewarnt werden, dass sich ein Wattetupfer vom Stab lösen kann und somit Baumwollfasern in der Harnröhre verbleiben konnten (BfArM 04339/09).

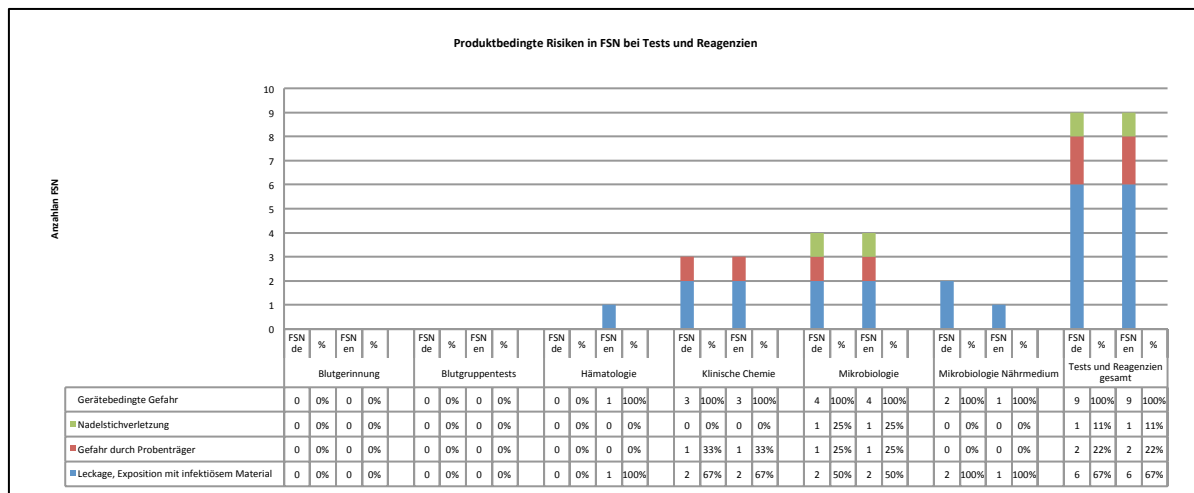


Abbildung 38 zeigt die produktbedingten Risiken einer direkten Schädigung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

3.2.4.3. Risikopotentiale in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren

Betroffene Patienten diagnostischer Analysatoren waren aufgrund meldepflichtiger Vorkommnisse am häufigsten dem Risiko einer Fehldiagnose ausgesetzt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 213 von 440 (48%) / FSN en = 214 von 447 (48%) (Abbildung 39)). In den Kundeninformationen wurde dabei etwa vor Fehldiagnosen, einer Beeinträchtigung der gemessenen Werte oder einer unzureichenden klinischen Interpretation gewarnt. Neben den Risiken einer Fehldiagnose offenbarten sich vermehrt auch softwarebedingte Gefahren, die meistens einen Übertragungsfehler an das Laborinformationssystem (LIS)

provozierten (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 82 von 440 (19%) / FSN en = 83 von 447 (19%)). Demgegenüber konnte in 12% der Dokumente gänzlich ein Risikopotential ausgeschlossen werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 52 von 440 (12%) / FSN en = 55 von 447 (12%)). Gerade in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren wurde vermehrt vor einem Gefährdungspotential durch Therapieverzögerungen gewarnt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 16 von 440 (4%) / FSN en = 17 von 447 (4%)), welche bei den klinisch-chemischen Analysatoren mit 5% am höchsten lag.

Insgesamt verzichteten 35 von 440 (8%) deutsche und 36 von 447 (8%) englische Schreiben diagnostischer Analysatoren gänzlich auf eine Angabe der Risiken durch Weiterverwendung des fehlerhaften Produktes. Hiervon wurden 13 von 114 (11%) deutsche und 13 von 108 (12%) englische Schreiben noch in einer Zeit vor der fünften Revision der MEDDEV formuliert und 22 von 326 (7%) deutsche und 23 von 339 (7%) englische Schreiben nach der Revision. Die deutschen und englischen Schreiben diagnostischer Analysatoren verbesserten sich nach der Revision um 4%, bzw 5%.

Alles in allem fehlte diese Angabe somit in 118 von 1354 (9%) deutschen und 112 von 1360 (8%) englischen Schreiben der gesamten IVD (Dokumente vor der Revision FSN de = 52 von 324 (16%) / FSN en = 43 von 293 (15%), Dokumente nach der Revision FSN de = 66 von 1030 (6%) / FSN en = 69 von 1067 (6%)). Allerdings steigerten auch sie sich in toto nach der Revision der MEDDEV in der Wiedergabe des Risikopotentials (Verbesserung FSN de = +10% / FSN en = +9%).

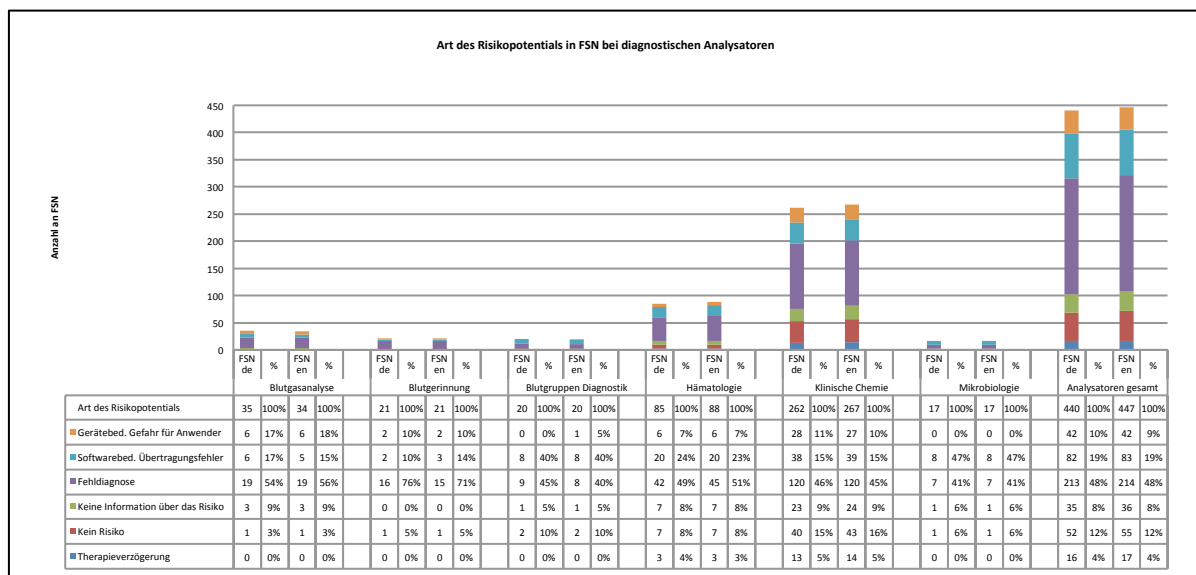


Abbildung 39 zeigt die Art der Risikopotentiale diagnostischer Analysatoren

Die Fehldiagnose wurde mehrheitlich in 119 von 213 (56%) deutschen und 123 von 214 (57%) englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren nicht genau charakterisiert. Abbildung 40 zeigt, dass in erster Linie die Kundeninformationen der Blutgruppenanalysatoren und mikrobiologischer Analysatoren die Fehldiagnose fast immer genauer als falsch-positiv oder falsch-negativ definierten. Die präzise Angabe des Risikopotentials erfolgte somit in weniger als der Hälfte der Dokumente als falsch-positives Ergebnis oder Abweichung (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 42 von 213 (20%) / FSN en = 41 von 214 (19%)), als falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 49 von 213 (23%) / 47 von 214 (22%)) und nur in wenigen Ausnahmen als falsch-positives oder falsch-negatives Ergebnis oder Abweichung (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 3 von 213 (1%) / FSN en = 3 von 214 (1%)).

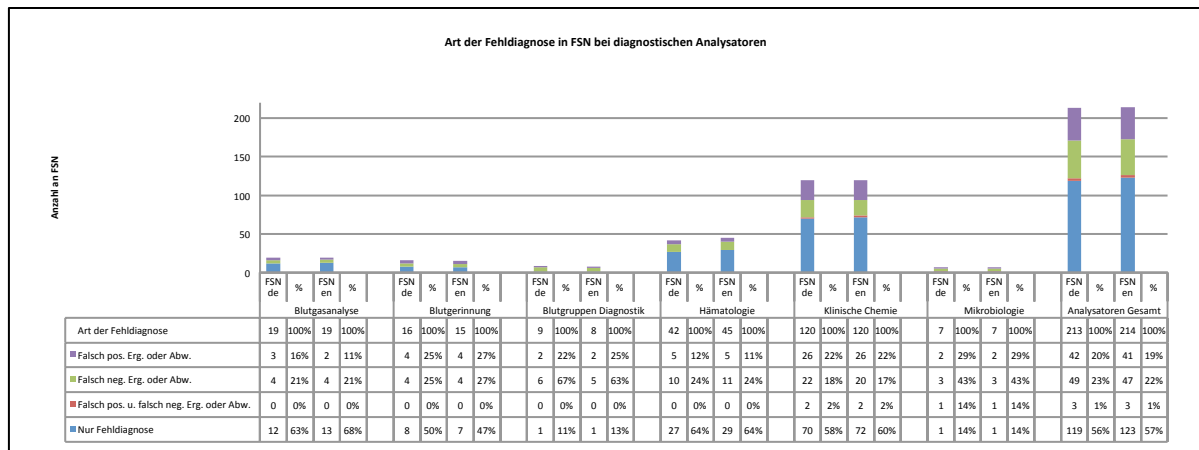


Abbildung 40 zeigt die unterschiedlichen Arten der Fehldiagnosen, die in Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren identifiziert wurden

Verglichen mit den zugehörigen Tests und Reagenzien dieser Analysatoren (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 9 von 814 (1%) / FSN en = 9 von 833 (1%)), mussten betroffene Kunden diagnostischer Analysatoren vermehrt auf direkte gerätebedingte Risiken aufmerksam gemacht werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 42 von 440 (10%) / FSN en = 42 von 447 (9%) (Abbildung 41)). Gerade Blutgasanalysatoren bargen dabei ein beachtliches gerätebedingtes Risikopotential für das bedienende Personal (Abbildung 39)). Gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien, die sich eher als sensitiv für Undichtigkeiten und Kontaminationsgefahren erwiesen (Abbildung 38), mussten Anwender diagnostischer Analysatoren produktbedingt eher mit Risiken durch Brandgefahren sowie mit Stromschlägen rechnen. Wie die Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse schon offenbarte, demonstrierten gerade die Batterien der diagnostischen Blutgasanalysegeräte und deren extern angeschlossene Druckerbatterien sehr häufig Überhitzungsgefahren. Die betroffenen Kunden wurden infolgedessen ausführlich darauf hingewiesen, dass etwa das Batteriefach mit Vorsicht zu berühren ist. Kunden diagnostischer Gerinnungsanalysatoren wurden obendrein ermahnt, dass aufgrund einer Batterieüberhitzung eine potentielle Brandgefahr besteht. Diese bestand auch für Kunden hämatologischer Analysatoren aufgrund fehlerhafter elektrischer Komponenten wie Schaltkreise und obendrein für Kunden klinisch-chemischer Analysatoren bedingt durch defekte Komponenten, auslaufende Lösungsmittel oder aufgrund eindringender Feuchtigkeit ins Geräteinnere. Gerade Blutgasanalysatoren erwiesen sich als riskant für gerätebedingte Leckagen, einmal durch entweichende Abfallmaterialien, ein anderes Mal durch auslaufendes Probenmaterial einer defekten Gerätekassette. In gleicher Weise waren auch die Kunden eines hämatologischen Systems dem Risiko aussickernder Abfallflüssigkeit ausgesetzt und infolgedessen zum Tragen von Schutzkleidung während der Wartungsarbeiten aufgerufen. Im Übrigen unterlagen auch die Kunden klinisch-chemischer Analysatoren in sechs Fällen anlässlich auslaufender Abfallflüssigkeiten oder auch Reagenzien einem erhöhten Kontaminationsrisiko. Ein erhöhtes Risiko von Stromschlägen aufgrund von fehlerhaften Erdungen des Gerätes, Isolierungen oder Leitungsbrücken wurde dementsprechend nur in der Gruppe klinisch-chemischer Analysatoren identifiziert. Einem gänzlich anderweitigen gerätebedingten Risikopotential (hinabstürzender Monitor auf Grund fehlerhafter Montage) waren die Kunden eines Blutgruppenanalysegerätes ausgesetzt. In ähnlicher Weise mussten die Kunden eines hämatologischen Systems während der Wartungsarbeit mit einer erhöhten Verletzungsgefahr aufgrund eines sich lösenden Deckels rechnen. Dementsprechend bestand auch für die Kunden klinisch-chemischer Analysatoren ein erhöhtes Gefahrenpotential bedingt durch sich lösende Bauteile wie beispielsweise einer sich zu schnell absenkenden Reagenzabdeckung, einem sich aus der Frontabdeckung lösenden Acrylfenster oder herauspringenden Scharnierfedern aus einer Gerätetür.

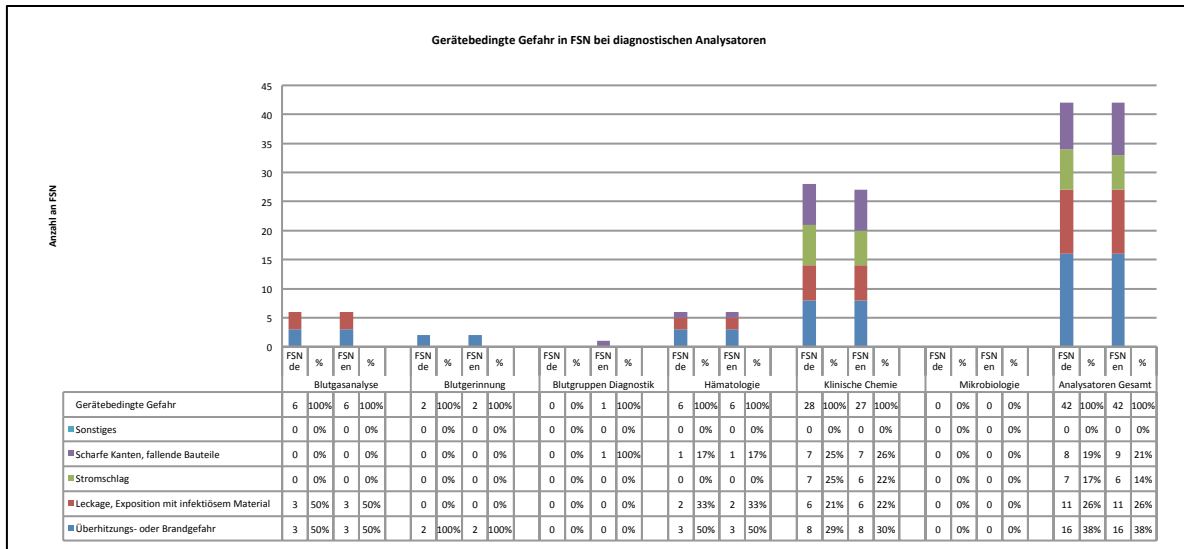


Abbildung 41 zeigt die gerätebedingten Risiken, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren beschrieben wurden

Der direkte Vergleich mit den anderen IVD-Produkten zeigt bei diagnostischen Analysatoren ein erhöhtes Risikopotential durch Softwarefehler (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 82 von 440 (19%) / FSN en = 83 von 447 (19%)) (Abbildung 42)). Auf Grund dessen wurde allerdings niemals ein kompletter Systemausfall provoziert. Derartige Softwarefehler führten indessen häufig zu einer fehlerhaften Zuordnung der Patientenergebnisse wie auch Identifikationsnummern. Fehlerhaft zugeordnete Ergebnisse wurden somit weiter an das Laborinformationssystem (LIS) übertragen, wodurch das Risiko einer Fehlinterpretation deutlich anstieg. Einzelne Softwarefehler störten daneben die Anzeige von Ergebnissen (z. B. durch eine fehlerhafte Dezimal- oder Datumsangabe sowie fehlende Zeichen oder Buchstaben). Im Allgemeinen wurde das zuständige Personal darüber informiert, dass die Ergebnisausdrucke inkorrekt sind und gegebenenfalls von den Monitorwerten abweichen konnten oder der Endbericht die Testergebnisse nicht beinhaltete. Zwei sehr spezielle Fälle schilderten für Anwender daneben die Gefahr eines Abrufs von Patientenergebnissen aufgrund eines gehackten Computerprogrammes (PC-Anywhere).

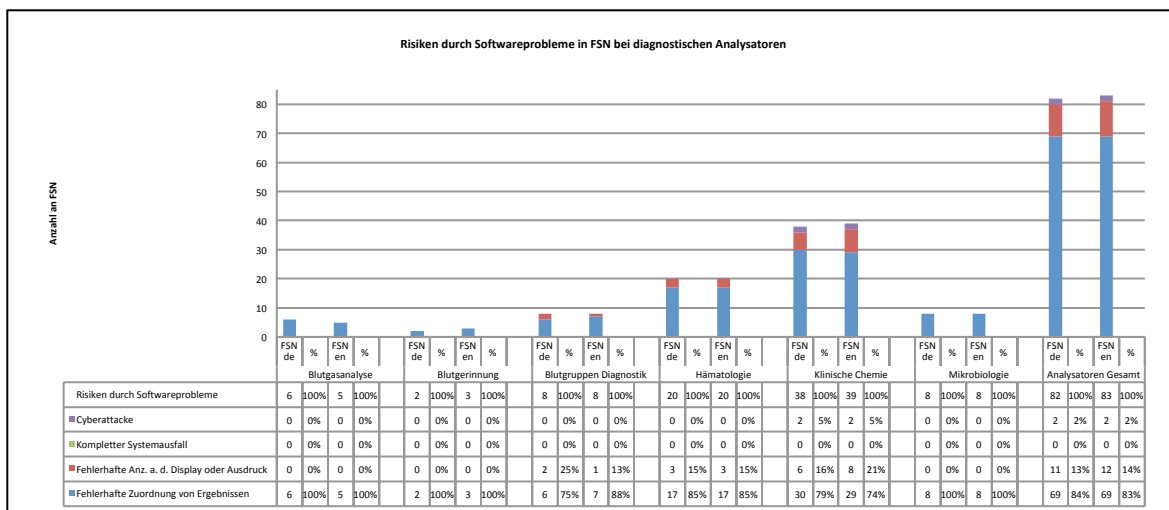


Abbildung 42 zeigt die softwarebedingten Risiken, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren beschrieben wurde

3.2.5. Unmissverständliche Vorgabe der Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der Kundeninformation

3.2.5.1. Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der POCT- und OTC-Gruppe

In allen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe wurden ausreichende Informationen über die notwendigen Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung integriert (Abbildung 43). Die häufigste korrektive Maßnahme ist dabei der Rückruf der beanstandeten Ware. Betroffene Kunden wurden vom Hersteller aufgefordert, sofort den gesamten Warenbestand zu überprüfen und die Verwendung betroffener Ware unverzüglich einzustellen. Die Kundeninformationen informieren in der Regel darüber hinaus noch wie mit der fehlerhaften Ware umgegangen werden soll. In den meisten Fällen wird eine Vernichtung der Ware empfohlen oder die Kunden werden aufgefordert, die betroffene Ware an den Hersteller zu Untersuchungszwecken zurückzusenden. Der Anteil an Rückrufen diagnostischer Streifentests (FSN de = 37 von 44 (84%) / FSN en = 24 von 34 (71%)) ist im Vergleich zu den diagnostischen Selbsttests (FSN de = 29 von 56 (52%) / FSN en = 21 von 46 (46%)), aber auch zu allen anderen In-vitro diagnostischen Produktgruppen am höchsten (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 48% / FSN en = 48%). Diagnostische Streifentests sind in der Regel einfache Produkte bei denen umfassende korrektive Maßnahmen an der auf dem Markt befindlichen Ware wohl als unrentabel erscheinen. Betroffene Hersteller bevorzugen es in dieser Produktgattung daher, durch werksinterne korrektive Maßnahmen die Sicherheit von neuen Produktchargen zu gewährleisten. Der hohe Anteil an Rückrufaktionen demonstriert hierbei die Bemühungen der Hersteller, fehlerhafte Ware der Streifentests so schnell wie möglich vom Markt zu entfernen.

Da es sich bei den Selbsttests eher um komplexere Produkte handelt, wird auch die im Markt befindliche Ware eher durch korrektive Maßnahmen, wie z. B. durch zusätzliche Sicherheits-, oder Arbeitsschritte (FSN de = 16 von 56 (29%) / FSN en = 15 von 46 (33%)), durch die Installation eines SW-Update (FSN de = 4 von 56 (7%) / FSN en = 4 von 46 (9%)) oder durch einen Austausch von Baukomponenten (FSN de = 2 von 56 (4%) / FSN en = 3 von 46 (7%)) nachträglich verbessert.

Eine weitere korrektive Maßnahme der POCT- und OTC-Produkte war die Möglichkeit einer Einschränkung des diagnostischen Gebrauches der Produkte. Kunden können hierbei die betroffene Ware zwar weiterhin verwenden, müssen aber eventuelle diagnostische Einschränkungen (z. B. das Produkt nicht mehr im neonatalen Bereich einzusetzen) beachten, bis durch eine korrektive Maßnahme vom Hersteller die uneingeschränkte diagnostische Performance wiederhergestellt ist. In einem Fall der Selbsttests wurden die betroffenen Kunden aufgefordert, einen aktualisierten Handhabungshinweis zu verwenden, um unsachgemäße Handhabungen (keine Verwendung des Blutzuckertests bei unsauberen Händen) zu vermeiden.

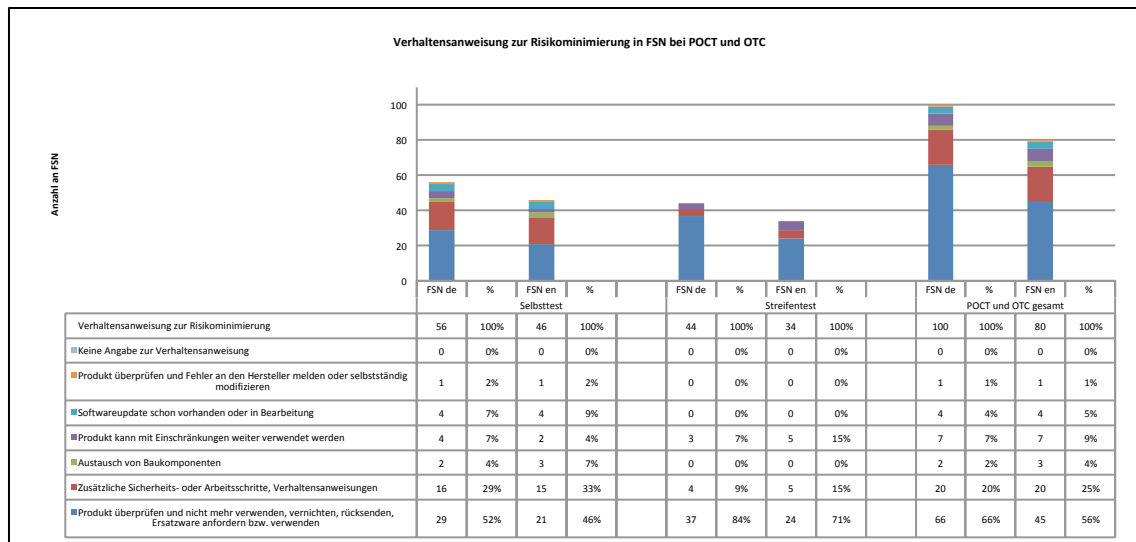


Abbildung 43 zeigt die Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung der POCT und OTC

3.2.5.2. Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Die Mehrheit der Kundeninformationen zugehöriger Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren machte die betroffenen Kunden angemessen darüber vertraut, wie sie mit dem meldepflichtigen Vorkommnis umgehen und zur Risikominimierung beitragen können (Abbildung 44). In dem gesamten Untersuchungszeitraum fanden sich nur vier deutsche und vier englische Kundeninformationen in dieser Produktgattung ohne ausreichende Angabe einer Verhaltensanweisung zur Risikominimierung. In einem dieser Dokumente fehlte jedoch ein Anhang in dem angeblich über genauere Details zu dem Vorkommnis informiert wurde. In den anderen drei Dokumenten (2x Beckman Coulter, 1x Siemens) wurde den betroffenen Kunden nur darüber Auskunft erteilt, wie mit betroffenen Patientenergebnissen umgegangen werden soll. Eine Belehrung wie mit den betroffenen Chargen verfahren werden soll (Weiterverwendung oder Quarantäne der betroffenen Ware) wurde in den Kundeninformationen jedoch nicht berücksichtigt. Diese Dokumente wurden außerdem nach der fünften Revision der MEDDEV niedergeschrieben und sollten somit betroffenen Kunden generell einen besseren Standard bieten (T u R 05 bis 07 zusammen FSN de = 0 von 182 (0%) / FSN en = 0 von 162 (0%), T u R 08 bis 14 zusammen FSN de = 4 von 632 (1%) / FSN en = 4 von 671 (1%)). Insgesamt verminderte sich das Niveau in der Angabe einer ausreichenden Verhaltensanweisung in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren somit leicht (Verschlechterung FSN de = -1% / FSN en = -1%).

Parallel zu den diagnostischen POCT- und OTC-Erzeugnissen (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 66 von 100 (66%) / FSN en = 45 von 80 (56%)) ist die Aufhebung der Produktverwendung auch in den Dokumenten der Tests und Reagenzien die häufigste Verhaltensanweisung zur Risikominimierung (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 528 von 814 (65%) / FSN en = 552 von 833 (66%)). In der Regel wurden die Kunden in ihren Dokumenten noch genau darüber informiert, wie sie mit der betroffenen Ware umgehen sollen (z. B. fachgerechte Entsorgung nach den gültigen Laborbedingungen, Quarantäne der Ware sowie Abholung durch den Lieferanten oder direkt durch den Hersteller). Ähnlich wie den betroffenen Kunden diagnostischer Selbsttests (Selbsttest 05 bis 14 FSN de = 16 von 56 (29%) / FSN en = 15 von 46 (33%)) war auch den betroffenen Kunden der Tests und Reagenzien die Weiterverwendung der Artikel unter Berücksichtigung zusätzlicher Verhaltensanweisungen häufig gestattet (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 229 von 814 (28%) / FSN en = 229 von 833 (27%)). Ein Hersteller konnte z. B. die beschädigte Ware auf gewisse Chargen einschränken oder die

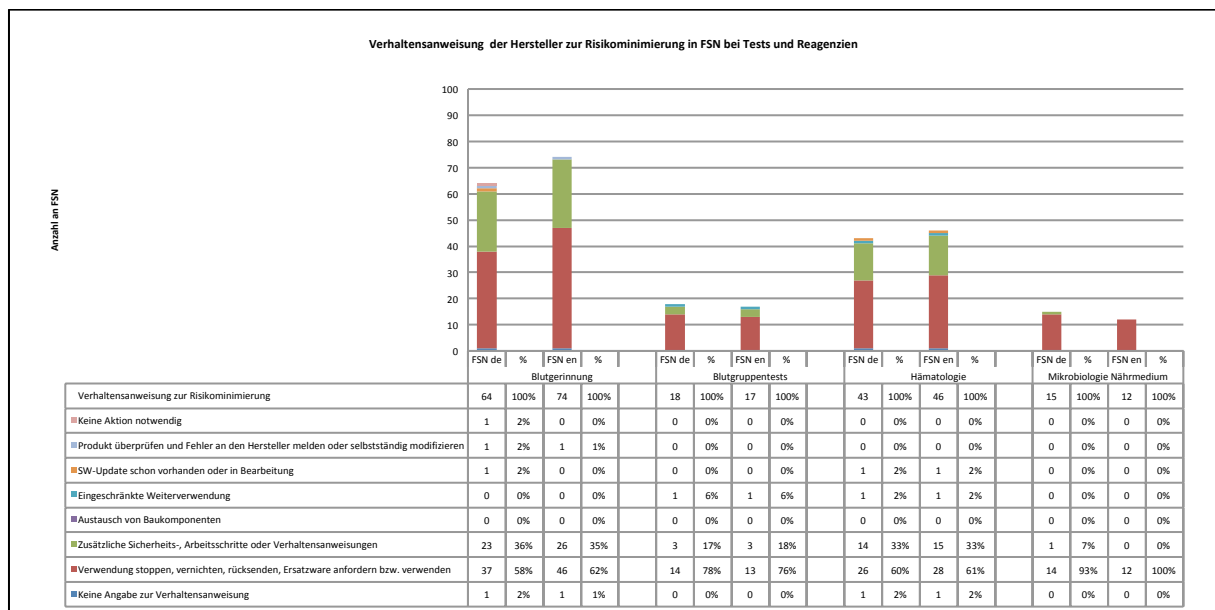
Weiterverwendung einer betroffenen Ware nach einer Korrektur der Kalibration freigeben. In dieser Arbeit wurde auf eine genaue Analyse dieser Verhaltensanweisungen aufgrund des recht individuellen Charakters jedes Arbeitsschrittes verzichtet. Typische Handlungsweisen waren z. B. die Neukalibrierung des Systems, eine Veränderung der Lagerungsbedingungen, eine Berücksichtigung neuer Haltbarkeitsdaten für das Produkt, eine Verwendung neuer Zielwerte oder Applikationen, die Bestätigung der Ergebnisse durch eine alternative Methode oder die Verwendung einer aktualisierten Version der Gebrauchsanleitung.

Eine Weiterverwendung des Diagnostikums nach temporären oder dauerhaften Einschränkungen in der Methodik war häufig in der Gruppe der Tests und Reagenzien von klinisch-chemischen Analysatoren eine notwendige Verhaltensanweisung zur Risikominimierung (Klinische Chemie 05 bis 14 FSN de = 22 von 488 (5%) / FSN en = 20 von 490 (4%)). Auch hier wäre jedoch eine genaue Analyse aufgrund der Divergenz der Fälle zu komplex. Die Kunden wurden beispielsweise verständigt, dass das Produkt nicht mehr an schwangeren Personen eingesetzt oder für Proben ab einer bestimmten Konzentration eine alternative Testmethode verwendet werden soll.

Die Installation eines SW-Update als korrektive Maßnahme war vor allem bei fehlerhaften mikrobiologischen Tests und Reagenzien unausweichlich (FSN de = 8 von 186 (4%) / FSN en = 7 von 194 (4%)). Im Allgemeinen sollten betroffene Kunden jedoch interimswise bis zur Installation der Softwareaktualisierung die Ergebnisse nur unter Vorbehalt verwenden oder gleich mit einer alternativen Methode bestätigen.

Weitere korrektive Maßnahmen wie z. B. der Austausch von minderwertigen Baukomponenten mussten in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren nur in Ausnahmefällen eingeleitet werden. Lediglich in zwei klinisch-chemischen Fällen wurden betroffene Kunden verpflichtet, eigenständig eine fehlerhafte Elektrode bzw. einen minderwertigen Sensor austauschen. Eine notwendige Produktmodifikation durch den Hersteller wurde nur in einem Fall der Blutgerinnung und in zwei Fällen der klinischen Chemie angegeben. Die Kunden wurden an dieser Stelle aufgefordert, sich bei Problemen direkt an den Kundendienst zu wenden, um bestimmte Produktmodifikationen zu veranlassen.

In einigen Fällen war keine Aktion des Kunden notwendig, z. B. weil der Bestand inzwischen aufgebraucht war oder die Leistung des Produktes trotz des Produktmangels noch innerhalb der Produktspezifikationen lag.



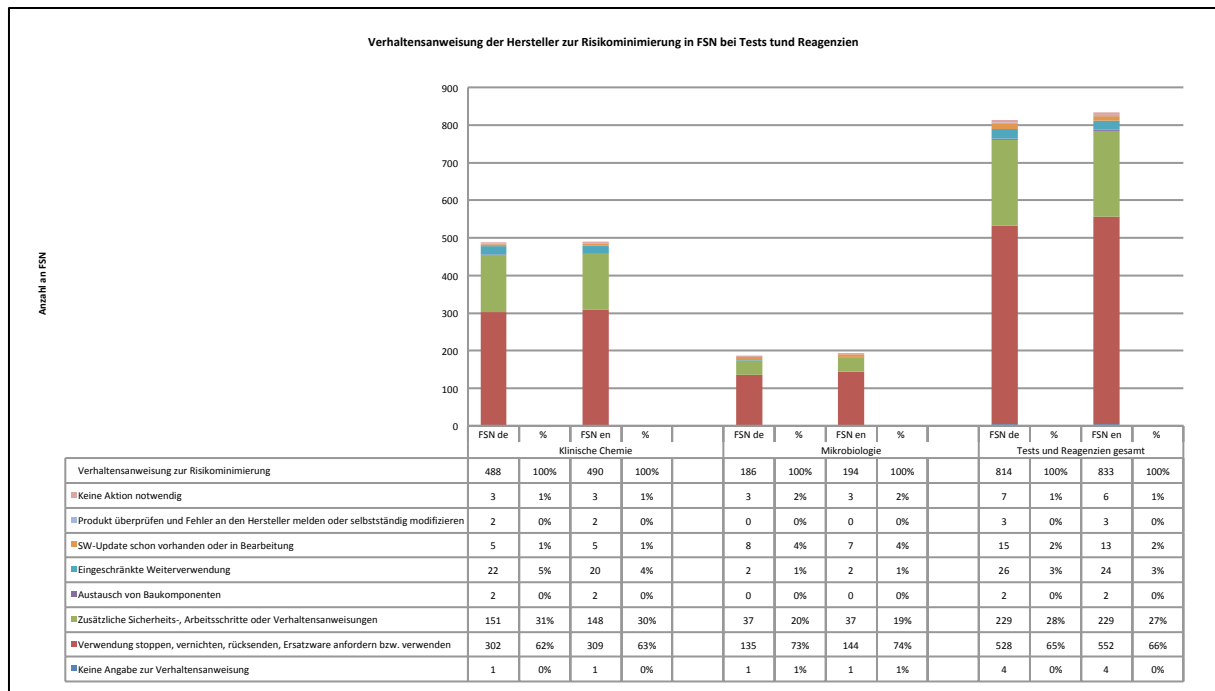
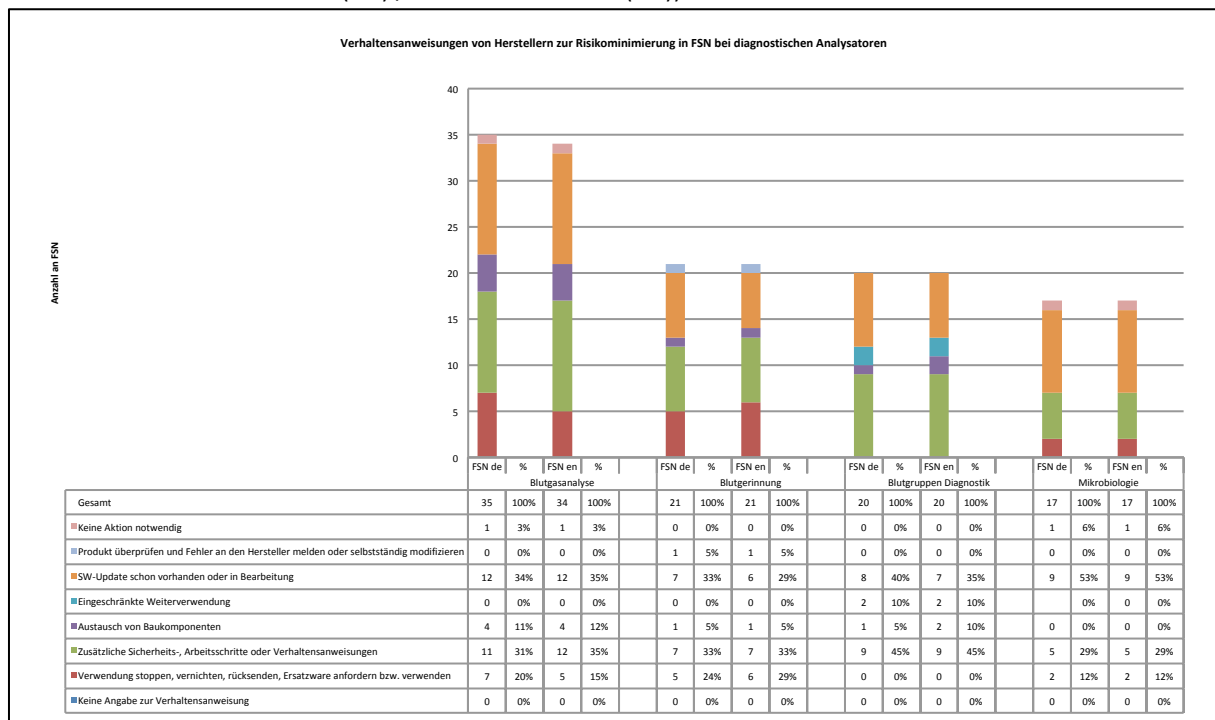


Abbildung 44 zeigt die Verhaltensanweisungen der Hersteller zur Risikominimierung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

3.2.5.3. Verhaltensanweisung zur Risikominimierung in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren

Alle Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren schilderten ausnahmslos die notwendigen Verhaltensmaßnahmen zur Risikominimierung, wenngleich sich zwei Dokumente nicht direkt auf eine korrektive Maßnahme bezogen. Diese dienten einmal als Übersichtsplan der aktuellen Kundeninformationen eines klinisch-chemischen Analysators oder offerierten ein anders Mal die Sachkenntnis über alle nicht sicherheitsrelevanten Produktprobleme eines hämatologischen Zellanalysensystems (Abbildung 45). Rückrufaktionen diagnostischer Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 50 von 440 (11%) / FSN en = 50 von 447 (11%)) waren sowohl gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 528 von 814 (65%) / FSN en = 552 von 833 (66%)) als auch den diagnostischen POCT- und OTC-Fabrikaten (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 66 von 100 (66%) / FSN en = 45 von 80 (56%)) eher selten notwendig. Immerhin handelt es sich hierbei um komplexe stationäre Analysatoren, deren Demontage und Rücksendung an den Hersteller für Untersuchungszwecke daher meist nicht praktikabel erscheint. Rückrufaktionen bei Analysatoren müssen dabei aber nicht unbedingt das gesamte System umfassen sondern können sich auch auf einzelne Komponenten beschränken. Die korrektiven Maßnahmen diagnostischer Analysatoren werden dagegen meist direkt vor Ort durch den Kunden oder den zuständigen Servicetechniker umgesetzt. Die Produktsicherheit konnte meistens durch Softwareaktualisierungen wiederhergestellt werden, wobei der Anteil mit über 50% in den mikrobiologischen Analysatoren erkennbar überwog (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 145 von 440 (33%) / FSN en = 146 von 447 (33%)). In der Regel befand sich das korrektive SW-Update zum Erscheinungsdatum der Kundeninformation noch in der Programmierungs- oder Validierungsphase. Bis zur abschließenden Installation der Modifikation waren daher in vielen Fällen noch Interimsmaßnahmen für die sichere Weiterverwendung des diagnostischen Systems unabdingbar. Die Kunden wurden in diesem Sinne aufgefordert, selbstständig oder durch den Kundendienst Notprogrammierungen durchzuführen oder gewisse Softwarefunktionen vorübergehend nicht zu verwenden. Auch die gesonderte Überprüfung bestimmter Patientenergebnisse oder der Wechsel auf eine ältere SW-Version bekundeten

hierbei typische Interimsmaßnahmen, um die Produktsicherheit diagnostischer Analysatoren vorübergehend aufrechtzuerhalten. Neben einer Softwaremodifikation konnte die sichere Weiterverwendung diagnostischer Analysatoren mehrfach auch durch Umsetzung zusätzlicher Sicherheits- oder Arbeitsschritte garantiert werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 164 von 440 (37%) / FSN en = 168 von 447 (38%)). Diese umspannten bei diagnostischen Blutgruppenanalysatoren beispielsweise eine erweiterte Ergebnisinterpretation, eine ergänzende Reinigungsprozedur oder die Anwendung eines korrigierten Betriebshandbuches. Vereinzelt konnte die Fehlerursache auch direkt auf eine bestimmte Komponente des Systems eingegrenzt und die Produktsicherheit somit durch einen Komponentenaustausch rekonstruiert werden (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 42 von 440 (10%) / FSN en = 43 von 447 (10%)). Typische auswechselbare Bestandteile beinhalteten Abfallbehälter, Schläuche, Glaskolben, Ventile sowie Abdeckplatten, aber auch elektrisches Zubehör wie Batterien, Platinen sowie Sicherungen, die direkt vom Kunden oder durch den Servicetechniker erneuert wurden. Eher selten beauftragte der Hersteller seine betroffenen Kunden, die Geräte selbstständig zu überprüfen und gegebenenfalls direkt mit dem zuständigen Kundendienst Kontakt aufzunehmen (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 18 von 440 (4%) / FSN en = 18 von 447 (4%)). Hierbei ging es etwa um Riss- sowie Schlauchinspektionen oder um den Korrosionsnachweis von Erdungskabeln. Eher unkonventionell waren auch Produkteinschränkungen zur Wiederherstellung der diagnostischen Präzision als korrektive Maßnahme (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 11 von 440 (3%) / FSN en = 12 von 447 (3%)). Dies beinhaltete eine Herabsetzung der On Board Zeit von Reagenzien wie auch Verdünnungsmitteln, die Einschränkung des Umgebungstemperaturbereiches der Apparate oder auch die Abkopplung bestimmter Analysengeräte unterschiedlicher Hersteller. Nur in den wenigsten Fällen war keine korrektive Maßnahme erforderlich, da beispielsweise durch die verwendeten Akzeptanzbereiche kein Risiko entstand oder die korrektive Maßnahme schon im Rahmen der normalen Wartungsarbeit durch den Servicetechniker erledigt wurde (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 8 von 440 (2%) / FSN en = 8 von 447 (2%)).



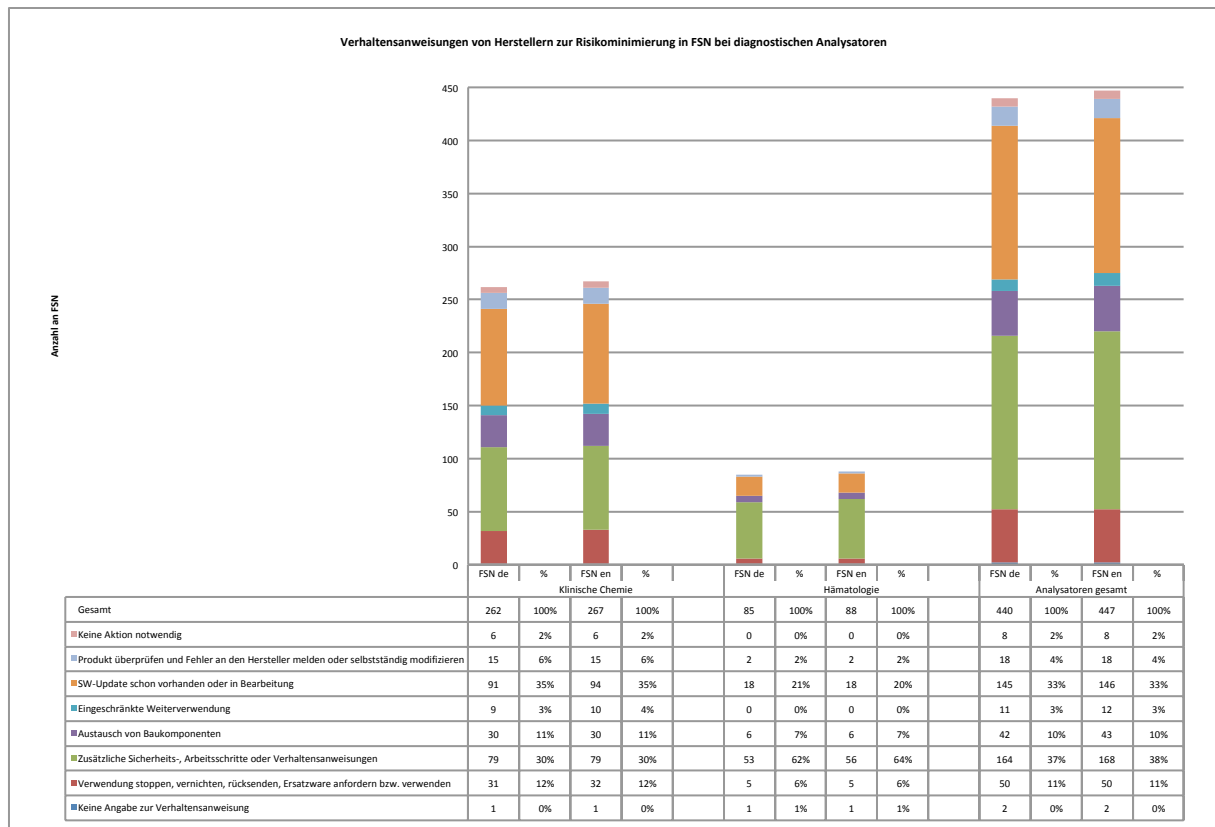


Abbildung 45 zeigt die Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung diagnostischer Analysatoren

3.2.6. Unzulässigkeit von Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind, das Risiko zu verharmlosen, sowie Werbeaussagen in der Kundeninformation

Jeglicher werbliche Inhalt sowie Attribute zur Abmilderung der Situation konterkarieren die wahre Bestimmung einer Kundeninformation, betroffene Personen über Produktrisiken zu informieren. Die Kundeninformationen der IVD wurden zwar selten für direkte Werbezwecke missbraucht, aber es fanden sich durchaus häufig verharmlosende Aussagen der Hersteller. Auch wenn die MEDDEV und MPSV keine direkten Einschränkungen bezüglich verherrlichender Aussagen des Herstellers geben, sollten auch derartige Beschwichtigungen in einer Kundeninformation nicht vorkommen. In dieser Arbeit werden daher die Kundeninformationen neben werblichem Inhalt auch auf verherrlichende Aussagen des Herstellers untersucht.

Insgesamt sind diesbezüglich 123 von 1354 (9%) der deutschen und 145 von 1360 (11%) der englischen Schreiben aus den gesamten IVD aufgefallen (Abbildung 46).

Eine Analyse dieser Kundeninformationen mit werblichen oder beschwichtigenden Inhalt aus den gesamten IVD legt offen, dass hiervon 26 deutsche und 26 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) sowie 97 deutsche und 119 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst wurden. Kundeninformationen mit derartigen Aufmachungen und Ausführungen wurden somit häufiger in kleineren Unternehmen (FSN de = 11,5% / FSN en = 11,5%) als in größeren Unternehmen (FSN de = 7,8% / FSN en = 9,6%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 8,4% / FSN en = 9,9%).

Gerade in den Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 19 von 100 (19%) / FSN en = 19 von 80 (24%)) wurden die Kunden am häufigsten mit solcherlei Angaben konfrontiert. Es ist wohl anzunehmen, dass abmildernde oder beschwichtigende Hinweise vor allem bei den gewöhnlichen Laienanwendern der POCT- und OTC-Fabrikate einen größeren Effekt erzielen, als bei professionellen Anwendern diagnostischer Analysatoren. Typische verharmlosende Aussagen waren in der Gruppe der Selbsttests z. B. „Wir versichern Ihnen, dass unsere Kunden bei uns an erster Stelle stehen.“ oder „Der Hersteller ist immer bestrebt, die höchst mögliche Qualität bei Patientenergebnissen sicherzustellen.“. Auch in der Gruppe der Streifentests wurden derartige Aussagen wie z. B. „Uns ist daran gelegen, Ihnen ausschließlich qualitativ einwandfreie Ware zur Verfügung zu stellen.“ oder „Unser Bestreben ist es, unseren Kunden jederzeit Produkte mit höchstmöglicher Sicherheit und Zuverlässigkeit zu bieten.“ immer wieder in den Text der Kundeninformationen integriert.

Auch in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren verzichteten die Hersteller nicht auf verherrlichende oder beschwichtigende Aussagen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 72 von 814 (9%) / FSN en = 98 von 833 (12%)). Speziell die Kunden mikrobiologischer Tests und Reagenzien (T u R Mikrobiologie 05 bis 14 FSN de = 31 von 201 (15%) / FSN en = 50 von 206 (24%)) wurden häufig durch derartig unangenehme Formulierungen in den Kundeninformationen belästigt. Eine typische Bekundung war z. B. die Information, dass der Hersteller sich verpflichtet fühlt, hochwertige Produkte oder Dienstleistungen anzubieten oder die Auskunft, dass die Patienten- oder die Produktsicherheit die wichtigste Priorität des Herstellers darstellt.

In ähnlicher Weise wurden in 32 von 440 (7%) deutschen und 28 von 447 (6%) englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren verherrlichende Aussagen nachgewiesen und offenbaren gruppenspezifische Unterschiede was die Dimension derart belästigenden Inhalts angeht. Gerade Kunden mikrobiologischer Analysatoren wurden in über 40% ihrer Kundeninformationen damit konfrontiert. Dies hatte aber vorwiegend ein Hersteller (Bio Merieux) zu verantworten, der generell am Schluss seiner Kundeninformationen die Aussage „Unser Anspruch ist es, Produkte von höchster Qualität anzubieten.“ integrierte.

Ein klarer Trend, wie sich die Kundeninformationen nach der fünften Revision der MEDDEV entwickelten ist für die gesamten IVD nicht zu identifizieren. Nur in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe hat der Anteil an verherrlichenden Aussagen stark zugenommen (Verschlechterung FSN de = +17% / FSN en = +28%), was wohl ebenfalls den speziell an Laien adressierten Charakter dieser Dokumente widerspiegelt. In den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren (Veränderung FSN de = -6% / FSN en = 0%) und den Dokumenten der zugehörigen Tests und Reagenzien (Veränderung FSN de = -1% / FSN en = +2%) wurde dagegen nur in den deutschen Dokumenten eine Abnahme an werblichem oder beschwichtigendem Inhalt bemerkt. Dieser Trend ist auch auf die gesamten IVD minimal nachzuweisen (Veränderung FSN de = -1% / FSN en = +3%). Neben der MEDDEV wird jedoch in Deutschland auch per Gesetz durch die MPSV ein Verbot derartiger Aufmachungen und Ausführungen erteilt. Dies mag vielleicht erklären, warum gerade die deutschen Dokumente hier etwas besser abschneiden.

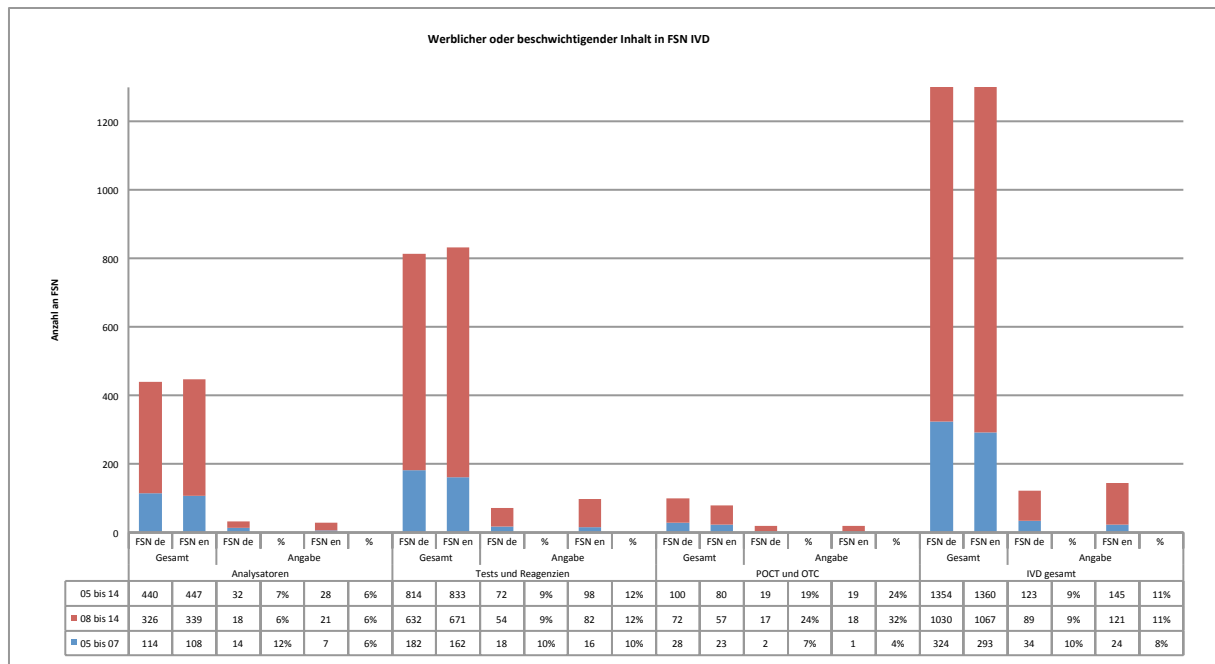


Abbildung 46 zeigt die Häufigkeit von werblichen oder beschwichtigenden Aussagen in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.5)

Ab wann genau eine solche Information als werblicher Inhalt anzusehen ist, bleibt wohl eine individuelle Interpretationsfrage. Dies gilt im Speziellen für die Angabe spezifischer Kontaktdaten für weitere Lieferanfragen. In den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren wurde z. B. direkt neben den Kontaktdaten für weitere Nachfragen auch noch eine Kontaktangabe für weitere Bestellungen einbezogen (Abbildung 47). Während die Integration weiterer Lieferinformationen nur bedingt als werblicher Inhalt interpretiert werden sollte, darf eine Kundeninformation aber auf gar keinen Fall eine Meinungsumfrage zum Produkt enthalten. In einer hämatologischen Kundeninformation wurden die betroffenen Kunden direkt zur Angabe aufgefordert, wie zufrieden Sie bisher mit dem Produkt gewesen sind (BfArM 00143/10). Eine Kundeninformation sollte auch nicht für die Neueinführung eines verbesserten Produktes dienen. Eine Kundeninformation der klinischen Chemie legte den betroffenen Kunden dabei sogar die Vorteile des neuen Produktes nahe (BfArM 01671/11).

Nur in einem Fall (Selbsttests) wurde das Produktlogo der beanstandeten Ware im Zusammenhang mit einer vom Charakter her werblichen Aussage „*Leben. So wie ich es will*“ abgebildet. Für weitere Produkte des Herstellers wurde jedoch nicht geworben.

Generell wurde in den diagnostischen Kundeninformationen aller IVD Artikel (POCT- und OTC-Gruppe, Analysatoren und deren zugehörige Tests und Reagenzien) nur einmal ein Passus mit verherrlichenden Aussagen einbezogen. Dagegen demonstrierten zwei Dokumente klinisch-chemischer Analysatoren dergleichen sowohl am Anfang „*Durch seine kontinuierliche Qualitätsüberprüfung hat der Hersteller...*“ als auch am Ende „*Der Hersteller möchte seinen Endnutzern Produkte von höchster Qualität anbieten...*“. Insbesondere eine Kundeninformation von Dako Pharma (BfArM 07310/12) war geradezu von Anfang bis zum Schluss eine einzige Verherrlichung „*Der Hersteller dankt für das Vertrauen im unermüdlichen Kampf gegen Krebs.*“, „*Der Hersteller überwacht die Leistungsfähigkeit seiner Geräte kontinuierlich.*“, „*Aufgrund seines Verantwortungsbewusstseins hat sich der Hersteller entschlossen, die Produkte auszutauschen.*“, „*Der Hersteller fühlt sich dem unermüdlichen Kampf gegen den Krebs verpflichtet.*“. Dieses extreme Beispiel könnte aufgrund seiner Anhäufungen an verherrlichenden Ausdrücken auch als Werbungsschreiben interpretiert werden. Dies gilt umso mehr weil betroffene Kunden auch noch darüber Kenntnis erlangten, dass Klinikärzte und Pathologen mit

dem Durchsatz und der Qualität der Färbungen überaus zufrieden sind. Diese Aussage dürfte sich damit wohl definitiv als grenzwertig darstellen.

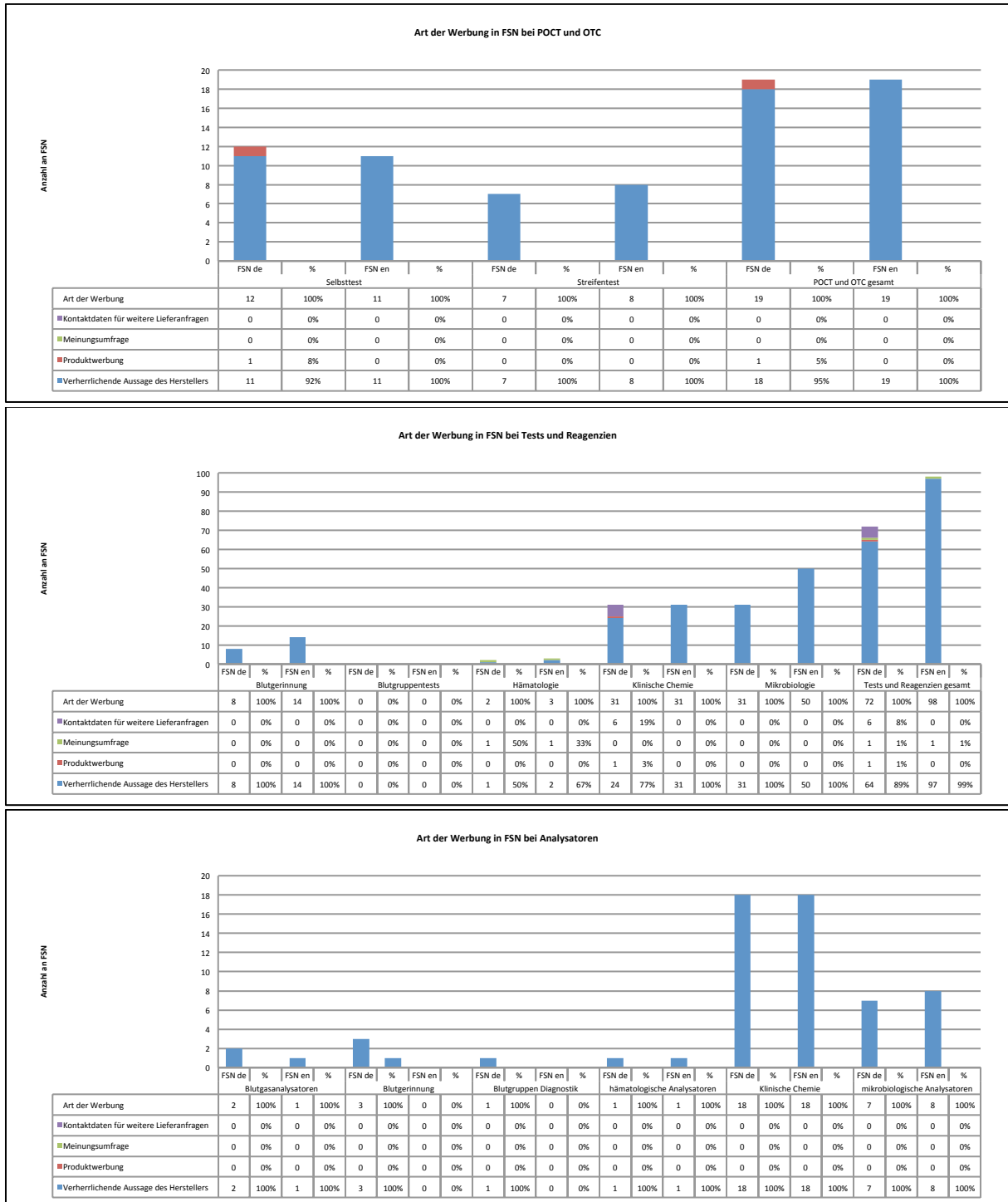


Abbildung 47 zeigt die Art von werblichen oder beschwichtigenden Aussagen in den Kundeninformationen der IVD

3.3. Einhaltung der MEDDEV-Kriterien in der Kundeninformation

3.3.1. Eindeutigkeit des Überschrift - Vorschlages „UFSN“ in der Kundeninformation

Die MEDDEV empfiehlt eine deutliche Überschrift in der Kundeninformation, um betroffene Kunden sofort zu sensibilisieren und die Bedeutung des Dokumentes hervorzuheben. Als Vorgabe einer Überschrift benennt die MEDDEV eine Kennzeichnung als „UFSN“ (=Urgent Field Safety Notice / Mögliche deutsche Übersetzung: Wichtiger Sicherheitshinweis im Feld). Die Hersteller verwenden neben dieser empfohlenen Kennzeichnung jedoch auch noch viele andere zweckdienliche Überschriften, die ebenfalls die Bedeutung des Dokumentes hervorheben und für diese Arbeit als akzeptabel bewertet wurden.

Dieses MEDDEV-Kriterium wurde in 855 von 1354 (63%) der deutschen und 1045 von 1360 (77%) der englischen Dokumente aus den gesamten IVD erfüllt (Abbildung 48).

Nach der fünften Revision der MEDDEV zeigte sich eine Steigerung in der Angabe einer Überschrift gerade in den englischen Kundeninformationen (Verschlechterung FSN de = -4% / FSN en = +48%).

Über die Hälfte der Kundeninformationen aus der POCT- und OTC-Gruppe bekräftigen mit einer eindeutigen Überschrift die Wichtigkeit der Kundeninformation (POCT und OTC zusammen 05 bis 14 FSN de = 56 von 100 (56%) / FSN en = 58 von 80 (73%)). Die Kundeninformationen der Selbsttests (Selbsttests FSN de = 35 von 56 (63%) / FSN en = 38 von 46 (83%)) wurden dabei häufiger mit einer Überschrift kenntlich gemacht als die der Streifentests (Streifentests FSN de = 21 von 44 (48%) / FSN en = 20 von 34 (59%)).

In 492 von 814 (60%) deutschen und 634 von 833 (76%) englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurde eine eindeutige Überschrift zur Kennzeichnung des Dokumentes gewählt. Wie auch in den Dokumenten der Selbst- und Streifentests, ist der Anteil an Kundeninformationen, die eindeutig mit einer Überschrift kenntlich gemacht wurden, zwischen den einzelnen Gruppen der Tests und Reagenzien grundverschieden. Viele Hersteller dürften wohl über eine Art Matrize ihrer Kundeninformation verfügen, in denen feste Parameter, wie z. B. Herstellerlogo, Firmenanschrift oder Überschrift über einen längeren Zeitraum unverändert bleiben. Der Hersteller Immucor musste z. B. in dem Untersuchungszeitraum insgesamt neun korrektive Maßnahmen inklusive deutschen Kundeninformationen bzgl. Tests und Reagenzien diagnostischer Blutgruppenanalysatoren an das BfArM melden. Während die erste Meldung (2006) noch aus einer relativ formlosen Kundeninformation ohne Überschrift oder Art der Maßnahme bestand, wurde für die darauffolgenden sechs Meldungen (2009 bis 2011) eine einheitliche Vorlage einer Kundeninformation mit der Überschrift „Dringende Sicherheitsinformation“ verwendet. Ab dem Jahr 2012 wurde diese Matrize noch weiter bereichert und informiert nun neben der Überschrift „Kundeninformation“ auch über die Art der Maßnahme „Korrekturmaßnahme“. Das Beispiel der Firma Immucor verdeutlicht also, dass die Herstellervorlagen der Kundeninformationen durchaus einen „evolutionären Prozess“ über die Zeit absolvieren. Es ist anzunehmen, dass nicht nur zwischen den unterschiedlichen Produktgruppen der Tests und Reagenzien sondern auch zwischen den diagnostischen Hauptgruppen der IVD deutliche herstellerbedingte Unterschiede in der Art der Überschrift nachweisbar sind. Eine genaue Analyse jedes einzelnen Herstellers (IVD Gesamt = 187 (Anhang 6.1)) würde den Rahmen dieser Arbeit jedoch sprengen.

Insgesamt wurde auch in 307 von 440 (70%) deutschen und 353 von 447 (79%) englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren die Relevanz des Schreibens mit einer Überschrift verdeutlicht. Gerade in den mikrobiologischen Kundeninformationen wurde mehrheitlich auf eine Überschrift verzichtet. Jedoch bezog sich dieser Verzicht maßgeblich auf das Unternehmen Bio Merieux das für 5 von 9 (56%) der deutschen bzw. 8 von 10 (80%) der englischen Schreiben ohne ausreichenden Titel in dieser

Produktgruppe verantwortlich war. Demgegenüber beinhaltet das negative „Trending“ blutgerinnungsdiagnostischer Schreiben deutlich mehr Hersteller. Beispielsweise hat Instrumentation Laboratories erst ein relativ neues Dokument (2014) mit einer Überschrift (FSN de = Wichtige Kundeninformation / FSN en = Field Safety Notice) beziffert. Die vorigen drei Dokumente benannten im Gegensatz dazu nur die Art der Maßnahme (FSN de = Obligatorisches Software Upgrade / FSN en = Mandatory Software Upgrade), was ohne Frage die Bedeutsamkeit einer Kundeninformation gleichermaßen hervorhebt. In den englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren fand sich insgesamt häufiger eine klare Charakterisierung mit einer Überschrift (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 70% / FSN en = 79%). Dieser Trend wurde auch auf die gesamte IVD beobachtet (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 63% / FSN en = 77%).

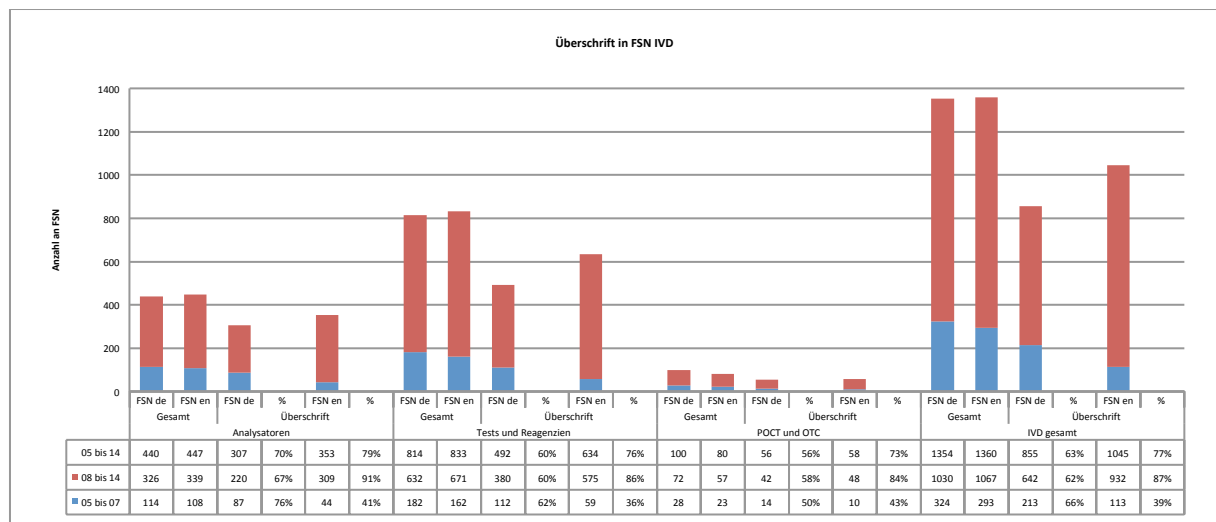


Abbildung 48 zeigt den Anteil an Überschriften in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.6)

Zwischen den deutschen und den englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe offenbarten sich erhebliche Unterschiede was die Art der Überschrift betrifft (Abbildung 50). In den Überschriften wurden hierbei teilweise noch Zusätze einbezogen, die in dieser Arbeit in Klammern wie z. B. (Wichtiger, dringender) angegeben werden.

In den Kundeninformationen der Selbsttests kam z. B. der Titel „(Wichtige) Produktinformation“ mit 23% am häufigsten zur Verwendung. In den Kundeninformationen der Streifentests wurde in 29% der Überschriften der Text „(Wichtiger, dringender) Sicherheitshinweis“ benutzt.

Verglichen mit den deutschen Kundeninformationen wurde in den englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe in ca. 70% die in der MEDDEV vorgeschlagene Überschrift „UFSN“ verwendet. Dies mag damit zusammenhängen, dass keine deutschsprachige Version der MEDDEV-Leitlinie zur Verfügung steht und eine Übersetzung der Vorgabe „UFSN“ viele Interpretationsmöglichkeiten zulässt. Dieses Ergebnis könnte jedoch auch zeigen, dass das Qualitätsmanagement vieler Hersteller trotz seines juristisch nicht bindenden Charakters die Expertise dieser Leitlinie durchaus für die Vorlage und Formulierung ihrer Kundeninformationen verwendet. Dafür spricht vor allem, dass erst nach der fünften Revision der MEDDEV die Überschriften „UFSN“ und „FSN“ in den englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Produkte häufig verwendet wurden. Auch in den anderen IVD-Gruppen hat sich gezeigt, dass diese beiden Überschriften am häufigsten in den englischen Kundeninformationen vorkommen und quasi eine Art Label ähnlich dem deutschen „Rote Hand Brief“ repräsentieren. In dem Zeitraum 2005 bis 2007 lag der Anteil der Überschrift „UFSN“ bzw. „FSN“ in den Kundeninformationen der IVD nur bei 1%. Nach der Revision der MEDDEV wurde „UFSN“ in den englischen

Kundeninformationen hingegen in 62% und „FSN“ in 66% der englischen Informationsschreiben zur Anwendung gebracht (Abbildung 49).

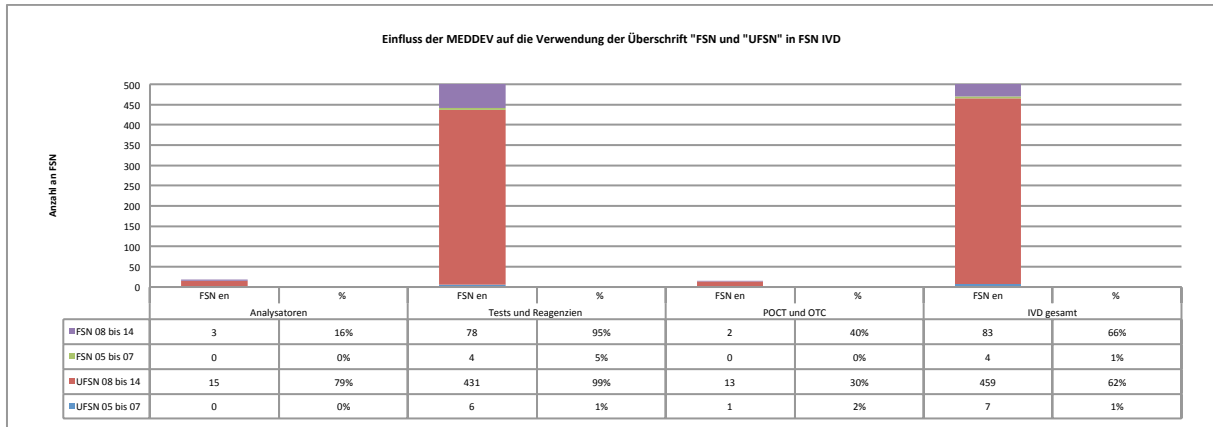


Abbildung 49 zeigt den Einfluss der MEDDEV auf die Verwendung der Überschrift FSN und UFSN in den englischen Dokumenten (In % wird angegeben, wie häufig die jeweilige Überschrift im Vergleich zu den anderen Überschriften in dem Zeitraum verwendet wurde)

In einer deutschen Kundeninformation (Selbsttest) wurde in der Überschrift eine deutsche und englische Information vermisch (Wichtig! FSN). Ein genauer Titel sollte jedoch immer wie das gesamte Dokument in deutscher Sprache verfasst sein. Die MPSV verlangt immerhin in § 14 (2), dass eine schriftliche Maßnahmenempfehlung in deutscher Sprache formuliert sein muss. Es ist sehr wahrscheinlich, dass einem typischen Laienanwender dieser Produkte die Abkürzung FSN nicht geläufig ist.

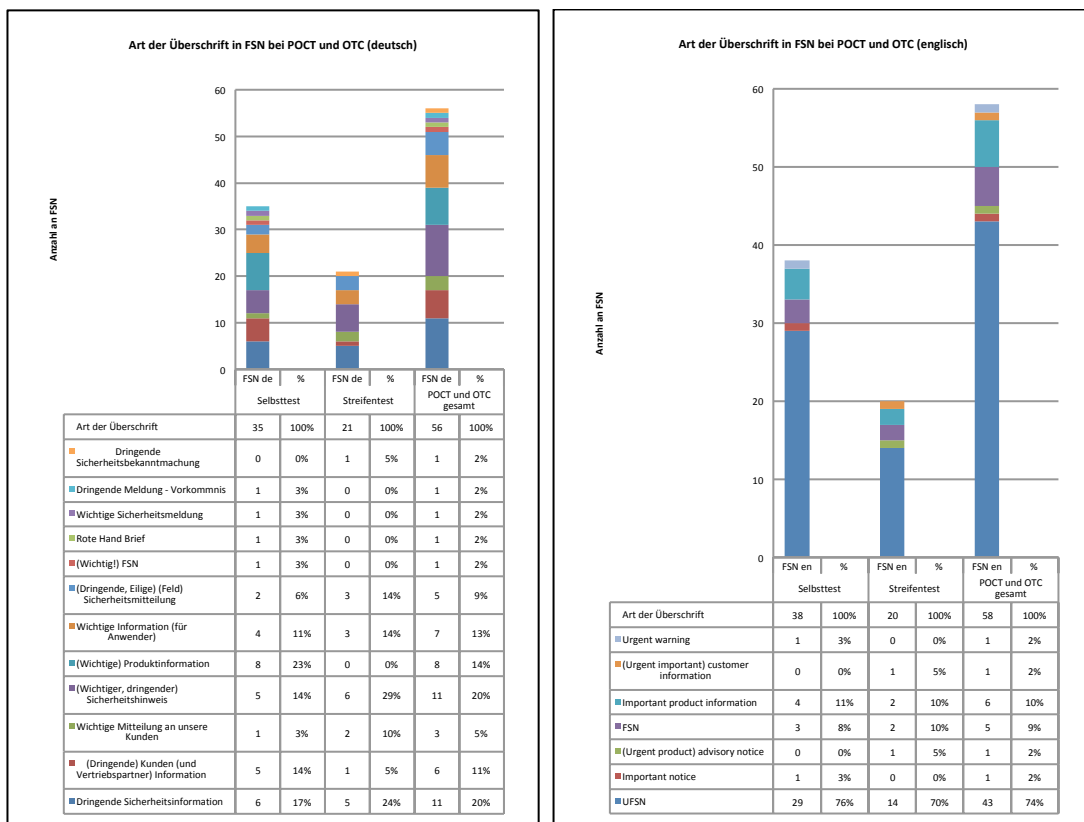
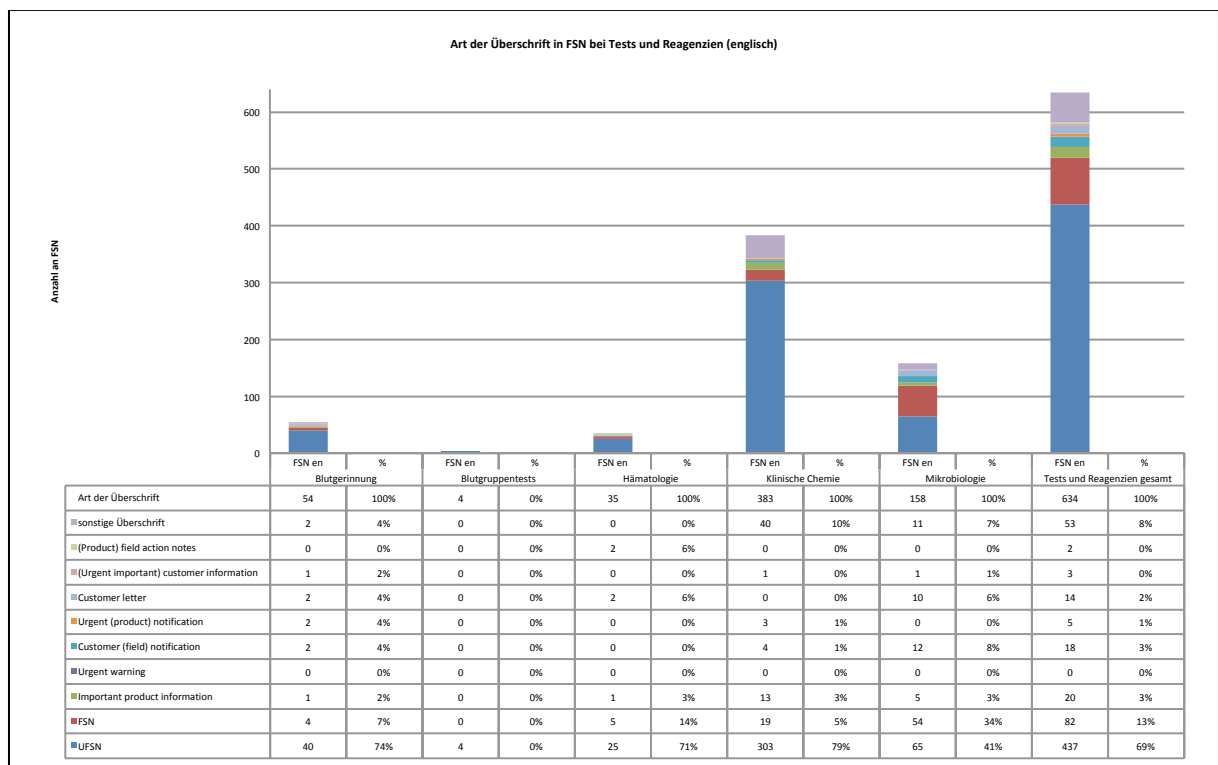


Abbildung 50 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Dokumenten der POCT (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice)

Die deutschen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien wurden am häufigsten mit einer Überschrift „Produktinformation“ oder „Wichtige Produktinformation“ gekennzeichnet (Abbildung 51). Nur in den Kundeninformationen der Blutgruppentests kam ähnlich wie zuvor in den Dokumenten der Streifen-tests häufiger die Überschrift „Dringende Sicherheitsinformation“ zur Verwendung. Für die Kundeninformationen der Mikrobiologie war eine Überschrift „Wichtige Information (für den Anwender)“ häufig der Standard. In drei deutschen Dokumenten der Tests und Reagenzien zeigte sich in den Überschriften eine sprachliche Vermischung. Auch in zwei deutschen Dokumenten der klinischen Chemie (BfArM 02082/10, 04550/08) sowie in einer deutschen mikrobiologischen Kundeninformation wurde der Titel „Field Safety Notice“ als Überschrift verwendet (BfArM 07617/13). Der Vergleich mit den englischen Kundeninformationen deutet insgesamt auf eine wesentlich größere Variabilität an Überschriften. Eine universelle Kennzeichnung ähnlich dem englischen „UFSN“ ist bis heute in den deutschsprachigen Dokumenten der Tests und Reagenzien definitiv nicht erfolgt.



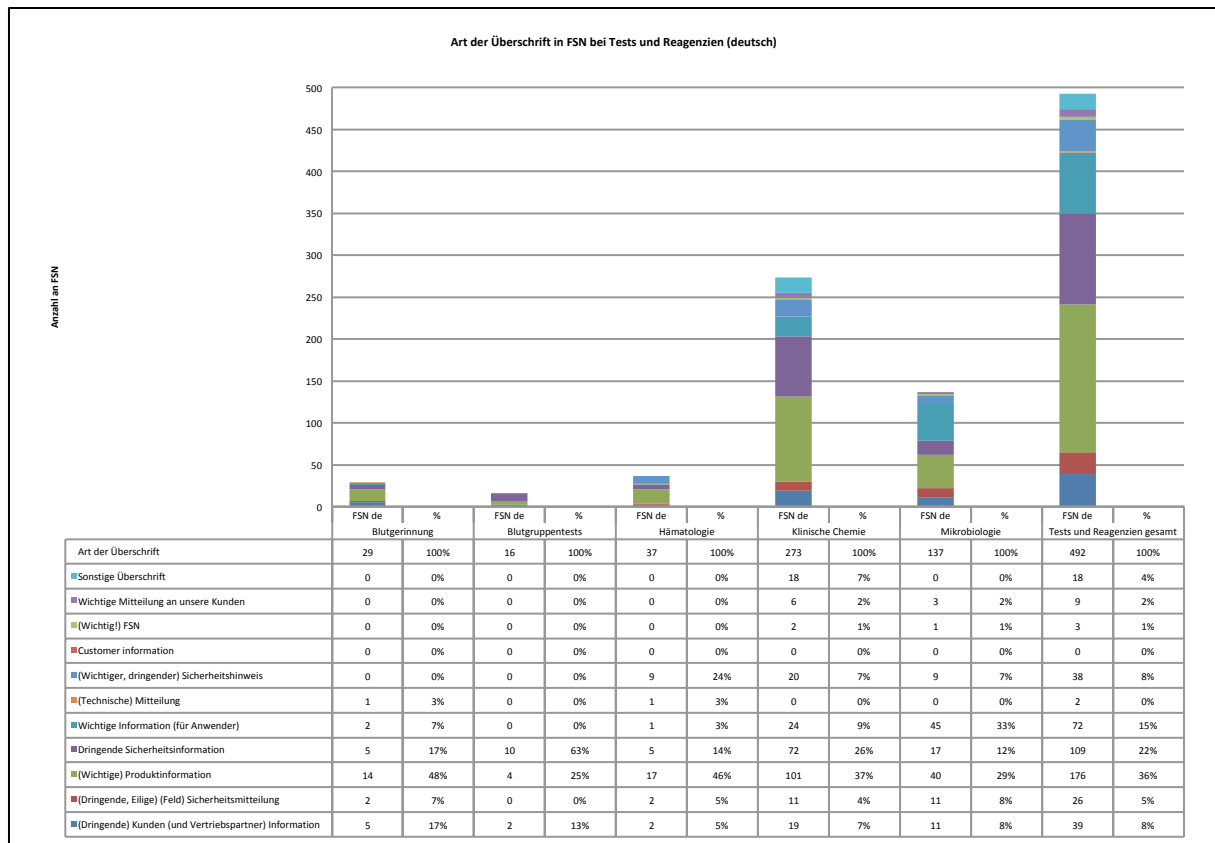


Abbildung 51 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice)

Dies gilt auch für die deutschen Kundeninformationen diagnostischer Systeme (Abbildung 52). Speziell in den Kundeninformationen der Blutgas- und Gerinnungsanalysatoren kam häufig die Überschrift „Kundeninformation“ teilweise mit einer Präzisierung von (dringend) oder (Vertriebspartner) in Anwendung (Abbildung 52). Dagegen wurden die Kundeninformationen der Blutgruppendiagnostik, genau wie die klinisch-chemischen als auch hämatologischen Dokumente vermehrt mit „Produktinformation“ teilweise in Verbindung mit (Wichtig) klassifiziert. Auch der Titel „dringende Sicherheitsinformation“ fand sich häufig in den Dokumenten dieser Produktgattung. Eher selten wurde hier eine sprachliche Kreuzung nachgewiesen. Dabei wurde in den Dokumenten blutgruppendiagnostischer Analysatoren die Formulierung „Wichtig! FSN“ und auch „Customer information“ verwendet. Die Kunden klinisch-chemischer Analysatoren fanden in zwei deutschen Dokumenten den Verweis auf eine „UFSN“ sowie eine „Customer information“.

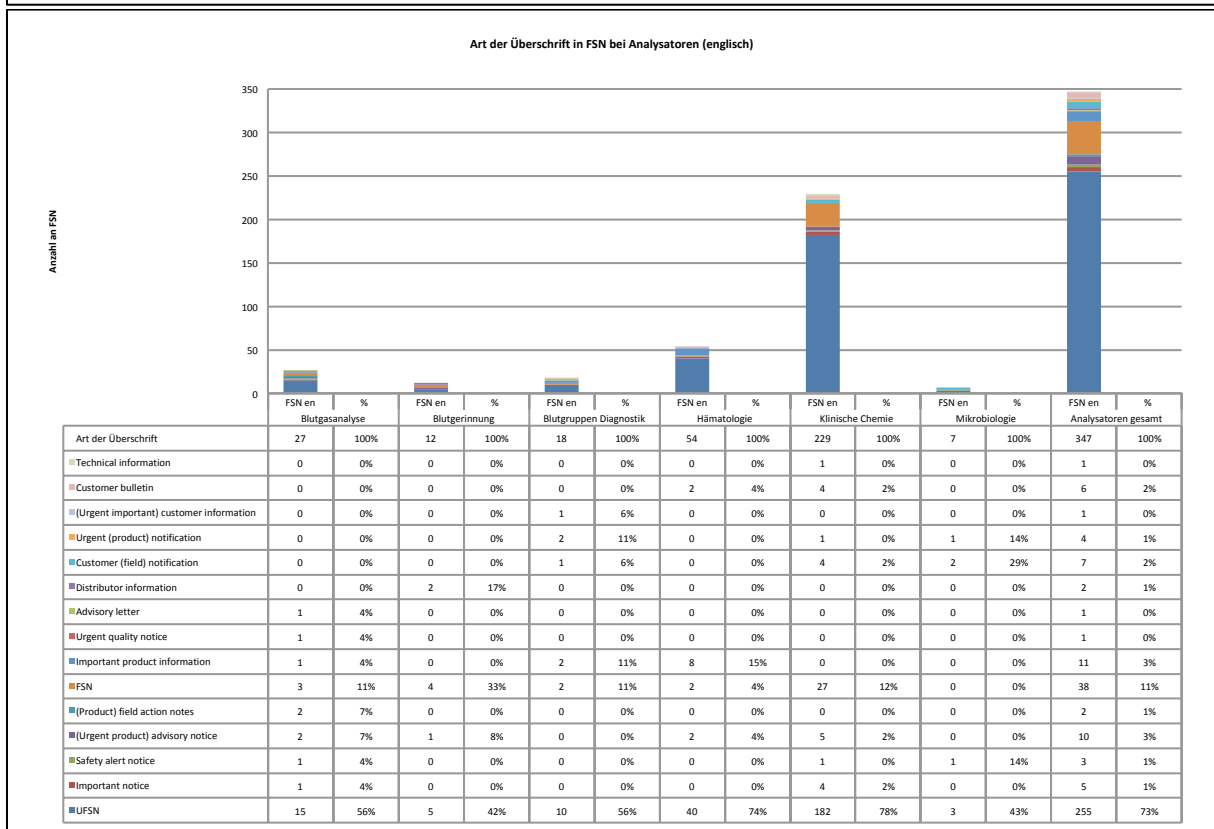
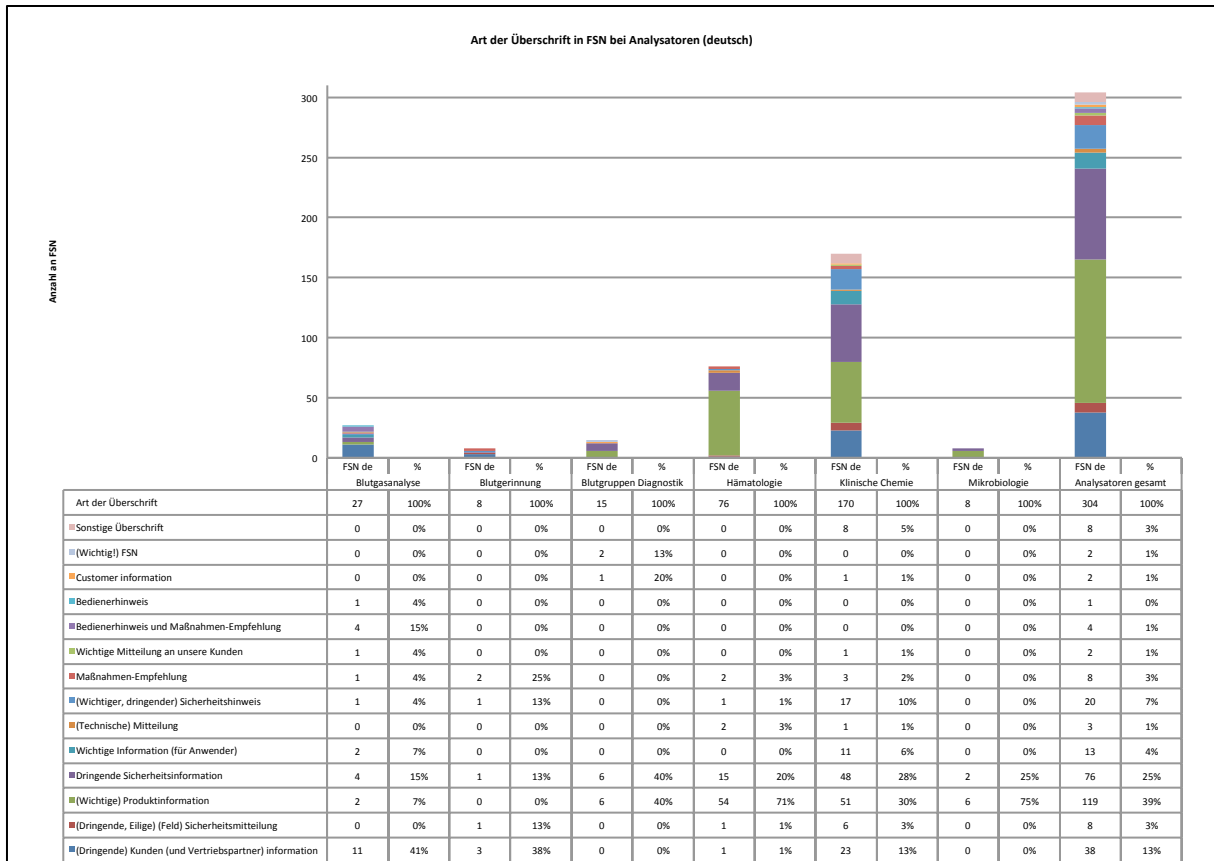


Abbildung 52 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Dokumenten der diagnostischen Analysatoren (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice)

3.3.2. Nennung einer Art der Maßnahme in der Kundeninformation

Eine Kundeninformation sollte laut MEDDEV 2.12.1.rev-8 neben einer deutlichen Überschrift auch die Art der Maßnahme von vornherein benennen und benennt hierzu als Beispiel die Definitionen einer Feldkorrekturmaßnahme (Kapitel 4 Nummer 6):

- *„Rückruf*
- *Geräteumbau*
- *Geräteumtausch*
- *Nachrüstung oder Konstruktionsänderung*
- *Benachrichtigung über die Produktverwendung, etc.“*

Für diese Arbeit wurde jedoch auch, wie von den Herstellern häufig verwendet, eine kurze Benennung des Produktfehlers oder des meldepflichtigen Vorkommnisses direkt nach der Überschrift als ausreichend erklärt, da dies ebenfalls zu einer sofortigen Risikointerpretation und darauffolgenden Sensibilisierung des Kunden führt.

Insgesamt erfüllten 859 von 1354 (63%) der deutschen und 915 von 1360 (67%) der englischen Schreiben der gesamten IVD dieses MEDDEV-Kriterium (Abbildung 53).

Die deutschen Dokumente der gesamten IVD verbesserten sich nach der fünften Revision der MEDDEV um +29%. Englische Dokumente zeigten hingegen eine Minderung um -10%.

In 62 von 100 (62%) deutschen und 49 von 80 (61%) englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe wurde eine Angabe über die Art der Maßnahme einbezogen (Selbsttest 05 bis 14 FSN de = 33 von 56 (59%) / FSN en = 30 von 46 (65%), Streifenfest 05 bis 14 FSN de = 29 von 44 (66%) / FSN en = 19 von 34 (56%).

Diese fand sich in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien von diagnostischen Analysatoren in insgesamt 549 von 814 (67%) der deutschen und 568 von 833 (68%) der englischen Dokumente. Zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen der Tests und Reagenzien finden sich jedoch im Gegensatz zur POCT und OTC starke Abweichungen, die sich auch in dieser Kategorie wohl mit der hohen Anzahl an unterschiedlichen meldenden Herstellern erklären dürfte. Während die Kundeninformationen aus dem Bereich Tests und Reagenzien der klinischen Chemie und Blutgerinnung z. B. in mehr als 70% der Fälle die betroffenen Kunden über die Art der Maßnahme informieren, ist diese Aussage in den hämatologischen Kundeninformationen nur in weniger als 50% der Fälle nachzuweisen. Das Design einer Kundeninformationsvorlage wird von einem Hersteller häufig über einen längeren Zeitraum verwendet und gerade bei vielen meldenden Herstellern können somit durchaus große Unterschiede entstehen. Im Vergleich zu der Angabe einer Überschrift in der Kundeninformation sollte die Angabe einer Art der Maßnahme jedoch für ein meldepflichtiges Vorkommnis individuell bestimmt werden (z. B. Rückruf, Fehlerbeschreibung, Sicherheitshinweis, etc.). Es ist daher eher schwierig, die Art der Maßnahme schon vorab fest in das Design einer Vorlage zu integrieren. Viele Hersteller haben dieses Problem dadurch gelöst, dass sie nur den Oberbegriff „Korrekturmaßnahme“ in ihren Kundeninformationen integrierten. Dies mag dem Hersteller zu einer Vereinfachung verhelfen, aber es erschwert den Kunden, die Situation schnell und präzise einzuschätzen.

Ebenso wurde die Art der Maßnahme mit 248 von 440 (56%) deutschen und 298 von 447 (67%) englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren generell in mehr als der Hälfte (Ausnahme FSN de Hämatologie) aufgeführt. Zahlreiche Hersteller implementierten demzufolge in das Design ihrer Kundeninformation bevorzugt eine Überschrift. Gerade Beckman Coulter verzichtete in seinen deutschen

Versionen durchgehend auf eine derartige Angabe, was auch den niedrigen Wert von 28% in den deutschen Kundeninformationen zu hämatologischen Analysatoren erklärt, da von insgesamt 61 hämatologischen deutschen Versionen ohne Angabe der Art der Maßnahme immerhin 41 (67%) von Beckman Coulter verfasst wurden. Die englischen Kundeninformationen dieses Herstellers wurden dagegen ab 2007 (Revision der MEDDEV) nicht mehr mit der Art der Maßnahme „Product Corrective Action“ sondern mit einer Überschrift „UFSN“ gekennzeichnet. Wie schon erwähnt kann die alleinige Information Korrekturmaßnahme lediglich als Oberbegriff der Maßnahmenart interpretiert werden, was sich somit für einen betroffenen Kunden eher als inhaltsleere Formulierung darstellt. Es ist daher schade, dass dieser Hersteller angesichts der neuen MEDDEV-Leitlinie keine umfassendere Revision seiner Kundeninformationen in Erwägung zog.

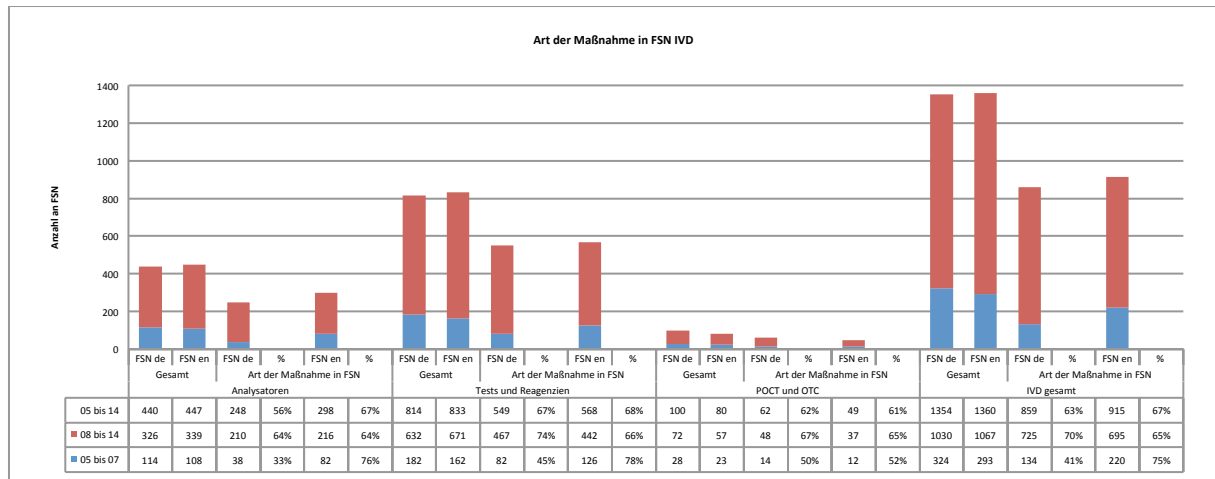


Abbildung 53 zeigt die Häufigkeit der Art der Maßnahme in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.7)

Die meist verwendete Art der Maßnahme in den Dokumenten der POCT und OTC war hierbei die Information, dass eine Rückrufaktion eingeleitet werden muss (POCT und OTC 05 bis 14 FSN de = 40 von 62 (65%) / FSN en = 24 von 49 (49%)) (Abbildung 54). Die Auswertung der Verhaltensanweisungen erbrachte immerhin den Nachweis, dass Rückrufaktionen in der POCT- und OTC-Gruppe eine herausragende Bedeutung zukommt (Abbildung 43).

In den Dokumenten der diagnostischen Selbsttests kam häufig auch eine kurze Fehlerbeschreibung z. B. „Möglicher spontaner Wechsel der Maßeinheit“ oder „Beschädigung der Kunststoffolie am Accu-Check“ als Art der Maßnahme zur Anwendung. Die Auswertung der Selbsttests zeigte, dass die Verhaltensanweisung im Gegensatz zu den Streifentests nicht so häufig einen sofortigen Verwendungsstop des Produktes erfordert, sondern auch Maßnahmen wie zusätzliche Sicherheits- oder Arbeitsschritte sowie SW-Update die Produktsicherheit wiederherstellen können. Die große Anzahl unterschiedlicher Typen von Maßnahmen in den Kundeninformationen diagnostischer Selbsttests zeigt somit das Bestreben der Hersteller, betroffene Kunden so schnell und genau wie möglich über das meldepflichtige Vorkommnis zu sensibilisieren.

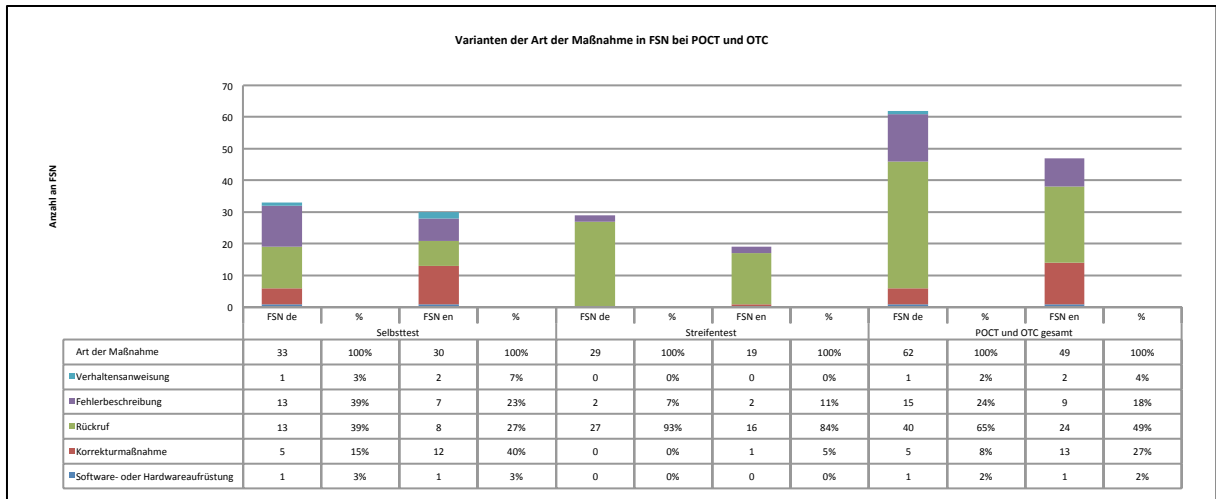


Abbildung 54 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der POCT und OTC

Auch innerhalb der diagnostischen Produktgruppen der Tests und Reagenzien gibt es große Unterschiede bezüglich der Art der Maßnahme (Abbildung 55). In den mikrobiologischen Schreiben oder den deutschen Kundeninformationen der Blutgruppentests mussten die betroffenen Kunden ebenfalls am häufigsten über eine Rückrufaktion als „Type of action“ informiert werden. Die Rückrufaktion ist auch die häufigste Verhaltensanweisung in diesen Produktgattungen (Abbildung 44). In den Kundeninformationen der klinischen Chemie oder Blutgerinnung, wo ebenfalls die Rückrufaktion eine bedeutende Rolle spielt, wurde häufig eine kurze Fehlerbeschreibung oder einfach der Überbegriff „Korrekturmaßnahme“ als Titel für die Art der Maßnahme gewählt. Ein direkter Zusammenhang der Art der Maßnahme zu der Verhaltensanweisung kann also nicht immer dargelegt werden. Auch hämatologische Kundeninformationen wurden häufig mit einer kurzen Fehlerbeschreibung als Art der Maßnahme ausgestattet, obwohl der Rückruf als Verhaltensanweisung ebenfalls überwog.

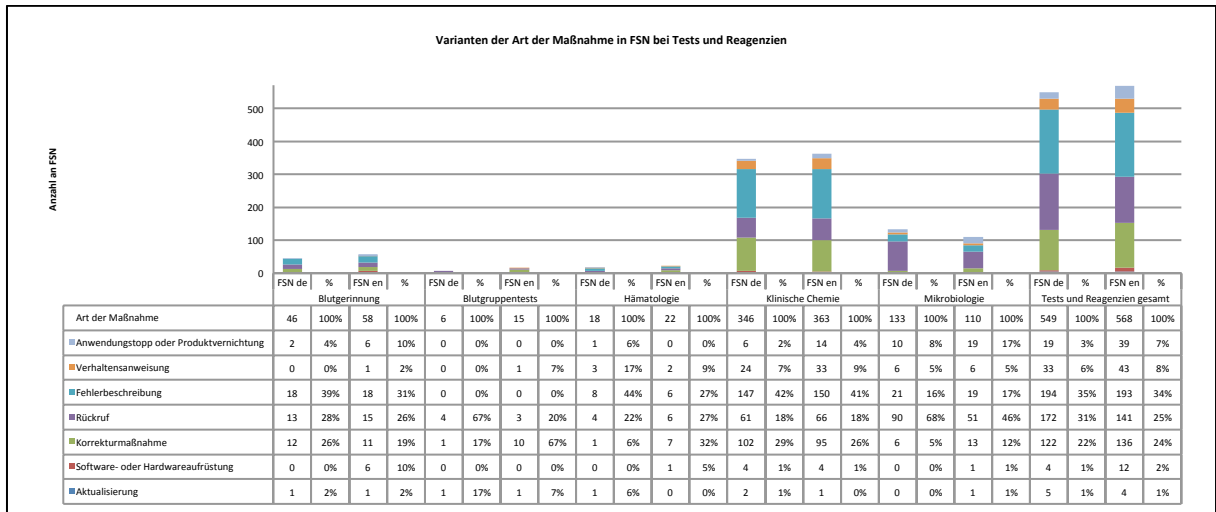


Abbildung 55 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Im Allgemeinen bestand zwischen der Art der Maßnahme und der Verhaltensanweisung bzw. dem meldepflichtigen Vorkommnis in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren kein direkter Zusammenhang. So waren Softwarefehlfunktionen in klinisch-chemischen Analysatoren beispielsweise für fast die Hälfte aller meldepflichtigen Vorkommnisse verantwortlich (Abbildung 30). Lediglich in 5% der zugehörigen

Kundeninformationen wurde dies auch durch eine entsprechende Art der Maßnahme thematisiert (Abbildung 56). Im Falle einer softwarebedingten korrektiven Maßnahme wurden in den Kundeninformationen generell eher das Fehlerbild „Patientenergebnisse werden falsch angezeigt“, „Validationskriterium wird nicht eingehalten“ sowie die notwendige Verhaltensanweisung „Die Funktion „Report-to-File“ DARF NICHT verwendet werden“, „Testläufe mit failed markierten Kontrollen sind vom Anwender als ungültig zu bewerten“ oder einfach nur der Hinweis auf eine korrektive Maßnahme als Art der Maßnahme im Briefkopf der Kundeninformation knapp dargelegt. Dagegen wurden produktbedingte Rückrufaktionen jedoch häufig sehr präzise mit der Art der Maßnahme „Rückruf“ verdeutlicht.

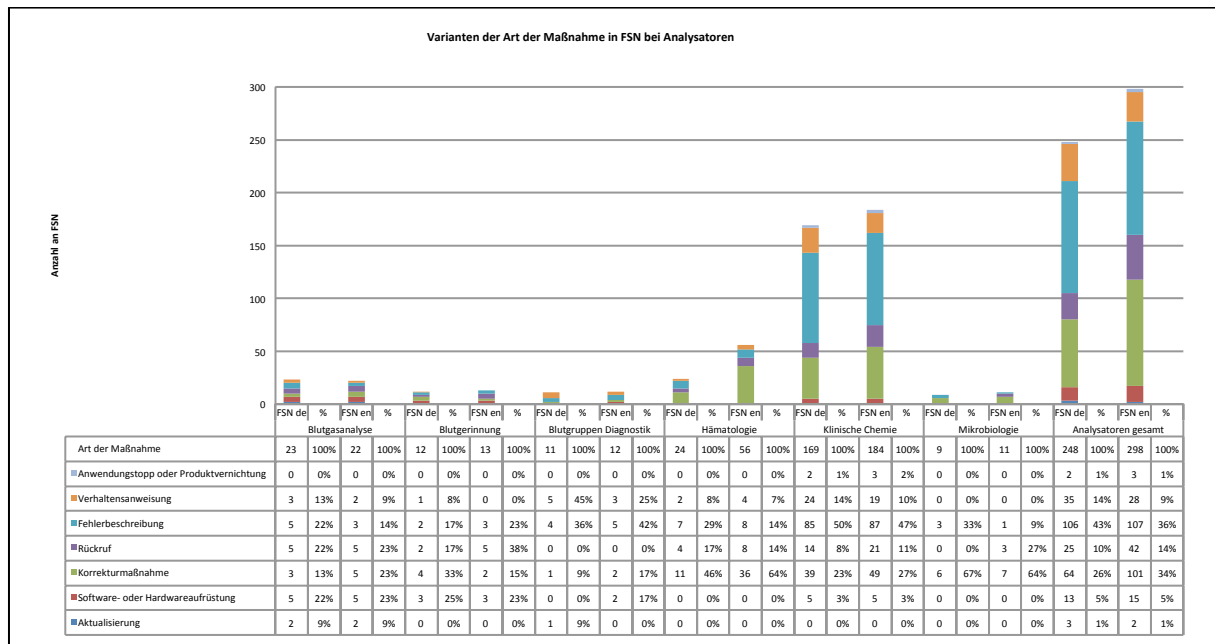


Abbildung 56 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der IVD

3.3.3. Art der Maßnahme als Überschrift in der Kundeninformation

In vielen Kundeninformationen der gesamten IVD wurde von den Herstellern bewusst auf einen eindeutigen Titel verzichtet und stattdessen direkt die Art der Maßnahme als Überschrift gewählt. Auch durch diese Weise werden die Kunden über die Wichtigkeit und Notwendigkeit dieses Schreibens informiert und zum schnellen Handeln animiert. Es erscheint außerdem vorteilhaft, dass betroffene Kunden das meldepflichtige Vorkommnis oder die Verhaltensanweisung schon von Anfang an aus der Kundeninformation identifizieren können. Insgesamt konnte in 1310 von 1354 (97%) der deutschen und 1337 von 1360 (98%) der englischen Kundeninformationen der gesamten IVD eine Überschrift oder eine Art der Maßnahme ermittelt werden (Abbildung 57).

Ohne Frage sind ungekennzeichnete Kundeninformationen als fehlerhaft zu klassifizieren. In diesen Dokumenten wurden die betroffenen Kunden meist zwar ist schon im ersten Absatz mit dem meldepflichtigen Vorkommnis, dem Risikopotential oder der notwendigen Verhaltensanweisung vertraut gemacht. Dennoch besteht in diesen Fällen immer die Gefahr, dass eine Kundeninformation ohne ausreichende Charakterisierung irrtümlich als Werbeschreiben wahrgenommen und daher verworfen wird. Gerade in diesen Fällen hätte das BfArM also eine Homepageeinstellung unterlassen und den zuständigen Hersteller zur Korrektur auffordern müssen.

Die Analyse der 44 deutschen und 23 englischen fehlerhaften Kundeninformationen, zeigt dass hiervon 18 deutsche und 11 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 26 deutsche und 12 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst wurden.

Kundeninformationen ohne ausreichende Beschriftung wurden somit häufiger in den kleineren Unternehmen (FSN de = 7,9% / FSN en = 4,8%) als in den größeren Unternehmen (FSN de = 2,1% / FSN en = 1,0%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 3,0% / FSN en = 1,6%).

Nach der fünften Revision der MEDDEV verbesserten sich die deutschen Kundeninformationen um 5% und die englischen Dokumente um 3%.

Insgesamt wurden 92 von 100 (92%) der deutschen und 78 von 80 (98%) der englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe ausreichend gekennzeichnet. Die englischen Dokumente der Selbsttests erfüllten dieses Kriterium sogar immer.

Auch in den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurde die Art der Maßnahme als Überschrift häufig bevorzugt verwendet (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 789 von 814 (97%) / FSN en = 816 von 833 (98%)). Die deutschen Dokumente der Blutgruppentests und Mikrobiologie wurden dabei nur in 94% mit einer ausreichenden Kennzeichnung charakterisiert.

Ebenso wiesen 429 von 440 (98%) der deutschen und 443 von 447 (99%) der englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren diesbezüglich auf die Wichtigkeit des Dokumentes hin.

Dies veranschaulicht, dass die Kundeninformationen der IVD größtenteils für die Kunden schon auf den ersten Blick gut gekennzeichnet sind und somit zum schnellen Handeln animieren. Wie schon erwähnt ist gerade eine genaue Charakteristik der POCT- und OTC- Kundeninformationen sehr wichtig, denn der typische Benutzer dieser Medizinprodukte ist ein Laienanwender ohne medizinische Ausbildung.

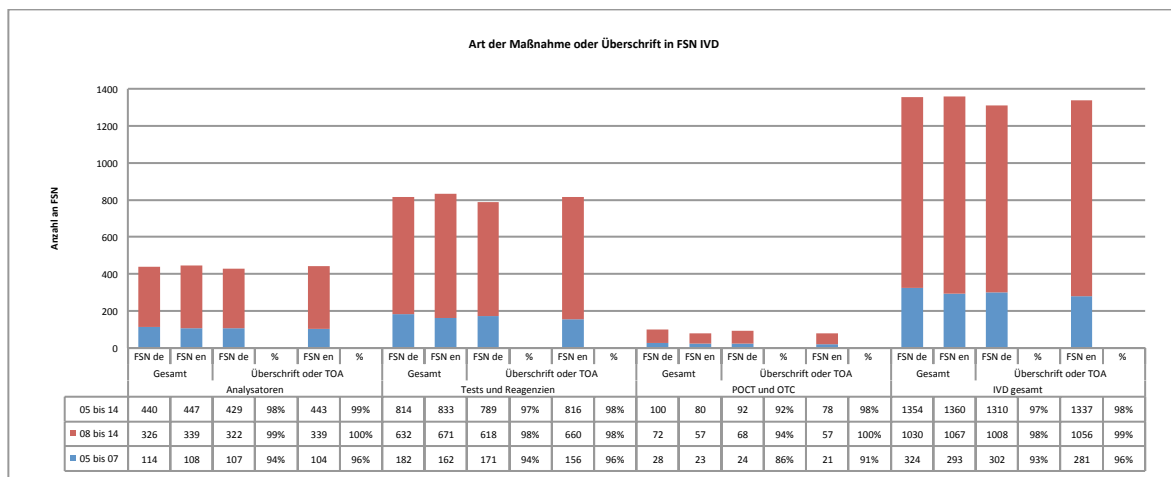


Abbildung 57 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der POCT und OTC, die entweder eine Überschrift oder eine Art der Maßnahme als Titel präsentieren (TOA = Type of action (engl. für Art der Maßnahme)) (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.8)

3.3.4. Angabe eines Identifizierungsmerkmals für eventuelle Rückfragen an den Hersteller in der Kundeninformation

Durch ein spezielles Identifizierungsmerkmal kann die Kommunikation zwischen betroffenen Kunden und Hersteller bei Nachfragen deutlich erleichtert werden. Vor allem größere Hersteller von Medizinprodukten sind häufig mit mehreren parallel laufenden korrektiven Maßnahmen konfrontiert, was ein Verwechslungsrisiko zur Folge haben kann. Dieses Risiko wird deutlich minimiert, indem ein Kunde sich mit Hilfe einer Identifizierung wie von der MEDDEV gewünscht direkt auf die ihn betreffende Maßnahme beziehen kann.

In 1315 von 1354 (97%) deutschen und 1317 von 1360 (97%) englischen Dokumenten der gesamten IVD wurde, ein geeignetes FSCA-Identifikationsmerkmal für weitere Rückfragen an den Hersteller integriert (Abbildung 58).

Eine Analyse der 39 deutschen und 43 englischen Kundeninformationen ohne Identifikationsmerkmal der gesamten IVD zeigte, dass hiervon 16 deutsche und 10 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 23 deutsche und 33 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst wurden. Kundeninformationen ohne Identifikationsmerkmal wurden somit häufiger von kleineren Unternehmen (FSN de = 7,0% / FSN en = 4,4%) als von größeren Unternehmen (FSN de = 1,8% / FSN en = 2,7%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 2,7% / FSN en = 2,9%).

Die deutschen Dokumente der gesamten IVD steigerten sich nach der fünften Revision der MEDDEV in der Angabe eines Identifizierungsmerkmals um 3% und die englischen um 4%.

Dieser Hinweis fand sich in 87 von 100 (87%) deutschen und 73 von 80 (91%) englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe.

In den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurde insgesamt am häufigsten ein Identifizierungsmerkmal für Rückfragen an den Hersteller angegeben (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 798 von 814 (98%) / FSN en = 820 von 833 (98%)), wobei die englischen Dokumente der Blutgerinnung dabei nur in 96% ein ausreichendes Identifizierungsmerkmal offenbarten.

Ein FSCA-Identifizierungszeichen in puncto Rückfragen an den Hersteller wurde in 430 von 440 (98%) der deutschen und 424 von 447 (95%) der englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren aufgeführt. Gleichwohl erfüllten immerhin 29% der englischen Kundeninformationen der Blutgasanalysatoren dieses Kriterium nicht. Viele dieser Fälle konnten abermals einem Hersteller zugeordnet werden (9 von 10 blutgasanalytischen englischen FSN ohne eine ausreichende FSCA-Identifikation wurden von Radiometer verfasst, während demgegenüber die deutschen Versionen zumindest eine Datumsangabe beinhalteten).

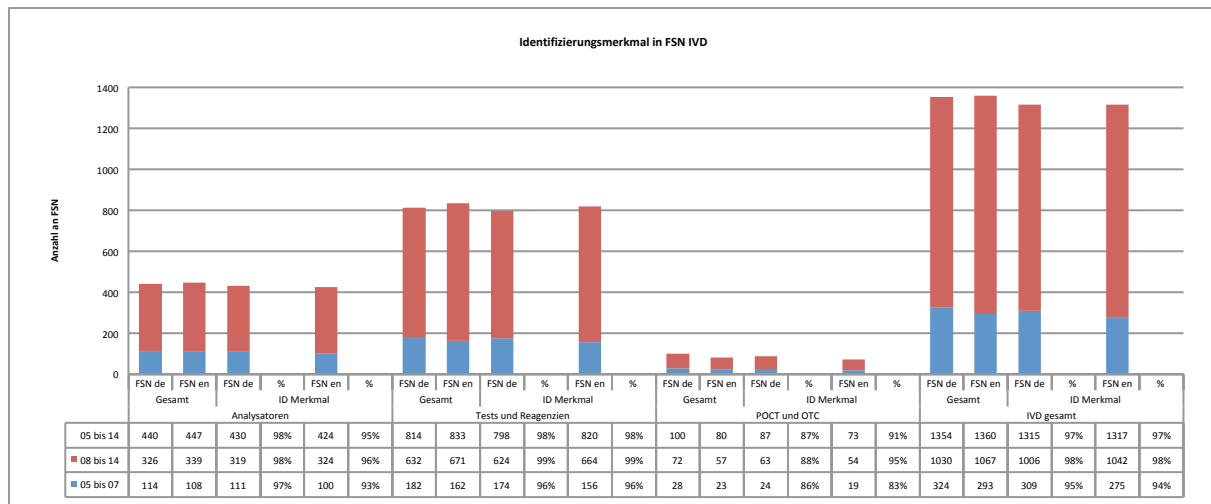


Abbildung 58 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, die ein Identifizierungsmerkmal für weitere Rückfragen an den Hersteller integrierten (ID Merkmal = Identifizierungsmerkmal) (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.9)

In den deutschen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe wurde häufig nur die Datumsangabe als Identifikationsmerkmal angewendet (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 62 von 87 (71%) / FSN en = 34 von 73 (47%)) (Abbildung 59). In der gültigen MEDDEV wird die Datumsangabe immerhin exemplarisch als Identifizierungsmerkmal auch benannt. Es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit eine Datumsangabe tatsächlich von einem Hersteller als Identifikationsmerkmal auch vorgesehen ist. Vor allem von kleineren Herstellern ist zu erwarten, dass das Datum lediglich pro forma auf der Kundeninformation integriert wurde.

In den englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe findet sich anstatt des Datums häufiger eine kundeninformationsspezifische Referenznummer (POCT und OTC 05 bis 14 zusammen FSN de = 15 von 87 (17%) / FSN en = 35 von 73 (48%)). Diese beginnt in der Regel mit einer kurzen Buchstabenfolge, die je nach Hersteller oder Alter der Kundeninformation variieren kann (FSN = Field Safety Notice, ADC FA = Abbott Diagnostic Care Field Action, MDA = Medical Device Alert, ITC Nr. = International Technidyne Corp., MDSS Ref. = Medical Device Safety Service Reference). Daneben beinhalten Referenznummern noch die Datumsangabe zu der die Maßnahme in die Wege geleitet wurde oder der Hersteller das Dokument an den betroffenen Kunden aushändigte sowie eventuell auch noch eine gesonderte Nummerierung des Schreibens, womit eine eindeutige Identifizierung dieser Referenz in der Regel für die Kunden kein Problem darstellen sollte. In der Regel wird den betroffenen Kunden in dem Kontext des Schreibens noch die Auskunft erteilt, dass bei Rückfragen an den Hersteller die FSCA-Referenznummer angegeben werden muss. Diese sind häufig direkt in die Überschrift oder an der Blattunterseite eingebaut. In einigen Kundeninformationen wurde die Referenznummer jedoch auch direkt in das Antwortformular integriert.

In einer Kundeninformation (Selbsttests) wurde eine Nummer oder Datumsangabe (06-001-1) an der Blattunterseite gebraucht, die eher schwierig als Referenznummer zu interpretieren ist. Ohne Angabe besteht immerhin die Möglichkeit, dass ein Kunde diese auch fälschlich als eine Produktidentifikation wie Serien- oder Chargennummer interpretiert.

Speziell in den deutschen Kundeninformationen ist die Angabe „unser Zeichen“ in der Bezugszeichenzeile häufig anzufinden (POCT und OTC 05 bis 14 FSN de = 9 von 87 (10%) / FSN en = 3 von 73 (4%)). Es ist anzunehmen, dass in diesen Kundeninformationen nur der Inhalt der Kundeninformation übersetzt und die Bezugszeichenzeile in Deutsch belassen wurde. Nur in einer englischen Kundeninformation wurde tatsächlich von „Our sign“ gesprochen.

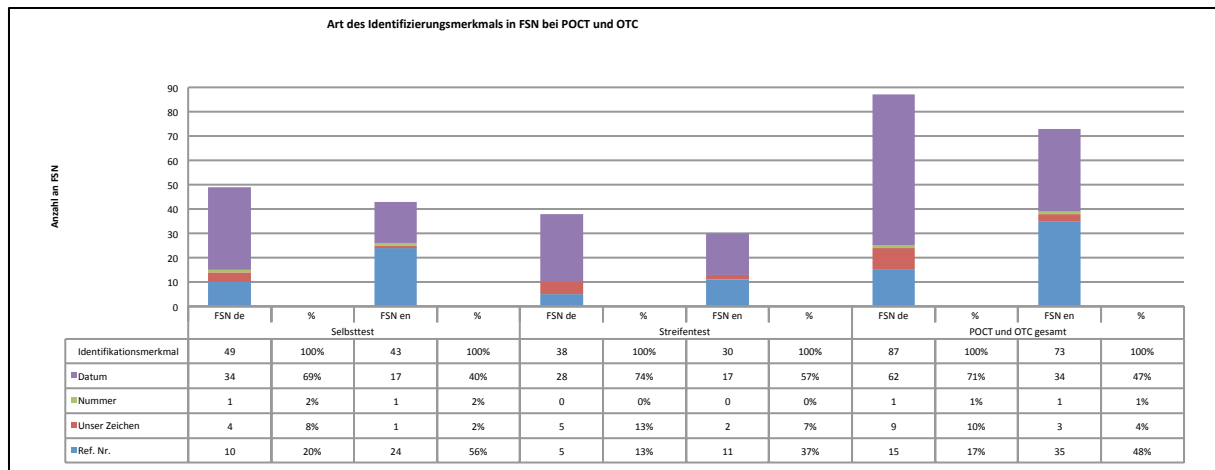


Abbildung 59 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen der POCT verwendet werden

Auch die Kundeninformationen der Tests und Reagenzien weisen deutliche Unterschiede auf, was die Art der in Anwendung gebrachten Identifizierungsmerkmale betrifft (Abbildung 60). In den Kundeninformationen der Mikrobiologie wurde mehrheitlich nur eine simple Datumsangabe beobachtet (FSN de = 110 von 198 (56%) / FSN en = 125 von 201 (62%)). Betroffene Kunden diagnostischer Blutgruppentests und Reagenzien konnten sich meistens auf eine präzise Referenznummer im Falle weiterer Herstelleranfragen beziehen (FSN de = 12 von 18 (67%) / FSN en = 13 von 17 (76%)).

Ähnlich wie in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe, wurde vor allem in den deutschen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren die Angabe „unser Zeichen“ in der Bezugszeichenzeile eingesetzt (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 199 von 798 (25%) / FSN en = 8 von 820 (1%)). In den englischen Versionen wurde häufig nur der Inhalt der Kundeninformation übersetzt und die Bezugszeichenzeile in der deutschen Sprache belassen. Offenbar mussten viele Unternehmen diese Dokumente speziell für das BfArM in die englische Sprache übertragen und man kann vermuten, dass einige dieser Maßnahmen gar keine englischen Kunden betrafen. Es ist daher anzunehmen, dass das Qualitätsmanagement dieser Firmen in diesen Fällen auch nicht so viel Präzision mit der Übersetzung walten ließ.

Ein Vergleich mit den deutschen Dokumenten (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 219 von 798 (27%) verdeutlicht, dass die Angabe einer Referenznummer vor allem in den englischen Kundeninformationen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN en = 410 von 820 (50%)) häufiger die Norm darstellte. Dabei unterscheiden sich diese nicht fundamental von den Variationen, die in den Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe gebraucht wurden. Referenzen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren manifestiert sich in der Regel primär mit einer kurzen Buchstabenfolge, die je nach Hersteller oder Alter der Kundeninformation variieren kann (BR = Bulletin Reference, TC = Technical Communication, MDA = Medical Device Alert, FSCA = Field Safety Corrective Action).

Auch in einigen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien wurden jedoch Nummern an der Blattunterseite oder in der Betreffzeile in Umlauf gebracht, die als Identifikationsnummer taxierten, allerdings deutlich von dem oben beschriebenen Schema abweichen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 55 von 798 (7%) / FSN en = 112 von 820 (14%)). Typische Beispiele sind einfache Nummernfolgen, wie z. B. 4007 (Siemens) oder 13-48 (Siemens) sowie Buchstabenkombinationen in Verbindung mit einer Nummernkombination, wie z. B. N20F/06 (Immunodiagnostic Systems) oder 078D0992-01 (Siemens). Viele dieser ungenauen Identifikationsmerkmale konnten jedoch im Allgemeinen direkt einem Hersteller zugeordnet werden.

Der Anteil an Kundeninformationen der Tests und Reagenzien, die nur das Datum als potentielle Referenz bezeichnen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 325 von 798 (41%) / FSN en = 290 von 820 (35%)) ist im Vergleich zu den Dokumenten der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 62 von 87 (71%) / FSN en = 34 von 73 (47%)) durchweg niedriger.

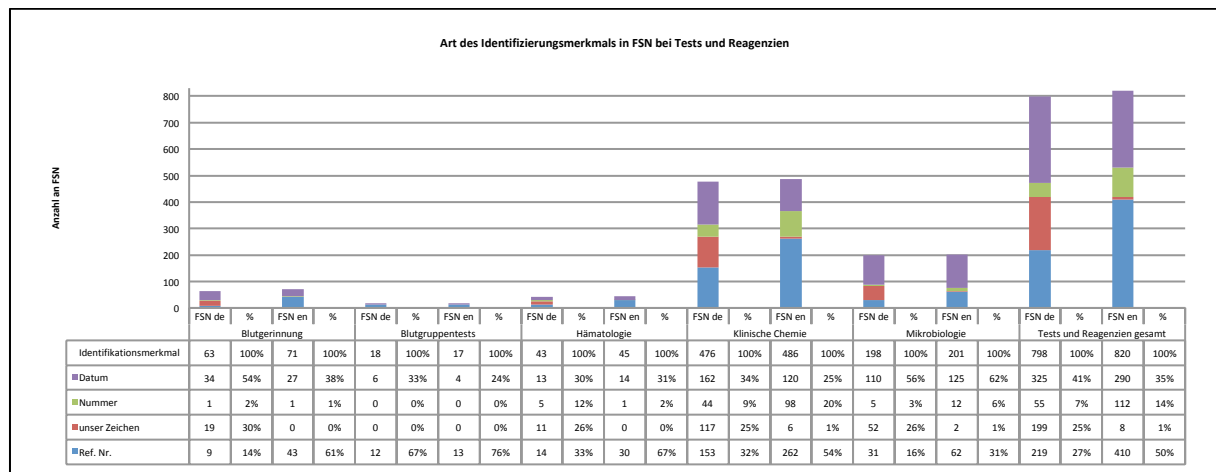


Abbildung 60 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen der POCT verwendet werden

Auch in den englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren wurde häufiger eine Referenznummer präsentiert (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 145 von 430 (34%) / FSN en = 283 von 424 (67%)), während in den deutschen Kundeninformationen eher in der Bezugszeichenzeile die Angabe „unser Zeichen“ (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 101 von 430 (23%) / FSN en = 2 von 424 (0%)) sowie eine gewöhnliche Datumsangabe (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 151 von 430 (35%) / FSN en = 76 von 424 (18%)) als Identifikationsmerkmal in Einsatz kam (Abbildung 61).

Einzig für zwei englische Kundeninformationen der klinischen Chemie kam ebenfalls „unser Zeichen“ als Merkmal zur Anwendung. Gerade hier wurden indessen nur die Betreffzeile und der Briefkopf nicht in die englische Sprache übersetzt. Es ist somit möglich, dass auch diese Fälle keine englischen Kunden betrafen und die englischen Kundeninformationen aller Voraussicht nach wieder speziell für die BfArM-Homepage angefertigt wurden. Die Referenznummern der Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren zeigten keine großen Unterschiede gegenüber denen der zugehörigen Tests und Reagenzien. Dies ist nicht verwunderlich, da diese Produkte häufig von den gleichen Herstellern vertrieben werden.

In den Dokumenten wurden ebenfalls unpräzise Nummern identifiziert, die wohl eine Identifikationsnummer darstellen sollten, aber nicht direkt zuzuordnen waren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 33 von 430 (8%) / 63 von 424 (15%)), z. B. eine Bezifferung wie 915-251 oder 915-273 in der Betreffzeile (Radiometer) sowie 10-10409 an der Blattunterseite (Beckman Coulter) oder die Nummer MSI 14-01 direkt neben der Art der Maßnahme (Siemens).

Mit Bezug auf die gesamten IVD fanden sich insgesamt 89 von 1354 (7%) deutsche und 176 von 1360 (14%) englische Dokumente mit einer FSCA-Identifizierung, die für betroffene Kunden nicht einwandfrei zu identifizieren war. Diese konnten jedoch nur gut einem Dutzend Unternehmen zugeordnet werden. Somit stellt sich dieses Ereignis eher als Randphänomen dar.

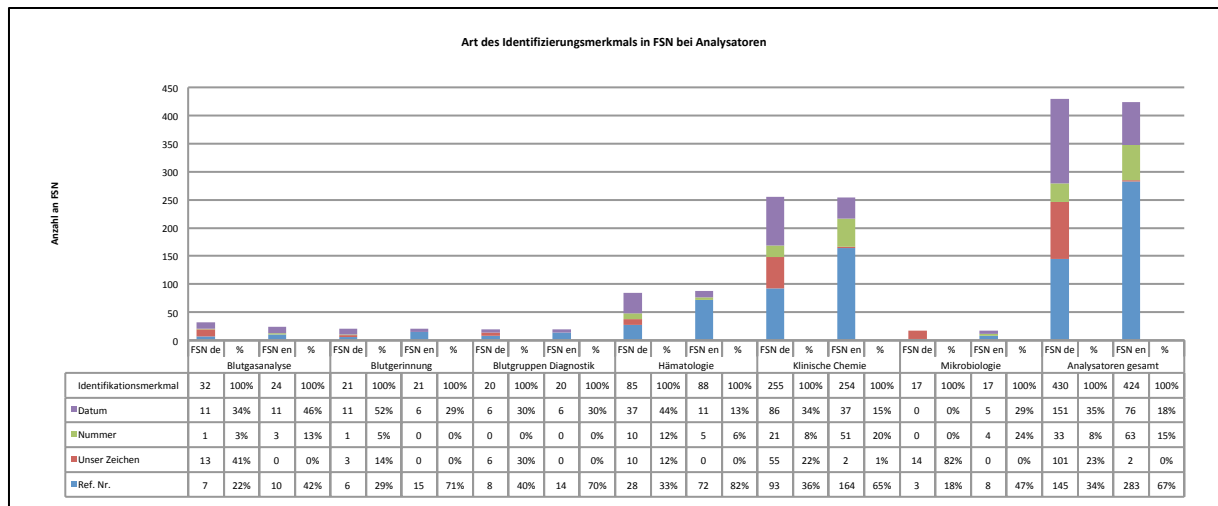


Abbildung 61 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren verwendet werden

Es bleibt natürlich die Frage, warum gerade englische Kundeninformationen mehrheitlich mit einer präzisen Referenznummer ausgestattet wurden (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 379 von 1315 (29%) / FSN en = 728 von 1317 (55%)). Viele ausländische Unternehmen vertreiben ihre Medizinprodukte auf dem deutschen Markt. Es ist daher denkbar, dass die Produktrisiken vieler meldepflichtiger Vorkommnisse somit auch häufig zuerst im Ausland identifiziert wurden. Infolgedessen wurden viele Kundeninformationen ursprünglich von einer Hauptzentrale im Ausland verfasst und danach an die Firmenniederlassungen der einzelnen Exportländer weitergeleitet. Vielleicht verwendet das Qualitätsmanagement der deutschen Niederlassung eines ausländischen Konzerns nun eine andere Referenznummer oder verzichtet komplett darauf. Diese ist natürlich wichtig, wenn ein Hersteller mit mehreren parallel ablaufenden korrektiven Maßnahmen konfrontiert ist. Nur so kann ein Kunde sich auf die ihn betreffende Maßnahme beziehen. Zahlreiche Medizinprodukte werden jedoch exklusiv im Ausland vertrieben und sind auf dem deutschen Markt (theoretisch) nicht erhältlich. Falls die deutsche Niederlassung eines ausländischen Unternehmens nur eine CAPA organisieren muss, wäre die Referenznummer somit hinfällig und eine Datumsangabe auf der Kundeninformation pro forma ausreichend. Auch für kleinere Unternehmen mit geringem Produktsortiment und selten parallel laufenden korrektiven Maßnahmen sollte ein präzises Identifikationsmerkmal eher nicht notwendig erscheinen und eine formelle Datumsangabe genügen. Diese Fragestellung kann mit der Methodik der Analyse der Kundeninformation jedoch nicht genauer ergründet werden. Hierfür bedarf es umfassenderer Rückanfragen an die meldenden Unternehmen. Allerdings ist der Anteil an IVD-Dokumenten, die lediglich eine Datumsangabe als „FSCA-Identifizierer“ gebrauchen, nach der fünften Revision der MEDDEV zurückgegangen (IVD 05 bis 07 zusammen FSN de = 46% / FSN en = 35%, IVD 08 bis 14 zusammen FSN de = 42% / FSN en = 29%). Auch wenn die MEDDEV dies nicht ausdrücklich verlangt, hat sich die Präzision dieser Identifikationsmerkmale somit durchaus verbessert.

3.3.5. Erklärung über die Hintergründe der korrektiven Maßnahme in der Kundeninformation

Die MEDDEV verlangt eine sachliche Erklärung über die Gründe der korrektiven Maßnahme. Diese Information wurde in 1329 von 1354 (98%) deutschen und 1341 von 1360 (99%) englischen Kundeninformationen berücksichtigt (Abbildung 62). Ein Fehlen dieser Erwähnung hat zwar keinen direkten Einfluss auf die Sicherheit einer Kundeninformation, aber es erleichtert den betroffenen Kunden durchaus, das meldepflichtige Vorkommnis besser in den Gesamtkontext der Maßnahmen einzuordnen.

Insgesamt wurde dieses MEDDEV-Kriterium in 25 deutschen und 19 englischen Kundeninformationen der gesamten IVD komplett nicht berücksichtigt. Davon wurden 6 deutsche und 5 englische Dokumente von

kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 19 deutsche und 14 englische Dokumente von großen Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst. Kundeninformationen ohne Angabe der Weiterleitung der FSN wurden somit häufiger in den kleineren Unternehmen (FSN de = 3% / FSN en = 2%) als in den größeren Unternehmen (FSN de = 2% / FSN en = 1%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 2% / FSN en = 1%).

Seit der fünften Revision der MEDDEV verbesserten sich nur die englischen Dokumente der gesamten IVD um 1%.

Bei der POCT und OTC (05 bis 14 zusammen FSN de = 98 von 100 (98%) / FSN en = 78 von 80 (2%)) zeigte sich in zwei Fällen diagnostischer Streifentests (BfArM 00262/07 und BfArM 01840/09) ein Defizit in dieser Angabe. Die Kundeninformationen in diesen beiden Fällen waren jedoch auch insgesamt von einer schlechten Qualität, und wiesen zahlreiche weitere Beanstandungen auf. In der Regel wurden betroffene Kunden durch eine kurze Erklärung ins Bild gesetzt, warum die korrektive Maßnahme notwendig ist. Typische Erklärungen waren dabei Aussagen wie „*Unsere Qualitätssicherung hat ergeben, dass...*“ oder „*In letzter Zeit erreichten uns immer mehr Kundenreklamationen, dass...*“.

Über die fundamentalen Hintergründe der korrektiven Maßnahme (z. B. Kundenbeschwerden, interne Qualitäts- oder Stabilitätsuntersuchungen oder Abweichungen vom WHO Standard) wurden die betroffenen Kunden in 795 von 814 (98%) der deutschen und 818 von 833 (98%) der englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren informiert. Die wenigen Schreiben in denen diese Information unterblieb, verdeutlichten dem Kunden meistens jedoch direkt im ersten Absatz der Kundeninformation das meldepflichtige Vorkommnis, das Risikopotential oder die zu Grunde liegende Verhaltensanweisung.

Auch in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren wurde dieses MEDDEV-Kriterium generell so gut wie immer beachtet (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 436 von 440 (99%) / FSN en = 445 von 447 (100%)). Die Kunden erfuhren meist am Anfang des Schreibens die kausalen Hintergründe der Maßnahme wie etwa Kundenbeschwerden oder Vorkommnisse bei internen Qualitätsprüfungen. Nur selten, wie z. B. in dem Schreiben eines Blutgasanalyse-systems (BfArM 02494/11) freute sich der Hersteller darüber, ein SW-Update anbieten zu dürfen, ohne den genauen Hintergrund zu benennen (BfArM 04922/08). Indirekt erfuhr der Leser aber, dass es sich hier wohl um einen Bedienungsfehler handeln musste (ein SW-Update verhindert, dass durch eine vom Bediener fehlerhaft zu schnell wiederholte Aktivierungen der Barcode-Pistole die Testergebnisse einer falschen Patienten-ID zugeordnet werden können). Weiterhin erfuhren nur die englischen Kunden eines Blutgerinnungssystem, dass aufgrund von Kundenbeschwerden die Maßnahme eingeleitet werden musste. Auch in den anderen Fällen wurden betroffene Kunden nur darüber informiert, dass eine korrektive Maßnahme eingeleitet werden muss, ohne den genauen Hintergrund zu benennen.

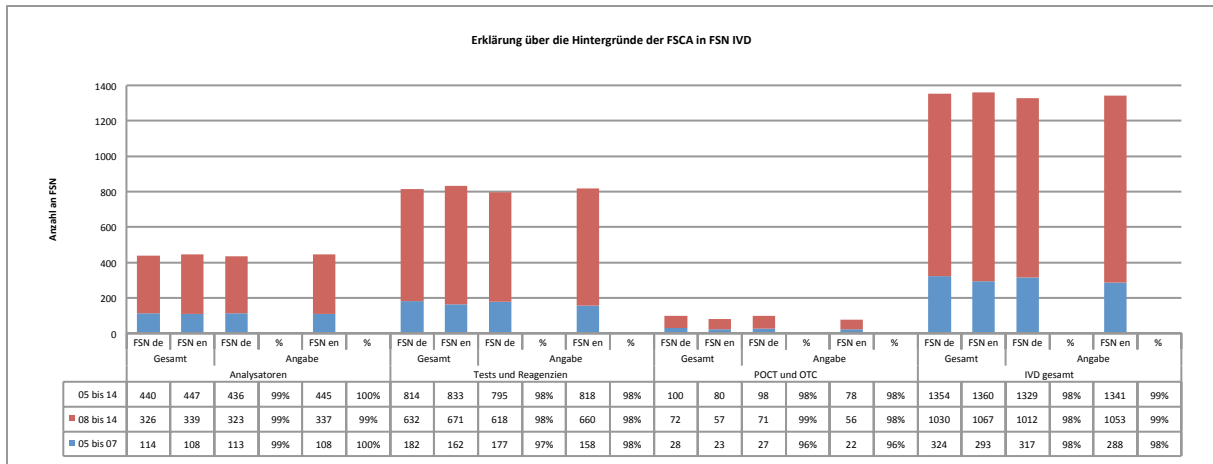


Abbildung 62 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, die eine Hintergrundinformation über die FSCA bieten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.10)

3.3.6. Information über Weitergabe der Kundeninformation innerhalb der betroffenen Organisation sowie an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde

Seit ihrer fünften Revision empfiehlt die Meddev eine Information zur korrekten Weitergabe der FSN und demonstriert diese Information auch am Ende einer zugehörigen exemplarischen Kundeninformation. Allerdings wurde das Kriterium vollständig (Weitergabe der FSN sowohl innerhalb der betroffenen Organisation, sowie an externe Organisationen) nur in 444 von 1354 (33%) deutschen und 416 von 1360 (31%) englischen Dokumenten der IVD vollständig erfüllt und enthüllt damit eines der bisher stärksten Defizite in der Einhaltung der MEDDEV-Kriterien (Abbildung 63).

Dennoch kann positiv bemerkt werden, dass die Hersteller nach der fünften Revision der MEDDEV deutlich mehr Wert darauf legten, dieses Kriterium vollständig zu erfüllen (Verbesserung FSN de = +17% / FSN en = +22%). Insgesamt fehlte diese Information gänzlich in 318 von 1354 (23%) der deutschen und 395 von 1354 (29%) englischen Dokumente.

Davon wurden 87 deutsche und 84 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 231 deutsche und 311 englische Dokumente von großen Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst. Kundeninformationen ohne Angabe der Weiterleitung der FSN wurden somit häufiger in den kleineren Unternehmen (FSN de = 38% / FSN en = 37%) als in den größeren Unternehmen (FSN de = 19% / FSN en = 25%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 22% / FSN en = 27%).

Auch hier hat sich die Qualität der Dokumente nach der fünften Revision der Meddev jedoch deutlich verbessert (Verbesserung FSN de = +15% / FSN en = +22%).

Ein Kommentar zur Weiterleitung nur innerhalb der Organisation wurde in 492 von 1354 (36%) deutschen und 263 von 1360 (19%) englischen Dokumenten der gesamten IVD identifiziert (Verschlechterung FSN de = -10 / Verbesserung FSN en = +8) und die Weiterleitung nur außerhalb der Organisation in 101 von 1354 (7%) deutschen und 224 von 1360 (16%) englischen Dokumenten der gesamten IVD (Verbesserung nach der fünften Revision der MEDDEV FSN de = +7% / FSN en = +1).

In der POCT und OTC war der Anteil an Dokumenten, die über die Weitergabe der FSN nicht ordnungsgemäß aufklären am höchsten (POCT und OTC 05 bis 14 FSN de = 40 von 100 (40%) / FSN en = 45 von 80 (56%)). Gerade für den typischen Laienanwender erscheint diese Auskunft jedoch empfehlenswert. Es erscheint wohl

aber geradezu unmöglich, alle Kunden betroffener OTC- und POCT-Produkte durch ein Kundeninformationsschreiben zu erreichen (kein Hersteller kann per Datenbank z. B. erfassen, welches Glukosemessgerät in einem Discounter an welchen Kunden vertrieben wurde). Die Angabe der Weitergabe ermöglicht die Identifikation des ursprünglichen Adressaten der Kundeninformation. Patienten als Endverbraucher wurden dabei eher selten aufgefordert, das Schreiben beim nächsten Hausarztbesuch vorzulegen. Es ist daher anzunehmen, dass die Kundeninformationen in dieser Produktgruppe eher direkt an die betroffene Arztpraxis oder Apotheke adressiert waren. Auch Großhändler forderten die zugehörigen Vertriebspartner auf, die Abnehmer über den Rückruf oder die korrektive Maßnahme zu informieren. Sofern der Adressat der Kundeninformation eine klinische Einrichtung war, zeigten sich meist typische Angaben wie *„Bitte leiten Sie diese wichtige Information an die für das Blutzuckermessgerät verantwortliche Stelle weiter“* oder *„Schreiben an die zugehörige Fachabteilung weiterleiten“*. In den Kundeninformationen der Streifen-tests lag der Anteil an Dokumenten ohne Angabe zur Weitergabe des Kundendokumentes etwas niedriger (05 bis 14 FSN de = 12 von 44 (27%) / FSN en = 15 von 34 (44%)) als in den Dokumenten der diagnostischen Selbsttests (05 bis 14 FSN de = 28 von 56 (50%) / FSN en = 30 von 46 (65%)). Immerhin stellen Streifen-tests eher Massenprodukte dar, die auch häufiger weitergegeben werden. Komplexere Selbsttestsysteme wie Blutzuckermessgeräte werden hingegen eher ein einziges Mal erworben und dann über einen längeren Zeitraum speziell von einem Patienten verwendet. Eine derartige Information sollte jedoch in jeder Kundeninformation enthalten sein, da auch ein privater Endverbraucher sein gebrauchtes Glukosemessgerät anderen Personen leihweise aushändigen kann, die natürlich ebenfalls dringend über das meldepflichtige Vorkommnis informiert sein sollten. Leider präsentieren sich die Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe auch in der Angabe einer Weiterleitung innerhalb (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 17 von 100 (17%) / FSN en = 13 von 80 (16%)) oder außerhalb (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 14 von 100 (14%) / FSN en = 4 von 80 (5%)) eher negativ. Dies ist aus zwei Gründen sehr bedauerlich. Zum einen werden gerade diese Instrumente und Produkte nun einmal häufig von Laien verwendet, die definitiv über die Weiterleitung ihres Dokumentes bestens informiert sein sollten. Zum anderen werden POCT- und OTC-Produkte aber auch im klinischen Alltag betrieben und können somit in einer klinischen Organisation stationsweise oder auch gleich direkt an andere Einrichtungen als Leihgabe durchaus in andere Hände gekommen sein.

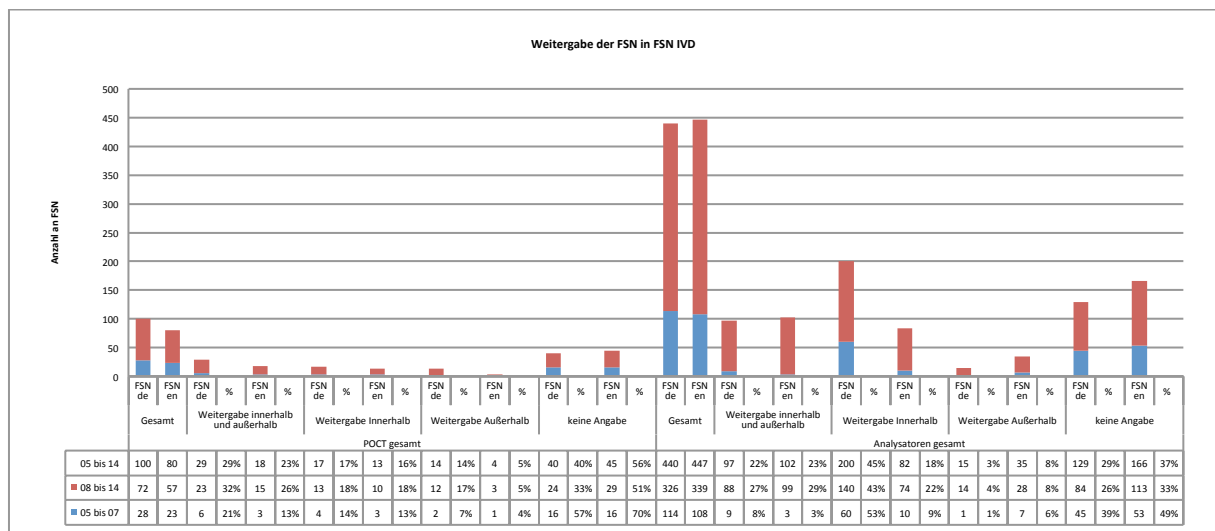
Gänzlich auf jeglichen Hinweis der Weiterleitung verzichteten 149 von 814 (18%) deutsche und 184 von 833 (22%) englische Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren. Demgegenüber erfüllten 318 von 814 (39%) deutsche und 296 von 833 (36%) englische Schreiben diese Angabe vollständig. Viele Dokumente empfahlen nur die Weiterleitung innerhalb der Organisation (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 275 von 814 (34%) / FSN en = 168 von 833 (20%)), beziehungsweise an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 72 von 814 (9%) / FSN en = 185 von 833 (22%)). Die deutschen Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren erteilten im Vergleich zu den Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe häufiger Anweisung zur Weiterleitung innerhalb der betroffenen Organisation (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 275 von 814 (34%) / FSN en = 168 von 833 (20%)). Dies liegt hauptsächlich daran, dass diese häufig zusätzlich direkt unter der Überschrift mit einem dick markierten Passus *„Bitte an das Labor weiterleiten“* kenntlich gemacht wurden. Diese Eigenart zeigte sich dabei bei mehreren Herstellern und kam ausschließlich in den deutschen Dokumenten vor. Es ist anzunehmen, dass diese Formulierung irgendwann von dem Qualitätsmanagement anderer Hersteller übernommen wurde.

Insgesamt verzichteten 129 von 440 (29%) deutsche und 166 von 47 (37%) englische Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren gänzlich auf jegliche Weitergabe. Dabei fehlte nur in den Kundeninformationen der Blutgasanalyseanalysatoren diese wichtige Information in mehr als der Hälfte der Fälle. Diese hohe Fehlerrate wurde mehrheitlich durch den Hersteller Radiometer verursacht, der in 14 von 23 (61%) deutschen und 14 von 23 (61%) englischen Schreiben auf diese Aussage komplett verzichtete. Dabei ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass sich in diesen Fällen der für den Analysator zuständige Kundendienst direkt an das verantwortliche Personal wendet, womit diese Aussage de facto überflüssig wird. Die Kundeninformationen

diagnostischer Analysatoren gaben insgesamt häufiger Auskunft über die Weiterleitung innerhalb der Organisation (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 200 von 440 (45%) / FSN en = 82 von 447 (18%)), als an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 15 von 440 (3%) / FSN en = 35 von 447 (8%)). Dies dürfte wohl den immobilen Charakter dieser Analysatoren widerspiegeln, was deren Verwendung in anderen Organisationen als eher unwahrscheinlich erscheinen lässt. Allerdings wurde auch in den Schreiben diagnostischer Analysatoren häufig in der Nähe der Überschrift ein dick platzierter Passus „Bitte an das Labor weiterleiten“ vorgefunden, was die deutlich bessere Qualität in den deutschen Dokumenten ebenfalls erklärt.

Demgegenüber empfahlen die Schreiben der zugehörigen Tests und Reagenzien, die eher Massenartikel darstellen und somit durchaus in andere Hände gelangen können, öfter eine Weiterleitung an auswärtige Organisationen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 72 von 814 (9%) / FSN en = 185 von 833 (22%)). Viele ausländische Unternehmen haben in Deutschland jedoch nicht ihre Hauptniederlassung. Demzufolge wurden mehrmals deutsche Kundeninformationen nicht direkt an medizinische Einrichtungen sondern an die zuständigen Großhändler adressiert, mit der Aufforderung, alle betroffenen Kunden eigenständig zu informieren. Für ein Handelsunternehmen ist eine derartige Angabe natürlich überflüssig und wurde in den Dokumenten entsprechend wohl nicht berücksichtigt. Die Dokumente diagnostischer Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 97 von 440 (22%) / FSN en = 102 von 447 (23%)) erfüllten am seltensten das MEDDEV-Kriterium vollständig (Dokumente sowohl innerhalb der Organisation weiterleiten, als auch an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde). Gerade die Schreiben der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 318 von 814 (39%) / FSN en = 296 von 833 (36%)), aber auch die deutschen Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 29 von 100 (29%) / FSN en = 18 von 80 (23%)) legten deutlich mehr Wert auf Vollständigkeit. Speziell diese Produkte können im Gegensatz zu den stationären Analysatoren nun einmal auch an andere Organisationen weitergeleitet werden.

Streng genommen ist diese Angabe nur eine formelle Information, die das Qualitätsmanagement eines Herstellers auch ohne großen Aufwand in das Design einer Kundeninformationsvorlage integrieren könnte. Es besteht eben durchaus das Risiko, dass diagnostische Produkte an andere klinische Einrichtungen leihweise weitergegeben werden und diese Konsumenten somit nicht über den Vorfall und das daraus entstehende Risikopotential informiert sind.



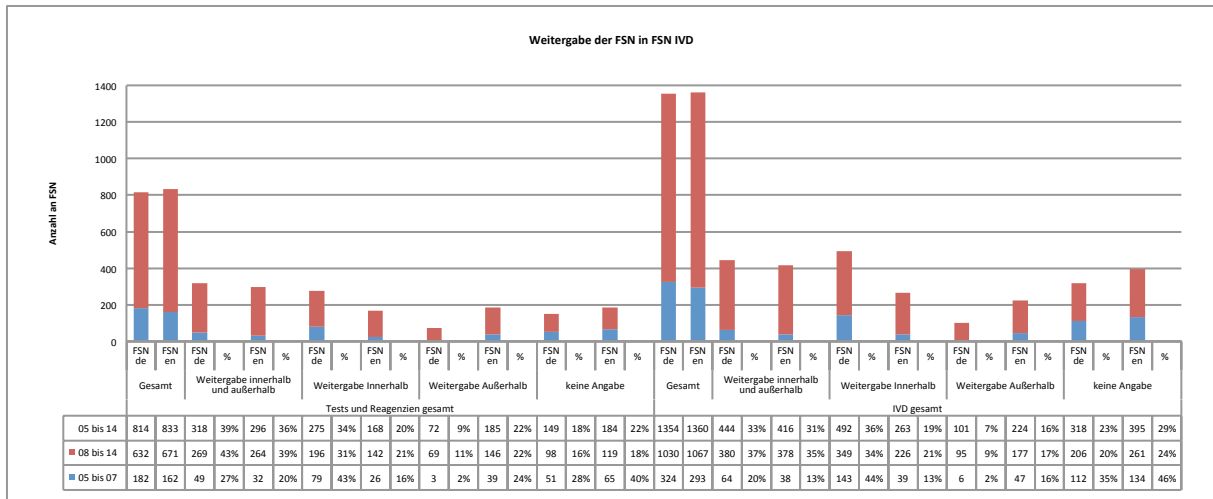


Abbildung 63 zeigt die Kundeninformationen der IVD, in denen auf eine Weiterleitung des Kundeninformationsschreibens hingewiesen wird (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.11)

3.3.7. Information über die Weiterleitung der Kundeninformation an Organisationen, auf die inkorrekte Ergebnisse einen Einfluss haben

Ein Passus, dass die Kundeninformation auch an Organisationen weitergeleitet werden muss, auf die inkorrekte Ergebnisse einen direkten Einfluss haben, wurde auf die gesamten IVD bezogen in nur 56 von 1354 (4%) der deutschen und 61 von 1360 (4%) der englischen Kundeninformationen nachgewiesen.

Davon wurden 15 deutsche und 21 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 41 deutsche und 40 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst. Kundeninformationen mit Angabe zum Umgang mit inkorrekten Ergebnissen wurden somit häufiger in den kleineren Unternehmen (FSN de = 7% / FSN en = 9%) als in den größeren Unternehmen (FSN de = 3% / FSN en = 3%) identifiziert (Ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 4% / FSN en = 4%).

Diese wenigen Dokumente kombinierten den Hinweis häufig zusammen mit der Weiterleitung der Kundeninformation innerhalb oder außerhalb der Organisation, so wie es die MEDDEV seit ihrer fünften Revision auch exemplarisch empfiehlt.

Nach der fünften Revision der Meddev wurde in diesem Kriterium insgesamt eine Verbesserung identifiziert (Verbesserung FSN de = +3% / FSN en = +3%).

Im Vergleich mit den Schreiben der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 47 von 814 (6%) / FSN en = 51 von 833 (6%)) sowie den englischen Dokumenten der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 1 von 100 (1%) / FSN en = 5 von 80 (6%)), wurde diese Angabe in den Kundeninformationen diagnostischer Schreiben eher selten integriert (A 05 bis 14 FSN de = 8 von 440 (2%) / 5 von 447 (1%)). Dies mag damit zusammenhängen, dass sich das Risikopotential einer Fehldiagnose in der Produktgruppe diagnostischer Analytoren (FSN de = 48% / FSN en = 48%) gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien (FSN de = 71% / FSN en = 71%) sowie den POCT- und OTC-Produkten (FSN de = 72% / FSN en = 74%) als geringer herausstellte. Dies erklärt vielleicht auch, warum in den wenigen Dokumenten diagnostischer Analytoren nicht wie laut MEDDEV gewünscht inkorrekte Ergebnisse direkt angesprochen wurden, sondern nur auf Organisationen, Kontakte sowie Personen verwiesen wurde, auf die diese Maßnahme einen Einfluss hat und die informiert sein sollten. Im Vergleich dazu wurden die betroffenen Kunden in den Kundeninformationen

der Tests und Reagenzien so gut wie immer aufgefordert, das Personal zu informieren, auf das ein inkorrektes Ergebnis einen Einfluss haben könnte.

Auch hier ist sehr fraglich, warum das Qualitätsmanagement vieler Medizinproduktehersteller dieser wichtigen Angabe so wenig Achtung in ihren Kundeninformationen erweist. Auch diese Information könnte immerhin problemlos ohne großen Aufwand parallel zur Weiterleitung des Dokumentes an betroffene Organisationen in die Matrizie einer Kundeninformationsvorlage integriert werden.

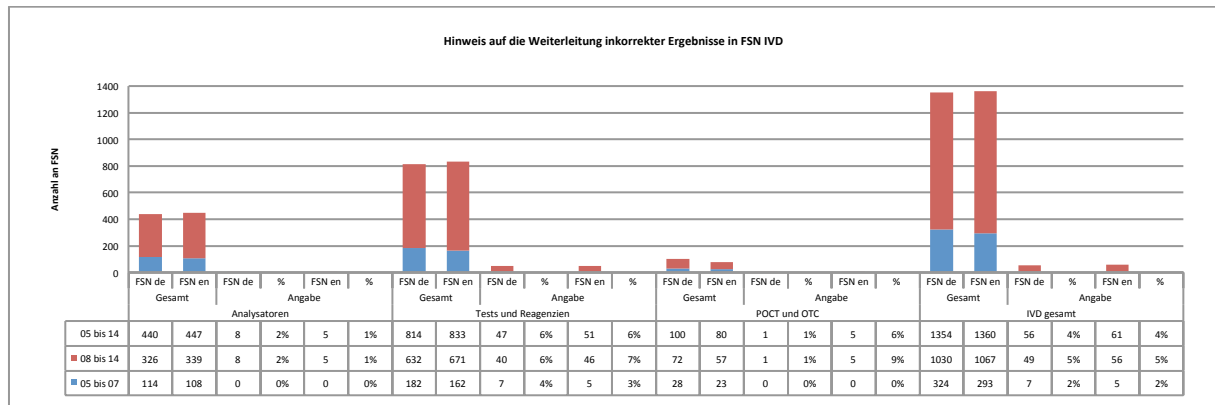


Abbildung 64 zeigt die Kundeninformationen der IVD mit Angabe zur Weiterleitung inkorrekt er Ergebnisse (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.12)

3.3.8. Anweisung in der Kundeninformation zur Überprüfung von bereits existierenden Testergebnissen

Neben den typischen korrektiven Maßnahmen, die betroffene Kunden zur Risikominimierung veranlassen sollen, empfiehlt die MEDDEV auch noch eine erneute Überprüfung aller Testergebnisse, die aufgrund des meldepflichtigen Vorkommnisses eventuell fehlerhaft sein könnten. Zunächst ist es die Aufgabe des Qualitätsmanagers des betroffenen Labors, sämtliche Resultate, die mit dem fehlerhaften Produkt diagnostiziert wurden, zu erfassen (Abbildung 65). Danach müssen sämtliche irreführenden Resultate, z. B. grenzwertige Befunde an der medizinischen Entscheidungsgrenze im Rahmen einer Einzelfallanalyse klassifiziert werden. Nun kann eine Entscheidung getroffen werden, bei welchen Resultaten eine Wiederholung notwendig ist und die geeignete Methode für eine Testwiederholung identifiziert werden. Eine Testwiederholung kann entweder durch Verwendung einer anderen Charge des Produktes oder gleich durch eine alternative Testmethode durchgeführt werden. Falls die Patientenprobe nicht mehr erhältlich ist, muss dem Patienten hierbei eventuell eine neue Probe entnommen werden.

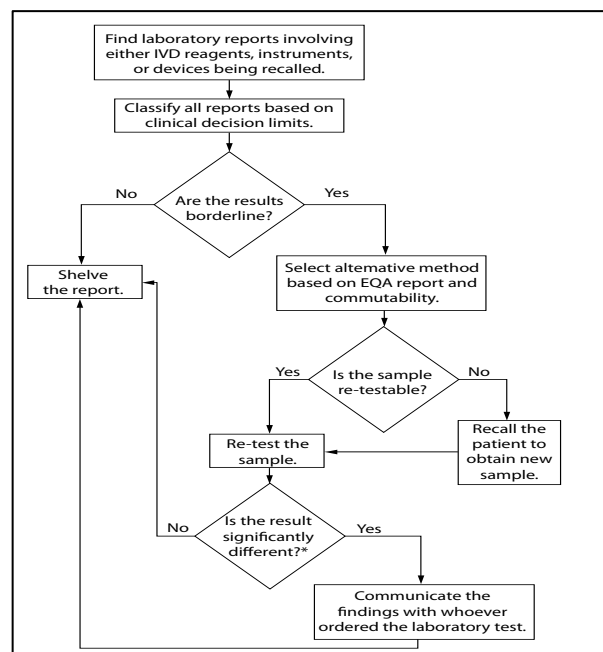


Abbildung 65 zeigt die Vorgehensweise zur Überprüfung fehlerhafter diagnostischer Ergebnisse

In einigen Kundeninformationen wurde zusätzlich noch darauf hingewiesen, dass eine Interpretation der Testergebnisse nur im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild eines Patienten erfolgen sollte. Dies ist durchaus sinnvoll, denn häufig verhalten sich in einem bestimmten Krankheitsbild mehrere Parameter auffällig. So zeigen z. B. Patienten, die an einem Hyperparathyreoidismus leiden, neben einem erhöhten Parathormon-Spiegel auch noch eine erhöhte Calcium-Konzentration, die durch parallel laufende Tests ebenfalls nachgewiesen werden kann.⁶⁴ In der Regel wurde der Vorschlag zur Überprüfung bereits erhaltener Ergebnisse als Anhang in Verhaltensanweisungen bzw. dem Risikopotential der Kundeninformation eingefasst. Diverse Hersteller integrierten diese Information auch am Ende der Kundeninformation in der Angabe zur Weitergabe des Dokumentes.

Auch dieses Kriterium wurde erst mit der fünften Revision der MEDDEV berücksichtigt. Insgesamt wurden die Kunden in 532 von 1354 (39%) deutschen und 552 von 1360 (41%) englischen Kundeninformationen der gesamten IVD instruiert, wie mit bereits erhaltenen Testergebnissen zu verfahren ist (Abbildung 66).

Davon waren 51 deutsche und 48 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 481 deutsche und 504 englische Schreiben von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen). Kundeninformationen mit Angabe zur Überprüfung bereits erhaltener Ergebnisse wurden somit häufiger in den größeren Unternehmen (FSN de = 39% / FSN en = 41%) als in den kleineren Unternehmen (FSN de = 22% / FSN en = 21%) identifiziert (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 36% / FSN en = 38%).

Nach der fünften Revision der MEDDEV lässt sich ein positiver Trend in den jüngeren Dokumenten der gesamten IVD feststellen (Verbesserung FSN de = +25% / FSN en = +20%).

Eine präzise Mitteilung zum Umgang mit bereits ermittelten Testergebnissen wurde in 124 von 440 (28%) deutschen und 125 von 447 (28%) englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren dokumentiert und damit deutlich seltener als in den Schreiben der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 383 von 814 (47%) / FSN en = 405 von 833 (49%)). Dieses Ergebnis ist durchaus zu erwarten, denn bekanntermaßen war das Risiko einer Fehldiagnose in der Gruppe der zugehörigen Tests und Reagenzien (Abbildung 36) im Vergleich zu den diagnostischen Analysatoren (Abbildung 39) deutlich geringer. Einen ähnlichen Zusammenhang kann auch zwischen den Selbst- und Streifentests betrachtet werden. In 25 von 100 (25%) deutschen und 22 von 80 (28%) englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe wurden betroffene Kunden diesbezüglich genau instruiert, wie mit bereits erhaltenen Testergebnissen zu verfahren ist. In den Dokumenten der Streifentests wurde diese Information jedoch häufiger einbezogen (05 bis 14 zusammen FSN de = 17 von 44 (39%) / FSN en = 13 von 34 (38%)), als in den zugehörigen Dokumenten der Selbsttests (05 bis 14 zusammen FSN de = 8 von 56 (14%) / FSN en = 9 von 46 (20%)). Diese Mitteilung findet sich also genau wie die Information bereits erhaltene Testergebnisse weiterzuleiten hauptsächlich in den diagnostischen Produktgruppen, die ein hohes Risikopotential für Fehldiagnosen innehaben.

Dieses Ergebnis ist freilich nicht sensationell, aber es deutet sich immerhin an, dass eine Kundeninformation nicht per se als statisch unveränderbares Gebilde interpretiert werden darf. Es gibt also durchaus Kriterien, die in einer Kundeninformation obsolet erscheinen und für jeden Fall einzeln überdacht werden müssen.

⁶⁴ Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2011 365:2389-2397.

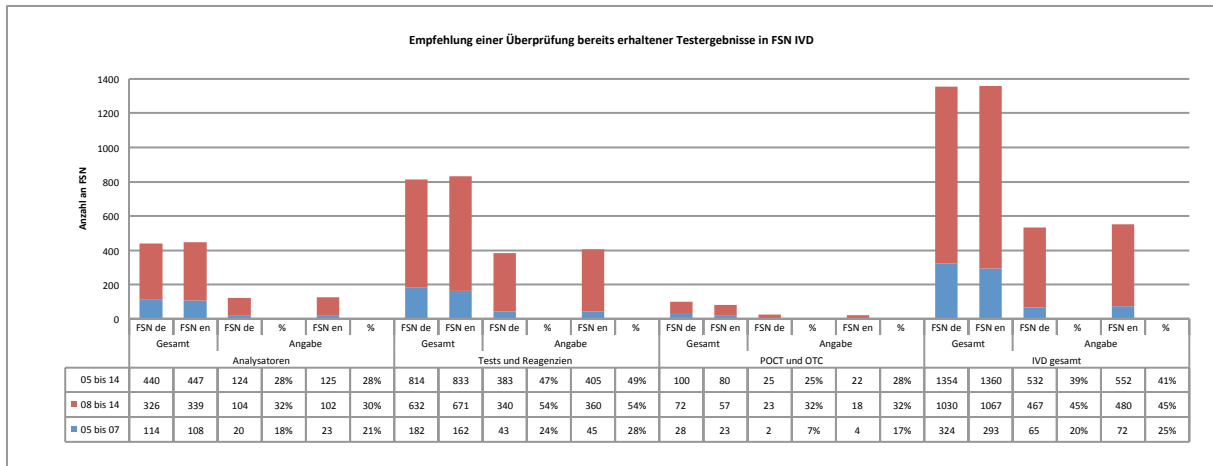


Abbildung 66 zeigt die Kundeninformationen der IVD, in denen auf eine Überprüfung bereits erhaltener Testergebnisse hingewiesen wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.13)

In den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe zeigten sich Unterschiede, was die Art der Überprüfung betrifft (Abbildung 67). Kunden diagnostischer Streifentests wurde sehr häufig die Entscheidung überlassen, sich bei eventuellen Unsicherheiten voriger Testergebnisse an den zuständigen Arzt oder die zuständige Institution zu wenden. Die von einer korrektiven Maßnahme betroffenen Kunden von Selbsttestprodukten wurden dagegen häufig in ihren Dokumenten gezielt aufgefordert, bereits erhaltene Testergebnisse zu überprüfen. Streifentests werden häufig von Laienanwendern verwendet, die möglicherweise nicht über die nötige Expertise und das Equipment verfügen, eine Testwiederholung mit einer alternativen Methode durchzuführen.

Es ist jedoch auch vorstellbar, dass die meldepflichtigen Vorkommnisse in vielen Fällen überhaupt nicht zu einem fehlerhaften Ergebnis führen können und die Hersteller deshalb auf diesen Hinweis in den Kundeninformationen verzichten. Ein Glukosemessgerät, das aufgrund eines Softwarefehlers seine diagnostische Funktion verliert, generiert vielleicht bis zum Systemausfall z. B. einwandfreie Resultate. Dies könnte möglicherweise auch eine Erklärung dafür sein, dass bei Streifentests in den Kundeninformationen häufiger auf eine Neubewertung hingewiesen wird, da hier eine Fehlfunktion einen größeren Einfluss auf die Korrektheit der Ergebnisse haben kann. Auch die Kundeninformationen diagnostischer Selbsttests beschrieben mehrheitlich eine Fehldiagnose als Risikopotential (Abbildung 33) und erhielten folglich regelmäßig diesen Passus (FSN de = 5 von 8 (63%) / FSN en = 7 von 9 (78%). Es bleibt jedoch die Frage, warum gerade in den Kundeninformationen der Streifentests, wo ebenfalls das Risiko einer Fehldiagnose überwog (FSN de = 37 von 44 (84%) / FSN en = 29 von 34 (85%)) am häufigsten die Entscheidung einer Nachtestung dem betroffenen Kunden oder dem behandelnden Arzt überlassen wurde (FSN de = 14 von 17 (82%) / FSN en = 7 von 13 (54%)). Allerdings werden gerade diagnostische Streifentests sehr häufig nur für eine Vor-Ort-Analyse verwendet und später häufig durch eine präzise Labordiagnostik bestätigt. Es ist daher anzunehmen, dass fehlerhafte Testergebnisse diagnostischer Streifentests schon sehr bald automatisch einer Retestung unterzogen werden und eine präzise Aussage hinsichtlich einer Testwiederholung in diesen Kundeninformationen häufig nicht notwendig erscheint.

Durch die Kundeninformationen kann allerdings nicht identifiziert werden, in welchen der Fälle eine derartige Angabe sinnvoll ist und wo nicht. Aus diesem Grund kann das Fehlen dieser Information nicht von vornherein als Mangel einer Kundeninformation interpretiert werden.

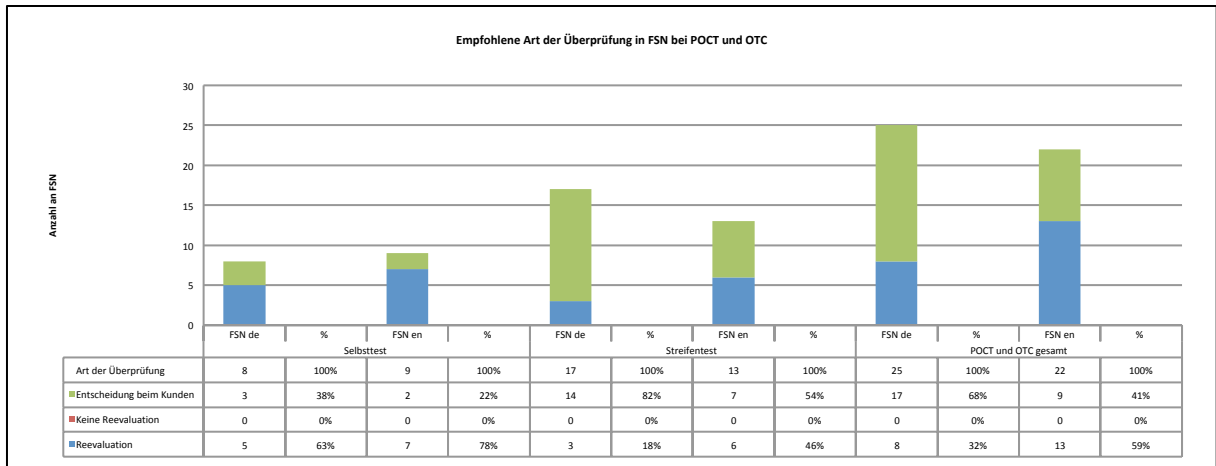


Abbildung 67 zeigt, welche Überprüfung in den Kundeninformationen der POCT und OTC empfohlen wird

Betroffenen Kunden wurde in 224 von 383 (58%) deutschen und 236 von 405 (58%) englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren angeraten, eine Neubewertung mit einer alternativen Charge oder Testmethode durchzuführen (Abbildung 68). Eine genaue Angabe, ab welchem Zeitpunkt die Ergebniswiederholung als notwendig erachtet wird, fand sich nur vereinzelt. In der Regel war es den Herstellern dieser diagnostischen Gebrauchsgüter möglich, die meisten meldepflichtigen Vorkommnisse direkt auf eine Charge oder Produktgruppe zu begrenzen. Nur in vier Fällen wurde den betroffenen Kunden eine konkrete Datumsangabe bzw. Zeitangabe genannt, ab wann betroffene Laboranalysen überprüft werden sollten (z. B. bei schwangeren Personen die letzten 9 Monate).

Die Entscheidung, ob eine Testwiederholung notwendig erscheint konnte in den Dokumenten der Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren häufig auch dem behandelnden Arzt oder der Laborleitung überlassen werden. Die häufigsten Überprüfungen fanden sich bei Produkten aus der Mikrobiologie, möglicherweise auch aufgrund des Patientenrisikos einer Gefährdung Dritter.

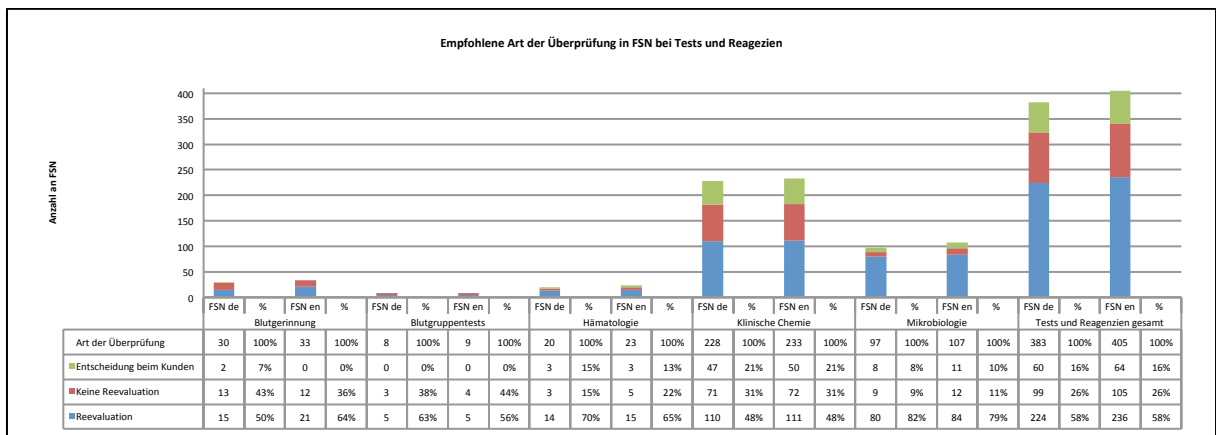


Abbildung 68 zeigt, welche Überprüfung in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren empfohlen wird

Verglichen mit den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 224 von 383 (58%) / FSN en = 236 von 405 (58%)) wurden die betroffenen Kunden diagnostischer Analysatoren seltener direkt auf eine Überprüfung voriger Testergebnisse hingewiesen (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 53 (43%) / FSN en = 54 (43%)) (Abbildung 69)). Daneben beinhalteten diese Dokumente niemals eine genaue Angabe, ab wann Ergebnisse einer Retestung unterzogen werden sollten. Gegenüber den zugehörigen Tests und Reagenzien gab es außerdem keine chargenspezifischen Testwiederholungen. Die Ergebnisse sollten

in der Regel direkt nach der Reparatur des Analysators wiederholt werden. In den Schreiben der Blutgasanalytoren und Gerinnungsanalytoren konnte auf eine erneute Überprüfung bereits erhaltener Testergebnisse meist verzichtet werden. Wegen der niedrigen Fallzahl ist diese Aussage wohl eher nicht aussagekräftig.

Bei einer Retestung spielen natürlich auch die Haltbarkeit und die Bedeutung des Parameters eine Rolle. So ändern sich gerade die Werte der blutgasanalytischen Parameter schon nach sehr kurzer Zeit (Minuten) und das Probenmaterial ist hier knapp (häufig Kapillarblut). Somit ist eine Retestung trotz hoher Relevanz z. B. bei Intensivpatienten, häufig nicht praktikabel. Für gerinnungsdiagnostische Analysen steht in der Regel mehr Probenmaterial zur Verfügung, welches jedoch ebenfalls nur bedingt stabil bleibt (1-2 Tage). Die Notwendigkeit einer Retestung wurde vor allem in den Kundeninformationen der klinisch-chemischen und mikrobiologischen Analytoren häufig auch dem behandelnden Arzt oder dem zuständigen Labormediziner überlassen. Es ist wohl anzunehmen, dass in schwerwiegenden Fällen ein Patient zu einer erneuten Probenabnahme aufgefordert wird. Bei klinisch-chemischen Analysen steht in der Regel Probenmaterial in ausreichender Menge und mit hinreichender Stabilität zur Verfügung. Eine Retestung ist hier jedoch häufig aufgrund der bestehenden klinischen Indikationen nicht notwendig. Am relevantesten erscheint eine Retestung somit bei mikrobiologischen Parametern, da hier neben der Gefahr der falschen Behandlung eines Patienten das Risiko einer hohen Ansteckungsgefahr für dritte Personen besteht. Das für serologische Untersuchungen erforderliche Material ist aufgrund seiner Stabilität im Regelfall für Retestungen gut geeignet.

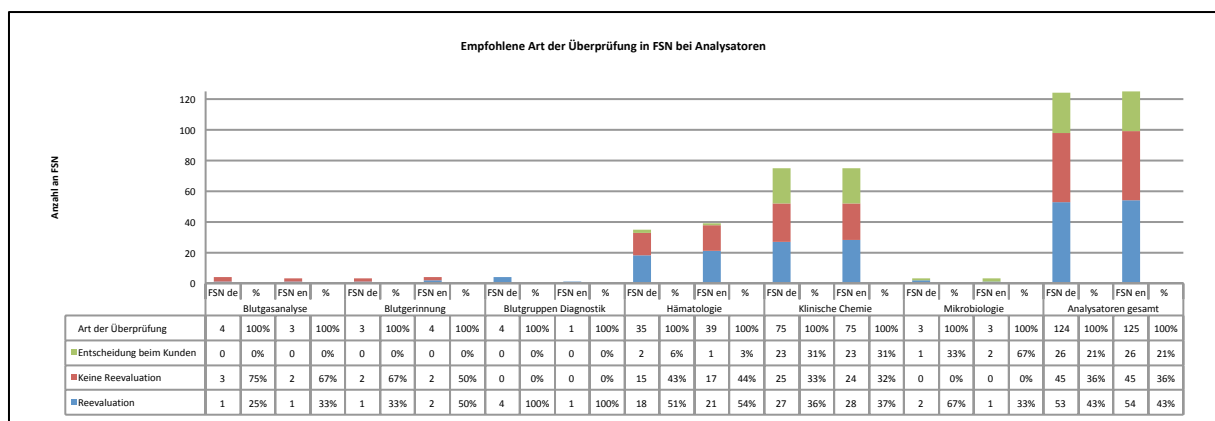


Abbildung 69 zeigt welche Überprüfung in den Kundeninformationen diagnostischer Analytoren empfohlen wird

3.3.9. Empfehlung in der Kundeninformation, über einen gewissen Zeitraum sensibilisiert zu bleiben

Die MEDDEV empfiehlt eine Auskunft in der Kundeninformation, dass die betroffenen Mitarbeiter über die korrektive Maßnahme während eines bestimmt definierten Zeitraumes oder bis zum Ende der korrektiven Maßnahme sensibilisiert bleiben sollen.

Eine derartige Belehrung, fand sich in 522 von 1354 (39%) deutschen und 529 von 1360 (39%) englischen Kundeninformationen aus den gesamten IVD.

Davon wurden 33 deutsche und 43 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 489 deutsche und 486 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst. Kundeninformationen mit Angabe wurden somit häufiger in den größeren Unternehmen (FSN de = 39% / FSN en = 39%) als in den kleineren Unternehmen (FSN de = 15% / FSN en = 19%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 35% / FSN en = 36%).

Die deutschen Dokumente verbesserten sich nach der fünften Revision der Meddev um 9% und die englischen Schreiben um 4%. Wie in der MEDDEV gewünscht, wurde diese Information meistens am Schluss der Kundeninformationen aufgeführt. Es gab jedoch auch Dokumente, in denen diese Auskunft zusammen mit den Verhaltensanweisungen erwähnt wurde.

Wie die Abbildung 70 zeigt, war eine solche Aussage in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe eher selten vorzufinden (POCT und OTC zusammen 05 bis 14 FSN de = 15 von 100 (15%) / FSN en = 9 von 80 (11%)). Die Kunden wurden z. B. aufgefordert, sich über einen (nicht genannten) angemessenen Zeitraum regelmäßig an die Maßnahme zu erinnern, den Informationsbrief gut leserlich in der Apotheke auszuhängen oder in den Qualitätsunterlagen gut abzuheften.

Darüber hinaus appelliert die MEDDEV in der Kundeninformation noch zur Angabe eines konkreten Zeitplans. Die Kundeninformationen der beiden POCT- und OTC-Gruppen erteilten dabei niemals Auskunft darüber, in welchem Zeitraum die korrektive Maßnahme des Herstellers genau umgesetzt wird. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Kundeninformation in der Regel schon in einem sehr frühen Stadium an betroffene Kunden übermittelt wird. Ein Hersteller kann zu diesem Zeitpunkt vielleicht noch nicht abschätzen, welche korrektive Maßnahme zur Wiederherstellung der Produktsicherheit eingeleitet werden muss und wie lange deren Umsetzung dauern wird. Lediglich in einem Fall (Streifentest) wurde ein konkreter Zeitraum benannt. Die Kunden wurden aufgefordert, für die nächsten zwei Monate für die Sichtbarkeit der Mitteilung zu sorgen. Allerdings konnte man aus dem Kontext des Schreibens nicht erkennen, ob die Maßnahme tatsächlich in zwei Monaten abgeschlossen ist (BfArM 02364/14).

Eine Belehrung, über das meldepflichtige Vorkommnis sensibilisiert zu bleiben fand sich in 294 von 814 (36%) der deutschen und 308 von 833 (37%) der englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren. Besonders in den mikrobiologischen Kundeninformationen wurde diese Information jedoch nur selten unterbreitet. Es ist jedoch ungewiss, ob diese Aussage a priori in einer Kundeninformation sinnvoll erscheint. Bestimmte korrektive Maßnahmen zur Risikominimierung wie z. B. eine Rückrufaktion (Identifikation und Vernichtung bzw. Rücksendung betroffener Ware an den Hersteller) können immerhin in deutlich kürzeren Zeiträumen umgesetzt werden, während andere Vorkehrungen (z. B. der weitere Gebrauch betroffener Ware unter Berücksichtigung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen) dagegen auf längere Zeitperioden zur Umsetzung angewiesen sind. Ein Vergleich mit den Verhaltensanweisungen (Abbildung 44) belegt, dass gerade in den Produktgruppen der Tests und Reagenzien, in denen die betroffene Ware unter Zuhilfenahme zusätzlicher Verhaltensanweisungen weiterverwendet werden konnte auch häufig in den zugehörigen Kundeninformationen eine Sensibilisierung über einen gewissen Zeitraum nahegelegt wurde (Blutgerinnung, Hämatologie, klinische Chemie). Lediglich die Tests und Reagenzien der Blutgruppendiagnostik weichen von dieser Systematik ab. Die Ursache hierfür ist neben der niedrigen Fallzahl in dieser Produktkategorie wohl auch die Besonderheit, dass die Erfüllung dieses Kriteriums nur auf extrem wenige Hersteller zurückgeführt werden konnte (Blutgruppentests 05 bis 14 FSN de = 12 (100%) (9 x Immucor (75%), 3 x Bio-Rad (25%)) / FSN en = 3 (100%) (3 x Bio-Rad (100%))). Dieses Muster macht vielleicht verständlich, warum gerade die Hersteller mikrobiologischer Tests und Reagenzien sowie Nährböden häufig auf diese Aussage verzichteten, denn gerade in dieser Produktgruppe mussten die Hersteller häufig eine Rückrufaktion betroffener Ware ankündigen und konnten vergleichsweise eher selten eine sichere Weiterverwendung schadhafter Produkte unter Zuhilfenahme weiterer Sicherheits- oder Arbeitsschritte garantieren. Nach der fünften Revision der MEDDEV wurde die Angabe zur Sensibilisierung in den Kundeninformationen dieser diagnostischen Produkte insgesamt häufiger zum Ausdruck gebracht (Verbesserung FSN de = +10% / FSN en = +4%). Eine gruppenspezifische Auswertung zeigt jedoch, dass sich die Kundeninformationen in einigen diagnostischen Gruppen (Blutgerinnung, Hämatologie) nach der Revision in diesem Kriterium jedoch auch negativ entwickelt haben. Die wenigen Dokumente dieser beiden Produktgruppen, die eine Sensibilisierung nach der Revision berücksichtigen, wurden in erster Linie von großen Herstellern (z. B. Abbott, Roche, Beckman

Coulter, Beckton Dickinson) an das BfArM gemeldet. Speziell diese Hersteller haben auch schon vor der Revision der MEDDEV großen Wert darauf gelegt, dass diese wichtige Information in ihren Kundeninformationen integriert gewesen ist, was zumindest teilweise diesen negativen Trend erklärt. Auch in den Schreiben dieser diagnostischen Artikel war eine deutliche Angabe, wie lange die korrektive Maßnahme bestehen wird jedoch nie vorzufinden. Die Kunden wurden vielmehr angewiesen, das Dokument in den Laborunterlagen als Teil der Qualitätsdokumentation aufzubewahren, über die Maßnahme einen gewissen Zeitraum aufmerksam zu bleiben oder sich so lange an die Empfehlung zu halten, bis der Kunde über weitere Änderungen informiert wird bzw. die betroffene Ware aufgebraucht wurde. In zwei Fällen der klinischen Chemie sollte die Mitteilung zusätzlich noch direkt an dem betroffenen klinisch-chemischen Analyser zur allgemeinen Einsicht befestigt werden.

Fast die Hälfte der Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren fügten diese Empfehlung ein (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 213 von 440 (48%) / FSN en = 212 von 447 (47%)). Demgegenüber appellierten nur 294 (36%) deutsche und 308 (37%) englische Dokumente der zugehörigen Tests und Reagenzien an die betroffenen Kunden, aufgrund der korrektiven Maßnahme sensibilisiert zu bleiben. In erster Linie verzichteten somit die Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 15 von 100 (15%) / FSN en = 9 von 80 (11%)) gewöhnlich auf diesen Hinweis. Gerade die Kunden diagnostischer Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 528 von 814 (65%) / FSN en = 552 von 833 (66%)), sowie von POCT- und OTC-Produkten (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 66 von 100 (66%) / FSN en = 45 von 80 (56%)) waren gegenüber betroffenen Kunden diagnostischer Analysatoren (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 50 von 440 (11%) / FSN en = 50 von 447 (11%)) mit Rückrufaktionen mehrheitlich konfrontiert. Diese mussten dagegen eher Verhaltensanweisungen wie zusätzliche Arbeitsschritte (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 164 von 440 (37%) / FSN en = 168 von 447 (38%)) oder auch die Installation eines SW-Update (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 145 (33%) / FSN en = 146 (33%)) zur Wiederherstellung der Produktsicherheit einleiten. Gegenüber einer gewöhnlichen Rückrufaktion ist jedoch die Installation verbesserter Software, oder ein Austausch minderwertiger Baukomponenten wesentlich zeitintensiver. Somit ist es nicht überraschend, dass gerade betroffene Kunden diagnostischer Analysatoren mit längerfristigen Korrekturmaßnahmen konfrontiert sind und dies auch häufiger in den Kundeninformationen zum Ausdruck gebracht wird.

Wie schon zuvor die Kundeninformationen der mikrobiologischen Tests und Reagenzien, erfüllten auch die Schreiben dieser analytischen Analysatoren mehrfach das MEDDEV-Kriterium nicht. Auch die Kundeninformationen betroffener Blutgasanalysatoren mahnten nur in wenigen Ausnahmefällen eine Sensibilisierung der korrektiven Maßnahme über einen gewissen Zeitraum an. Diese gruppenspezifischen Unterschiede lassen sich ebenfalls durch unterschiedliche qualitative Anforderungen der Hersteller erklären. Radiometer hat etwa in seinen 19 Kundeninformationen mit Bezug auf Blutgasanalysatoren niemals diese Information integriert. In ähnlicher Weise berücksichtigte der Hersteller Bio Merieux in 11 seiner Schreiben in puncto mikrobiologischer Analysatoren nur einmal die Sensibilisierung über einen gewissen Zeitraum.

Dabei wurden auch die betroffenen Kunden diagnostischer Analysatoren niemals genau darüber informiert, wie lange eine Maßnahme andauern wird oder eine Sensibilisierung angebracht erscheint. Es kam eher zur Anweisung einer Abheftung des Schreibens in den Laborunterlagen sowie der Bedienungsanleitung oder anderenfalls zur Aufbewahrung für Referenzzwecke oder als Teil des Qualitätsmanagements. Ansonsten forderten acht Dokumente die Kunden klinisch-chemischer Analysatoren auf, das Schreiben direkt an dem Gerät anzubringen bzw. in einem Fall dieses mit dem Warnaufkleber „*Gesperrt – nicht für den klinischen Gebrauch*“ zu versehen.

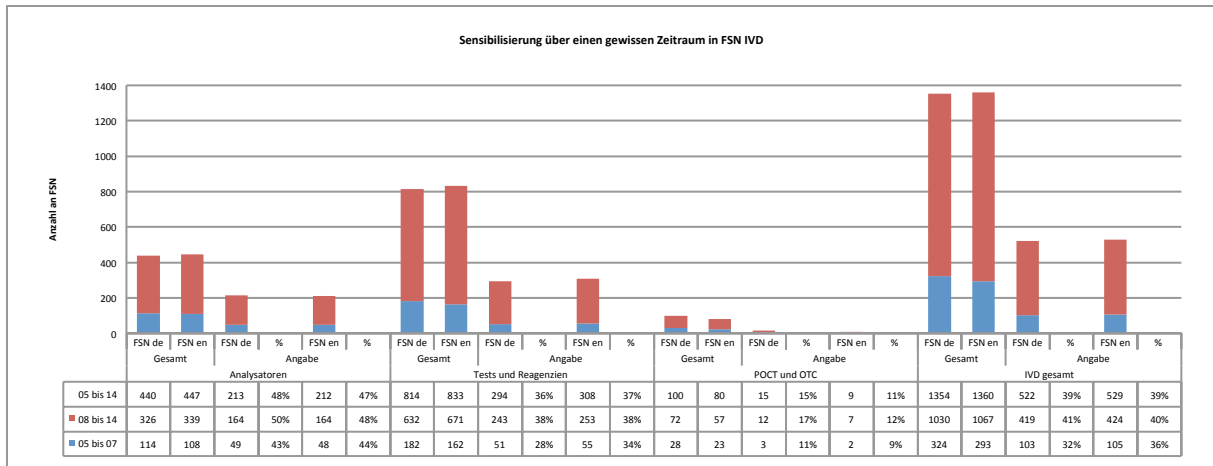


Abbildung 70 zeigt die Kundeninformationen der POCT und OTC, in denen die betroffenen Kunden sensibilisiert wurden, sich an die korrektive Maßnahme zu erinnern (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.14)

3.3.10. Angabe in der Kundeninformation, dass die zuständige nationale Behörde über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurde

Für die Überwachung und Durchführung einer korrektiven Maßnahme ist laut MPSV §14 (4) die zuständige Behörde verantwortlich. Nur der Behörde obliegt die finale Entscheidung, dass die Produktsicherheit durch die eingeleitete Maßnahme des Herstellers wieder sichergestellt ist. Natürlich ist es auch für betroffene Kunden von Vorteil zu wissen, dass die nationale Gesundheitsbehörde als Überwachungsinstanz in die korrektive Maßnahme des Herstellers integriert ist. Aus diesem Grund empfiehlt die MEDDEV, dass die Kundeninformation einen Passus besitzt, aus dem hervorgeht, dass die zuständige Behörde über den Vorfall in Kenntnis gesetzt wurde.

Dieser wurde in den Kundeninformationen der gesamten IVD in 428 von 1354 (32%) der deutschen und 371 von 1360 (27%) der englischen Schreiben beachtet (Abbildung 71).

Hiervon wurden 71 deutsche und 74 englische Dokumente von kleinen Unternehmen (max. 5 Meldungen) und 357 deutsche und 297 englische Dokumente von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen) verfasst. Kundeninformationen mit Angaben zur Meldepflicht an die nationale Behörde wurden somit häufiger in den kleineren Unternehmen (FSN de = 31% / FSN en = 33%) als in den größeren Unternehmen (FSN de = 29% / FSN en = 24%) erstellt (ohne Berücksichtigung der Unternehmensgröße FSN de = 29% / FSN en = 25%).

Nach der fünften Revision der MEDDEV ergibt sich in den deutschen Schreiben der gesamten IVD eine Verbesserung um 22%, bzw. 27% in den englischen Versionen.

In der POCT und OTC berücksichtigten die Informationspflicht an die zuständige Behörde insgesamt 51 von 100 (51%) deutsche und 47 von 80 (59%) englische Schreiben. Die Kundeninformationen der Streifentests (FSN de = 27 (61%) / FSN en = 21 (62%)) damit etwas häufiger als die Schreiben der Selbsttests (FSN de = 24 von 56 (43%) / FSN en = 26 von 46 (57%)).

In den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren wurde die von der MEDDEV gewünschte Bekanntmachung, dass die nationale Behörde über das meldepflichtige Vorkommnis informiert ist dagegen nur in weniger als der Hälfte der Schreiben berücksichtigt (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 276 von 814 (34%) / FSN en = 248 von 833 (30%)). Zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen

der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren zeigten sich in diesem Kriterium große Abweichungen (klinische Chemie FSN de = 24% / FSN en = 23%, Blutgerinnung FSN de = 53% / FSN en = 42%). Diese Abweichungen sind wohl durch die hohe Anzahl unterschiedlicher Hersteller erklärbar. Einige Hersteller integrierten diese Information zudem irgendwann als festen Bestandteil in die Orthographie ihrer Kundeninformationsvorlage (z. B. Dade Behring in den deutschen Kundeninformationen der klinischen Chemie erst ab dem Jahr 2008). Ein weiterer Hintergrund für diese Abweichungen war, dass das Qualitätsmanagement unterschiedlicher diagnostischer Fachbereiche eines Unternehmens der Meldepflicht in den Kundeninformationen offenbar eine unterschiedliche Bedeutung zukommen ließ. So hat z. B. der Hersteller Siemens in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Blutgerinnungsanalysatoren in 80% der deutschen Kundeninformationen das BfArM als meldepflichtige Behörde benannt, während dies in den Dokumenten der Mikrobiologie hingegen lediglich in 8% der Fall war. Dies dürfte wohl auch erklären, warum eine Informationsangabe bzgl. der nationalen Behörde gerade in den Dokumenten der klinischen Chemie am seltensten vorzufinden war. Der Hersteller Siemens musste im Untersuchungszeitraum mit 140 Fällen die meisten meldepflichtigen Vorkommnisse mit Bezug auf klinische Tests und Reagenzien an das BfArM melden. Nur in 7 (5%) der deutschen Kundeninformationen von Siemens wurde jedoch die Meldepflicht an die nationale Behörde erwähnt. Gerade dieser Hersteller ist jedoch erst nach der Jahrtausendwende stark in den IVD Markt eingestiegen und hat in sehr kurzer Zeit mehrere IVD Unternehmen, bzw. Bereiche wie z. B. DPC-Bierman (Bad Nauheim), den hämatologischen Bereich von Bayer IVD und den Gerinnungs- und Infektologischen Bereich von Dade Behring übernommen. Es ist anzunehmen, dass diese Übernahmen auch erst einen gewissen Zusammenwuchsprozess durchmachen mussten und auch das Qualitätsmanagement der vormals unabhängigen Unternehmen erst nach und nach angeglichen wurde.

Nur in 101 von 440 (23%) deutschen und 76 von 447 (17%) englischen Schreiben diagnostischer Analysatoren wurde der Hinweis auf die Meldepflicht an die zuständige nationale Behörde mitgeteilt. Die Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 276 von 814 (34%) / FSN en = 248 von 833 (30%)) erfüllten den Hinweis auf die Meldepflicht somit etwas häufiger, wohingegen gerade die Dokumente der POCT und OTC (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 51 von 100 (51%) / FSN en = 47 von 80 (59%)) diesen sogar mehrheitlich berücksichtigten. Dies mag damit zusammenhängen, dass diese diagnostischen Produkte maßgeblich auch bei unprofessionellen Anwendern zum Einsatz kommen, die nicht über die regulatorischen Erfordernisse von MPSV und MEDDEV verfügen. Diagnostische Analysatoren und die zugehörigen Tests und Reagenzien werden in der Regel von Fachpersonal betrieben, das eher über eine Kenntnis der Regularien verfügen sollte.

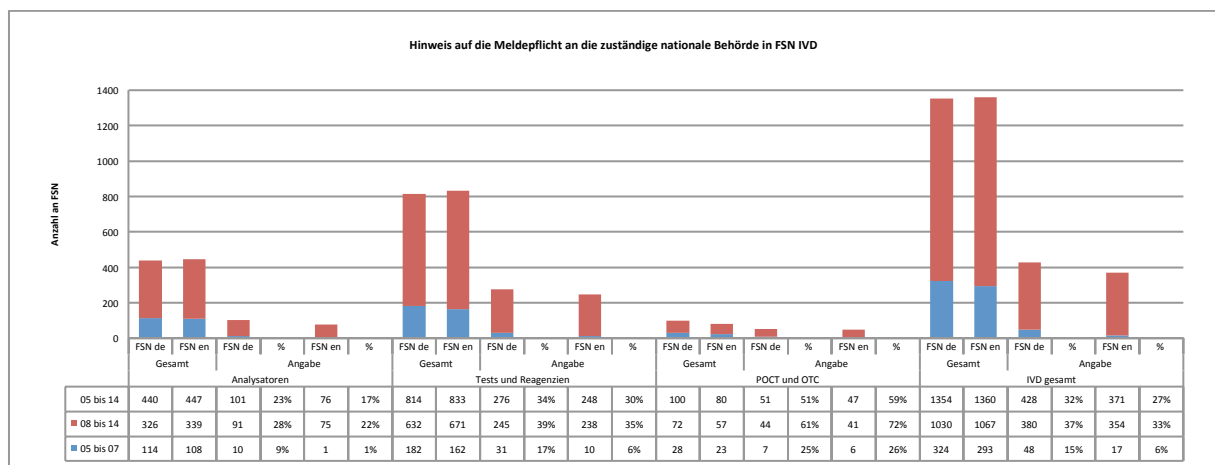


Abbildung 71 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD in denen betroffene Kunden darüber informiert wurden, dass die zuständige nationale Behörde über den Vorfall in Kenntnis gesetzt wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.15)

In den Schreiben der POCT- und OTC-Gruppe wurde eher selten der genaue Name der zuständigen Behörde benannt (Abbildung 72). Häufig fand sich einfach nur der Hinweis, dass der Hersteller die zuständige Behörde oder die Überwachungsbehörde über den Vorfall informiert hat (POCT 05 bis 14 FSN de = 35 von 51 (69%) / FSN en = 41 von 47 (87%)). Dies dürfte ebemfalls daran liegen, dass der typische Nutzer von POCT- un OTC-Produkten in der Regel über keine medizinische Ausbildung verfügt. Man kann von einem Laienanwender eher nicht erwarten, dass er den genauen Namen der in seinem Land zuständigen Überwachungsbehörde kennt.

In den deutschen und englischen Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe wurde fast immer die richtige nationale Behörde benannt (BfArM = deutsch, MHRA = englisch) (Abbildung 72). Lediglich eine englische Kundeninformation äußerte sich darüber, dass alle Kunden, die das im Schreiben mitgelieferte Rückantwortschreiben nicht beantworten, an das BfArM gemeldet werden müssen. Hierbei dürfte es sich um einen Übersetzungsfehler handeln, der durch eine zu genaue Übersetzung der deutschen Kundeninformation entstanden ist (BfArM 04622/11).

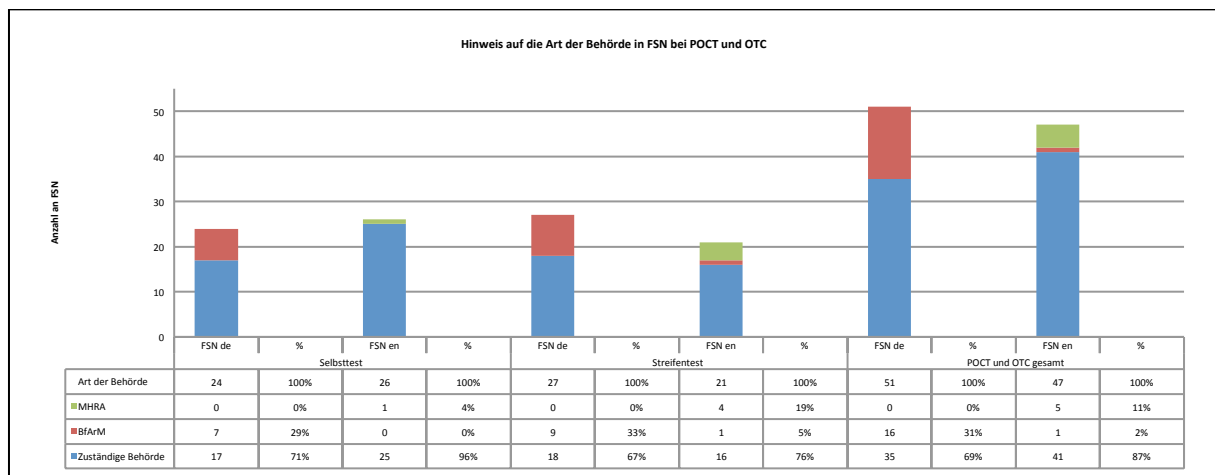


Abbildung 72 zeigt, welche Behörden in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurde

Abbildung 73 macht deutlich, dass mehrheitlich in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren lediglich die Meldepflicht an die nationale Behörde bekanntgegeben wurde, ohne diese genau zu benennen (T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 154 von 276 (56%) / FSN en = 132 von 248 (53%)). Insbesondere in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien gerinnungsdiagnostischer und mikrobiologischer Analysatoren wurde jedoch häufig nicht nur die Meldung an die zuständige Behörde bekundet, sondern diese auch noch mehrheitlich mit Namen benannt, was sich ebenfalls häufig durch die starke Präsenz eines bestimmten Herstellers erklären lässt. So wurden z. B. von den 14 gerinnungsdiagnostischen deutschen Kundeninformationen, die eine Meldung an das BfArM erwähnten, 12 Dokumente von Siemens verfasst. In dieser Produktgruppe überwiegt der Hersteller Siemens immerhin auch mit 15 Meldungen. In ähnlicher Weise wurden alle 7 deutschen Kundeninformationen der Blutgruppendiagnostik mit Angabe einer Meldung an das BfArM von Immucor verfasst. Auch dieser Hersteller überwiegt in dieser Produktgruppe mit 10 Meldungen deutlich. Während in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe am häufigsten das BfArM als meldepflichtige Behörde benannt wurde (Abbildung 72), erwähnten die Kundeninformationen dieser diagnostischen Produktgattung häufig auch eine ausländische Behörde aus dem europäischen Raum sowie die zuständige amerikanische Einrichtung (FDA). Es ist anzunehmen, dass die Unternehmen in den Kundeninformationen, die eine ausländische meldepflichtige Behörde benennen, in diesem Land auch erstmalig der Meldepflicht nachgekommen sind und diese Behörde infolgedessen auch die Oberaufsicht des Falles übernommen hat. Da diese Kundeninformationen verglichen mit den diagnostischen Produkten der POCT- und OTC-Gruppe häufig direkt an professionelle Anwender

adressiert sind, kann diese Information für jene Leser durchaus von Interesse sein. Der Anteil an Kundeninformationen, die das BfArM als zuständige Behörde benannten, war in den deutschen Dokumenten verständlicherweise überwiegend am größten (Ausnahme Blutgerinnung). Immerhin ist diese Behörde auch für das deutsche Hoheitsgebiet zuständig und muss von einem betroffenen Hersteller somit über jedes Vorkommnis verständigt werden.

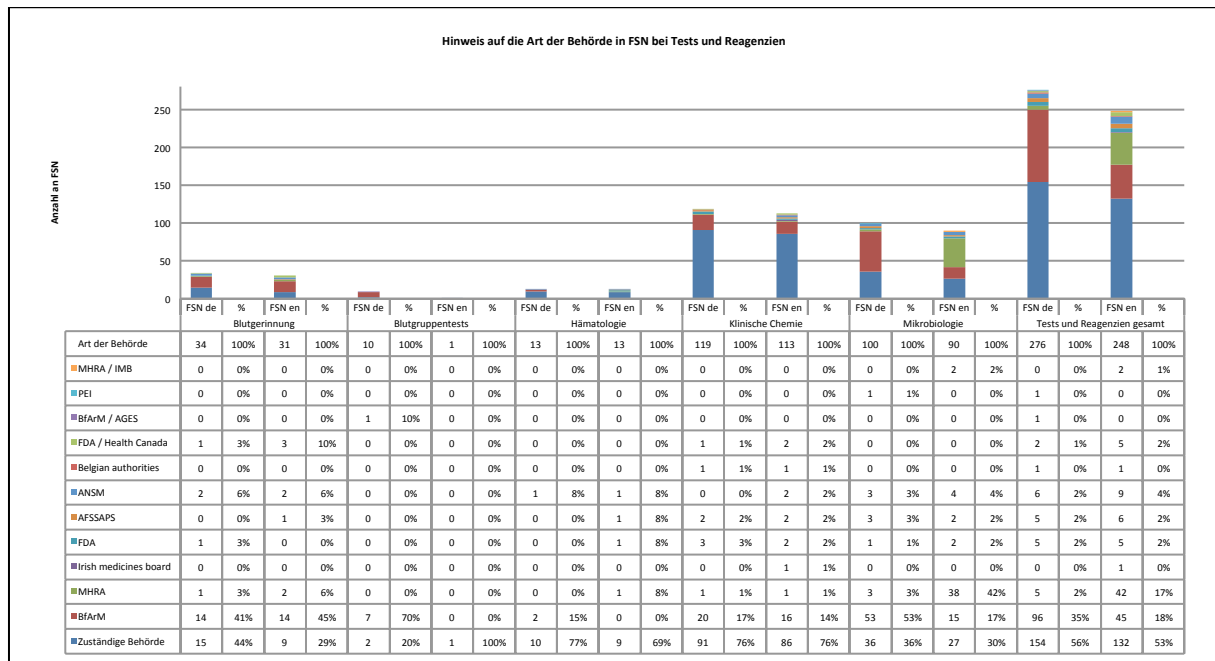


Abbildung 73 zeigt, welche Behörden in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurden (In der Tabelle wurde auch die Benennung mehrerer Behörden in den Kundeninformationen berücksichtigt z. B. MHRA / IMB)

Zwischen den einzelnen Gruppen diagnostischer Analysatoren deuteten sich qualitativ starke herstellerbedingte Unterschiede in den Kundeninformationen an, wobei Kunden klinisch-chemischer Analysatoren diese Information in ihren Dokumenten am häufigsten erlangten. Analog zu den deutschen Dokumenten der zugehörigen Tests und Reagenzien klärten auch die deutschen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren betroffene Kunden häufiger darüber auf, dass der Hersteller das Vorkommnis an die zuständige Behörde gemeldet hat. Es ist anzunehmen, dass die Hauptniederlassung eines ausländischen Unternehmens ein (englisches) Formschreiben der Kundeninformation den jeweiligen Länderniederlassungen des Unternehmens, die von der korrektiven Maßnahme betroffen sind, zukommen lässt. Das Qualitätsmanagement der regionalen Niederlassung wird in diese ursprüngliche Matrize wohl nachträglich bestimmte länderspezifische Parameter, wie z. B. die Meldepflicht an die jeweils nationale Behörde integrieren.

Auch in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren wurde häufig der Name der Behörde nicht direkt benannt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 74 von 101 (73%) / FSN en = 59 von 76 (78%) (Abbildung 74)). Die betroffenen Kunden wurden stattdessen nur darüber in Kenntnis gesetzt, dass die zuständige Behörde informiert ist. Falls ein Behördenname in dem Dokument genannt wurde, war dies in den deutschen Kundeninformationen meistens das BfArM als verantwortliche Behörde im deutschen Hoheitsgebiet (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 22 von 101 (22%) / FSN en = 6 von 76 (8%)). Ähnlich wie in den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien wurden jedoch auch Schwesterbehörden des BfArM aus dem ausländischen Raum als verantwortliche Behörde benannt. Es ist anzunehmen, dass diese Behörden

(FSN de = 39 von 44 (89%) / FSN en = 22 von 34 (65%)) wurde dieser Zusatz dabei häufiger eingesetzt, als in denen der Selbsttests (FSN de = 20 von 56 (36%) / FSN en = 9 von 46 (20%)).

Ein Rückantwortschreiben war auch in 660 von 814 (81%) deutschen und 585 von 833 (70%) englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren fester Bestandteil. Innerhalb der einzelnen Produktgruppen variierte der Anteil an Rückantwortschreiben in den Dokumenten jedoch stark (klinische Chemie FSN en = 66% / Blutgruppentests FSN de = 100%). Dies hat als Ursache, dass bestimmte Hersteller häufiger ein Rückantwortformular in den Kundeninformationen integrieren. So musste der Hersteller Biomerieux z. B. im Untersuchungszeitraum 43 Meldungen mikrobiologischer Tests und Reagenzien an das BfArM verantworten und in 38 (88%) zugehörigen Kundeninformationen (deutsch und englisch) wurde auch ein Rückantwortformular eingefügt. Der Hersteller Immucor setzte sogar in allen Schreiben dieser Produktkategorie ein Rückantwortformular ein und ist somit maßgeblich für das mustergültige Ergebnis der Blutgruppentests verantwortlich. Einige diagnostische Unternehmen berücksichtigten die Integration eines Rückantwortformulars dagegen nur sporadisch. Der Hersteller Dade Behring bezog einen derartigen Zusatz nur in 6 (16%) seiner 37 deutschen und 2 (5%) seiner 39 englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren ein. Gerade in den Produktgattungen, die in diesem Charakteristikum das größte Defizit offenbarten (Blutgerinnung, Klinische Chemie) war dieser Hersteller, was die Meldungen an das BfArM betrifft, jedoch ein Hauptakteur, was auch das schlechte Abschneiden zum Teil erklären dürfte (Dade Behring Meldungen 05 bis 14 Blutgerinnung = 10 von 83 / Klinische Chemie = 30 von 522). An dieser Stelle muss nochmals erwähnt werden, dass ein Fehlen dieser Information nicht sofort als Verstoß der MEDDEV ausgelegt werden kann. So ist es möglich, dass ein Hersteller durchaus auf die Aushändigung des Rückantwortformulars in Absprache mit der zuständigen Behörde verzichtet (z. B. telefonische Benachrichtigung aller Kunden), oder auch das BfArM dessen Veröffentlichung auf der Homepage unterlässt (dies ist wohl eher unwahrscheinlich, da die große Mehrheit der veröffentlichten Dokumente diesen Passus ja berücksichtigte). Klarheit könnte hier nur eine Befragung aller Hersteller erbringen. Eine telefonische Rückfrage an Dade Behring blieb jedoch ergebnislos.

In den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren wurde in 353 von 440 (80%) deutschen und 307 von 447 (69%) englischen Schreiben von einem Rückantwortformular zur Bestätigung, dass alle betroffenen Kunden über die korrektive Maßnahme informiert wurden, Gebrauch gemacht, vergleichbar mit den zugehörigen Dokumenten der Tests und Reagenzien (T u R 05 bis 14 FSN de = 660 von 814 (81%) / FSN en = 585 von 833 (70%)). Gerade in den Kundenformularen der POCT- und OTC-Gruppe kam somit eher selten ein Rückantwortschreiben zur Anwendung (POCT 05 bis 14 zusammen FSN de = 59 von 100 (59%) / FSN en = 31 von 80 (39%)). Da diese Kundeninformationen jedoch sehr häufig an Laienanwender adressiert wurden, ist anzunehmen, dass der behandelnde Arzt oder die zugehörige Apotheke die Kenntnisnahme des Kunden im Rahmen Ihrer Möglichkeit zusätzlich überprüft. Diagnostische Analysatoren werden dagegen eher von professionellem medizinischem und technischem Personal betrieben, das im Falle einer korrektiven Maßnahme häufig direkt mit dem Hersteller in Kontakt treten und somit auch direkt das Kundenantwortformular unterschreiben sollte. In den Kundeninformationen, die an klinische Einrichtungen adressiert waren, wurde zusätzlich noch häufig die Kontaktangabe und die Unterschrift des klinischen Leiters auf dem Rückantwortschreiben verlangt. Somit kann bei weiteren Fragen des Herstellers schnell und direkt die Ansprechperson in der betroffenen Institution identifiziert werden, um weitere Schritte der korrektiven Maßnahme direkt zu besprechen und zu planen. Gerade bei diagnostischen Analysatoren werden diese Maßnahmen oftmals direkt vom Wartungsdienst eines Unternehmens durchgeführt, was vielleicht den etwas niedrigeren Anteil an Antwortformularen in diesen Dokumenten im Vergleich zu den Versionen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren erklärt.

Die deutschen Kundeninformationen aller untersuchten IVD-Gruppen umfassten gegenüber den englischen Exemplaren häufiger ein Rückantwortschreiben (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 1072 (79%) / FSN en = 923

(68%). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in Deutschland nicht nur die MEDDEV einen derartigen Zusatz empfiehlt, sondern auch die MPSV im Absatz (3) §14 von einem Hersteller die Überprüfung der korrekativen Maßnahme auf Wirksamkeit verlangt und dieser die Durchführung sowie die Überprüfung auch dokumentieren muss (die Überprüfung der Wirksamkeit der korrekativen Maßnahme erfolgt nicht vom BfArM sondern von der zuständigen Landesbehörde). Eine derartige gesetzliche Regelung wurde jedoch in dem englischen Gesetzestext nicht definiert.

Unbestritten ist die Wichtigkeit eines solchen Zusatzes in allen Kundeninformationen der IVD. Nur durch ein Rückantwortschreiben kann sichergestellt werden, dass die Information auch an den betroffenen Endverbraucher oder an die zu informierende Abteilung weitergegeben wurde.

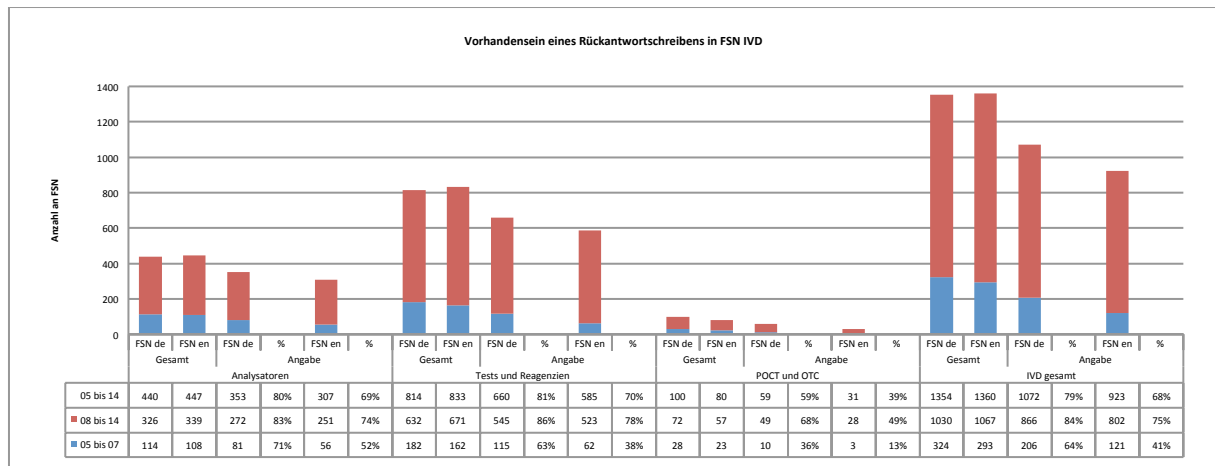


Abbildung 75 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, in denen ein Rückantwortschreiben integriert wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.16)

3.4. Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der POCT- und OTC-Gruppe

Abweichungen in dem meldepflichtigen Vorkommnis zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der POCT- und OTC-Gruppe

In den POCT- und OTC- Kundeninformationen konnte in einem Fall (Streifentests) eine Abweichung zwischen deutschen und englischen Schreiben identifiziert werden (BfArM 01450/09). Nur in der englischen FSN wurde die Grundursache des meldepflichtigen Vorkommnisses ausführlich beschrieben: („Following investigations, the root cause for the false positive results has been determined to be the use of weaker than acceptable standard. Use of this standard for optimisation resulted in the selection of stronger conjugate dilutions and therefore the lots produced with this standard were more sensitive compared to previous lots“).

Abweichungen in dem Risikopotential zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der POCT- und OTC-Gruppe

In drei Fällen wurden leichte Abweichungen in der Präzision der Risikoangabe in den Kundeninformationen der Selbsttests beobachtet. Die deutsche Kundeninformation (BfArM 02666/05) schilderte das Risiko als deutlich erkennbar zu niedriger und nicht plausibler Blutzuckerwert, während die englische Version nur von „erroneous glucose value“ spricht. In den beiden anderen Fällen werden die englischen Kunden definitiv genauer über das Risikopotential informiert. In der deutschen und englischen Kundeninformation (BfArM 00405/08) werden die Kunden darüber informiert dass die Gefahr eines Kurzschlusses besteht. Die englischen Kunden erfahren

jedoch, dass es daneben auch noch zu einer Rauchentwicklung und einem Schmelzen des Gerätegehäuses kommen kann. Auch in beiden Sprachversionen (BfArM 04723/09) werden die Kunden darüber informiert, dass das Risiko einer unvollständigen Desinfektion besteht. Nur die englische Kundenversion beinhaltet jedoch eine erweiterte Auskunft dahingehend, dass durch den Vorfall auch eine Kontaminationsgefahr besteht.

Nicht als Kundeninformation identifizierbare Dokumente auf der BfArM-Homepage in der POCT- und OTC-Gruppe

In der Gruppe der Selbsttests wurde in einem Fall (BfArM 00703/10) keine Kundeninformation auf der Homepage veröffentlicht, sondern nur die Publikationsanfrage für eine Fachzeitschrift. Diese Veröffentlichung veranschaulicht jedoch die typischen Informationen wie meldepflichtiges Vorkommnis, Risikopotential und Verhaltensanweisungen ausführlich. Möglicherweise wurde in diesem Fall in Absprache mit dem BfArM auf eine Kundeninformation verzichtet und stattdessen die betroffenen Kunden über eine Fachzeitschrift informiert.

In einem weiteren Fall (BfArM 01890/05) wurde ebenfalls keine klassische Kundeninformation auf der Homepage, sondern nur eine Art von Erweiterung des Produkthandbuches publik gemacht. Dieses Dokument informierte nur über eine zusätzliche Verhaltensanweisung und über Kontaktdaten bei weiteren Rückfragen. Das Dokument entsprach aber bei weitem nicht dem durchschnittlichen Standard einer Kundeninformation. Es handelte sich hierbei jedoch um einen sehr alten Fall aus dem Jahr 2005 und es ist daher denkbar, dass das BfArM damals die Qualität der Kundeninformationen noch nicht so genau kontrolliert hat oder ebenfalls in Absprache mit dem BfArM betroffene Kunden zusätzlich noch telefonisch über das Vorkommnis informiert wurden.

3.5. Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Abweichungen in dem meldepflichtigen Vorkommnis zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Das meldepflichtige Vorkommnis wurde in den englischen Kundeninformationen der klinischen Chemie in fünf Fällen etwas präziser dargestellt als in den deutschen Versionen. Während die englische FSN (BfArM 04046/09) das Fehlerbild sorgfältig thematisiert („*Low frequency situation with insufficient filling in one of the 12 wells. As a result an insufficient volume of reagent or buffer may be aspirated*“), wird in dem deutschen Pendant nur von einer Unterfüllung der Reagenzelle gesprochen.

Zwei weitere englische Kundeninformationen (BfArM 01041/12 und 01180/08) veranschaulichten das meldepflichtige Vorkommnis explizit als („*Reagent instability*“) sowie („*An adverse trend in stability was identified*“), wohingegen in den deutschen Versionen nur von einer reduzierten Wiederfindung bzw. von einer Tendenz zu erniedrigten Slopes gesprochen wird. Die Kenntnis, dass es sich in diesen Fällen um Stabilitätsprobleme handelte, wurde somit nur den *englischen* Kunden gegeben. Ebenso beschildern nur die englischen Kundeninformationen (BfArM 06961/12 und 03291/08) das meldepflichtige Vorkommnis („*Due to a layer thickness changes at the cuvette*“) sowie („*The increased evaporation of the internal standard is possible due to the size of the internal standard bottle opening. The opening is too large.*“) gegenüber den deutschen Versionen, in denen nur eine nicht erfolgreiche Kalibration, bzw. eine verstärkte Verdunstung aus Reagenzflaschen, die offen in dem Analysesystem stehen, bemängelt wird.

Auch in der Mikrobiologie offenbart sich der Trend, dass Abweichungen eher zu Lasten der deutschen Kundeninformationen gehen. Nur eine Kundeninformation (BfArM 05046/12) macht die deutschen Kunden

genauer über das meldepflichtige Vorkommnis vertraut („*Ursache war eine Verunreinigung der Antigenpräparationen*“), während das englische Gegenstück nur preisgibt, dass die Grundursache identifiziert wurde. Sonst beschreiben die englischen Versionen das meldepflichtige Vorkommnis teilweise erheblich genauer. Zwei Dokumente ließen Unterschiede in der Angabe von Kontaminationen erkennen. Während z. B. die deutsche FSN (BfArM 02250/09) nur von einer Kontamination spricht, präzisiert die englische FSN diese genau als („*Sheep blood contamination*“). Ein weiteres Dokument (BfArM 00751/07) führt in der englischen Version noch auf, dass es sich um eine („*Bacillus sp.*“). Kontamination handelt, während den deutschen Kunden die Kontamination nicht unmissverständlich erklärt wird. Ferner informiert ein Schreiben der Mikrobiologie (BfArM 02536/10) zwar alle Kunden darüber, dass aufgrund einer verringerten Reagenzstabilität sowohl Kalibratoren als auch Kontrollen außerhalb ihres Sollbereiches liegen können (en: „*Kit stability issues may result in invalid runs due to out-of-range calibrators and/or controls*“). Dagegen erlangen nur englische Kunden Kenntnis darüber, dass die Grundursache wohl auf einen Wechsel des Master Mix Basenpuffers zurückzuführen ist („*Changes have been made to the Master Mix base buffer*“).

Abweichungen in dem Risikopotential zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Eine Kundeninformation der Tests und Reagenzien von Analysatoren der Blutgerinnung (BfArM 02945/08) machte alle Kunden damit vertraut, dass eine Fehlbestimmung sowohl die Kontrollmaterialien als auch die Patientenproben betrifft. Die englischen Kunden erfahren darüber hinaus, dass das Vorkommnis zu verlängerten Prothrombin-Zeiten führt (en: „*Prolonged prothrombin times for patient samples (decreased %), as well as for quality control (QC) plasmas*“). Die deutsche Kundeninformation präzisiert das Risikopotential andererseits genauer, indem auf fehlerhaft erniedrigte Quick-Prozent-Werte bzw. falsch hohe INR-Werte verwiesen wird.

Innerhalb der deutschen und englischen Kundeninformationen der klinischen Chemie wurde in fünf Fällen eine Abweichung in der Angabe des Risikopotentials vorgefunden. Eine Kundeninformation (BfArM 00899/07) informiert alle Kunden darüber, dass mit einem Anstieg von Digoxin-Ergebnissen gerechnet werden muss (en: „*An increase in patient sample digoxin values is anticipated*“). Indessen gibt nur die englische FSN Auskunft darüber, dass kein Risiko besteht („*There is no impact on patient results*“). Ein weiteres Schreiben (BfArM 01453/09) setzt alle Kunden in Kenntnis über mögliche Diskrepanzen in der Wiederfindung. Dagegen bezieht nur die englische Version Position darüber, dass das Risiko einer inkorrekten klinischen Beurteilung eher gering ist („*Remote risk*“). Auch das Dokument BfArM 02415/12 interpretiert das Risikopotential unterschiedlich. Alle Kunden wurden dort über eine erniedrigte Wiederfindung von Troponin I informiert, was dazu führt, dass die Kontrollergebnisse unter den Kontrollgrenzen (15-30%) gefunden werden (en: „*Troponin I control measurements in Levels 1 and 3 of the CardioImmune XL Controls to be approximately 15-30% below published ranges*“). Speziell die englischen Kunden erfahren darüber hinaus, dass durch den Vorfall eher kein Risiko besteht („*Treatment for a cardiac event is not dependent on Troponin I confirmation alone*“). Die Information („*No incidents of patient harm or injury have been reported*“) konnte ebenfalls nur in der englischen Version gefunden werden. Eine etwas größere Risikoabweichung wurde in der folgenden Kundeninformation (BfArM 02466/06) aufgedeckt. Die englische Version schildert als Risikopotential lediglich einen Signalverlust („*The sedimentation of these gel particles within the measuring cell may influence signal generation and may lead to signal losses*“). Das deutsche Gegenstück unterrichtet darüber hinaus, dass aufgrund einer Clotbildung die korrekte Befüllung einer Messzelle nicht möglich ist, was zu falsch-niedrigen Ergebnissen von Sandwich-Assays und zu falsch-hohen Ergebnissen von kompetitiven Assays führen kann. Diese Information fehlte in dem englischen Dokument vollständig.

Im Übrigen schilderten auch die englischen mikrobiologischen Kundeninformationen das Risikopotential teilweise entschieden genauer als die deutschen Schreiben. Überwiegend kamen hierbei jedoch nur minimale

Abweichungen ans Licht, in denen z. B. das Risiko in einer englischen FSN genauer als („*False-negative result*“) beschrieben wurde, während die deutsche Version nur von fehlerhaften Ergebnissen spricht (BfArM 07469/13). In der folgenden Kundeninformation wurden zwar alle Kunden darüber informiert, dass das Risiko einer verzögerten Diagnose besteht, jedoch nur die deutsche Version präzisiert das Risiko obendrein als falsch-negativen *Salmonella*-Befund, während die englische Version nur eine („*Misidentification*“) von *Salmonella* aufführt (BfArM 02439/05). Eine erhebliche Abweichung, die unter Umständen auch einen Einfluss auf das Verhalten betroffener Kunden zur Folge hatte, wurde in dem Dokument BfArM 06531/13. enthüllt. Nur englische Kunden erlangten einen Überblick, in welchen Regionen der Erde sich eine Infektion mit *Y. pseudotuberculosis* hauptsächlich ereignet. Sogar die Information, dass es sich hierbei um ein („*Zoonotic pathogen*“) handelt und eine Infektion daher wahrscheinlich durch den Kontakt mit infizierten Tieren entsteht (en: „*Infection in humans usually occurs through direct contact with infected animals*“) sowie eine Symptomatik des Scharlachfiebers (en: „*Infection in humans is usually a scarlet fever type reaction, incubation is at least 5 – 10 days, and diarrhoea is uncommon so identification can be missed*“) wie auch die Belehrung, dass das Risiko ein Isolat nicht zu identifizieren, hauptsächlich in Laboratorien der Veterinärmedizin vorkommt (en: „*It is more likely that the risk of missing an isolate because of failure to grow the organism would occur in a veterinary laboratory*“), beschrieb nur die englische Kundeninformation.

Vier mikrobiologische Dokumente (BfArM 03962/08, 03963/08, 03964/08 und 03965/08) gaben sowohl den englischen als auch deutschen Kunden bekannt, dass es zu einer vorzeitigen Hämolyse nach der Herstellung kommen kann (en: „*Haemolysis in some older batches*“). Dass durch diese vorzeitige Hämolyse das Risiko besteht, hämolytische Reaktionen zu verdecken („*haemolysis could mask haemolytic reactions*“) wird indessen nur in den englischen Versionen erwähnt.

Ein mikrobiologisches Dokument eröffnet nur den deutschen Kunden genauer das Risikopotential und weist darauf hin, dass aufgrund einer Undichtigkeit das Risiko einer Sekundärkontamination besteht. Die englische Version verzichtet hier komplett auf die Angabe jeglichen Risikos (BfArM 02093/05).

Abweichungen in den Verhaltensanweisungen zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Eine Kundeninformation der Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren (BfArM 03992/08) zeigte eine markante Abweichung in der Verhaltensanweisung. Während die englische Version eine Einstellung des Gebrauches und eine Produktvernichtung verlangt (en: „*Customers are asked to immediately stop using the oral fluid control*“), ist demgegenüber für deutsche Kunden keine Aktion notwendig. Anscheinend war das Unternehmen jedoch darüber unterrichtet, dass deutsche Kunden dieses Diagnostikum nur für forensische Zwecke gebrauchen und dieses infolgedessen nicht für klinisch-diagnostische Bereiche eingesetzt wird. Daneben erfahren nur die englischen Kunden, dass aufgrund dieser Maßnahme kein ernsthaftes Risikopotential besteht (en: „*This recall is a class III product recall and is not likely to cause adverse health consequences*“).

Ein weiteres Schreiben (BfArM 00904/10) brachte eine abweichende Verhaltensanweisung zwischen den beiden Sprachversionen ans Licht, die aller Voraussicht nach auf einen Übersetzungsfehler zurückzuführen ist. Während den englischen Kunden neben manuellen Korrekturen alternativ auch ein Austausch der schadhafte Charge angeboten wird (en: „*Alternatively, Siemens can replace your inventory of this lot with another lot*“), fehlt indessen das Wort („*alternativ*“) in der deutschen Version. Dies mag für einen deutschen Kunden womöglich für Verwirrung gesorgt haben, da anfänglich eine Aufforderung zur Einleitung korrekativer Maßnahmen zur Weiterverwendung der betroffenen Ware erfolgte und im Anschluss ein Austausch der betroffenen Ware doch unabwendbar erscheint.

Mehrere Abweichungen zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Vorwiegend ein Dokument in puncto Tests und Reagenzien der Blutgerinnung (BfArM 02849/10) offenbarte dazu gleich mehrere Abweichungen. Die Belehrung, dass aufgrund einer erniedrigten D-Dimer-Wiederfindung um bis zu 15% zu tiefe Patientenergebnisse gefunden werden, ist zwar allen Kunden unterbreitet worden. Bloß die englische Version erteilt indes die Auskunft, dass diese Abweichung kein unmittelbares Gesundheitsrisiko darstellt („*The deviation of 15% observed in the current investigation does not pose an immediate medical risk*“). Zudem benennt nur die englische Version eindeutig das meldepflichtige Vorkommnis („*Instability of certain lots*“), wohingegen die deutsche Version betroffenen Kunden lediglich mitteilt, dass die Ursache für die zu tiefe Wiederfindung noch nicht identifiziert wurde. Immerhin erbrachte ein Blick auf die Datumsangabe den Nachweis, dass zwischen dem Versand beider Kundeninformationen nur wenige Tage verstrichen. Generell ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine CAPA meldepflichtiger Vorkommnisse innerhalb einer Woche zur Vollendung kommt und deshalb die Aufklärung deutscher Kunden über das meldepflichtige Vorkommnis nicht möglich war. Es ist demzufolge anzunehmen, dass diese Information in der deutschen Version trotz umfassender Kenntnis der Grundursache nicht zum Ausdruck gekommen ist.

Zudem beinhaltete ein Dokument der Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren (BfArM 00641/07) in gleicher Weise mehrere Abweichungen zwischen beiden Sprachversionen. Alle Kunden wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass die Garantie der Produkthaltbarkeit bis zum angegebenen Haltbarkeitsdatum ausgeschlossen ist. Die englische Version informiert die Kunden dessen ungeachtet, dass die Chargen momentan noch innerhalb der Spezifikation laufen und die Testergebnisse daher valide sind (en: „*NOTE: Currently these kits are performing within specification and if both adjustments and controls are within specification, results are valid and can be reported*“). Eine weitere Abweichung äußert sich in der Art der Verhaltensanweisung. Während englische Kunden zur unverzüglichen Entfernung der Chargen aufgefordert wurden, sollten deutsche Kunden lediglich ein verkürztes Haltbarkeitsdatum der gleichen Charge beachten („*Voriges Verfallsdatum 31.12.2007, neues Verfallsdatum 30.3.2007*“). Auch hier wich das Versendungsdatum der Kundeninformationen nur um wenige Tage voneinander ab und es ist insofern ein Rätsel, warum ausschließlich deutsche Kunden die gleiche Charge länger verwenden durften.

Darüber hinaus konkretisierten sich in einem Dokument der Tests und Reagenzien mikrobiologischer Analysatoren (BfArM 01648/06) mehrere Mängel. Einerseits fand die Aufklärung, dass die Ursache für den Vorfall identifiziert wurde, nur für englische Kunden statt (en: „*The conjugate component is the cause of the undesired reactivity*“). Andererseits legte das Dokument zwar allen Kunden offen, dass das Risiko invalide Ergebnisse beinhaltet (en: „*These non specific interactions may result in increased invalid test rates and/or increased positivity rates*“), nur die englischen Kunden erfahren jedoch, dass nur ein minimales Gesundheitsrisiko für Patienten besteht (en: „*The observed non-specific reaction presents minimal risk to health of patient*“). Vor dem Versand der deutschen Kundeninformation informierte der Hersteller die betroffenen Kunden in diesem Fall aber noch telefonisch über den Sachverhalt.

Widersprüche in den Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Abgesehen von sprachlichen Abweichungen fand sich speziell in zwei Kundeninformationen der Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren ein inhaltlicher Widerspruch hinsichtlich der Verhaltensanweisung. Die Kundenvorlage BfArM 01508/13 appellierte in beiden Sprachversionen anfangs dazu, das gesamte Produktsortiment zu vernichten und zu einer alternativen Methode zu wechseln (en: „*Transition to an alternate method for measuring hsCRP. You should destroy all remaining affected product*“). Sofern jedoch keine alternative Methode verfügbar ist, dürfen die Kunden bis zum Ablauf des Produktes die

Ware auch weiterhin verwenden (en: *„If you do not have an alternate method, you may continue to use the test until your current product expires“*). Die Kunden erhalten in diesem Schreiben allerdings keine Auskunft, warum ein Erzeugnis, das aufgrund einer erhöhten Ungenauigkeit im Vergleich zu einer Referenzmethode anfänglich vernichtet werden soll, auch problemlos bis zum Ablauf weiterhin verwendet werden darf. Ein eher kleiner Widerspruch offenbarte sich in dem Dokument BfArM 04492/08 in puncto Wiederholung bereits erhaltener Testergebnisse. Das Schreiben erachtet Dergleichen aufgrund der geringen klinischen Signifikanz in der Wertelage als nicht notwendig (en: *“Due to the utility of the Alkaline Phosphatase method and the limited clinical significance of this bias, repeat testing of previous Alkaline Phosphatase results with this lot of calibrator may not be warranted“*). Im nächsten Abschnitt wird dem Kunden jedoch nahegelegt, die Re-Evaluierung bisheriger Diagnosen mit der Laborleitung zu besprechen (en: *„Please consult with your laboratory director regarding re-evaluation of previous results“*).

Weiterhin deutete sich ein Widerspruch hinsichtlich des Risikopotentials in beiden Sprachversionen eines Dokumentes dieser diagnostischen Kategorie an (BfArM 01204/10). Die Kunden wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass in einer Charge des Estradiol-Reagenzes ein falsches Rohmaterial verwendet wurde, was fehlerhafte Patientenergebnisse hervorrufen kann (en: *„Incorrect raw material which may produce incorrect patient results“*). Im Anschluss erfährt der Leser hingegen, dass basierend auf den bisher durchgeführten Tests kein Risiko für die Messung von Patientenergebnissen festgestellt werden konnte (en: *„Based on testing that has been completed to date, there is no identified risk to patient results“*).

Ein eher kleiner Widerspruch zeigte sich einem Dokument mikrobiologischer Tests und Reagenzien, der zweifelsohne kein nennenswertes Risikopotential beinhaltet (BfArM 03040/14). Beide Sprachversionen eröffneten den betroffenen Kunden, dass das Gesamtrisiko hinsichtlich einer Chargenabweichung unerheblich sei und folglich kein Lookback-Verfahren für die in der Vergangenheit gemessenen Ergebnisse empfohlen wird (en: *„In summary the risk for a potential patient impact has been estimated to be extremely unlikely. A look back is not recommended“*). Im nächsten Abschnitt sollten die Kunden mit dem Laborleiter allerdings sehr wohl die Notwendigkeit einer Prüfung bisher ermittelter Testergebnisse besprechen (en: *„However, we recommend discussing the content of this letter with your laboratory director with respect to the need to review previous test results“*).

Unstimmigkeiten in der Homepageveröffentlichung von Kundeninformationen in der Gruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren

Insgesamt wurden nur zwei Falscheinstellungen von Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Geräte auf der Homepage gefunden. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Hersteller dem BfArM unwissentlich eine falsche Kundeninformation aushändigt. Vielmehr ist anzunehmen, dass auch das BfArM interne Verfehlungen nicht vollständig vermeiden kann (was aufgrund der überragenden Menge an Dokumenten keineswegs als Makel beurteilt werden sollte). Jedenfalls deutete sich in diesen beiden Fällen eine Unvereinbarkeit der deutschen und englischen Kundeninformationen (Tests und Reagenzien klinisch-chemischer Analysatoren) gemäß dem geschilderten Fabrikat, sowie den Angaben in puncto meldepflichtiges Vorkommnis, Risikopotential sowie der zugehörigen Verhaltensanweisung zur Risikominimierung an. Der Fall BfArM 00041/08 dokumentiert auf der BfArM-Homepage den Rückruf bestimmter Chargen von Siemens mit Bezug auf den C-Peptid-Assay. Während die deutsche Kundeninformation sich zweifelsohne auf das auf der Homepage benannte Produkt bezieht, erläutert das englische Pendant den Produktrückruf eines Diagnostikums namens Difco Shigella Antiserum Poly Group B der Firma BD (Beckton Dickinson) Diagnostics. Im folgenden Fall (BfArM 03414/06) illustriert die BfArM-Homepage eine korrektive Maßnahme hinsichtlich des Diagnostikums IgG T (Turbimetric) angewendet auf dem COBAS INTEGRA 700 und 800 Analysator. In beiden Schreiben wird der Hersteller Roche als meldendes Unternehmen benannt. Das beanstandete Produkt wird jedoch nur in der

englischen Kundeninformation erwähnt, während die deutsche Version eine korrektive Maßnahme des Produktes IgG Toxo auf dem Elecsys Analysator beschreibt.

Gewiss sind die beiden Fälle schon recht alt (2006, 2008) und es kann bezweifelt werden, dass als Folge dieser Fehleinstellungen speziell in der Gegenwart für irgendjemanden ein großes Risikopotential zu erwarten ist. Gerade zur Vermeidung zukünftiger Unstimmigkeiten dieser Art, sollte man gleichwohl eine fortdauernde interne Qualitätskontrolle in dieser Behörde beherzigen.

3.6. Unterschiede zwischen deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren

Abweichungen in dem meldepflichtigen Vorkommnis zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

In der Kundeninformation BfArM 00487/06 (Blutgasdiagnostik) erlangten nur die englischen Kunden Kenntnis über die Ursache des meldepflichtigen Vorkommnisses („*malfunction is due to an inadvertent suspension of the CCX event scheduler*“). Gleichmaßen erfuhren die deutschen Kunden in dem Schreiben BfArM 01943/05 (klinische Chemie) nur, dass das Produkt fehlerhaft hergestellt wurde, während den englischen Kunden noch ein genauer Aufschluss über die Ursache des meldepflichtigen Vorkommnis gegeben wurde („*box lots has a faulty composition*“). Demgegenüber ist die Kundeninformation BfArM 02945/09 (klinische Chemie) ein seltenes Beispiel, welches den deutschen Kunden umfassendere Informationen über das meldepflichtige Vorkommnis mitteilte. So wurden zwar alle Kunden darüber in Kenntnis gesetzt, dass bei einer Charge von K-Tips einige Spritzen komplett verschlossen sind und sich daher zum Pipettieren nicht eignen (en: „*The affected lots contain K-Tips that are completely closed, which prevents pipetting*“). Den deutschen Kunden wird zusätzlich noch eröffnet, dass ein technischer Defekt an einer Spritzgussmaschine hierfür verantwortlich war.

Abweichungen in dem Risikopotential zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Den betroffenen Kunden wurde in beiden Sprachversionen (BfArM 02067/07 (Blutgasdiagnostik)) übermittelt, dass aufgrund einer inkorrekten Berechnung das Risiko einer zu niedrigen Kalkulation des Base Excess Wertes besteht und dieser Effekt abhängig von der Konzentration des Hämoglobins und der Sauerstoffsättigung der Probe ist (en: „*These incorrect calculations result in a mild to moderate lowering of the base excess value, the severity depending on the concentration of hemoglobin and the oxygen saturation in the sample*“). Nur die englischen Kunden erhalten darüber hinaus die erweiterte Information, dass erhöhte Hämoglobinergebnisse den größten Einfluss zeigen („*Elevated hemoglobin values have the greatest impact on this calculation error*“).

Dagegen wurde nur den deutschen Kunden in dem Dokument BfArM 03453/07 (Hämatologie) bekannt gegeben, dass die Verschiebung eines Lymphozyten Gates oder Attractors ohne Aktivierung bestimmter Funktionen fehlerhafte Ergebnisse generieren kann. Englische Kunden konnten anhand des Dokumentes nicht erkennen, dass dieses Ereignis zu fehlerhaften Ergebnissen führt „*Statistic results will not be updated to match the adjusted gate*“. Diese wurden hingegen über die notwendigen Interimsmaßnahmen bis zur Installation eines SW-Updates informiert („*Re-analyze the sample files and adjust the gates. BD will change this in our next software version*“).

Nur ein geringfügiger Unterschied in der Beurteilung des Risikopotentials wurde in der Kundeninformation BfArM 01954/06 (klinische Chemie) festgestellt. Während deutsche Kunden eine Information erhielten, dass aufgrund einer Werkstoffänderung sowohl in Kontroll- als auch Patientenwerten eine erhöhte Wiederfindung von bis zu 18% berücksichtigt werden muss, erfuhren die englischen Kunden, dass die erhöhte Wiederfindung

aufgrund des fehlerhaften Materials zwar 18% betragen kann, bisher aber bei Patientenproben maximal eine 9% ige Abweichung identifiziert wurde (*“With these materials a deviation of up to 18% was seen, but for patient samples a smaller increase of up to 9% were observed”*). Darüber hinaus wurden nur die englischen Kunden darüber in Kenntnis gesetzt, dass eine erhöhte Wiederfindung eher unwahrscheinlich ist, jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden kann (*„An increased recovery is less likely, but can not be completely ruled out“*).

Eine geringfügige Unstimmigkeit in der Angabe des Risikopotentials wurde in der Kundeninformation BfArM 01614/14 (klinische Chemie) bemerkt. Beide Sprachversionen erwähnten ausdrücklich, dass aufgrund von nicht korrekt arbeitenden REC-files (Reagent Carrier) der ICVC (Integrated Cassette Volume Check) nicht korrekt arbeitet und dies zu Fehlpiptettierungen führen kann (en: *„Since the Integrated Cassette Volume Check (ICVC) was not activated in the Reagent Container (REC) files on cobas c 502 modules for assays requiring manual preparation, an erroneous filling volume or interchanging R1 and R2 into the cobas c pack would not be detected by the analyzer“*). Alle Kunden erlangen zwar Kenntnis, dass die betroffenen Chargen seit dem 27. Februar 2014 auf die korrekten REC-files umgestellt wurden, jedoch werden nur die englischen Kunden in ihrem Dokument darüber hinaus informiert, welche Konsequenzen durch eine fehlerhafte Pipettierung der REC-files entstehen können (*„The following table summarizes the consequences and severity of a zero reagent pipetting...“*). Die englischen Kunden konnten das Risikopotential somit besser einordnen. Hinzukommend informierte nur die englische Version, dass eine Softwareeinschränkung als Grundursache lokalisiert wurde (*„Due to an in-house labeling software limitation“*).

Auch die Kundeninformation BfArM 06818/12 (klinische Chemie) informierte alle Kunden darüber, dass bestimmte Konstellationen des Analysators zu einem erhöhten Risiko an Fehlpiptettierungen führen konnten (en: *„Mismatch between the reagent probe positioning and the aspirated reagent volumes leading to insufficient reagent pipetting under certain conditions“*). Nur die englische Version umfasste noch die Information, dass hierfür definitiv ein Softwarefehler verantwortlich war (*„Software bug“*) und dies ein fehlerhaftes Ansaugen von Luft zur Folge hatte (*„This may lead to partial air pipetting“*). Die englischen Kunden wurden obendrein darüber informiert, unter welchen vier gleichzeitig stattfindenden Konstellationen eine derartige Fehlpiptettierung eintreten konnte und welche notwendige Interimsmaßnahmen (*„Application of e-barcode for the affected parameters“*) bis zur Einführung des SW-Updates notwendig waren. Jedoch fehlte auf dem deutschen Dokument im Gegensatz zur englischen Version (24 Oktober 2013) die Datumsangabe. Eine Überprüfung, ob diese Interimsmaßnahme bis zur Einführung des Updates (Januar 2013) zeitlich noch sinnvoll erschien, ist daher nicht möglich.

Auch die beiden Sprachversionen der Kundeninformation BfArM 01576/08 (klinische Chemie) wiesen betroffene Kunden darauf hin, dass es zu einer falsch-niedrigen Wiederfindung aufgrund eines Verschleppungseffektes kommen kann (en: *„This carry-over occurs via reagent probe / stirrer and could result in falsely low Digitoxin measurements“*). Die deutsche Version präziserte das Risikopotential darüber hinaus, dass die Werte bis zu 64% erniedrigt vorgefunden werden können.

Abweichungen in den Verhaltensanweisungen zwischen den deutschen und englischen Kundeninformationen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

In der Kundeninformation BfArM 00163/06 (Blutgerinnungsanalysator) wurden alle Anwender darüber informiert, dass das beanstandete Gerät nicht mit dem geräteinternen Akku sondern vorerst nur über das Netzkabel betrieben werden soll (en: *„The Control Unit works without problems with the battery pack removed“*). Nur die englischen Kunden wurden im darüberhinaus noch aufgefordert, dafür zu sorgen, dass das Kabel während des Betriebes nicht herausgezogen werden kann (*„Care has to be taken then that the power cord cable is not removed during run“*).

Ebenso wurde den Kunden in beiden Sprachversionen der Kundeninformation BfArM 04839/10 (Hämatologie) mitgeteilt, dass es auf dem LCD-Bildschirm des Analysators zu einem Anzeigefehler der Ergebnisse kommen konnte und nur die ausgedruckten Ergebnisse korrekt waren (en: „*Erroneous values may be reported if directly used/copied from the LCD-screen. No erroneous result are transmitted to the LIS nor printed*“). Während den deutschen Kunden jedoch nur bekannt gegeben wurde, dass dieses Ereignis im Falle einer technischen Fehlermeldung eintrat, erhielten die englischen Kunden noch weiterführende Informationen, wann genau diese Fehlermeldung erfolgte („*Unwanted/erroneous characters and/or values may appear on the LCD screen only when returning to screen results after the following events:...*“) und welche Abschnitte der Gebrauchsanleitung hierzu zusätzliche Informationen bereitstellten. Darüber hinaus wurde nur den englischen Kunden mitgeteilt, dass im Falle einer optionalen Verwendung einer Speicherkarte nicht nur die Ausdrücke, sondern auch die Monitoranzeige korrekt funktionierten („*No erroneous results are recorded within the memory card thus any result display, print or transmission from the memory is correct*“). Allerdings enthielt nur die deutsche Version noch die ergänzende Meldung, dass der Fehler innerhalb eines Monats durch ein SW-Update behoben wurde.

Eine geringfügige Abweichung in der Verhaltensanweisung wurde in der Kundeninformation BfArM 06315/12 (klinische Chemie) registriert. Deutsche Kunden fanden in ihrer Sprachversion nur den Hinweis, dass aufgrund eines Herstellungsfehlers einige diagnostische Analysatoren ausgeliefert wurden, bei denen die „*Clot detection*“ nicht aktiviert wurde. Indessen erfahren die englischen Kunden durch ihre Kundeninformation noch sehr präzise, welche Funktion dieses Feature in dem betroffenen Gerät erfüllt („*The CAP sample clot detection feature provides the ability to detect potential clots in sample material that could interfere with correct sample aspiration and/or dispense*“). und werden obendrein genau darüber informiert, wie es zu diesem meldepflichtigen Vorkommnis gekommen ist („*The clot detection flagging feature was not re-activated prior to instrument release*“). Beide Sprachausführungen weisen außerdem darauf hin, dass ein Servicetechniker eine Neuinstallation des Gerätes durchführen wird (en: „*A mandatory service visit will be scheduled to perform a Master Initialization to activate clot detection flagging*“). Nur den englischen Kunden wird jedoch eine Interimsmaßnahme bis zur Neuinstallation empfohlen („*After batch sample preparation has finished, remove SUP rack from the instrument*“). Laut der Datumsangabe liegen nur vier Tage zwischen dem Versand dieser Dokumente. Bis die korrektive Maßnahme durch den Servicetechniker auf allen betroffenen Geräten organisiert wurde, konnten durchaus mehrere Wochen vergehen. Es ist daher anzunehmen, dass diese Interimsmaßnahme auch für die deutschen Kunden in Frage gekommen wäre.

Widersprüche in den Kundeninformationen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Nur in einer deutschen Sprachversion (BfArM 01905/09 (Blutgasanalysator)) wurde ein Widerspruch in der Verhaltensanweisung aufgefunden. Allen Kunden wurde zunächst mitgeteilt, dass die Ware unter Einhaltung einer korrektiven Maßnahme (*Manuelle QC Kontrolle täglich durchführen*) vorerst weiterverwendet werden kann und die fehlerhafte Ware zukünftig durch einwandfreie Cal Packs ausgetauscht wird (en: „*Cal Packs from these lots should not be used unless manual quality control is performed once per day*“). Im nächsten Absatz findet der deutsche Kunde jedoch wieder die Anordnung, alle Bestände zu überprüfen und die betroffenen Fertigungslose nicht mehr zu verwenden und kann somit nicht erkennen, ob er die Ware weiter verwenden kann oder sie unverzüglich aus dem Verkehr ziehen soll.

Unstimmigkeiten in der Homepageveröffentlichung von Kundeninformationen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren

Nur eine fehlerhafte Homepaeinstellung wurde in dem Fall BfArM 04556/08 (klinische Chemie) identifiziert. Das BfArM gibt auf der Homepage eine korrektive Maßnahme des Herstellers Siemens für das Quadriga Bee Free System bekannt. Während die deutsche Kundeninformation diese korrektive Maßnahme auch

dokumentiert, befasst sich die englische Version dementsprechend mit einer anderen korrektiven Maßnahme des Herstellers Olympus bezüglich des Produktes Ferritin reagent.

3.7. Qualität der Kundeninformationen nach Berücksichtigung der Unternehmensgröße

Die Analyse der deutschen und englischen Kundeninformationen nach Herstellergröße offenbarte den Trend, dass kleinere Unternehmen (max. 5 Meldungen an das BfArM) eine höhere Fehlertendenz beinhalten, als die größerer Unternehmen (mehr als 5 Meldungen an das BfArM). Die Qualität der Kundeninformation wurde dabei in 12 Kriterien auf Abweichungen zwischen größeren und kleineren Unternehmen untersucht (Abbildung 76). In den deutschen und englischen Dokumenten kleinerer Unternehmen wurde dabei etwas häufiger auf die Meldepflicht an die nationalen Behörden und wesentlich häufiger auf den Umgang zur Weitergabe inkorrektur Ergebnisse hingewiesen. In allen anderen Kriterien fand sich in den deutschen und englischen Kundeninformationen größerer Unternehmen eine bessere Qualität.

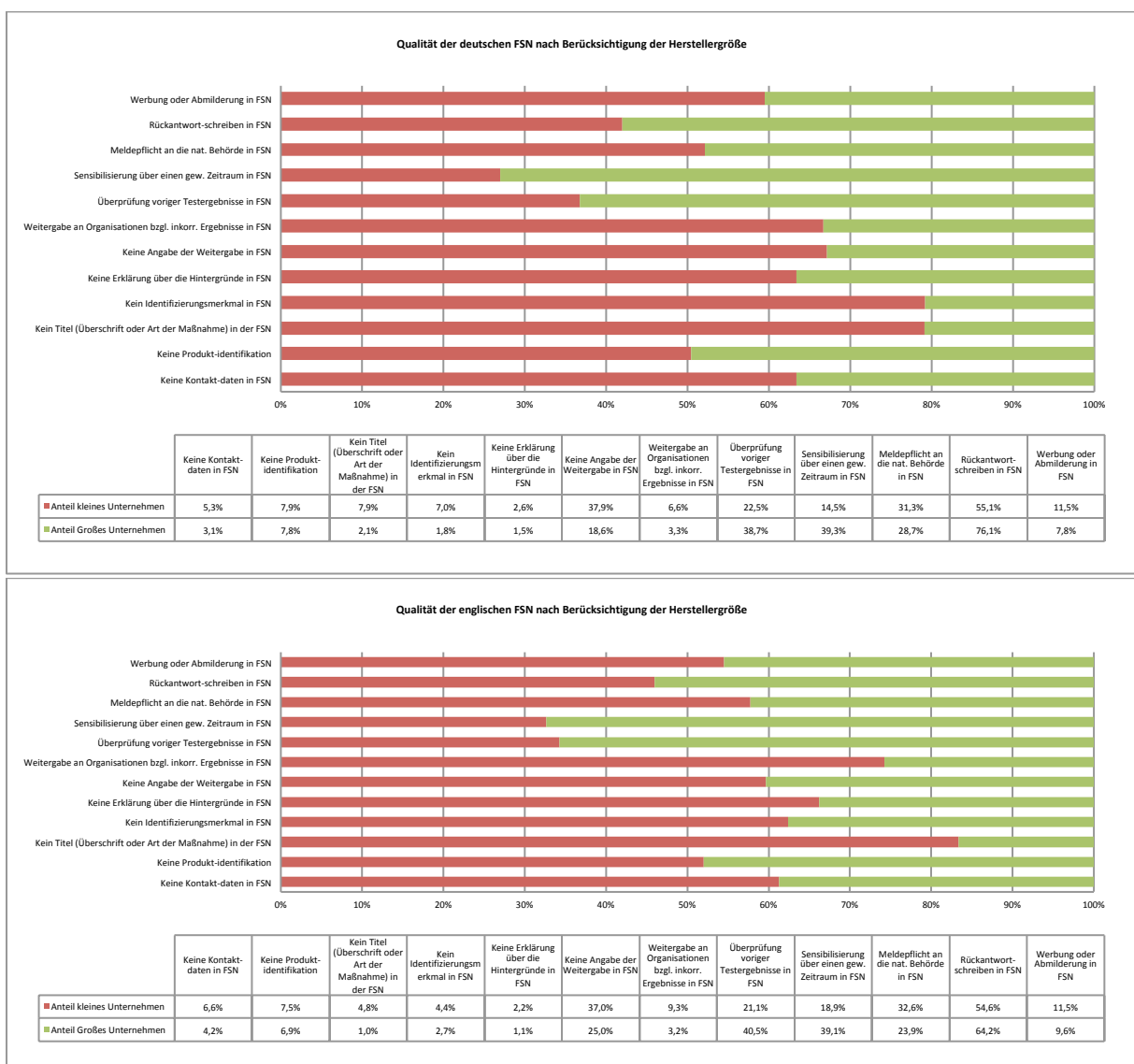


Abbildung 76 zeigt die Unterschiede in der Qualität der gesamten IVD Kundeninformationen von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen an das BfArM) und kleineren Unternehmen (maximal 5 Meldungen an das BfArM) im Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014

4. Diskussion

4.1. Berücksichtigung der MEDDEV- und MPSV-Kriterien in der Kundeninformation

Diese Arbeit konkretisiert ein deutliches Verbesserungspotential der in-vitro diagnostischen Kundeninformationen hinsichtlich der MEDDEV-Kriterien. Nicht einmal die gesetzlich vorgegebenen MPSV-Kriterien wurden jemals in einer Kundeninformation vollständig erfüllt. Dies offenbart die Notwendigkeit einer Auswertung der Kundeninformationen anderer Medizinproduktegattungen, vor allem derer von diagnostischen Hochrisikoprodukten. Gerade diese Produkte obliegen jedoch dem Zuständigkeitsbereich des PEI und werden erst seit 2015 zum Herunterladen freigegeben. Eine Auswertung dieser wichtigen Dokumente ist daher nun möglich und könnte interessante Vergleiche mit dieser Arbeit bieten. Durch die fünfte Revision der MEDDEV wurden Art, Qualität und Inhalt einer Kundeninformation deutlich präzisiert und es wäre anzunehmen, dass das Qualitätsmanagement einiger Medizinproduktehersteller auch uneingeschränkt auf die Expertise dieser Leitlinie in ihren Kundeninformationen zurückgreift. In der Tat kann seit der Revision in den meisten Kundeninformationen eine Verbesserung in vielen Kategorien nachgewiesen werden (Tabelle 4).

MEDDEV und MPSV Kriterium	05 bis 14				05 bis 07				08 bis 14				Veränderung	
	FSN de	%	FSN en	%	FSN de	%	FSN en	%	FSN de	%	FSN en	%	FSN de %	FSN en %
Kontaktdaten in FSN	1303	96%	1291	95%	309	95%	275	94%	994	97%	1016	95%	1%	1%
Produktcharge zur Identifikation in FSN	817	60%	851	63%	164	51%	158	54%	653	63%	693	65%	13%	11%
Charge oder ID Nummer in FSN	1239	92%	1257	92%	282	87%	255	87%	957	93%	1002	94%	6%	7%
Überschrift in FSN	855	63%	1045	77%	213	66%	113	39%	642	62%	932	87%	-3%	49%
Art der Maßnahme in FSN	859	63%	915	67%	134	41%	220	75%	725	70%	695	65%	29%	-10%
Art der Maßnahme oder Überschrift in FSN	1310	97%	1337	98%	302	93%	281	96%	1008	98%	1056	99%	5%	3%
Identifizierungsmerkmal in FSN	1315	97%	1317	97%	309	95%	275	94%	1006	98%	1042	98%	2%	4%
Keine Angabe der Weitergabe in FSN	317	23%	395	29%	111	34%	134	46%	206	20%	261	24%	-15%	-21%
Weitergabe an Organisationen bzgl. inkorr. Ergebnisse in FSN	56	4%	61	4%	7	2%	5	2%	49	5%	56	5%	3%	4%
Überprüfung voriger Testergebnisse in FSN	532	39%	552	41%	65	20%	72	25%	467	45%	480	45%	25%	20%
Sensibilisierung über einen gew. Zeitraum in FSN	522	39%	529	39%	103	32%	105	36%	419	41%	424	40%	9%	4%
Meldepflicht an die nat. Behörde in FSN	428	32%	371	27%	48	15%	17	6%	380	37%	354	33%	22%	27%
Rückantwortschreiben in FSN	1072	79%	923	68%	206	64%	121	41%	866	84%	802	75%	20%	34%
Werbung oder Abmilderung in FSN	123	9%	145	11%	34	10%	24	8%	89	9%	121	11%	-2%	3%
Angabe des meldepflichtigen Vorkommnis in FSN	1327	98,01%	1337	98,31%	317	97,84%	288	98,29%	1010	98,06%	1049	98,31%	0%	0%
Angabe des Risikopotentials in FSN	1236	91,29%	1248	92,76%	272	83,95%	250	85,32%	964	93,59%	998	93,53%	10%	8%
Angabe der Verhaltensanweisung in FSN	1350	99,70%	1356	99,71%	324	100%	293	100%	1026	99,70%	1063	99,63%	0%	0%

Tabelle 4 zeigt die Veränderung in den MEDDEV- und MPSV- Kriterien in den Kundeninformationen vor/nach der fünften Revision der MEDDEV

Dabei verschlechterten sich die jüngeren Dokumente (08 bis 14) nach der fünften Revision der MEDDEV nur in sehr wenigen Kriterien:

Angabe einer Überschrift (FSN de)

Art der Maßnahme (FSN en)

Werblicher Inhalt (FSN en)

Verhaltensanweisung zur Risikominimierung (beide Sprachversionen)

Gerade die harten Kriterien der MPSV berücksichtigten die Hersteller in ihren Kundeninformationen mehrheitlich. Die MPSV verlangt eine präzise Angabe einer Kontaktperson oder Kontaktstelle mit Hinweisen zur Erreichbarkeit. Eine Kontaktinformation im Hinblick auf weitere Nachfragen konnte dementsprechend in 96% der deutschen und 95% der englischen Dokumente (Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014) identifiziert werden, auch wenn diese in vielen Dokumenten keine genaue Information der Kontaktmöglichkeit z. B. Telefonnummer, E-Mail, Adresse oder Ansprechpartner beinhaltete. Beklagenswert ist außerdem die geringfügige Verbesserung von 1% nach der fünften Revision der MEDDEV in den jüngeren Dokumenten. Auch andere Arbeiten belegten, dass eine Kontaktinformation in den Kundeninformationen anderer Medizinprodukte wie z. B. Beatmungsgeräte (FSN de = 90% / FSN en = 91%)⁵⁹ oder Produkte der Pneumologie (FSN de = 83% / FSN en = 86%)⁵⁸ mehrheitlich vorhanden war. Im Gegensatz zu dieser Dissertation war die Qualität der Kontaktinformationen allerdings noch nicht Gegenstand der Untersuchung. Insgesamt unterbreiteten die deutschen Kundeninformationen der IVD häufiger eine Kontaktinformation mit Kontaktperson und deren Erreichbarkeit wie Telefonnummer oder E-Mail (FSN de = 84% / FSN en = 60%). Dagegen beinhalteten die englischen Dokumente häufiger eine Telefonnummer im Briefkopf (FSN de = 11% / FSN en = 21%). Eine gesetzliche Vorgabe zur Kontaktinformation und deren Erreichbarkeit in der Kundeninformation wird in den englischen Gesetzestexten nicht geregelt sondern nur durch die deutsche MPSV.

Parallel zu den Kundeninformationen der Medizinprodukte gibt es jedoch noch andere medizinische Kundeninformationen wie etwa den Rote Hand Brief, in denen eine Kontaktinformation mit Hinweisen zur Erreichbarkeit in gleicher Weise essentiell ist. Der Rote Hand Brief wurde 1969 auf Verlangen des BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie) nach dem Contergan Skandal eingeführt⁶⁵ und soll Unternehmen, Ärzte, Apotheker und andere Fachkreise über neu erkannte bedeutende Arzneimittelrisiken und Maßnahmen zu ihrer Minderung informieren.⁶⁶ Auch diese Dokumente können betroffene Anwender auf der Homepage des BfArM gleichermaßen herunterladen. Im Einklang mit den Kundeninformationen der Medizinprodukte wird auch der Aufbau und Inhalt eines Rote Hand Briefes genau geregelt.⁶⁷ Eine Auswertung der auf der BfArM-Homepage erhältlichen Rote Hand Briefe aus dem Zeitraum 2008 bis 2014 offenbarte, dass 96% dieser Dokumente eine Kontaktangabe mit Kontaktperson und deren Erreichbarkeit beinhalteten.⁶⁸ Neben dem Rote Hand Brief werden jedoch auch pharmazeutische Informationsbriefe auf der BfArM-Homepage publiziert, die dagegen keinen qualitativen Regularien unterliegen. Gerade in diesen Dokumenten war der

⁶⁵ BPI e.V. Die 1960er Jahre. <http://www.bpi.de/bpi/chronik-des-bpi/chronik-des-bpi/ansicht/die-1960er-jahre/>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017].

⁶⁶ Storz E. Der Rote-Hand-Brief und sein Pendant in anderen Ländern. Deutsche Apotheker Zeitung 2010, Nr. 29:62.

⁶⁷ Bundesärztekammer. FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen. <http://www.fsa-pharma.de/>. [Online] Neuauflage 2015 inkl. Leitlinien. [Zitat vom: 6. 12 2016].

⁶⁸ Hannig J, Siekmeier R. Analysis of Dear-Doctor-Letters and Information-Letters for medicinal products published by the BfArM 2008-2014. Jahrestagung 2016 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, Wien, 6.-8. Oktober 2016; Abstract: Wien Klin Wochenschr. 128:781-2.

Anteil an Kontaktinformationen mit Kontaktperson und deren Erreichbarkeit mit 89% durchaus niedriger. Es ist wohl unbestritten, dass sowohl die Rote Hand Briefe als auch die pharmazeutischen Informationsbriefe in der Öffentlichkeit einen höheren Bekanntheitsgrad als die Kundeninformationen der Medizinprodukte innehaben. Dies darf jedoch keinen Einfluss auf die Qualität der FSN haben. Eine unpräzise Angabe, dass der Hersteller nur für weitere Fragen zur Verfügung steht, sollte definitiv in allen Kundeninformationen vermieden werden. Dies gilt auch für die Kundeninformation, die nur im Briefkopf des Dokumentes eine Telefonnummer oder E-Mail anbieten, ohne genaue Information, ob diese Kontaktmöglichkeit überhaupt für weitere Rückfragen im Hinblick auf die korrektive Maßnahme geeignet ist.

Nicht nur alle Dokumente der IVD sondern auch die Kundeninformationen der anderen Medizinprodukttegattungen präsentierten zumindest immer den Handelsnamen des betroffenen Produktes wie in der MPSV §14 (2) gewünscht. Auch die Angabe einer Produktcharge ist in diesem Gesetzesabschnitt dessen ungeachtet obligatorisch. Gerade einmal in 60% der deutschen und in 63% der englischen Kundeninformationen wurde jedoch eine Chargennummer als Produktidentifikationsmerkmal während des Untersuchungszeitraumes von 2005 bis 2014 vorgesehen, auch wenn speziell diese Nummerierung nach der fünften Revision der MEDDEV noch um mehr als 10% gestiegen ist. Immerhin illustrierte die Auswertung aller IVD-Gruppen große Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen bei der Produktidentifikation anhand der Chargennummer. Gerade für Einmalartikel wie Streifentests oder den zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren ist häufig eine Produkterkennung durch eine Chargennummer möglich, wohingegen für länger und langlebige diagnostische Systeme wie Glukosemessgeräte (Lebensdauer bis zu 2 Jahre) oder auch diagnostische Analysatoren (Lebensdauer länger als 5 Jahre) andere Produktidentifikationsmerkmale wie Serien- oder Artikelnummer häufig sinnvoller erscheinen. Folglich wurden auch die Kundeninformationen der Beatmungsgeräte eher selten durch eine Chargennummer gekennzeichnet (FSN de = 4% / FSN en = 4%), wohingegen die Dokumente der zugehörigen Gebrauchsartikel dieser Produkte dagegen sehr häufig eine Chargennummer zur Produktidentifikation (FSN de = 71% / FSN en = 83%) umfassten. Eine Erweiterung der MPSV §14 (2), zur Angabe weiterer Produktidentifikationsmerkmale neben der Chargennummer wäre daher durchaus zu überdenken.

Eine Nachbesserung der Gesetzgebung wäre auch für die Angabe des festgestellten Mangels oder der festgestellten Fehlfunktion dahingehend angebracht, dass auch eine Bezeichnung des meldepflichtigen Vorkommnisses in den Kundeninformationen ausreicht. Auch wenn einige Hersteller den zugrundeliegenden Produktfehler direkt in den Kundeninformationen benennen konnten, war in dem frühen Stadium einer korrektiven Maßnahme eben häufig nur die Angabe des meldepflichtigen Vorkommnisses möglich. Sogar die aktuelle MEDDEV 2.12 rev 8 verlangt eine präzise Angabe der Fehlfunktion bzw. des Produktmangels. Der Produktmangel oder die Fehlfunktion sind jedoch meist am Anfang der Ursachenanalyse noch nicht bekannt und folglich konnten viele Hersteller die Kunden nur darüber informieren, dass eine Beeinträchtigung oder Schwankung der Produktperformance vorlag. Darüber hinaus bietet die MEDDEV seit der fünften Revision im Anhang 10.1 einige typische Beispiele für meldepflichtige Vorkommnisse, wobei sich die Punkte 12 bis 15 ausschließlich mit IVD-Vorkommnissen beschäftigen. Als typisches Beispiel wird unter Punkt 12 ein POCT Teststreifen zur Bestimmung des Glucosewertes benannt, durch den inkorrekte Werte erzielt wurden. Dies ist z. B. ein typisches meldepflichtiges Vorkommnis, welches so auch häufig in den Kundeninformationen kommuniziert wurde, ohne den genauen Produktmangel zu benennen. Auch unter Punkt 13 wird beispielhaft die fehlerhafte Übertragung von Patientenergebnissen eines automatisierten Analysators beschrieben. Der Hersteller konnte in diesem Beispiel das Vorkommnis lediglich reproduzieren, aber noch keine direkte Ursache für das Vorkommnis bestimmen. Dieses Beispiel ist ebenfalls typisch für die Kundeninformationen diagnostischer Systeme und verdeutlicht, dass die präzise Angabe eines Produktfehlers oder Mangels einfach in vielen Fällen aufgrund des frühen Stadiums der Ursachenanalyse nicht möglich ist. Dennoch wurden der Produktmangel oder das meldepflichtige Vorkommnis immerhin in 98% der deutschen und englischen Kundeninformationen der gesamten IVD ausführlich beschrieben.

Fernerhin verlangt die MPSV eine ausführliche Angabe des Risikopotentials, das durch die Weiterverwendung des betroffenen Produktes entstehen kann, und die der Bewertung zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen hinreichend ausführlich darzustellen. Immerhin vermittelten die Hersteller das Risikopotential in 91% der deutschen und 92% der englischen Kundeninformationen aus dem gesamten Untersuchungszeitraum. Wie jedoch eine Bewertung der zugrundeliegenden Tatsachen und Überlegungen genau interpretiert werden soll, ist unklar. Diese wird in der Regel von der meldepflichtigen Behörde verlangt und ist für eine Kundeninformation zu ausführlich. Eine Risikobewertung validiert dabei, wie häufig oder in welchem Zeitraum das meldepflichtige Vorkommnis identifiziert wurde und welche Art der korrektiven Maßnahme deshalb angebracht erscheint. Eine fassbare Information über das Risikopotential und die zugrundeliegenden Maßnahmen zur Risikominimierung sollte für betroffene Kunden jedoch vollkommen genügen. Immerhin verbesserten sich die jüngeren Kundeninformationen nach der fünften Revision der MEDDEV in der Angabe eines Risikopotentials deutlich (Verbesserung FSN de = +10% / FSN en = +8%). Natürlich kann man bemängeln, dass viele Dokumente lediglich das Risiko einer Fehldiagnose beschrieben und eine individuellere Angabe z. B. falsch-positiv oder falsch-negativ für den betroffenen Kunden durchaus vorteilhaft gewesen wäre.

Eine Verhaltensanweisung zur Risikominimierung wurde in so gut wie allen Kundeninformationen identifiziert. Immerhin ist dies auch die wichtigste Angabe, denn die Umsetzung temporärer korrektiver Maßnahmen zur Wiederherstellung der Produktsicherheit muss oberste Priorität haben. Es war in einigen Fällen sogar üblich, dass die Kunden zuerst eine Kundeninformation zur Umsetzung intermediärer Schritte erhielten und nach Abschluss der Ursachenanalyse durch ein „Follow-up“ Dokument zur Umsetzung der finalen korrektiven Maßnahme aufgefordert wurden. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die Hersteller diese Dokumente regelmäßig dem BfArM zukommen lassen, bzw. diese immer auf der BfArM-Homepage eingestellt werden. Die leichte Abnahme in den Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung nach der fünften Revision der MEDDEV ist nur auf vier Dokumente der Tests und Reagenzien diagnostischer Systeme zurückzuführen womit insgesamt fast alle Dokumente der IVD über angemessene Maßnahmen zur sofortigen Risikominimierung aufklären.

Diagnostische Kundeninformationen wurden nur in sehr speziellen Ausnahmefällen direkt für werblichen Inhalt, bzw. Meinungsumfragen missbraucht. Jedoch sollten auch Aufmachungen und Ausführungen, die geeignet sind das Risiko zu verharmlosen, sowohl laut MPSV als auch der MEDDEV in einem Kundenformular vermieden werden. Insgesamt enthielten 9% der deutschen und 11% der englischen diagnostischen Kundeninformationen verherrlichende Aussagen der Hersteller, in denen z. B. auf uneingeschränkte Aufklärung des Vorfalles oder weiteres Bestreben, qualitativ hochwertige Produkte oder Service anzubieten hingewiesen wurde. Es ist wohl nicht einfach zu definieren, ab wann eine derartige Aussage geeignet erscheint, das Risiko der Maßnahme zu verharmlosen. Eine Kundeninformation sollte jedoch in erster Linie nur fachlich korrekt und präzise die betroffenen Kunden über das Vorkommnis, das Risikopotential sowie die Verhaltensanweisungen informieren. Jegliche Verherrlichung scheint für diesen Zweck jedoch ungeeignet und definitiv verzichtbar zu sein. Demgegenüber wurden betroffene Kunden in den Rote Hand Briefen nur in 2% und in den pharmazeutischen Informationsbriefen in 5% der analysierten Dokumente mit verherrlichenden Aussagen konfrontiert. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Anzahl dieser Dokumente generell niedriger ist und das BfArM die Qualität dieser Schreiben somit wohl genauer überprüfen kann als die Kundeninformationen der IVD. Gerade die Rote Hand Briefe zeichnen sich durch einen höheren Stellenwert in der Öffentlichkeit aus und werden überdies in den Medien häufig (noch) besser kommuniziert. Es ist auffallend, dass der Anteil an werblichem oder beschwichtigendem Inhalt nur in den deutschen diagnostischen Kundeninformationen nach der Revision etwas abgenommen hat. Während in Deutschland nicht nur die gültige MEDDEV sondern auch die MPSV im Absatz (2) §14 von dem Hersteller einen Verzicht von werblichem und beschwichtigendem Inhalt verlangt, konnte eine derartige gesetzliche Regelung jedoch in dem englischen Gesetzestext nicht identifiziert werden. Es bleibt jedoch die Frage, warum gerade in den Kundeninformationen kleinerer Unternehmen (maximal 5 Meldungen an das BfArM) gegenüber den größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen an das BfArM) nicht so häufig werblicher oder beschwichtigender Inhalt nachgewiesen wurde.

Insbesondere in den weichen MEDDEV-Kriterien manifestierten sich durchaus größere Defizite. So ist die Angabe eines genauen Titels als Überschrift in den Kundeninformationen eine Vorgabe der MEDDEV, die auch in insgesamt 63% der deutschen und 77% der englischen Dokumente berücksichtigt wurde. Auch die Kundeninformationen anderer Medizinproduktgattungen, z. B. Beatmungsgeräte⁵⁹ (FSN de = 76% / FSN en = 70%) oder pneumologische Produkte⁶⁰ (FSN de = 61% / FSN en = 57%) verwiesen mehrheitlich mit einer Überschrift auf die Relevanz dieser Bekanntmachung. Nach der fünften Revision der MEDDEV konnte lediglich in den englischen Dokumenten der gesamten IVD in diesem Kriterium eine starke Aufwertung mit mehr als 40% identifiziert werden. Gerade in diesen Schreiben haben viele Hersteller die von der MEDDEV empfohlene Formulierung „UFSN“ bzw. „FSN“ angewendet. Demgegenüber entwickelten sich nur die deutschen Dokumente in der Angabe einer Art der Maßnahme positiv. Eine deutschsprachige Version der MEDDEV ist jedoch nicht existent weshalb sich wohl auch kein herstellerübergreifender Titel wie in den englischen Dokumenten durchsetzen konnte. Es ist anzunehmen, dass die Hersteller deshalb in den deutschen Dokumenten nach der Revision häufiger die Art der Maßnahme als Titel ihrer Kundeninformationen wählten, was einen wesentlich heterogeneren Charakter hinsichtlich der Art der Überschrift zur Konsequenz hatte. Es ist daher zu überlegen, ob eine einheitliche Beschriftung ähnlich dem Rote Hand Brief auch die deutschen Kundeninformationen kennzeichnen sollte. Genau wie die Kundeninformationen der Medizinprodukte muss dieser dem Adressaten schriftlich überreicht werden. In besonders eilbedürftigen Fällen ist es jedoch z. B. erforderlich, diese Mitteilungen sowohl bei Arzneimitteln, als auch Medizinprodukten auch mündlich, per Telefax oder durch öffentliche Aufrufe, z. B. über Presse, Rundfunk und Fernsehen zu verbreiten. Gegenüber den Kundeninformationen der Medizinprodukte wird jedoch ein Rote Hand Brief noch prägnanter gekennzeichnet indem das typische Rote Hand Logo nicht nur auf dem Dokument selbst, sondern auch direkt auf dem Brief des Dokumentes abgebildet wird, um den Leser schon im Vorhinein über die Wichtigkeit der Maßnahme zu sensibilisieren.⁶⁹ Dies ist auch für die Kundeninformation der Medizinprodukte sinnvoll, um das Risiko, dass die Kundeninformation als Werbungsschreiben identifiziert und ohne Kenntnisnahme des Inhalts vernichtet wird, zu minimieren. Um den Leser zur maximalen Aufmerksamkeit zu animieren, wurden alle Rote Hand Briefe und pharmazeutischen Informationsbriefe obendrein neben dem Rote Hand Logo immer mit einem fett markierten Titel ausgestattet, der ähnlich den Kundeninformationen der IVD aus einer Überschrift (z. B. Wichtige Sicherheits-, Arzneimittelinformation oder einer Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe), aber auch aus einer Art der Maßnahme (z. B. Rückruf aller Chargen) oder einer kurzen Verhaltensanweisung (z. B. „*Ärzte sollen keine Neu- oder Wiederverordnung von ACOMPLIA vornehmen*“) bestand.

Auch die Kundeninformationen der IVD wurden neben der Überschrift mit anderen Varianten, wie der Art der Maßnahme oder der Verhaltensanweisung als Titel typisiert. Gegenüber den Rote Hand Briefen und den pharmazeutischen Informationsbriefen verzichteten einzelne Dokumente der IVD hierauf indessen vollständig (FSN de = 3% / FSN en = 2%). Von diesen wurden jedoch viele vor der fünften MEDDEV-Revision verfasst und gerade die jüngeren Dokumente aus dem Zeitraum 2008 bis 2014 entwickelten sich durchaus positiv in der Angabe eines Titels zur Kennzeichnung des Dokumentes (Verbesserung FSN de = +5% / FSN en = +3%).

Im Übrigen empfiehlt die MEDDEV die Integration eines Identifizierungszeichens in den Kundeninformationen. Dies wurde auch in 97% der deutschen und englischen Dokumente berücksichtigt und somit obendrein häufiger als in den Rote Hand Briefen (92%) sowie den pharmazeutischen Informationsbriefen (85%). Exemplarisch benennt die gültige MEDDEV-Leitlinie lediglich das Datum als „FSCA-identifizier“ und eine Datumsangabe wurde auch primär in 41% der deutschen IVD-Kundeninformationen verwendet (FSN en = 30%). Auch in den Rote Hand Briefen (97%) und den pharmazeutischen Identifikationsbriefen (95%) war oftmals eine Datumsangabe der Standard.⁶⁸

⁶⁹ AKG e.V. Der Verhaltenskodex des AKG e.V. 3. Abschnitt: Werbung. <http://www.akgesundheitswesen.de/verhaltenskodex/werbung/>. [Online] 2015. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Gerade in den deutschen Kundeninformationen der IVD (FSN de = 24% / FSN en = 1%) wurde häufig in der Betreffzeile in der Art eines Geschäftsbriefes die Angabe der Bezugszeichen „unser Zeichen“ veranschaulicht. Eine derartige Angabe wurde nur in einem Rote Hand Brief und niemals in den pharmazeutischen Informationsbriefen identifiziert. Es ist sehr fraglich, ob ein wichtiges Kundeninformationsschreiben im Stil eines Geschäftsbriefes verfasst sein sollte. Eine Regelung der Betreff- und Bezugszeichenzeile gemäß DIN 5008⁷⁰ ist nun einmal nur für Geschäftskorrespondenz gedacht und bestimmt nicht für ein wichtiges Kundeninformationsschreiben geeignet.

Auch wenn die gültige MEDDEV nur ein Datum als Identifikationsmerkmal exemplarisch empfiehlt, verwendeten vor allem die englischen Kundeninformationen mehrheitlich eine präzise Identifikationsnummer (FSN de = 29% / FSN en = 55%). Durch eine präzise Referenznummer kann sich ein betroffener Kunde im Falle möglicher Rückfragen an den Hersteller unmissverständlich auf die ihn betreffende Maßnahme beziehen. Immerhin ist anzunehmen, dass vor allem die großen Hersteller diagnostischer Produkte häufig mit mehreren parallel ablaufenden korrektiven Maßnahmen konfrontiert sind. Dies mag auch erklären, warum in den Rote Hand Briefen (3%) und pharmazeutischen Informationsschreiben (5%) nur eher sehr selten eine derartige Referenznummer vorgefunden wurde. Gerade diese werden nur in Notsituationen verschickt und deren Inhalte häufig auch in der breiten Öffentlichkeit durch andere Medien (z. B. Fachzeitschriften) informell behandelt. Im Falle möglicher Kundenrückfragen sollte ein Arzneimittelhersteller daher immer genau wissen, auf welche Maßnahme sich ein Kunde bezieht.

Eine Produktidentifikation durch den Produktnamen war in den Kundeninformationen der IVD wie auch in den Rote Hand Briefen und den pharmazeutischen Informationsbriefen immer möglich. Im Vergleich zu den Rote Hand Briefen und pharmazeutischen Informationsbriefen, in denen eine Produktidentifikation durch zusätzliche Merkmale wie Chargen- oder Pharmazentralnummer nur in 13% der Dokumente ermöglicht wurde, konnte in 92% der deutschen und englischen Kundeninformationen zu IVD ein weiteres Merkmal zur Identifikation fehlerhafter Ware identifiziert werden und die hat sich auch nach der fünften Revision der MEDDEV weiter gesteigert (Verbesserung FSN de = +6% / FSN en = +7%). Natürlich werden Medikamente im Vergleich zu den Medizinprodukten häufig in einer wesentlich höheren Stückzahl produziert und eine Rückverfolgung einzelner Chargen dürfte sich dementsprechend wesentlich schwieriger gestalten. Eine Angabe des Arzneimittels und dessen Wirkstoff war in diesen Kundeninformationen jedoch so gut wie immer vorzufinden und scheint hier somit als Produkterkennung durchaus zu genügen.

Die meisten Kundeninformationen erteilten den betroffenen Kunden über spezifische Produktinformationen wie z. B. Artikelnummer oder Seriennummer Auskunft. Gerade in den Kundeninformationen der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Systeme wurde häufig auch eine nicht genau zu identifizierende Nummer neben dem Handelsnamen vorgefunden. Derartige unpräzise Produkt Nummerierungen konnten dabei mehrmalig direkt auf bestimmte Hersteller rückgeführt werden.

Ein neuer Ansatz zur weltweiten Überwachung von Medizinprodukten könnte schon in naher Zukunft die diagnostische Produkterkennung revolutionieren. Auch wenn die Auswertung dieser Arbeit ein erhebliches Fehlerpotential mit Barcodeetikettierungen demonstrierte, gibt es trotzdem Bestrebungen, die Produktidentifikation durch ein weltweit einheitliches und barcodegestütztes Informations- und Regulierungssystem zu optimieren. Dieser internationale Standard zur Identifikation von Medizinprodukten ist das sogenannte Unique Device Identification System (UDI). Neben einer eindeutigen Produktidentifikation per Text und Barcode soll für jedes Medizinprodukt auch ein Eintrag der Produktstammdaten in einer zentralen Datenbank erfolgen. Gespeicherte Identifikationsmerkmale sind dabei Herstellerkennung und Produktreferenz

⁷⁰ DIN e.V. Schreib- und Gestaltungsregeln für die Textverarbeitung. s.l. : Beuth, 2011. ISBN-13: 978-3410213673.

sowie Produktvariablen wie Verfallsdatum, Chargennummer, Seriennummer oder Produktionsdatum.⁷¹ Dieses Informationssystem muss nicht nur auf den Herstellungsprozess beschränkt bleiben, sondern kann auch den gesamten Lieferweg durch einen Scan der Lieferscheine dokumentieren und Patientendaten in einer speziellen internationalen Datenbank für jedes auf dem Markt befindliche Medizinprodukt mit einschließen.⁷² Im Falle einer Rückrufaktion ermöglicht diese Datenbank eine Bestimmung aller Patienten, bei denen das betroffene Medizinprodukt zum Einsatz gekommen ist oder in welcher Einrichtung es vertrieben wurde und somit auch einen exakten Versand der Kundeninformation. Hochrisikomedizinprodukte müssen in den Vereinigten Staaten seit September 2014 und implantierbare sowie lebenserhaltene Medizinprodukte seit September 2015 mit diesem UDI Identifizierungssystem gekennzeichnet werden.⁷³ Im Rahmen der Revision zur europäischen Medizinproduktegesetzgebung veröffentlichte der europäische Rat am 12. Juni 2015 jedoch auch Verordnungsvorschläge hinsichtlich der Einführung des UDI Produktkennzeichnungssystems für IVD und Medizinprodukte. Dieses System ist prädestiniert für die Rückverfolgbarkeit, die immerhin durch die Direktiven der Medizinprodukte und In-vitro Diagnostik auch verlangt wird (Art. 23 MDD¹⁷ und Art. 21 IVDD¹⁶).

Es ist also heute noch nicht absehbar, wie betroffene Kunden zukünftig über die meldepflichtigen Vorkommnisse ihrer Medizinprodukte, das Risikopotential oder die notwendigen Verhaltensanweisungen informiert werden. Eine schriftliche Kundeninformation muss dabei nicht unbedingt als einzige mögliche Variante gelten. Sicherlich wurden die betroffenen Kunden durch ihre Kundeninformationen diesbezüglich überwiegend informiert, aber der Nachweis, dass wirklich alle betroffenen Käufer, Kunden und Anwender über das Vorkommnis informiert wurden, ist dennoch nur mit einer sehr aufwändigen und bürokratischen Aktion mittels Rückantwortschreiben möglich. Gerade eine vollständige Aufklärung aller Kunden, denen die betroffene Ware leihweise weitergegeben wurde, ist hierdurch nicht praktikabel. Eine sehr elegante Lösung für dieses Problem könnte in der Tat das neue UDI-Produktkennzeichnungssystem bilden. Hierdurch entsteht erstmals die Möglichkeit, ein Medizinprodukt auch nach dem Herstellungsprozess über den gesamten Lebenszyklus genau zu überwachen. Eine betroffene Testcharge, die an eine andere medizinische Institution weitergegeben wurde, könnte z. B. nach dem Einlesen des Barcodes in den diagnostischen Analysator automatisch an die EUDAMED Datenbank gemeldet werden. Somit wäre erstmals eine lückenlose Überwachung sämtlicher Chargen auf allen zum Einsatz gekommenen Analysatoren möglich und somit eine genaue Identifikation jeglicher betroffenen Kunden durchaus realistisch. Eine komplexe Datenbank könnte hinterher auch die Identifikation fehlerhafter Testergebnisse der Charge ermöglichen, die an andere klinische Einrichtungen weitergegeben wurden, was eine fehlerhafte Ergebnisinterpretationen deutlich minimieren dürfte.

Immerhin hat die Auswertung dieser Arbeit gezeigt, dass in vielen Kundeninformationen gerade die wichtige Information zur Weiterleitung der Kundeninformation nicht nur innerhalb der Organisation, sondern auch an Organisationen, an die das betroffene Produkt weitergegeben wurde, fehlte (FSN de = 23% / FSN en = 29%). Dies gilt erst recht für die Angabe zur Benachrichtigung von Organisationen, an die fragwürdige Ergebnisse weitergegeben wurden, welche sogar nur in 3% der deutschen und 4% der englischen Kundeninformationen berücksichtigt wurde. Aufgrund der zunehmenden Komplexität diagnostischer Apparaturen ist es heutzutage vor allem für kleinere medizinische Einrichtungen aber durchaus üblich, dass die gesamte Diagnostik aus Kostengründen in größere Kliniken oder direkt in externe Labore ausgegliedert wird. Außerdem ist heutzutage eine duale Behandlung von Patienten parallel in mehreren Kliniken aufgrund des ansteigenden Spezialisierungsgrades in der Medizin ebenfalls üblich. Für die Sicherheit eines Patienten ist es daher essentiell,

⁷¹ Oehlmann H. UDI-Unique Device Identification: Eindeutige Identifikation von Medizinprodukten. Dtsch Ärztebl 2014; 111(41): A-1760 / B-1512 / C-1444.

⁷² GS1 Schweiz. Sind Sie bereit für UDI? https://www.gs1.ch/docs/default-source/gs1-system-document/healthcare/gs1_fly_udi_de_def_web.pdf?sfvrsn=45af3b97_4. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].

⁷³ Food and Drug Administration. Unique Device Identification System. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/>. [Online] [Zitat vom: 15. 8 2017].

dass im Falle einer korrektiven Maßnahme alle behandelnden Institute über das damit entstehende Risikopotential informiert werden. Hier könnte eine internationale Datenbank sehr hilfreich sein.

Der Autor dieser Arbeit musste während seiner dreijährigen Tätigkeit am BfArM jedoch feststellen, wie komplex sich schon die Pflege einer behördeninternen Datenbank darstellt. Eine internationale Überwachung sämtlicher Medizinprodukte über den gesamten Lebenszyklus erscheint daher eher als „science fiction“. Eine derartige Mammutdatenbank könnte wohl nur im Rahmen des IMDRF aufgebaut werden mit manchen unvermeidbaren Anlaufschwierigkeiten. Aber hier liegt wohl langfristig die Zukunft, einer globalen Datenbank, die schnell und effektiv nach der Erkenntnis eines meldepflichtigen Vorkommnisses aktiviert werden kann und alle betroffenen Kunden sofort identifiziert. Ein Kundeninformationsschreiben, das nach dem Streuungsprinzip an alle chargenspezifischen Kunden verschickt wird, wäre somit überflüssig.

Bis dahin ist es jedoch noch ein weiter Weg und die herkömmlichen Informationsschreiben sind daher noch lange kein Auslaufmodell. Auch wenn die MEDDEV durchaus zu einer Verbesserung in den Kundeninformationen der IVD führte, stellt sich die Frage, wie die Qualität dieser Kundeninformationen noch weiter verbessert werden kann. Eine sinnvolle Erweiterung in diesen Kundeninformationen wäre sicherlich ein einheitliches Layout ähnlich dem Rote Hand Brief sowohl auf dem Dokument als auch dem zugehörigen Umschlag, z. B. durch eine Schwarze Hand. Eine deutliche inhaltliche und qualitative Verbesserung der Kundeninformationen kann jedoch nur in Zusammenarbeit mit den zuständigen Überwachungsbehörden erfolgen, besonders, da in Deutschland nur durch BfArM und PEI der Inhalt und die Qualität dieser Dokumente vor der Veröffentlichung auf der Homepage überprüft wird. Im Falle größerer Mängel in einem Dokument könnte die zuständige Behörde z. B. durch ein Formschreiben dem betroffenen Hersteller über den obligatorischen Inhalt einer Kundeninformation Auskunft erteilen. Wie die Auswertung dieser Arbeit gezeigt hat, wäre ein solches Formschreiben vor allem für kleinere Unternehmen ohne professionelles Qualitätsmanagement als Hilfestellung wichtig und dürfte langfristig zu einer besseren Qualität in den Kundeninformationsschreiben beitragen.

4.2. Vergleich der labordiagnostischen Fehler mit den meldepflichtigen Vorkommnissen diagnostischer Systeme

Gerade in den letzten Jahrzehnten ist die Rate an Laborfehlern nachhaltig zurückgegangen. Während im Jahre 1969 noch eine Fehlerrate von 30.000 Fällen pro Million Laboranfragen identifiziert wurde,⁷⁴ lag die Fehlerrate mit 6.100 Fällen im Jahre 1998 schon deutlich niedriger.⁷⁵ Heutzutage betreffen analytische Fehler eher selten die Patientensicherheit direkt, was auf große Fortschritte in den Bereichen der Labortechnologie, wie z. B. Assay-Standardisierung oder verbesserte Informatik zurückgeht.⁷⁶ Dabei hat vor allem jedoch die Automatisierung der Analysatoren dazu beigetragen, dass typische Laborfehler wie fehlerhafte Probenkennzeichnung oder falsche Aliquotierung der Probe drastisch zurückgegangen sind.⁷⁷ Insgesamt folgt daraus, dass die typischen labordiagnostischen Fehlerbilder nicht mehr in der analytischen Phase (z. B. Interferenzen, Fehlfunktion des Analysators) sondern in der präanalytischen Phase (z. B. fehlerhafte Probenhandhabung, falsche Probenabnahme oder Probenidentifikation) sowie der postanalytischen Phase (z. B. falsche Ergebnisinterpretation oder Ergebnismitteilung) eintreten und diese häufig auf anwendungsbedingte

⁷⁴ Mc Swiney RR, Woodrow DA. Types of error within a clinical laboratory. J. Med. Lab. Technol. 1969 26(4):340-6.

⁷⁵ Stahl M, Lund EB, Brandslund I. Reasons for a laboratory's inability to report results for requested analytical tests. Clin Chem. 1998 44(10):2195-7.

⁷⁶ Witte DL, Vanness SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? Clin Chem. 1997 43(8 Pt 1):1352-6.

⁷⁷ Holman JW, Mifflin TE, Felder RA, Demers LM. Evaluation of an automated preanalytical robotic workstation at two academic health centers. Clin Chem. 2002 48(3):540-8.

Fehler zurückzuführen sind.⁷⁸ Eine umfassende Korrekturmaßnahme zur Wiederherstellung der Produktsicherheit beschränkt sich damit vorwiegend auf schwerwiegende diagnostische Produktfehler, die hauptsächlich in der analytischen Phase der gesamten TTP vorkommen und als meldepflichtiges Vorkommnis in Zusammenarbeit mit der zuständigen Überwachungsbehörde korrektiv behandelt werden. Dies ist auch eine Erklärung dafür, warum der Anteil an meldepflichtigen Vorkommnissen aufgrund von Bedienungsfehlern bei den diagnostischen Analysatoren und deren zugehörigen Tests und Reagenzien in dieser Arbeit eher überschaubar ist. Meldepflichtige Vorkommnisse aufgrund von Bedienungsfehlern finden sich zudem eher bei diagnostischen Produkten zur Laienanwendung, wie z. B. den Selbsttests. Es ist dabei anzunehmen, dass viele dieser Anwenderfehler auch auf unvollständige oder schlecht verständliche Bedienungsanleitungen zurückzuführen sind.

4.3. Meldepflichtige Vorkommnisse versus Produktfehler

Es bleibt die Frage, inwieweit die meldepflichtigen Vorkommnisse von den letztendlich festgestellten Fehlerbildern nach der abschließenden Untersuchung eines Herstellers abweichen. Eine statistische Aufarbeitung der abschließend bewerteten Risikomeldungen während des Untersuchungszeitraumes von 2005 bis 2014, die an das an BfArM gesendet wurden, wird neben den Kundeninformationen ebenfalls auf der BfArM-Homepage publiziert. In dieser Statistik werden jedoch die Fehlerbilder aller Medizinproduktegattungen zusammen herangezogen, was eine individuelle Auswertung der Fehlerbilder speziell von diagnostischen Medizinprodukten daher unmöglich macht. Nur einige spezielle Fehlerbilder (Abweichung in den Leistungsparametern, Stabilitätsprobleme sowie Interaktionen, Interferenzen mit anderen Substanzen, Kreuzreaktivität, Matrixeffekte der IVD) wurden in dieser Statistik für den Gesamtbereich der IVD vom BfArM gesondert ausgewertet und ermöglichen somit einen direkten Vergleich der meldepflichtigen Vorkommnisse aus den Kundeninformationen mit den abschließend bewerteten Risikomeldungen.

Insgesamt wurden dem BfArM in dem Untersuchungszeitraum 4750 Risikomeldungen im Zusammenhang mit IVD-Produkten gemeldet. Es ist anzunehmen, dass viele dieser Fälle keine korrektive Maßnahme (z. B. heterophile Interferenz, menschliches Versagen) zur Folge hatten. Aus diesem Grund ist die Anzahl an IVD Kundeninformationen, die auf der BfArM-Homepage in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 eingestellt wurden auch deutlich geringer (FSN de = 1354 / FSN en = 1360). Die statistische Aufarbeitung des BfArM benennt in dem Untersuchungszeitraum 117 Fälle, die auf Stabilitätsprobleme (vorzeitige Degradation) zurückgeführt werden konnten (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Demgegenüber wurden in dieser Auswertung insgesamt 162 deutsche und 163 englische meldepflichtige Vorkommnisse in den Kundeninformationen aufgrund von Stabilitätsproblemen identifiziert. Das BfArM konnte in 25 Fällen das Fehlerbild auf Interaktionen, Interferenzen mit anderen Substanzen, Kreuzreaktivität oder Matrixeffekte zurückführen, während diese Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse in 37 deutschen und 36 englischen Kundeninformationen ein ähnliches Vorkommnis erfasste. Eine Abweichung in den Leistungsparametern (z. B. Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit, Linearität) wurde in der BfArM-Statistik in 309 Fällen nachgewiesen. Meldepflichtige Vorkommnisse in den Kundeninformationen aufgrund einer Beeinträchtigung oder Schwankung der Produktperformance fanden sich hingegen in 342 deutschen und 341 englischen Dokumenten. Es ist anzunehmen, dass in der abschließenden Untersuchung der Hersteller die Grundursache des meldepflichtigen Vorkommnisses in vielen Fällen identifiziert hat und dem BfArM somit eine präzisere statistische Auswertung ermöglicht wurde. Die Ursache für ein Stabilitätsproblem könnte etwa auf fehlerhafte Rohmaterialien zurückzuführen sein oder eine Interferenz auf Verunreinigungen während des Herstellungsprozesses oder patientenspezifische Faktoren wie HAMAS. Diese Fehlerbilder konnten die betroffenen Hersteller jedoch erst im Rahmen der abschließenden Ursachenanalyse identifizieren

⁷⁸ Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med. 2006 44(6):750-9.

und sie wurden somit noch nicht in der Kundeninformation aufgeführt, was die abweichende Fallzahl an Fehlerbildern im Vergleich zu den meldepflichtigen Vorkommnissen erklärt. Diese Abweichung konkretisiert aber auch, wie substanzuell eine produktspezifische Auswertung der Fehlerbilder bzw. der meldepflichtigem Vorkommnisse ist, denn die entscheidende Information, dass vor allem die Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren, sowie POCT- und OTC-Produkte von Abweichungen in den Leistungsparametern, Interferenzen und Stabilitätsproblemen betroffen waren, wird in der BfArM Statistik nicht berücksichtigt und macht einen weiteren Vergleich anderer meldepflichtiger Vorkommnisse mit der BfArM-Homepage somit unmöglich. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der rollierenden Auswertung des BfArM (Fallabschlüsse im Untersuchungszeitraum z. T. mit Abschluss von Altfällen vor dem Zeitraum, während Neufälle noch offen sind), auch einige ältere Fälle in der BfArM Statistik berücksichtigt wurden.

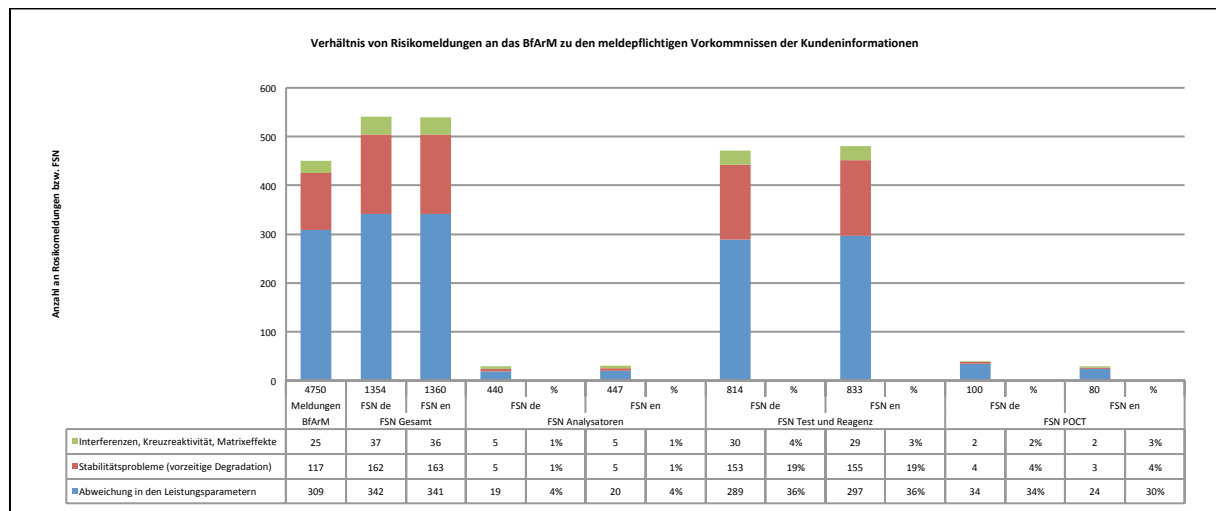


Abbildung 77 vergleicht die Risikomeldungen, die an das BfArM im Zeitraum 2005 bis 2014 geschickt wurden mit den Kundeninformationen der BfArM-Homepage aus dem gleichen Zeitraum

In einigen älteren Arbeiten veröffentlichte immerhin auch das BfArM die eingegangenen und abgeschlossenen Risikomeldungen bestimmter Produktgruppen. Diese Resultate können direkt für einen Vergleich der meldepflichtigen Vorkommnisse der Kundeninformationen verwendet werden. Allerdings wurde in diesen Arbeiten nur der Zeitraum bis 2010 analysiert und die Ergebnisse sind somit fast 5 Jahre alt. Es ist sehr bedauerlich, dass seit diesem Zeitpunkt vom BfArM keine aktuellen Auswertungen zu den Risikomeldungen der IVD-Produkte vorliegen.

Eine dieser Studien untersuchte die beim BfArM eingegangenen Risikomeldungen von Testsystemen zur Diagnostik von Infektionskrankheiten aus dem Zeitraum 1999 bis 2005.⁷⁹ Auch hier wurden die IVD-Produkte nach Testreagenzien, Nährböden, sowie diagnostischen Geräten unterteilt, um produktspezifische Fehlerbilder zu erfassen. Ein Vergleich mit den meldepflichtigen Vorkommnissen der Kundeninformationen zeigt sehr starke Abweichungen gegenüber der BfArM-Studie. Der Anteil an Konstruktions- oder Materialfehlern war in der BfArM-Studie in allen Produktklassen deutlich höher. Es ist anzunehmen, dass in der abschließenden Bewertung der Hersteller die Grundursache meist präzise identifiziert wurde. Allerdings gibt es jedoch auch durchaus interessante Gemeinsamkeiten zwischen den Risikomeldungen an das BfArM und den meldepflichtigen Vorkommnissen. Als hauptsächliche Fehlerursache der Nährböden offenbarte sich in der BfArM-Studie eine mangelnde Sterilität (Kontamination von Nährböden mit Bakterien oder Pilzen) in 25% der Meldungen. Auch die meldepflichtigen Vorkommnisse der Kundeninformationen mit Bezug auf Nährböden

⁷⁹ Siekmeier R, Lütz J, Wetzel D. Wie sicher sind Testsysteme zur Diagnostik von Infektionskrankheiten. Bundesgesundheitsbl. 2008 51:221-34.

beinhalteten häufig Kontaminationsprobleme (FSN de = 27% / FSN en = 33%), was somit das größte Risikopotential in dieser Produktgruppe betont. Allerdings ist ein direkter Vergleich der Produktfehler von Tests und Reagenzien zum Nachweis von Infektionskrankheiten mit den meldepflichtigen Vorkommnissen der Kundeninformationen nur eingeschränkt möglich. Laut BfArM konnte in 10 von 60 Fällen der Produktfehler nicht umfassend geklärt werden und es ist somit durchaus vorstellbar, dass derartige Meldungen in dieser Arbeit als Beeinträchtigung oder Schwankung in der Produktperformance bewertet wurden. In dieser BfArM-Auswertung wurden außerdem auch Anwenderfehler erfasst, die jedoch wahrscheinlich keine korrektive Maßnahme zur Folge hatten und somit auch später nicht als Kundeninformation kommuniziert wurden. Dies demonstriert wieder einmal die Einschränkung der Methodik der Analyse der Kundeninformation und unterstreicht die Überlegenheit einer abschließenden Bewertung der Überwachungsbehörde. Allerdings ist der Anteil an unzureichenden Gebrauchsanweisungen, z. B. Fehler in der Übersetzung (3%) sowie Kennzeichnungsfehler, z. B. Angabe eines fehlerhaften Haltbarkeitsdatums (7%) relativ identisch mit den meldepflichtigen Vorkommnissen dieser Arbeit (fehlerhafte Gebrauchsanleitung (FSN de = 6% / FSN en = 6%), Kennzeichnungsfehler (FSN de = 4% / FSN en = 4%)). Dieses Resultat ist durchaus nachvollziehbar, denn in solchen Fällen war die Grundursache des Vorfalles ja schon ermittelt und das meldepflichtige Vorkommnis sollte sich somit von der finalen Untersuchung des Herstellers nicht wesentlich unterscheiden. Die BfArM-Analyse der Produktfehler diagnostischer Apparate zum Nachweis von Infektionskrankheiten einschließlich zugehöriger Verbrauchsmaterialien erbrachte eine sehr hohe Anfälligkeit für Softwarefehler (51%). Auch in der Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse diagnostischer Apparate war der Anteil an Softwareproblemen die Hauptursache für die Versendung einer Kundeninformation (FSN de = 94% / FSN en = 94%). Da in der BfArM-Studie der Zeitraum 99 bis 05 berücksichtigt wurde, ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der technischen Komplexität dieser Geräte der Anteil an Softwarefehlern in dem Zeitraum dieser Studie (05 bis 14) auch noch gestiegen ist. Trotz reichlicher Unterschiede kann folglich die Hauptaussage der BfArM-Studie, dass Tests und Reagenzien sowie Nährböden eher von Produktions-, Material- und Kontaminationsfehlern betroffen sind und die Meldungen zugehöriger Analysegeräte eher durch Softwarefehler verursacht wurden auch durch die Analyse der meldepflichtigen Vorkommnisse aus Kundeninformationen bestätigt werden.

Diese Aussage präsentierte auch der Vergleich meldepflichtiger Vorkommnisse mit einer weiteren BfArM-Studie zu den BfArM-Risikomeldungen (Zeitraum 99 bis 05) von gerinnungsdiagnostischen- und hämatologischen IVD-Produkten.⁸⁰ Die Fehlerbilder von Gerinnungsanalytoren wurden hier in 60% und von hämatologischen Analytoren in 68% als Softwarefehler charakterisiert. Zweifellos waren die meldepflichtigen Vorkommnisse der Gerinnungsanalytoren bzgl. Softwarefehler deutlich niedriger (FSN de = 14% / FSN en = 14%). Dies mag vielleicht damit zusammenhängen, dass der hohe Anteil an fehlerhaften Parametern bzw. fehlerhaften Standardeinstellungen (FSN de = 14% / FSN en = 14%) möglicherweise am Anfang der Untersuchung noch nicht direkt einem Softwarefehler zugordnet werden konnte. Außerdem war der Anteil an Kundeninformationen bezüglich Gerinnungsanalytoren mit 21 deutschen und englischen Dokumenten ziemlich gering, was ebenfalls diese Abweichung erklären könnte. Die meldepflichtigen Vorkommnisse hinsichtlich Softwarefehlern hämatologischer Analytoren passen jedoch sehr genau in das Bild der BfArM-Studie (FSN de = 55% / FSN en = 56%). Daneben wurden die Fehlerursachen der zugehörigen Tests und Reagenzien von Gerinnungsanalytoren (Tests und Reagenz von hämatologischen Analytoren) sehr präzise auf Material- 19% (33%) oder Herstellungsfehler 31% (22%) klassifiziert. Der Anteil der meldepflichtigen Vorkommnisse aufgrund allgemeiner Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler lag dagegen deutlich niedriger (Blutgerinnung FSN de = 20% / FSN en = 20%, Hämatologie FSN de = 9% / FSN en = 11%). Es ist anzunehmen, dass in vielen dieser Fälle die meldepflichtigen Vorkommnisse wohl noch nicht final untersucht

⁸⁰ Siekmeier R, Lütz J. Safety of in vitro diagnostics for hematology and coagulation testing - Analysis of the reports to the German Competent Authority (BfArM). *Transfus Med Hemother.* 2007 34:353-61.

wurden und somit nur als Abweichung von den Leistungsparametern in den Kundeninformationen umschrieben wurden. Die Gegenüberstellung der Produktfehler mit den meldepflichtigen Vorkommnissen erbrachte jedoch auch hier interessante Übereinstimmungen. So wurden die Tests und Reagenzien hämatologischer Systeme ähnlich wie die Nährböden sehr häufig durch mikrobielle Kontaminationen beeinträchtigt (33%). Derartige Kontaminationen waren auch häufig die Ursache für meldepflichtige Vorkommnisse der Kundeninformationen (FSN de = 16% / FSN en = 15%). Der Anteil an Produktfehlern der Tests und Reagenzien gerinnungsdiagnostischer Analysatoren bzgl. fehlerhafter Instruktionen wie etwa die Angabe falscher technischer Daten zur Sensitivität (6%) oder einer fehlerhaften Produktkennzeichnung (6%) entsprechen verhältnismäßig den meldepflichtigen Vorkommnissen dieser Dissertation (Versand oder Korrektur fehlerhafter Gebrauchsanleitung (FSN de = 6% / FSN en = 9%), Versand fehlerhafter Ware oder falsche Etikettierung (FSN de = 5% / FSN en = 9%)).

Die folgende BfArM-Studie untersuchte die BfArM-Risikomeldungen (Zeitraum 99 bis 05) von Blutzuckermesssystemen und deren Teststreifen hinsichtlich der zugrundeliegenden Produktfehler.⁸¹ In ähnlicher Weise ist ein direkter Vergleich von Produktfehlern mit den meldepflichtigen Vorkommnissen der Kundeninformationen nur bedingt möglich, da Anwenderfehler und ungeklärte Fehlerursachen in dieser BfArM-Studie nicht berücksichtigt wurden. Immerhin lässt der hohe Anteil an Verpackungsfehlern (14%) und fehlerhaften Produktkennzeichnungen (3%), ähnlich wie die Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse der Kundeninformationen (Versand fehlerhafter Ware oder falsche Etikettierung FSN de = 9% / FSN en = 9%) ein erhebliches produktspezifisches Risiko erkennen. Ein Vergleich der Fehlerbilder mit den meldepflichtigen Vorkommnissen aufgrund unzureichender Gebrauchsanweisung bezeugt ebenfalls Ähnlichkeiten (BfArM = 3%, FSN de = 4% / FSN en = 4%). Die BfArM-Studie weist ebenfalls darauf hin, dass sich viele Fehlerbilder auf Anzeigeprobleme bezogen. Diese Feststellung konnte immerhin auch durch die Auswertung der meldepflichtigen Vorkommnisse bestätigt werden. Verglichen mit den meldepflichtigen Vorkommnissen der Kundeninformationen konnte das BfArM nach der abschließenden Untersuchung jedoch diese Anzeigefehler noch genauer als Software- oder Hardwarefehler klassifizieren.

Es lässt sich also insgesamt feststellen, dass sich der Vergleich meldepflichtiger Vorkommnisse mit den tatsächlichen Fehlerbildern der Medizinprodukte gut für Produktfehler eignet, in denen die Hersteller keine umfangreiche Ursachenanalyse mehr einleiten mussten. Dies trifft vor allem für Verpackungsfehler, Kennzeichnungsfehler, Überarbeitungen der Gebrauchsanleitungen zu. Auch wenn die Methodik der Analyse der Kundeninformation den Nachweis erbrachte, dass Herstellungs- oder Materialfehler hauptsächlich die Tests und Reagenzien diagnostischer Produkte anbelangten, so ist anzunehmen, dass die finale Ursachenanalyse der meldepflichtigen Vorkommnisse nachträglich noch ein wesentlich präziseres Fehlerbild offen legt.

Dies demonstriert deutlich, dass ein Vergleich der meldepflichtigen Vorkommnissen aus den Kundeninformationen mit den Meldungen an das BfArM zwar durchaus interessante Einblicke in die Fehlerbilder von Medizinprodukten liefern kann, aber nicht die präzise abschließende Beurteilung des BfArM ersetzt, die offensichtlich zumindest nicht mehr in publizierten BfArM-Studien erfolgt.

⁸¹ Siekmeier R, Lütz J. Wie sicher sind Blutzuckermesssysteme? Bundesgesundheitsbl. 2006 49:1212-18

4.4. Meldepflichtige Vorkommnisse in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte

Die Auswertung der Kundeninformationen und MDA-Warnungen macht insgesamt die starken Abweichungen bezüglich meldepflichtiger Vorkommnisse unterschiedlicher Medizinprodukte sichtbar. Dies gilt im Speziellen für die in-vitro diagnostischen Medizinprodukte dieser Arbeit (POCT- und OTC-Produkte wie Selbst- und Streifentests, diagnostische Analysatoren und deren Zusatzmaterialien), was die Notwendigkeit einer individuellen Auswertung unterschiedlicher Medizinprodukte demonstriert. Natürlich war die Erkennung vieler meldepflichtiger Vorkommnisse zum Zeitpunkt der Markteinführung der Medizinprodukte noch nicht möglich, aber die Auswertung dieser Arbeit identifizierte auch einige typische Fehlerarten, wie z. B. Verpackungsfehler (IVD gesamt FSN de = 5% / FSN en = 6%) oder fehlerhafte bzw. unzureichende Gebrauchsanweisungen (IVD gesamt FSN de = 4% / FSN en = 4%) (Abbildung 78), die wohl durch ein verbessertes Qualitätsmanagement während der Herstellung oder Entwicklung eines Medizinproduktes durchaus vermeidbar gewesen wären. Diese Fehler lassen sich dabei eher auf diagnostische Massenartikel wie POCT- und OTC-Produkte (FSN de = 8% / FSN en = 10%) sowie die zugehörigen Tests und Reagenzien in-vitro diagnostischer Analysatoren (FSN de = 6% / FSN en = 7%) begrenzen. Die genaue Analyse der meldepflichtigen Vorkommnisse aufgrund fehlerhafter Etikettierungen in-vitro diagnostischer Analysatoren sowie deren zugehöriger Tests und Reagenzien zeigte eine Sensitivität für Barcodefehler (z. B. nicht richtig angebrachte oder nicht lesbare Barcodes). Die Patientensicherheit wird jedoch nicht nur durch Vorkommnisse aufgrund von fehlerhaften Barcodes in der analytischen Phase beeinträchtigt, sondern auch während des gesamten weiteren TTP, z. B. durch abgenutzte oder zerknitterte Barcodeetiketten auf Blutentnahmeröhrchen.⁸² Viele klinische Einrichtungen bevorzugen daher eher die modernere RFID Chip Technologie gegenüber der ursprünglichen Barcodeetikettierung. Dieses System beschränkt sich nicht nur auf wenige Angaben wie etwa die Seriennummer sondern ermöglicht auch die Integration weiterer Patienteninformationen und ermöglicht somit eine vorteilhaftere Probenidentifikation.⁶ Neben einer verbesserten Speicherkapazität verfügen die neuen RFID Mikroprozessoren außerdem über eine höhere Lesereichweite sowie eine kürzere Bearbeitungszeit gegenüber dem herkömmlichen Barcode System.⁸³ Es ist daher zu überlegen, ob die RFID Technologie auch in der analytischen Phase diagnostischer Analysatoren das ursprüngliche Barcodesystem ablösen sollte.

Sowohl Qualität, als auch Inhalt einer Gebrauchsanleitung diagnostischer Produkte wird in der MEDDEV 2.14/03 rev.1 ausführlich festgehalten.⁸⁴ Diese Leitlinie fordert die Hersteller zudem auf, alle betroffenen Kunden über Veränderungen einer Gebrauchsanweisung im Rahmen einer korrektiven Maßnahme zu informieren. Wie diese Arbeit gezeigt hat, beziehen sich derartige Änderungen meistens auf fehlerhafte Angaben (z. B. falsches Haltbarkeitsdatum oder fehlerhafte Werte, wie Konzentrationsangaben). Eine korrektive Maßnahme aufgrund einer komplett falschen Instruktionsangabe (z. B. erweiterte Sicherheitsmaßnahmen) musste dagegen eher selten umgesetzt werden. Es ist daher anzunehmen, dass durch ein verbessertes Qualitätsmanagement während der Herstellung durchaus viele Angaben- oder Verpackungsfehler in den Gebrauchsanleitungen vermeidbar wären. Dies gilt wohl nicht für erweiterte Instruktionsangaben, welche sich erst nach der Markteinführung im Rahmen einer permanenten Risikoanalyse identifizieren lassen (z. B. an welchen Bearbeitungsschritten die betroffenen Kunden ein diagnostisches

⁸² Lippi G, Sonntag O, Plebani M. Appropriate labelling of blood collection tubes: a step ahead towards patient's safety. Clin Chem Lab Med. 2011 49(12):1921-3.

⁸³ Lippi G, Plebani M. Identification errors in the blood transfusion laboratory: a still relevant issue for patient safety. Transfus Apher Sci. 2011 44(2):231-3.

⁸⁴ European Commission. MEDDEV. 2.14/3 rev.1 . http://www.itclin.cz/editor/files/root_f/cz-MDD/MEDDEV/meddev_2_14-3_rev_1.pdf. [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Produkt fehlerhaft verwenden).⁸⁵ Im Jahr 2013 engagierte sich eine Arbeitsgruppe speziell mit der Verfeinerung der Kennzeichnung diagnostischer Malaria Schnelltests sowie deren Gebrauchsanweisungen und stellte dabei fest, dass viele Anwendungsfehler auf unterschiedliche Varianten der Testprozeduren oder auf unterschiedliche Kennzeichnungen der Proben und Pufferlösungen zurückzuführen waren.⁸⁶ Als Ergebnis vereinbarten die teilnehmenden Hersteller eine Vereinheitlichung der Anwendung und Kennzeichnung dieser diagnostischen Fabrikate, um die Benutzerfreundlichkeit zu verbessern und Anwendungsfehler von vornherein zu vermeiden.⁸⁷ Fehlerhafte Instruktionsangaben sind dabei gerade in der Gruppe diagnostischer POCT- und OTC-Produkte kritisch, denn diese Produkte werden häufig von unprofessionellen Anwendern verwendet und eine weitere Harmonisierung der Gebrauchsanleitungen könnte wohl viele Anwendungsfehler vermeiden.

Die meldepflichtigen Vorkommnisse in-vitro diagnostischer Analysatoren umfassten meist (mit Ausnahme der mikrobiologischen Analysatoren) Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler (FSN de = 35% / FSN en = 35%) oder Softwarefehler (FSN de = 44% / FSN en = 45%) und wurden in den Kundeninformationen häufig genau charakterisiert (Abbildung 78). Gerade bei diesen Geräten waren häufig einfache Bauteile, wie Pumpen, Ventile oder Schläuche sowie komplexere elektrische Bauteile wie Prozessoren, Kondensatoren oder Leiterplatten die Ursache für nachträgliche korrektive Maßnahmen. Wie bei allen technisch komplexen Geräten kann auch bei diagnostischen Analysatoren ein durchschnittlicher Verschleiß von Baukomponenten als absolut normal bewertet werden und stellt meist keinen Grund für eine korrektive Maßnahme dar. Wie der Autor dieser Arbeit während seiner drei jährigen Tätigkeit am BfArM gelernt hat, werden derartige Vorkommnisse in der Regel als statistischer Ausfall von Baukomponenten bewertet. Diese Fälle werden nach Reparatur und Leistungsbewertung des Analysators häufig ohne weitere korrektive Anforderungen an die Hersteller abgeschlossen. Diese werden erst relevant, falls Langzeittests bestimmter Komponenten tatsächlich eine erhöhte Ausfallwahrscheinlichkeit nachweisen. Gleichwohl legte diese Arbeit offen, dass die Ursache vieler meldepflichtiger Vorkommnisse diagnostischer Apparaturen sich eher auf Fehler im Herstellungsprozess wie auch Designfehler beziehen. Es ist daher durchaus anzunehmen, dass eine Intensivierung im Qualitätsmanagement viele meldepflichtige Vorkommnisse vor der Markteinführung vermieden hätte.

Auch bei den POCT- und OTC-Produkten überwogen eher materialbedingte meldepflichtige Vorkommnisse infolge eines Herstellungs- oder Komponentenfehlers (FSN de = 20% / FSN en = 21%) (Abbildung 78). Diese waren oftmals auf fehlerhafte Produktkomponenten wie etwa Monitor- oder Gehäusefehler sowie fehlerhafte elektrische Komponenten zurückzuführen, wobei hier gerade bei den Selbsttests die große Anzahl an Monitorfehlern auffällig erscheint (FSN de = 33% / FSN en = 31%) (Abbildung 16).

Die Auswertung der Kundeninformationen anderer Medizinproduktkategorien (implantierbare Herzschrittmacher und Defibrillatoren, Narkosegeräte, Medizinprodukte der Transfusionsmedizin und Pneumologie) zeigte ebenfalls einen überwiegenden Anteil an Herstellungs- oder Komponentenfehlern als Ursache meldepflichtiger Vorkommnisse. Der Inhalt dieser Dokumente ermöglichte bisweilen sogar die Identifikation besonders anfälliger Komponenten. So erwiesen sich die Kondensatoren implantierbarer Defibrillatoren als ausgesprochen anfällig. Die mobilen medizinischen Geräte der Anästhesie bedurften hingegen häufig einer korrektiven Maßnahme aufgrund fehlerhafter Fahrgestelle wie etwa brechenden Laufrollen.

⁸⁵ Global Harmonization Task Force. Label and instructions for use for medical devices . <http://www.imdrf.org/docs/ghrf/final/sg1/technical-docs/ghrf-sg1-n70-2011-label-instruction-use-medical-devices-110916.pdf>. [Online] 2011. [Zitat vom: 15. 8 2017].

⁸⁶ Jacobs J, Barbé B, Gillet P, Aidoo M, Serra-Casas E, Van Erps J, Daviaud J, Incardona S, Cunningham J, Visser T. Harmonization of malaria rapid diagnostic tests: best practices in labelling including instructions for use. *Malar J.* 2014 13:505.

⁸⁷ Roll Back Malaria Org. Enhanced malaria RDT harmonization PSM Working Group – Diagnostics Work Stream. http://www.rollbackmalaria.org/partnership/wg/wg_procurementsupply/docs/2013-rdt-consultation/RDT_Consultation_Annex6.pdf. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].

Demgegenüber unterschieden sich die Herstellungs-, Konstruktions- und Materialfehler der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren dahingehend, dass eher fehlerhafte Rohmaterialien oder falsche Reagenzien zur Verwendung kamen. Dies dürfte auch die erhebliche Anfälligkeit für Stabilitätsprobleme sowohl dieser Zusatz- und Betriebsmaterialien (FSN de = 19% / FSN en = 19%) (Abbildung 78), als auch der Streifentestprodukte (FSN de = 9% / FSN en = 9%) (Abbildung 19) erklären. Die üblichen Bauteile diagnostischer Analysatoren und portabler Messgeräte unterliegen einer Abnutzung über die Zeit. Für diesen Verschleiß liegen auch präzise Langzeitdaten vor, während unvorhergesehene Degradationen gebräuchlicher Reagenzien, Kalibratoren und zugehöriger Kontrollmaterialien häufig erst nach der Produkteinführung identifiziert werden. Diese Produkte sind z. B. während des Lagerungsprozesses (starken) Umwelteinflüssen wie Licht, Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoff oder anderen chemischen Substanzen preisgegeben, die in der Regel nicht oder nur bedingt durch Langzeitstudien kalkuliert werden können.⁸⁸ Natürlich sind derartige Stabilitätsprobleme nicht nur auf die zugehörigen Reagenzien und Kalibratoren sowie Kontrollmaterialien beschränkt, sondern auch für Patientenproben eine große Restriktion. Dies beinhaltet etwa Degradationsprobleme (z. B. häufiges Einfrieren und Auftauen von D-Dimer Patientenproben zur Analyse der TVT)⁸⁹ oder die Gefahr einer Hämolyse in einer Patientenprobe (z. B. starkes Schütteln nach der Probenabnahme, zu heiße oder zu kalte Lagerung der Probe oder Zentrifugation der Probe bei zu hoher Geschwindigkeit)⁹⁰. Solche Fehlerbilder sind jedoch eher der prä-analytischen Phase zuzuordnen und wurden daher in den Kundeninformationen der IVD als meldepflichtiges Vorkommnis seltenst thematisiert.

Die meldepflichtigen Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren (FSN de = 4% / FSN en = 4%) (Abbildung 78), aber auch der Selbsttestprodukte (FSN de = 18% / FSN en = 15%) (Abbildung 15) umfassten eher selten eine Schwankung oder Beeinträchtigung der Produktperformance verglichen mit den zugehörigen Tests und Reagenzien (FSN de = 36% / FSN en = 36%) sowie den Streifentestprodukten (FSN de = 55% / FSN en = 50%) (Abbildung 15). Es ist anzunehmen, dass sich eine Ursachenanalyse fehlerhafter Reagenzien aufgrund fehlender Leistungsdaten wesentlich schwieriger realisieren lässt. Einfache Baukomponenten, wie etwa Schläuche und Ventile diagnostischer Analysatoren werden vorwiegend über einen längeren Zeitraum in den gleichen Geräten verwendet, während in den zugehörigen Tests und Reagenzien häufig von Charge zu Charge ein Wechsel der Rohmaterialien (z. B. von einem anderen Lieferanten) erfolgt.

Allerdings bezeugt der sehr hohe Anteil an Softwarefehlern diagnostischer Analysatoren (FSN de = 44% / FSN en = 45%) (Abbildung 78) sowie den portablen Selbsttests (FSN de = 9% / FSN en = 13%), dass auch diese Apparaturen durchaus mit fehlenden Leistungsdaten konfrontiert sind. Die Gerätesoftware stellt gerade bei diagnostischen Analysatoren eine der komplexesten Produktkomponenten dar und wird meist individuell für ein diagnostisches Gerät programmiert. Dies führt dazu, dass softwarebedingte Leistungsdaten nur sehr schwer, oder überhaupt nicht zur Verfügung stehen.⁹¹ Außerdem ist anzunehmen, dass die zunehmende Automatisierung in der klinischen Phase zwar das Risiko von Anwenderfehlern verringert, aber natürlich parallel dazu die Gefahr von softwarebedingten Steuerungsfehlern durchaus ansteigt. Die Auswertung dieser Arbeit zeigte jedoch, dass Softwarefehler eher die Ergebniszuordnung oder Ergebnisweiterleitung (z. B. an das LIS) oder die Anzeige von Ergebnissen beeinträchtigten und eher selten ein komplettes softwarebedingtes Systemversagen zur Folge hatten. Es ist anzunehmen, dass die softwaregesteuerte Automatisierung nach vielen Jahrzehnten diagnostischer Forschung und Ursachenanalyse durchaus Fortschritte erkennen lässt. Auch wenn

⁸⁸ Tahlan A, Barrowcliffe T, Das RG, Shin J, Wood D. WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and in vitro diagnostics. *Biologicals*. 2007 35(4):361-5.

⁸⁹ Böhm-Weigert M, Wissel T, Muth H, Kemkes-Matthes B, Peetz D. Long- and short-term in vitro D-dimer stability measured with INNOVANCE D-Dimer. *Thromb Haemost*. 2010 103(2):461-5.

⁹⁰ Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Plebani M. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2008 46(6):764-72.

⁹¹ Weeks L. How to cut software-related medical device failures and recalls. *MPMN*. 2015 Volume 31:No. 5.

auf eine genaue Analyse der Softwarefehler in dieser Arbeit verzichtet wurde, zeigte sich dennoch, dass viele dieser meldepflichtigen Vorkommnisse eher durch die Kombination verschiedener Analysatoren und Informationssysteme entstanden, was offenbar auf eine Schwachstelle der Automatisierung hinweist. Gerade in der jüngeren Zeit zeigt sich darüberhinaus auch, dass ungenügend abgesicherte Netzwerkschnittstellen eine Schwachstelle in der Software von Medizinprodukten darstellen kann. Immerhin hat das BfArM inzwischen eine Maßnahmenempfehlung bzgl. Hackingangriffe auf Medizinprodukte online gestellt (BfArM Referenz-Nr 3137/15) was verdeutlicht, dass Gesundheitseinrichtungen inzwischen starken Risiken durch ungenügend abgesicherten WLAN- und Netzwerkschnittstellen bei Medizinprodukten unterliegen.⁹²

Relativ selten mussten betroffene Kunden diagnostischer Analysatoren (FSN de = 2% / FSN en = 2%) sowie deren zugehörigen Tests und Reagenzien (FSN de = 1% / FSN en = 1%) über eine mögliche Probenverschleppung informiert werden (Abbildung 78). Dieses Fehlerbild ist eher für diagnostische Analysatoren symptomatisch und wird bekanntlich durch unzureichende Waschschriffe oder eine Kombination aus hochkonzentrierter Erstprobe und darauffolgender niedrigerer Konzentration in einer Nachprobe induziert. Es ist jedoch nicht überraschend, dass auch die zugehörigen Tests und Reagenzien davon betroffen sind, denn auch fehlerhafte Reagenzien oder Verdünnungsmittel können durchaus einen diagnostischen Einfluss auf die darauffolgenden Proben nach sich ziehen.⁹³ Auch wenn die Rate an meldepflichtigen Vorkommnissen in Bezug auf Probenverschleppung durchaus niedrig erscheint, kann ein derartig unentdecktes Fehlerbild langfristig sehr viele Probenergebnisse beeinträchtigen. Es ist für die Hersteller diagnostischer Analysatoren leider sehr schwierig, durch Designveränderungen (z. B. Verbesserung der Probenpipettierung oder Veränderung des Waschsystems) die Probenverschleppung zu vermeiden, da durch kleinste Veränderungen automatisch andere Abläufe in der Probenhandhabung (z. B. Abnahme der Probendurchflussrate des Analysators) beeinflusst werden.⁹⁴ In der Regel führen die Hersteller Verschleppungsstudien für sämtliche Reagenzien durch, mit denen Ihre diagnostischen Systeme betrieben werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass ein Labor auch mit den Reagenzien anderer Hersteller arbeitet, für die in der Regel keine Verschleppungsstudien vorliegen. Es ist demzufolge wichtig, dass das Laborpersonal mit der Problematik der Probenverschleppung vertraut und genau darüber informiert ist, wie eine Verschleppung identifiziert und mit welchen Arbeitsschritten das Risiko verringert werden kann.⁹⁵

Die meldepflichtigen Vorkommnisse mit Bezug auf Produktkontaminationen ließen sich fast ausschließlich auf die zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren und mikrobiologische Nährböden begrenzen (FSN de = 5% / FSN en = 5%) (Abbildung 78). Auch wenn die Information der Kundeninformationen für eine exakte Analyse dieser Kontaminationen nicht ausreicht, dürften viele dieser Vorkommnisse eher einen Fehler im Herstellungsprozess oder eine nicht sterile Verpackung als Ursache haben. Diese Auswertung konnte immerhin nachweisen, dass vor allem mikrobiologische Nährböden eine hohe Anfälligkeit für mikrobiologische Kontaminationen umfassten (FSN de = 27% / FSN en = 33%) (Abbildung 23). Diese Anfälligkeit könnte durchaus einen herstellungstechnischen Ursprung haben. So kann z. B. Schafblutagar nur bedingt während der Herstellung sterilisiert werden, was jedoch aufgrund fehlender Information der Kundeninformation nicht in dieser Auswertung bewertet werden konnte. Meldungen zu Nährböden schließen außerdem eine sehr starke

⁹² BfArM. Risiken durch ungenügend abgesicherte WLAN-/Netzwerkschnittstellen bei Medizinprodukten. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/netzwerk_risiko.html. [Online] 2016. [Zitat vom: 19. 9 2017].

⁹³ Armbruster DA, Alexander DB. Sample to sample carryover: a source of analytical laboratory error and its relevance to integrated clinical chemistry/immunoassay systems. *Clin Chim Acta*. 2006 373(1-2):37-43.

⁹⁴ Boneo J, Fokakis M, Armbruster D. Reagent carryover studies: preventing analytical error with open clinical chemistry systems. *Lab Med*. 2005 36(11):705-10.

⁹⁵ Kyle PB. Beware of carryover in modern chemistry analyzers. *Clin Chem Lab Med*. 2010 48(4):519-21.

Anfälligkeit für Wachstumsprobleme bestimmter Testkeime mit ein (FSN de = 13% / FSN en = 8%), wobei auch hier die Identifikation der genauen Ursache mit Hilfe der Kundeninformationen nicht möglich war.

Im Vergleich zu den anderen IVD-Bereichen werden POCT- und OTC-Produkte in der Regel eher von Laienanwendern und nicht von Fachpersonal angewendet. Es ist anzunehmen, dass ein Laienanwender im Falle eines meldepflichtigen Vorkommnisses häufig das beanstandete Produkt dem Hersteller nicht oder nur unvollständig (z. B. Verlust der Teststreifen) für eine erweiterte Überprüfung zur Verfügung stellt, was dem Hersteller keine oder nur eine eingeschränkte Ursachenanalyse ermöglicht. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum gerade in den Kundeninformationen der Selbsttests das meldepflichtige Vorkommnis häufig nicht ausführlich beschrieben wurde (FSN de = 14% / FSN en = 13%) (Abbildung 15). Es ist zwar anzunehmen, dass die Hersteller von jeder Produktcharge ein Rückstellmuster für mögliche Untersuchungen aufbewahren, aber hierdurch können viele erdenkliche Fehlerbilder (z. B. Anwendungsfehler während des Betriebes oder fehlerhafte Lagerung des betroffenen Produktes vor Ort beim Anwender) nicht ausgeschlossen werden. In den anderen IVD-Gruppen wurde das meldepflichtige Vorkommnis bedeutend seltener nicht benannt (A 05 bis 14 zusammen FSN de = 3% / FSN en = 2%, T u R 05 bis 14 zusammen FSN de = 1% / FSN en = 1%) (Abbildung 78), was daran liegen dürfte, dass die beanstandenden immobilien Geräte für den Hersteller uneingeschränkt für die Ursachenanalyse zur Verfügung stehen oder ein professioneller Anwender aufgrund seiner medizinischen Ausbildung fehlerhafte Produktchargen sofort aus Sicherheitsgründen in Quarantäne setzt und für weitere Untersuchungen aufbewahrt. Eine verbesserte Information der Laienanwender, z. B. durch Hersteller, Großhandel oder Apotheke könnte somit eine Verminderung der Häufigkeit unvollständig aufzuklärender Fälle bewirken.

Die charakteristische Laienanwendung der POCT- und OTC-Produkte erklärt natürlich auch die hohe Anzahl an gewöhnlichen Bedienungs- oder Verhaltensfehlern, die in den Kundeninformationen kommuniziert wurden (FSN de = 4% / FSN en = 6%) (Abbildung 78). Diese werden in der Regel erst nach der Markteinführung identifiziert, was in solchen Fällen häufig zu einer Präzisierung der Gebrauchsanleitung führt.

Insgesamt zeigt sich somit, dass sich die meldepflichtigen Vorkommnisse der Kundeninformationen durchaus für einen groben Überblick der Fehlerbilder unterschiedlicher Arten von Medizinprodukten eignen. Es muss leider festgestellt werden, dass es heute nur wenige Möglichkeiten gibt, Fehlerbilder von Medizinprodukten direkt zu identifizieren und zu vergleichen. Es ist unbestritten, dass die Methodik der Analyse der Kundeninformation viele Einschränkungen mit sich bringt, aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist aus Mangel an Alternativen deren Anwendung durchaus berechtigt.

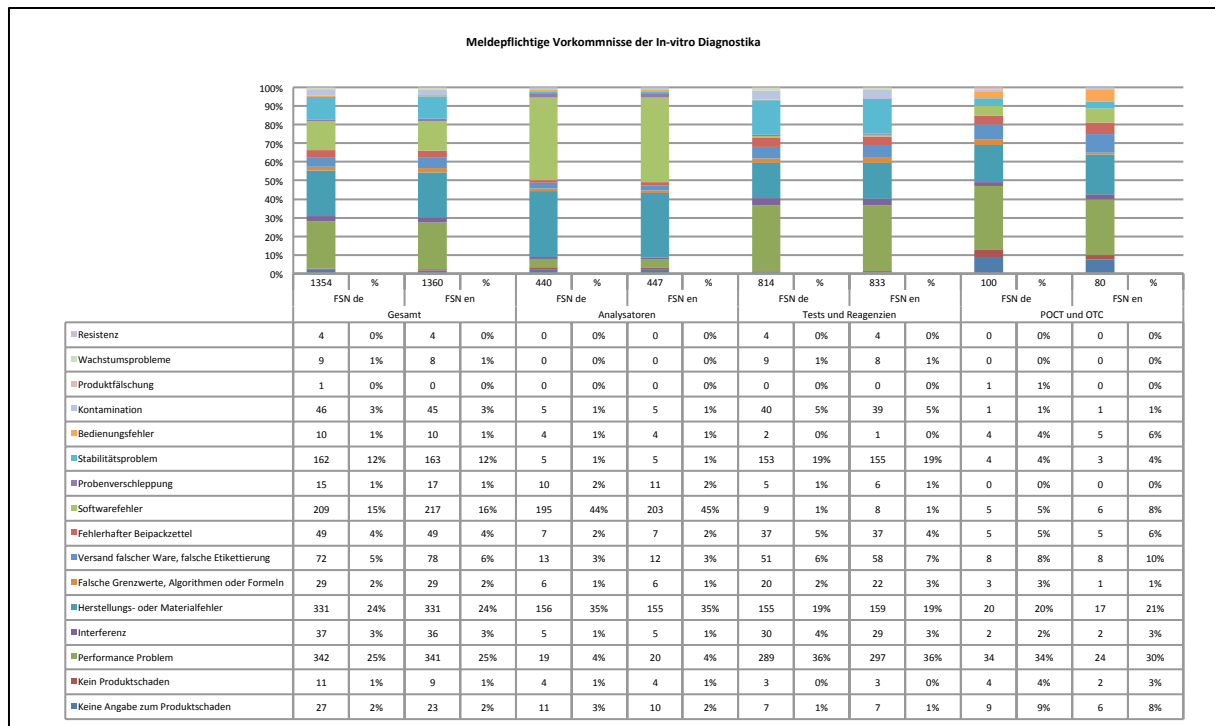


Abbildung 78 zeigt die meldepflichtigen Vorkommnisse der gesamten IVD

4.5. Risikopotentiale in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte

Die Auswertung der Kundeninformationen offenbarte die starken Unterschiede der Risikopotentiale unterschiedlicher Medizinproduktgehaltungen. Betroffene Kunden pneumologischer Medizinprodukte waren hauptsächlich mit einem gerätebedingtem Risiko (z. B. Brandgefahr, Stromschlag) konfrontiert, wohingegen das Risiko von Beatmungsgeräten am häufigsten einen Geräteausfall mit Beatmungsstopp nach sich zog. Demgegenüber bestand das größte Risikopotential in-vitro diagnostischer Medizinprodukte aus einer Fehldiagnose (IVD 05 bis 14 zusammen FSN de = 64% / FSN en = 64%) (Abbildung 79). Dies ist nicht überraschend, denn diagnostische Produkte kommen gewöhnlich nicht in direkten Kontakt mit Patienten, was das gerätebedingte Risiko eher auf den Anwender beschränkt. Aus diesem Grund dürfte das spender- und patientenbedingte Risiko in der Gruppe der transfusionsmedizinischen Medizinprodukte mit ca. 50% auch am höchsten gewesen sein, da gerade diese Artikel direkt am Spender bzw. Patienten eingesetzt werden. Außerdem führt ein kompletter Systemausfall eines in-vitro diagnostischen Gerätes im Vergleich zu einem Beatmungsgerät oder einem implantierbaren Medizinprodukt meistens nur zu einer verspäteten Diagnostik als Risiko. Ein Vergleich der Risikopotentiale anderer Medizinprodukte verdeutlicht somit, dass die IVD eher nicht zu den Hochrisikomedizinprodukten gehören. Dies gilt natürlich auch für die softwarebedingten Übertragungsfehler von Ergebnissen, die so gut wie immer in der Gruppe der diagnostischen Analysatoren identifiziert wurden. Diagnostische Ergebnisse werden im klinischen Alltag typischerweise im Gesamtkontext des Patienten und ggf. in Verbindung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden (z. B. EKG, Röntgen oder Ultraschall) betrachtet. Fragwürdige analytische Ergebnisse dürften somit spätestens in der post-analytischen Phase von einem behandelnden Arzt in Frage gestellt und durch eine Wiederholungstestung kritisch hinterfragt werden. Falls ein falsches Ergebnis jedoch auf dem portablen Glukosemessgerät eines Laienanwenders generiert wird, ist natürlich aufgrund der fehlenden fachlichen Expertise durchaus mit dem erhöhten Risiko einer falschen Therapieentscheidung (z. B. Insulindosierung) zu rechnen.

Der Vergleich unterschiedlicher IVD-Gruppen demonstriert Divergenzen der Risikopotentiale, die jedoch nicht überraschen und leicht zu erklären sind. Es ist auffallend, dass ein gerätebedingtes Risiko hauptsächlich in der

Gruppe der in-vitro diagnostischen Analysatoren nachzuweisen ist (FSN de = 10% / FSN en = 10%). Auch die Selbsttestprodukte lassen dabei ein erhöhtes gerätebedingtes Risiko erkennen (FSN de = 5% / FSN en = 9%). Es ist also durchaus festzustellen, dass neben den in-vitro diagnostischen Geräten, wie Analysatoren und portablen Messgeräten auch viele andere Medizinprodukte regelmäßig gerätebedingte Gefahren wie z. B. Brandgefahr mit Rauchentwicklung, Stromschlag etc. bergen. Durch Design- oder Materialänderungen sowie ein verbessertes Qualitätsmanagement vor der Markteinführung könnten Hersteller die Sicherheit ihrer Medizinprodukte also noch deutlich erhöhen.

Demgegenüber mussten betroffene Patienten fehlerhafter Streifentests am häufigsten mit einer Fehldiagnose rechnen (FSN de = 84% / FSN en = 85%). Der Nutzen dieser Tests ist derzeit Thema kontroverser Diskussionen. Als Hauptvorteil wird häufig die wesentlich kürzere Untersuchungszeit benannt. Verglichen mit dem schnellen Ergebnis eines Streifentests benötigt eine Kultur von Pneumokokken 24 bis 48 Stunden, eine Kultur zur Identifikation von Influenza bis zu drei Tage und das Wachstum einer Kultur von Legionellen kann sogar bis zu sieben Tage beanspruchen.^{96 97} Für Patienten ist jedoch die sofortige Einleitung einer Behandlung in der Regel entscheidend. Laut einer Studie ermöglicht die schnelle Einleitung einer antimikrobiellen Therapie eine massive Reduktion des Sterberisikos hinsichtlich eines septischen Schocks. Jede Stunde ohne therapeutische Behandlung erhöht dabei das Sterberisiko deutlich. Da eine adäquate Behandlung im Durchschnitt erst 6 Stunden nach den ersten Anzeichen eines Schocksyndroms eingeleitet wird, kann eine sofortige diagnostische Untersuchung Leben retten.⁹⁸ Häufig haben jedoch auch eine fehlerhafte Probenabnahme sowie zu lange Transportwege von Proben ein Gefahrenpotential für die mikrobiologische Diagnostik zur Folge, da bei fehlerhafter Abnahme z. B. Kontaminationen möglich sind oder die Mikroorganismen durch zu langen Transport oder Transport unter falschen Bedingungen absterben. Aber auch eine vorangegangene Antibiotikabehandlung kann sich negativ auf das Wachstum von Bakterienkulturen auswirken und die Diagnostik dadurch beeinflussen.⁹⁹ Solche Risiken entstehen durch Anwendung von Schnelltests nicht, da diese Systeme in der Regel auf Techniken wie ELISA basieren und damit z. B. auf ein spezielles mikrobielles Antigen reagieren. Die Risiken eines Probentransportes in das Labor sowie der Probenvorbereitung entfallen somit vollständig. Ein großer Vorteil der POCT- und OTC-Diagnostik deutet sich ebenfalls durch die sehr einfache Handhabung dieser Tests an. In der Regel kann auch nicht medizinisch geschultes Personal diese Analysensysteme aufgrund der hohen Bedienungsfreundlichkeit problemlos verwenden. Allerdings besteht natürlich auch Gefahr, dass aufgrund von fehlender Expertise ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Anwender besteht.⁴ Gerade für diagnostische Streifentests, die Vollblut als Testressource verwenden (z. B. HIV Schnelltest), besteht durchaus ein erhöhtes Kontaminationsrisiko für den unprofessionellen Anwender. Daneben ist die Spezifität der Tests teilweise sehr unterschiedlich und bisweilen nicht ausreichend für eine eindeutige diagnostische Entscheidung. So erbringen z. B. Legionellentests inzwischen eine Leistungsfähigkeit in Spezifität und Sensitivität, die mit den konventionellen und auf Kulturmedium basierenden Tests durchaus vergleichbar ist. Einige Streptokokkenschnelltests demonstrieren jedoch mitunter eine derart schwache Sensitivität, die sie für eine Anwendung im medizinischen Fachbereich eher noch nicht befähigen.¹⁰⁰ Generell zeigt sich also, dass der Großteil dieser Tests inzwischen zwar technisch ausgereift ist und für eine

⁹⁶ Bautsch W. Anforderungen und Bewertungen der Ergebnisse von Laboruntersuchungen. Dtsch Ärztebl Int. 2009 106(24):403-6.

⁹⁷ Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003 37(11):1405-33.

⁹⁸ Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 34(6):1589-96.

⁹⁹ Höffken G, Lorenz J, Kern W. S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. Pneumologie 2005 59(9):e1-e63.

¹⁰⁰ Stürenburg E, Junker R. Point-of-care testing in microbiology: the advantages and disadvantages of immunochromatographic test strips. Dtsch Ärztebl Int. 2009 106(4):48-54.

Schnellanalyse die notwendigen Standards erfüllt. Für den Ausschluss eines falsch-positiven oder falsch-negativen Resultates ist jedoch die Labordiagnostik häufig nach wie vor essentiell.¹⁰¹ Dies gilt vor allem für die in Sensitivität und Spezifität häufig nicht ausgereiften mikrobiologischen Schnelltestsysteme, bei denen ein Referenztest auf Kulturmedium somit unvermeidbar erscheint. Außerdem ermöglichen diagnostische Schnelltests im Vergleich zur Labordiagnostik in der Regel nicht die parallele Identifikation mehrerer Krankheitserreger, was natürlich für die medizinische Diagnostik ebenfalls eine große Einschränkung darstellt.

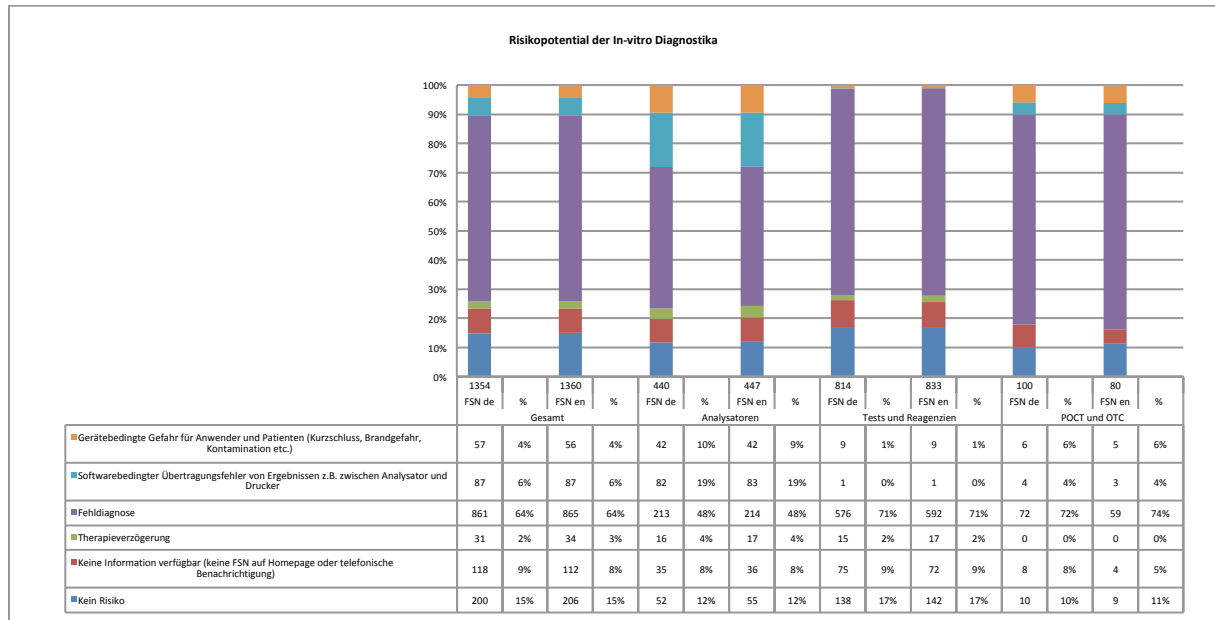


Abbildung 79 zeigt die Risikopotentiale der gesamten IVD

Die Beschreibung der Risikopotentiale sollte in den Kundeninformationen der Medizinprodukte insgesamt verbessert werden. Immerhin offenbarte die Auswertung, dass gerade in den Kundeninformationen der Hochrisikoprodukte (implantierbare Defibrillatoren und Herzschrittmacher) immer bzw. fast immer ausführlich das Risikopotential beschrieben wurde. Indessen ist auffallend, dass vor allem in dieser Hochrisikogruppe das Risikopotential häufig als sehr niedrig oder nicht vorhanden eingestuft wurde (Defibrillatoren (FSN de = 41% / FSN en = 40%), Schrittmacher (FSN de = 44% / FSN en = 44%)). Eine ähnliche Einschätzung hat der Autor dieser Arbeit auch in einer persönlichen Mitteilung von dem BfArM Mitarbeiter Dr. Bruno Heinz erhalten. Es ist zwar unbestritten, dass die Risiken implantierbarer Fabrikate (z. B. durch einen Geräteausfall, oder auch durch eine erhöhte Rate an operativen Eingriffen um z. B. eine verschobene Stimulationselektrode zu korrigieren) gegenüber den anderen Medizinprodukten deutlich erhöht erscheinen. Es zeigt sich aber auch, dass die meldepflichtigen Vorkommnisse dieser Produkte sehr häufig nur eine verkürzte Anwendungszeit (z. B. aufgrund einer vorzeitigen Batterieermüdung) oder verkürzte Kontrollintervalle der Implantate beinhalteten. Natürlich kann man argumentieren, dass auch eine erhöhte Rate an Replantationsprozeduren für einen Patienten ein erhöhtes Risiko darstellt. Insgesamt scheinen die implantierbaren Hochrisikoprodukte vom Design her jedoch so weit entwickelt zu sein, dass auch großangelegte korrektive Maßnahmen kein umfangreiches patientenbedingtes Risiko mehr darstellen.

Eine Untersuchung der Medizinprodukte mit eher niedrigem Risiko, wie z. B. den pneumologischen Geräten legt jedoch nahe, dass sehr häufig auf eine genaue Angabe des Risikos für Patienten in den zugehörigen Kundeninformationen verzichtet wurde (FSN de = 33% / FSN en = 34%). Gegenüber den implantierbaren

¹⁰¹ Friedewald S, Finke EJ, Dobler G. Near patient testing in exceptional situations. J Lab Med 2006 30:2011-8.

medizinischen Geräten wurden betroffene Kunden in diesen Schreiben nur in 6% der deutschen und 9% der englischen Dokumente darauf hingewiesen, dass nur ein geringes oder kein Risiko mit der weiteren Anwendung besteht. Die MEDDEV und MPSV verlangen jedoch eine unmissverständliche Information über die Angabe des Risikopotentials in den Kundeninformationen. Dies muss auch für die In-vitro Diagnostik gelten, denn immerhin fehlte in insgesamt 9% der deutschen und 8% der englischen Dokumente eine ausführliche Angabe der Risikopotentiale, denen betroffene Kunden durch weitere Verwendung des Produktes ausgesetzt sind (Abbildung 79).

4.6. Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung in-vitro diagnostischer und anderer Medizinprodukte

Insgesamt weichen Medizinprodukte sehr stark in Größe, Komplexität und Bauart voneinander ab. Infolgedessen müssen Anwender und Patienten im Falle einer korrektiven Maßnahme häufig sehr unterschiedliche Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung befolgen. In-vitro diagnostische Analysatoren können in der Regel nach der Inbetriebnahme in einem Labor nicht mehr für Untersuchungszwecke an den Hersteller zurückgeschickt werden, was den niedrigen Anteil an Rückrufaktionen in dieser Produktgattung erklärt (FSN de = 11% / FSN en = 11%) (Abbildung 80). Diese beziehen sich hauptsächlich auf die für den Betrieb notwendigen Zusatzmaterialien. Mehrheitlich wurden die korrektiven Maßnahmen zur Wiederherstellung der Produktsicherheit, wie z. B. Austausch von Baukomponenten oder Installation eines SW-Updates direkt vom Servicepersonal des Herstellers vor Ort eingeleitet. Dies dürfte auch für Anästhesiegeräte gelten, die zwar entgegen den meisten in-vitro diagnostischen Analysatoren beweglich, aber aufgrund des komplexen Aufbaus ebenfalls nicht einfach an den betroffenen Hersteller zu Untersuchungszwecken zurückgeschickt werden können (FSN de = 15% / FSN en = 12%). Auch die pneumologischen Geräte (Vernebler, Sauerstoffkonzentratoren, Pulsoxymeter, Lungenfunktionsanalysatoren) charakterisieren sich durch einen komplexen Aufbau. Diese Geräte sind jedoch häufig mobil und werden teils direkt auf den Untersuchungstischen am Behandlungsort des Patienten eingesetzt, was eine Rücksendung an den Hersteller ermöglicht. Folglich ist dies bei diesen Produkten auch die häufigste Verhaltensanweisung zur Wiederherstellung der Produktsicherheit (FSN de = 76% / FSN en = 76%). Die Gerätegröße erklärt demzufolge auch zum Teil, warum der Anteil an Rückrufaktionen gerade bei den kleineren und portablen Heimbeatmungsgeräten (FSN de = 29% / FSN en = 23%) deutlich höher lag, verglichen mit den eher stationär betriebenen klinischen Beatmungsgeräten (FSN de = 3% / FSN en = 3%). Ein weiterer wichtiger Punkt ergibt sich daraus, dass gerade zu Hause beatmete Patienten eine sehr schutzwürdige Patientengruppe darstellen und dies die Rückholung fehlerhafter Produkte besonders notwendig macht, da der sicherheitstechnische Background der Klinik fehlt. Natürlich erscheint dementsprechend die Rückrufaktion gerade bei Medizinprodukten, die in sehr großer Stückzahl vertrieben werden als beste Möglichkeit zur Wiederherstellung der Produktsicherheit. Dies gilt sowohl für in-vitro diagnostische Medizinprodukte der zugehörigen Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren (FSN de = 65% / FSN en = 66%), als auch für POCT- und OTC-Produkte (FSN de = 66% / FSN en = 56%) (Abbildung 80). Im Vergleich zu den Selbsttests (FSN de = 52% / FSN en = 46%) lag der Anteil an Rückrufaktionen in der Gruppe der Streifentests jedoch deutlich höher (FSN de = 84% / FSN en = 71%) (Abbildung 43). Streifentests charakterisieren sich im Vergleich zu den Selbsttests eher als Massenartikel, deren Vernichtung oder Rücksendung an den Hersteller einfacher vollzogen werden kann. Portable Messgeräte können im Gegensatz dazu häufig auch durch weitere Verhaltensmaßnahmen wie SW-Update oder eine Erweiterung der Handhabung weiterhin sicher betrieben werden. Auch die Auswertung der Medizinprodukte zur Transfusionsmedizin zu denen hauptsächlich Blutbeutel und Apheresesets sowie Blutabnahmeprodukte gehören, offenbarte eine sehr hohe Rate an Rückrufaktionen (FSN de = 63% / FSN en = 61%).

Insgesamt zeigt sich, dass die Art der Verhaltensanweisung sowohl in der Gruppe der diagnostischen, als auch anderen Medizinprodukten neben der Komplexität der Geräte auch von der Größe, dem Design oder den verkauften Stückzahlen eines Produktes und vom jeweiligen Patientengut (Heimbeatmung) abhängt.

Es ist jedoch anzunehmen, dass auch die anfänglichen Verhaltensanweisungen der Kundeninformation von den finalen Verhaltensanweisungen nach der Ursachenanalyse in mancher Hinsicht abweichen. Eine anfängliche diagnostische Produkteinschränkung kann z. B. nach der vollzogenen korrektiven Maßnahme wieder aufgehoben werden. Es gibt jedoch keine Möglichkeit, dies im Rahmen der Kundeninformationen zu überprüfen, da die BfArM-Homepage meistens nur eine Kundeninformation darbietet. Somit ist nicht bekannt, ob zu einem Vorkommnis überhaupt auch eine aktualisierte Kundeninformation versandt wurde und ob diese überhaupt notwendig ist. So erscheint eine finale Kundeninformation im Falle einer Rückrufaktion natürlich obsolet.

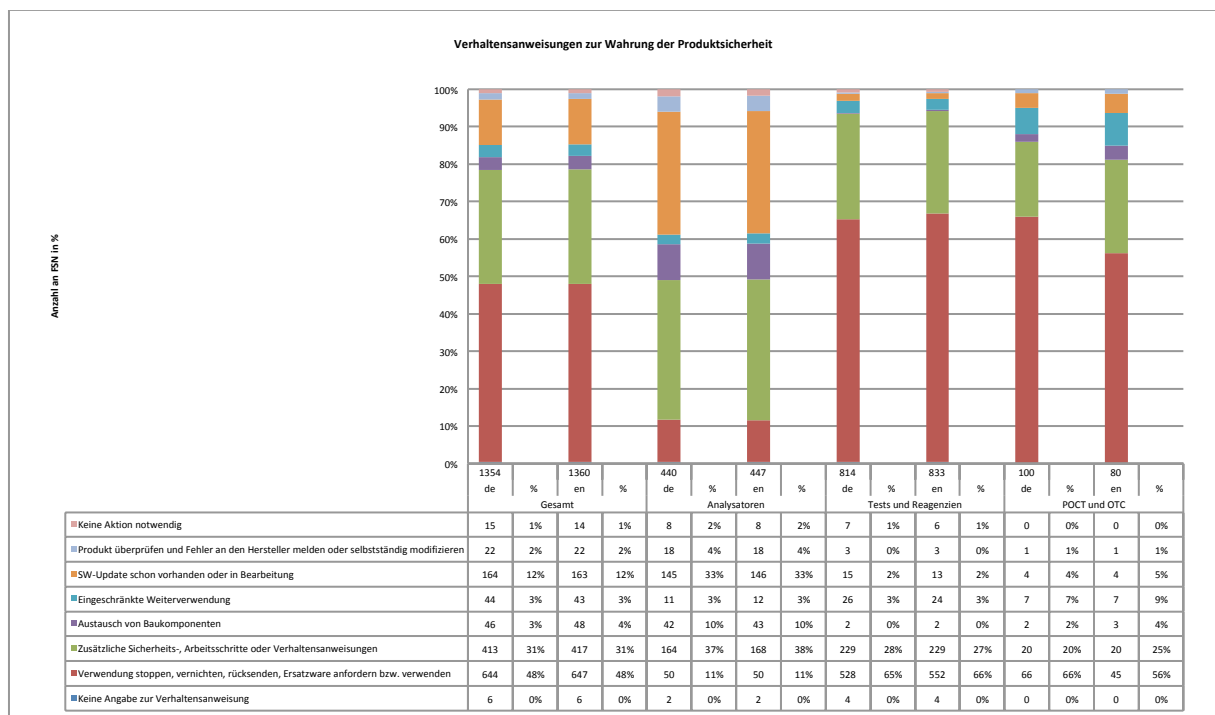


Abbildung 80 zeigt die Verhaltensanweisungen der gesamten IVD

4.7. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden erstmals die gesamten auf der Homepage des BfArM publizierten Kundeninformationen zu korrektiven Maßnahmen bei In-vitro Diagnostika auf Inhalt und Qualität überprüft. Der Vergleich mit den Rote Hand Briefen und pharmazeutischen Informationsbriefen bei Pharmazeutika hat dabei erhebliche Mängel in diesen wichtigen Dokumenten nachgewiesen. Gerade fehlende Angaben zur Weiterleitung der Kundeninformationen an betroffene Institutionen, aber auch ein fehlender Ratschlag zur Überprüfung betroffener Ergebnisse, deuteten dabei gravierende Mängel in diesen wichtigen Dokumenten an. Dies ist gerade deswegen bedauerlich, weil Inhalt und Qualität der Kundeninformationen nicht nur gesetzlich durch die MPSV, sondern auch durch juristisch nicht bindende MEDDEV-Leitlinien genau festgelegt sind. Gerade hier könnte man mit einer einheitlichen Kennzeichnung der Kundeninformationen bei korrektiven Maßnahmen zu Medizinprodukten z. B. als Schwarze Hand Brief nachhelfen. Immerhin hat die Auswertung dieser Arbeit gezeigt, dass sich in den englischen Kundeninformationen schon ein einheitliches „UFSN“ Label manifestiert hat.

Dennoch zeigte diese Arbeit auch, dass die Qualität der Kundeninformationen sich in vielen Kriterien nach der fünften Revision der MEDDEV-Leitlinie teilweise erheblich verbessert hat. Es wäre somit zu überdenken, ob die MEDDEV-Kriterien insgesamt nicht auf ein gesetzlich bindendes Niveau angehoben werden sollten. Dies könnte z. B. durch eine Aufnahme in die neuen EU-Medizinproduktedirektiven geschehen. Gerade EU-Direktiven werden von Unternehmen nun einmal sorgsamer umgesetzt, als nicht bindende MEDDEV-Leitlinien. Dies dürfte somit den Druck auf das Qualitätsmanagement der Hersteller, für bessere Qualität in den Matrizen der Kundeninformationen zu sorgen, deutlich erhöhen.

Diese Arbeit hat jedoch gerade Schwachstellen in den Kundeninformationen kleinerer Unternehmen identifiziert. Hier könnten die Überwachungsbehörden allerdings mit einem Formschreiben zu Aufbau und Inhalt einer Kundeninformation direkt zu einer Verbesserung derselben beitragen. Im Hinblick auf die Patientensicherheit sollten nur qualitativ einwandfreie Kundeninformationen auf der Homepage dieser Überwachungsbehörden veröffentlicht werden. Dies kann nur durch einen präzisen Routinecheck seitens dieser Behörden gelingen. Dies gilt im speziellen auch für inhaltliche Diskrepanzen wie z. B. Abweichungen zwischen den deutschen und englischen Versionen der Kundeninformationen, die in dieser Arbeit durchaus mehrmals festgestellt wurden. Viele Kundeninformationen sollten daher vor der Homepageeinstellung nochmal zur Revision an den Hersteller zurückgeschickt werden.

Diese Arbeit hat zugleich gezeigt, dass die Methodik der Analyse der Kundeninformationen trotz gewisser Einschränkungen, ein interessantes Instrument zur Analyse meldepflichtiger Vorkommnisse, Risikopotentiale und Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung darstellt. Ein Vergleich der Kundeninformationen anderer Medizinproduktegattungen demonstrierte, wie unterschiedlich und heterogen sich die meldepflichtigen Vorkommnisse der IVD charakterisieren. Natürlich lassen sich gerade bei derart spezialisierten und hochkomplexen Produkten aufgrund fehlender Langzeitdaten schwerwiegende Vorkommnisse niemals vollständig ausschließen. Die Auswertung dieser Arbeit hat eben auch gezeigt, dass viele meldepflichtige Vorkommnisse auf fehlerhafte Verpackungen oder unvollständige Gebrauchsanleitungen zurückgeführt werden konnten. Gerade derartige Fehler wären durch eine Optimierung im Qualitätsmanagement betroffener Unternehmen aber durchaus vermeidbar gewesen.

Unbestritten sind die enormen technischen und gesellschaftlichen Herausforderungen und Umbrüche, denen sich die Medizinprodukteindustrie stellen muss. Die zunehmende Vernetzung der Kommunikationstechnik (Industrie 4.0), aber auch gesellschaftliche Fragestellungen wie demographischer Wandel, werden zukünftig von herausragender Bedeutung sein. Hier muss man aber auch die Chancen sehen. Gerade neue Ansätze, wie

die Unique Device Identification können zu einer immensen Zunahme der Sicherheit von Medizinprodukten insbesondere bei der Durchführung notwendiger korrektiven Maßnahmen beitragen.

5. Literaturverzeichnis

1. Kruger K, Kruger M. The medical device sector. *The business of healthcare innovation (2005)* 271-321.
2. European Commission. Importance of Medical Devices Sector. <http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017].
3. Verband der Diagnostica-Industrie. IVD-Markt Deutschland 2015 Geräte und Reagenzien nach Produktsegmenten. https://www.vdgh.de/media/file/9781.IVD_Deutschland_2015_Produktsegmente-07_05_2016.pdf. [Online] [Zitat vom: 25. 9 2017].
4. Lippa PB, Schlebusch H. *POCT - Patientennahe Labordiagnostik*. s.l. : Springer, 2012. ISBN 978-3-642-20172-1.
5. Otto M. *Analytische Chemie*. s.l. : Wiley VCH, 2011. ISBN: 978-3-527-32881-9.
6. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Mattiuzzi C, Plebani M. Causes, consequences, detection, and prevention of identification errors in laboratory diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2009 47(2):143-53.
7. Osborne J, Blais K, Hayes JS. Nurses' perceptions: when is it a medication error? *J Nurs Adm*. 29 (4). 1999:33-8.
8. P Aspden, JM Corrigan, J Wolcott, SM Erickson. Patient Safety: achieving a new standard for care. *National Academy of Sciences*, 2004. ISBN: 978-0-309-09077-3.
9. De Brujin ACP, De Vries CGJCA, Hemsens HPH. Counterfeit medical devices - A risk indication. <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=f554e947-7c6b-453f-88c7-ae6a779c3ea&type=org&disposition=inline>. [Online] 2009. [Zitat vom: 15. 8 2017].
10. Kraus G. Gesundheitsschäden durch gefälschte Medizinprodukte. www.medizinrecht-blog.de/wp-content/uploads/2012/08/gesundheitschaeden.pdf. [Online] 2012. [Zitat vom: 15. 8 2017].
11. European Commission. Entschließung des Rates vom 7. Mai 1985 über eine neue Konzeption auf dem Gebiet der technischen Harmonisierung und der Normung. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A31985Y0604%2801%29>. [Online] 1985. [Zitat vom: 15. 8 2017].
12. European Commission. A Global Approach to certification and testing. Quality measures for industrial products. <http://aei.pitt.edu/5696/1/5696.pdf>. [Online] 1989. [Zitat vom: 15. 8 2017].
13. Böckmann RD, Frankenberger H, Will HG. *Durchführungshilfen zum Medizinproduktegesetz*. s.l. : TÜV Media GmbH, 2008. ISBN 978-3-8249-0227-9.
14. European Commission. 2007/47/EC. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:en:PDF>. [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].
15. European Commission. 90/385/EEC. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:en:PDF>. [Online] 1990. [Zitat vom: 15. 8 2017].

16. European Commission. 98/79/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=en>. [Online] 1998. [Zitat vom: 15. 8 2017].
17. European Commission. 93/42/EWG. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:de:PDF>. [Online] 1993. [Zitat vom: 15. 8 2017].
18. Kage U. *Das Medizinproduktegesetz - Staatliche Risikosteuerung unter dem Einfluss europäischer Harmonisierung*. s.l. : Springer, 2005. ISBN 978-3-540-26447-7.
19. Brandenburg S, Kollecker S, Rütenik C. *Medizinprodukterecht: Medizinproduktegesetz mit umfassender Einleitung und Auszügen aus benachbarten Rechtsvorschriften*. s.l. : Economica, 2003. ISBN-13: 978-3870812393.
20. Meyer-Lüerßen D, Will HG. *Das Medizinproduktegesetz und seine Auswirkungen*. s.l. : pmi-Verl.-Gruppe; 1995. . ISBN: 3891193319.
21. Bundestag. Zweites Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//*/%5B@attr_id=%27bgbl101s3586.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl101s3586.pdf%27%5D_1502997466414. [Online] 2001. [Zitat vom: 15. 8 2017].
22. Will HG. Änderung des Medizinproduktegesetzes / 2. MPG-ÄndG. *MPJ*, 2001: 53.
23. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - An Integrated Maritime Policy for the European Union. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52007DC0575> [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].
24. European Commission. Commission Decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009D0108>. [Online] 2009. [Zitat vom: 15. 8 2917].
25. European Commission. Guidelines for Classification of Medical Devices. <http://www.cemarking.org/Guidelines-for-Classification-of-Medical-Devices.html>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017].
26. European Commission. MEDDEV 2.12-1 rev 8. http://www.cepartner4u.com/wpdm-package/meddev-2-12_1-vigilance-system/. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].
27. Sorenson C, Drummond M. Improving medical device regulation: the United States and Europe in perspective. *Milbank Q*. 2014 92(1):114-50.
28. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. *N Engl J Med* 2012; 366:848-855.
29. Powers DM. Establishing and maintaining performance claims. A manufacturer's viewpoint. *Arch Pathol Lab Med*. 1992 116(7):718-25.
30. Powers DM, Greenberg N. Development and use of analytical quality specifications in the in vitro diagnostics medical device industry. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 59(7):539-43.
31. World Health Organization. *Medical Device Regulations: Global Overview and Guiding Principles*. [Hrsg.] World Health Organization. 2003. ISBN 9241546182.

32. Ministry of Health Malaysia. Guidance on the essential principles of safety and performance of medical device. https://www.mdb.gov.my/mdb/documents/gd/gd_epsp_draft1.pdf. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].
33. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007 356:1009-19.
34. Schaff HV, Carrel TP, Jamieson WR, Jones KW, Ruffilanchas JJ, Cooley DA, Hetzer R, Stumpe F, Duveau D, Moseley P, van Boven WJ, Grunkemeier GL, Kennard ED, Holubkov R. Paravalvular leak and other events in silzone-coated mechanical heart valves: a report from AVERT. *Ann Thorac Surg*. 2002 73(3):785-92.
35. Dávila-Román VG, Waggoner AD, Kennard ED, Holubkov R, Jamieson WR, Englberger L, Carrel TP, Schaff HV. Prevalence and severity of paravalvular regurgitation in the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT) echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 6;44(7):1467-72.
36. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Guidi GC. In vitro diagnostic company recalls and medical laboratory practices: an Italian case. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015 5;25(2):273-8.
37. Fraser AG, Daubert JC, Van de Werf F, Estes NA 3rd, Smith SC Jr, Krucoff MW, Vardas PE, Komajda M. Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform. Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 32(13):1673-86.
38. Schorn GH. Die Bedeutung der CE-Kennzeichnung auf Medizinprodukten. www.medizinprodukte-journal.de/02_news/CE-Kennzeichnung.htm. [Online] [Zitat vom: 15. 8 2017].
39. European Commission. The Blue Guide on the implementation of product rules 2016. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/18027/>. [Online] 2016. [Zitat vom: 15. 8 2017].
40. European Commission. Commission Decision of 19 April 2010 on the European Databank on Medical Devices (EUDAMED). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32010D0227>. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].
41. Hannig J, Siekmeier R. Quality of customer informations in product problems of point of care tests and analysers for blood gases and electrolytes published by BfArM 2005-2011. *Jahrestagung 2013 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr.* 125, 651.
42. BfArM. Informationen über Risiken durch Medizinprodukte. Anzahl der Risikomeldungen. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Statistik/MP-Statistik/statist-Auswert_Anzahl-Risikomel.jpg?__blob=poster&v=5. [Online] [Zitat vom: 25. 9 2017].
43. Vincent CJ, Niezen G, O'Kane AA, Stawarz K. Can standards and regulations keep up with health technology? *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015 3;3(2):e64.
44. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*. 2014 98(2):159-61.
45. Heneghan C, Thompson M, Billingsley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open*. 2011 15;1(1):e000155.
46. Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification errors involving clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study of patient and specimen identification errors at 120 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 130(8):1106-13.

47. Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. *BMJ*. 2011 13;342:d2905.
48. Hibbeler B. Fehlerhafte Brustimplantate: Tausende Frauen in Deutschland betroffen. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(3): A-76 / B-70 / C-70.
49. Halder A, Pompl M. *Lebensgefahr für Diabetiker? Wenn ein Blutzuckermessgerät vom Discounter ungenau misst*. Report München Download von 2016.
50. Siekmeier R, Halbauer J, Mientus W, Wetzel D. Safety of laboratory analyzers for infection testing – results of the market surveillance by the BfArM until end 2007. *Eur J Med Res*. 2009 7;14 Suppl 4:216-26.
51. Siekmeier R, Halbauer J, Mientus W, Wetzel D. Safety of reagents for infection testing: Results of the market surveillance by the Federal Institute for Drugs and Medicinal Devices until end 2006. *J Physiol Pharmacol*. 2008 59 Suppl 6:629-43.
52. Siekmeier R, Lütz J. Experience with post-market surveillance of in-vitro diagnostic medical devices for lay use in Germany. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(3):396-401.
53. Siekmeier R, Lütz J. Safety of in-vitro-diagnostics for hematology and coagulation testing – Analysis of the reports to the German Competent Authority (BfArM). *Transfus Med Hemother*. 2007 34:353-361.
54. Davis S, Gilbertson E, Goodall S. EU Medical Device Approval Safety Assessment. A Comparative Analysis of Medical Device Recalls, 2005–2009. http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/01012011_BCG_EU%20medical%20device%20approval%20safety%20assessment_Backgrounder.pdf. [Online] 2011. [Zitat vom: 15. 8 2017].
55. Battelle Memorial Institute. 510(k) Premarket notification evaluation. <http://thehill.com/images/stories/blogs/battelle.pdf>. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. 8 2017].
56. Siekmeier R, Lisson K, Wetzel D. Field safety notices released by manufacturers in cases of failure of products for infection testing: analysis of cases reported to the BfArM between 2005 and 2007. *Eur J Med Res*. 2010 4;15 Suppl 2:175-83.
57. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zum Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Bonn. 2014, Bde. Drs. 4199-14.
58. Hannig J, Siekmeier R. Field safety notes in product problems of medical devices for use in pulmonology. *Adv Exp Med Biol*. 2015 861:31-41.
59. Hannig J, Siekmeier R. Product failures in respirators and consumables: Analysis of field safety notices of 2005-2013 publicized by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices in Germany. *Adv Exp Med Biol*. 2015 873:87.
60. Hannig J, Siekmeier R. Do field safety notes (FSN) published for anesthetic apparatuses and consumables fulfill MEDDEV criteria? - Analysis of FSN published by the BfArM 2005 - 2013. *Jahrestagung 2016 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr*. 127:818.
61. Hannig J, Siekmeier R. Qualität der von 2005-2014 vom BfArM für kardiale Defibrillatoren bei Vorliegen von Produktproblemen veröffentlichten Kundeninformationen. *Jahrestagung 2016 der Österreichischen kardiologischen Gesellschaft. Abstract: Wien. Klin. Wochenschr*. 128:262-3.

62. Hannig J, Siekmeier R. Qualität der von 2005-2014 vom BfArM für Herzschrittmacher bei Vorliegen von Produktproblemen veröffentlichten Kundeninformationen. *Jahrestagung 2016 der Österreichischen kardiologischen Gesellschaft; Abstract: Wien. Klin. Wochenschr. 128:262.*
63. Krouwer JS, Cembrowski GS. Towards more complete specifications for acceptable analytical performance - a plea for error grid analysis. *Clin Chem Lab Med. 2011 49(7):1127-30.*
64. Marocchi C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med 2011 365:2389-2397.*
65. BPI e.V. Die 1960er Jahre. <http://www.bpi.de/bpi/chronik-des-bpi/chronik-des-bpi/ansicht/die-1960er-jahre/>. [Online] 2017. [Zitat vom: 15. 8 2017].
66. Storz E. Der Rote-Hand-Brief und sein Pendant in anderen Ländern. *Deutsche Apotheker Zeitung 2010, Nr. 29:62.*
67. Bundesärztekammer. FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen. <http://www.fsa-pharma.de/>. [Online] Neuauflage 2015 inkl. Leitlinien. [Zitat vom: 6. 12 2016].
68. Hannig J, Siekmeier R. Analysis of Dear-Doctor-Letters and Information-Letters for medicinal products published by the BfArM 2008-2014. *Jahrestagung 2016 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, Wien, 6.-8. Oktober 2016; Abstract: Wien Klin Wochenschr. 128:781-2.*
69. AKG e.V. Der Verhaltenskodex des AKG e.V. 3. Abschnitt: Werbung. <http://www.akg-gesundheitswesen.de/verhaltenskodex/werbung/>. [Online] 2015. [Zitat vom: 15. 8 2017].
70. DIN e.V. *Schreib- und Gestaltungsregeln für die Textverarbeitung.* s.l. : Beuth, 2011. ISBN-13: 978-3410213673.
71. Oehlmann H. UDI-Unique Device Identification: Eindeutige Identifikation von Medizinprodukten. *Dtsch Ärztebl 2014; 111(41): A-1760 / B-1512 / C-1444.*
72. GS1 Schweiz. Sind Sie bereit für UDI? https://www.gs1.ch/docs/default-source/gs1-system-document/healthcare/gs1_fly_udi_de_def_web.pdf?sfvrsn=45af3b97_4. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].
73. Food and Drug Administration. Unique Device Identification System. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/>. [Online] [Zitat vom: 15. 8 2017].
74. Mc Swiney RR, Woodrow DA. Types of error within a clinical laboratory. *J. Med. Lab. Technol. 1969 26(4):340-6.*
75. Stahl M, Lund EB, Brandslund I. Reasons for a laboratory's inability to report results for requested analytical tests. *Clin Chem. 1998 44(10):2195-7.*
76. Witte DL, Vanness SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem. 1997 43(8 Pt 1):1352-6.*
77. Holman JW, Mifflin TE, Felder RA, Demers LM. Evaluation of an automated preanalytical robotic workstation at two academic health centers. *Clin Chem. 2002 48(3):540-8.*
78. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med. 2006 44(6):750-9.*

79. Siekmeier R, Lütz J, Wetzel D. Wie sicher sind Testsysteme zur Diagnostik von Infektionskrankheiten. *Bundesgesundheitsbl.* 2008 51:221-34.
80. Siekmeier R, Lütz J. Safety of in vitro diagnostics for hematology and coagulation testing - Analysis of the reports to the German Competent Authority (BfArM). *Transfus Med Hemother.* 2007 34:353-61.
81. Siekmeier R, Lütz J. Wie sicher sind Blutzuckermesssysteme? *Bundesgesundheitsbl.* 2006 49:1212-18
82. Lippi G, Sonntag O, Plebani M. Appropriate labelling of blood collection tubes: a step ahead towards patient's safety. *Clin Chem Lab Med.* 2011 49(12):1921-3.
83. Lippi G, Plebani M. Identification errors in the blood transfusion laboratory: a still relevant issue for patient safety. *Transfus Apher Sci.* 2011 44(2):231-3.
84. European Commission. MEDDEV. 2.14/3 rev.1 . http://www.itczlin.cz/editor/files/root_f/cz-MDD/MEDDEV/meddev_2_14-3_rev_1.pdf. [Online] 2007. [Zitat vom: 15. 8 2017].
85. Global Harmonization Task Force. Label and instructions for use for medical devices . <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n70-2011-label-instruction-use-medical-devices-110916.pdf>. [Online] 2011. [Zitat vom: 15. 8 2017].
86. Jacobs J, Barbé B, Gillet P, Aidoo M, Serra-Casas E, Van Erps J, Daviaud J, Incardona S, Cunningham J, Visser T. Harmonization of malaria rapid diagnostic tests: best practices in labelling including instructions for use. *Malar J.* 2014 13:505.
87. Roll Back Malaria Org. Enhanced malaria RDT harmonization PSM Working Group – Diagnostics Work Stream. http://www.rollbackmalaria.org/partnership/wg/wg_procurementsupply/docs/2013-rdt-consultation/RDT_Consultation_Annex6.pdf. [Online] 2013. [Zitat vom: 15. 8 2017].
88. Tahlan A, Barrowcliffe T, Das RG, Shin J, Wood D. WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and in vitro diagnostics. *Biologicals.* 2007 35(4):361-5.
89. Böhm-Weigert M, Wissel T, Muth H, Kemkes-Matthes B, Peetz D. Long- and short-term in vitro D-dimer stability measured with INNOVANCE D-Dimer. *Thromb Haemost.* 2010 103(2):461-5.
90. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, Green S, Kitchen S, Palicka V, Vassault AJ, Plebani M. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2008 46(6):764-72.
91. Weeks L. How to cut software-related medical device failures and recalls. *MPMN.* 2015 Volume 31:No. 5.
92. BfArM. Risiken durch ungenügend abgesicherte WLAN-/Netzwerkschnittstellen bei Medizinprodukten. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/netzwerk_risiko.html. [Online] 2016. [Zitat vom: 19. 9 2017].
93. Armbruster DA, Alexander DB. Sample to sample carryover: a source of analytical laboratory error and its relevance to integrated clinical chemistry/immunoassay systems. *Clin Chim Acta.* 2006 373(1-2):37-43.
94. Boneo J, Fokakis M, Armbruster D. Reagent carryover studies: preventing analytical error with open clinical chemistry systems. *Lab Med.* 2005 36(11):705-10.
95. Kyle PB. Beware of carryover in modern chemistry analyzers. *Clin Chem Lab Med.* 2010 48(4):519-21.

96. Bautsch W. Anforderungen und Bewertungen der Ergebnisse von Laboruntersuchungen. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 106(24):403-6.
97. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003 37(11):1405-33.
98. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 34(6):1589-96.
99. Höffken G, Lorenz J, Kern, W. S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 2005 59(9):e1-e63.
100. Stürenburg E, Junker R. Point-of-care testing in microbiology: the advantages and disadvantages of immunochromatographic test strips. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 106(4):48-54.
101. Friedewald S, Finke EJ, Dobler G. Near patient testing in exceptional situations. *J Lab Med* 2006 30:2011-8.

6. Anhänge

6.1. Überblick über alle Herstellermeldungen an das BfArM während des Untersuchungszeitraumes 2005 bis 2014

	Unternehmen	Fälle gesamt	Diagnostische Analysatoren	Tests und Reagenzien	POCT und OTC
1	AB Sciex	1	1	0	0
2	Abaxis	1	0	1	0
3	Abbott	131	53	70	8
4	Acon Laboratories	2	0	0	2
5	Agen	1	1	0	0
6	Alere	12	1	9	2
7	Alpha Scientific Designs	1	0	0	1
8	Analyticon Biotechnologies	1	0	1	0
9	Arkray	5	2	2	1
10	Astute Medical	1	0	1	0
11	Axicorp Pharma	2	0	0	2
12	Axis	4	0	4	0
13	Axonlab	8	5	3	0
14	B. Braun Melsungen	2	0	0	2
15	Bayer	7	3	3	1
16	Beckman Coulter	163	90	73	0
17	Becton Dickinson	44	8	35	1
18	Binax	1	0	1	0
19	Bio Merieux	66	12	54	0
20	Bio-Rad	15	5	10	0
21	Biomedica Medizinprodukte GmbH	1	0	1	0
22	Biomerica	1	0	1	0
23	Biosite	3	1	1	1
24	BioSystems	1	0	1	0
25	Biotest	2	2	0	0
26	Biotrin	1	0	1	0
27	Biotype Diagnostics	1	0	1	0
28	Bio-Vendor	1	0	1	0
29	BodyTel GmbH	1	0	0	1
30	Boule Diagnostics	1	0	1	0

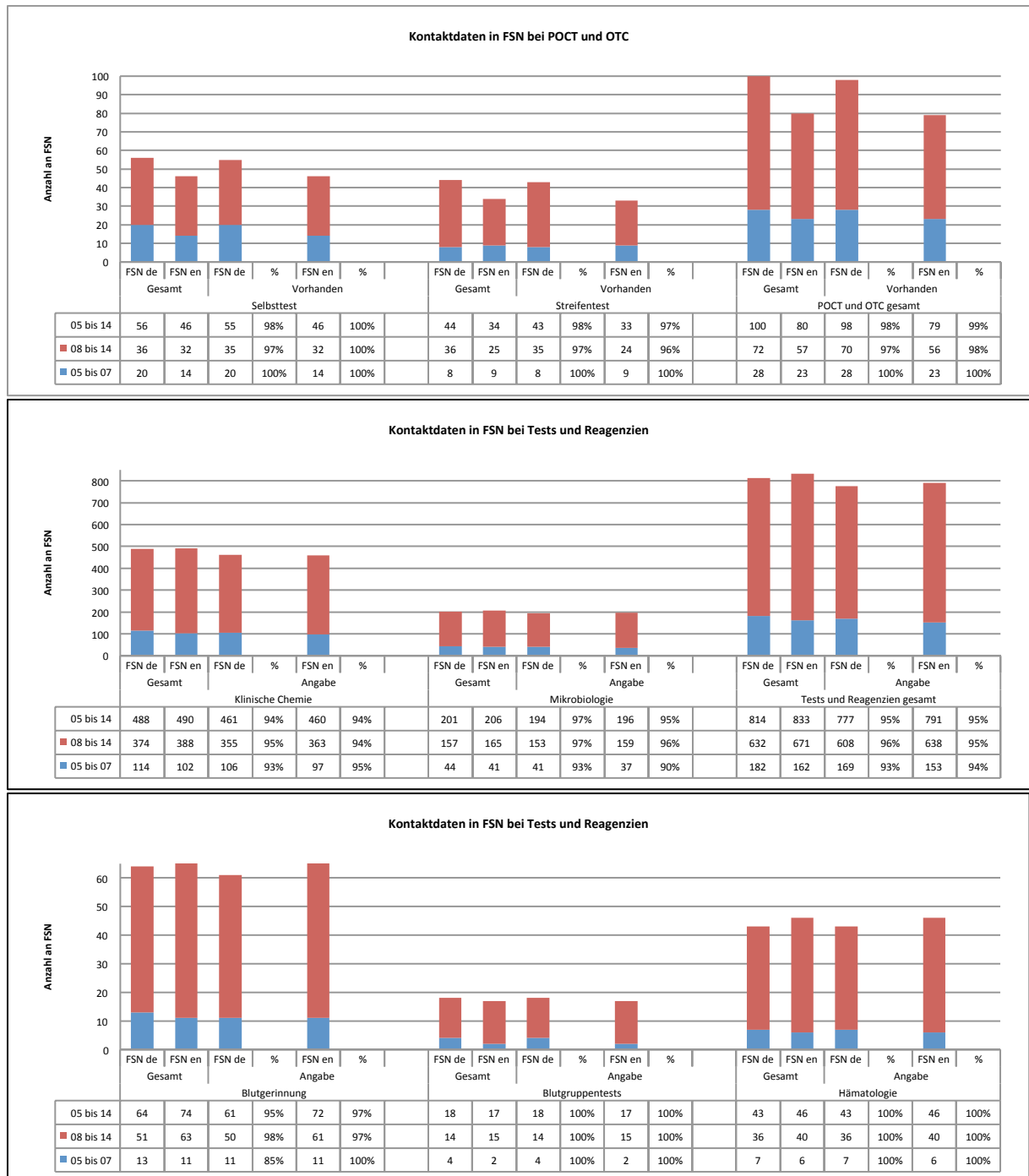
31	Brahms	10	1	8	1
32	Bühlmann Laboratories	1	0	1	0
33	Care Diagnostika GmbH	1	0	0	1
34	Carl Zeiss Microimaging GmbH	1	1	0	0
35	Cellestis	1	0	1	0
36	Cell Labs	1	0	1	0
37	Coris BioConcept	1	0	1	0
38	Dade Behring	49	9	40	0
39	Dako Pharma	4	3	1	0
40	Data Innovations	1	1	0	0
41	Dell	2	2	0	0
42	diaDexus	1	0	1	0
43	Diagenode	1	0	1	0
44	DiaLab	2	0	1	1
45	DiaMed	7	3	4	0
46	DiaScience	1	0	1	0
47	DiaSorin	17	0	17	0
48	Diasys	24	1	22	1
49	DIMA Gesellschaft für Diagnostika mbH	2	0	0	2
50	DPC Biermann GmbH	3	0	3	0
51	Dr. Fenning	2	0	2	0
52	DST Diagnostische Systeme und Technologien GmbH	1	0	1	0
53	Epigenomics	1	0	1	0
54	Epocal	1	0	1	0
55	Eppendorf	2	2	0	0
56	ERBA Diagnostics Mannheim	1	0	1	0
57	EurimPharm	2	0	0	2
58	Fannin	2	0	2	0
59	Feather	0	0	0	0
60	Fujirebio Diagnostics	1	0	1	0
61	GA Generic Assays GmbH	1	0	1	0
62	Gabmed	6	0	1	5
63	GenProbe	1	0	1	0
64	Gen-Tech	1	0	1	0
65	Genzyme Virotech	2	0	2	0
66	Gerhard Menzel GmbH	0	0	0	0
67	Greiner Bio One	1	0	0	1
68	Grifols	1	0	1	0
69	Haemonetics	1	1	0	0
70	Hain Life Science	1	1	0	0
71	Hamilton	1	1	0	0
72	Heipha	3	0	3	0
73	Hema Technologies	1	1	0	0
74	Hemocue	11	4	7	0
75	Hemosense	1	0	0	1
76	Hettich	3	3	0	0
77	Hexal	1	0	0	1
78	Hitachi	2	2	0	0

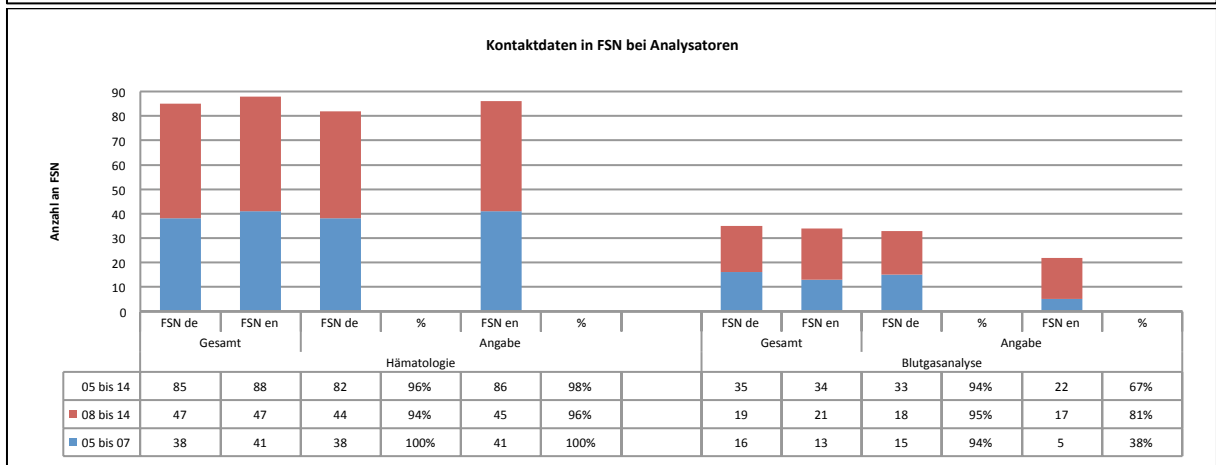
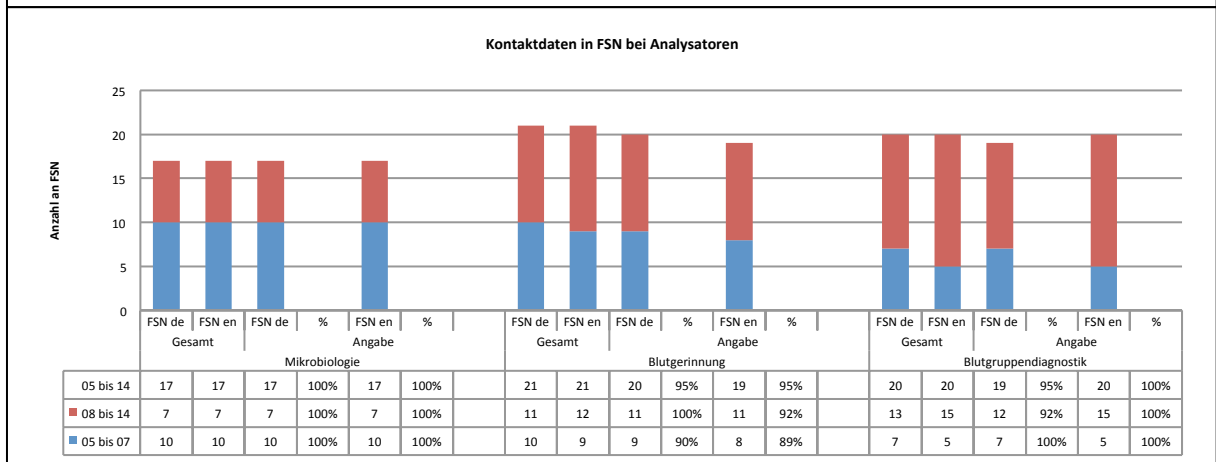
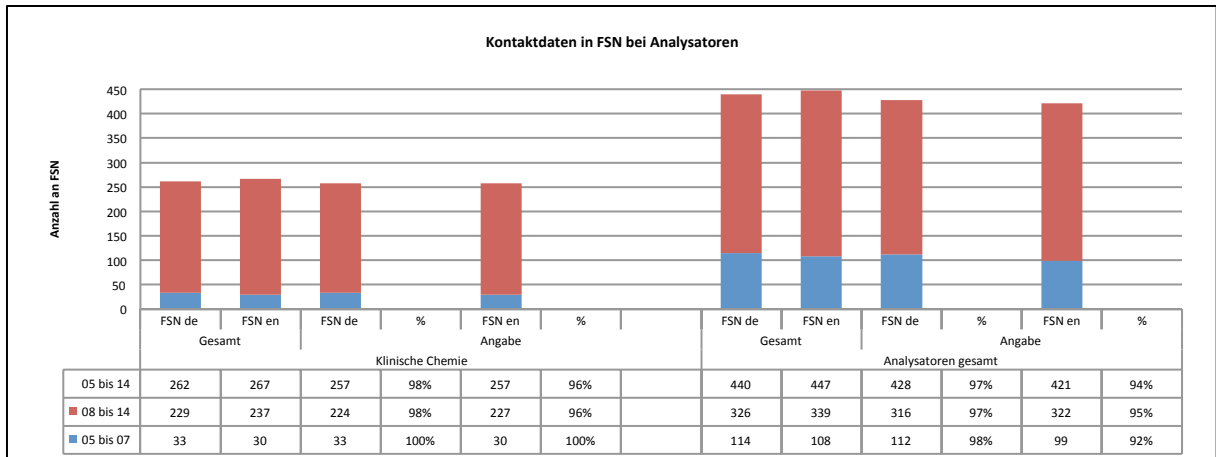
79	HK Diagnostika	1	0	0	1
80	Hologic	1	0	1	0
81	Horiba	4	2	1	1
82	Human	7	0	7	0
83	Gesellschaft für Biochemica und Diagnostika m.b.H.	1	0	1	0
84	Humasis Ltd.	1	0	0	1
85	Hyphen-Biomed	1	0	1	0
86	iLine Micro Systems	1	0	0	1
87	Immucor	25	11	14	0
88	Immunodiagnostic Systems	1	0	1	0
89	Innogenetics	4	0	4	0
90	Innotest	1	0	1	0
91	Innogy Diagnostics	2	0	1	1
92	Innovacon	4	0	1	3
93	Instrumentation Laboratory	15	8	7	0
94	International Technidyne Corp.	12	2	8	2
95	Inverness medical UK	2	0	1	1
96	Invitrogen Corporation	2	1	1	0
97	IRIS Diagnostics	1	0	0	1
98	Leica	8	4	4	0
99	LifeScan	11	0	0	11
100	Lin Zhi	1	0	1	0
101	MARDX	1	0	1	0
102	Mast Diagnostica	2	0	2	0
103	Medac GmbH	1	0	1	0
104	Medichem GmbH	1	0	0	1
105	Medion Diagnostics	1	0	1	0
106	MediRox AB	1	0	1	0
107	Medix Biochemica	1	0	0	1
108	MedWatch	1	0	0	1
109	Megro GmbH	1	0	0	1
110	Menarini	1	0	1	0
111	Merck	1	0	1	0
112	Meridian	1	0	1	0
113	Merlin Diagnostica	1	0	1	0
114	Mexacare	1	0	0	1
115	Microgenics Corporation	2	0	2	0
116	Microm	4	4	0	0
117	Micropoint Biotechnologies Inc.	1	0	0	1
118	Mikrogen Diagnostik	2	0	2	0
119	Milenia Biotech	1	0	1	0
120	möLab	1	0	0	1
121	nal von Minden GmbH	1	0	1	0
122	New Labs	1	0	1	0
123	Nihon Kohden	1	1	0	0
124	Nipro Medical	1	0	0	1
125	Nova Medical Inc.	1	1	0	0
126	Nova Biomedical	5	0	2	3

127	Nova Tech	1	0	1	0
128	Ökonomed GmbH	1	0	0	1
129	Olerupp	1	0	1	0
130	Olympus	15	5	10	0
131	Omnyx	1	1	0	0
132	One Lambda Inc.	2	2	0	0
133	Opti Medical	1	1	0	0
134	OraSure	1	0	1	0
135	Orgenics	2	0	2	0
136	Orgentech	3	0	3	0
137	Ortho Clinical Diagnostics / Veridex	42	19	23	0
138	Osmetech	1	1	0	0
139	Oxoid	44	0	42	2
140	PanBio	1	0	1	0
141	Pentapharm	1	0	1	0
142	PerkinElmer	7	4	3	0
143	Phadia	3	1	2	0
144	Polymer Technology Systems	1	0	0	1
145	Institut für Immunologie und Molekulargenetik	3	0	3	0
146	Pro Gen Diagnostics Ltd.	1	0	1	0
147	Progen Biotechnik GmbH	1	0	0	1
148	Qualigen	1	0	1	0
149	Quiagen	3	1	2	0
150	Quidel	1	0	1	0
151	R&D Systems	1	0	1	0
152	Radiometer	34	34	0	0
153	Roche	107	38	47	22
154	Rotem	1	0	1	0
155	Sarstedt	0	0	0	0
156	Schering Cis Bio International	1	0	1	0
157	Securetec	1	0	1	0
158	Sekisui Virotech	4	0	4	0
159	Seppim Reagents	1	0	1	0
160	Seradyn	2	0	2	0
161	Servoprax GmbH	3	0	0	3
162	Siemens	240	71	169	0
163	Sigma Aldrich	1	0	1	0
164	SIRE Life Sciences	1	1	0	0
165	Stago Diagnostica	6	1	5	0
166	Standard Diagnostics	3	0	3	0
167	Statspin	1	1	0	0
168	Stephani Diagnostika	1	0	0	1
169	Sysmex	13	10	3	0
170	Tcoag Ltd.	2	0	2	0
171	Tecan	2	2	0	0
172	Tem Innovation GmbH	1	0	1	0
173	Tepnel Lifecodes Molecular	1	0	1	0
174	Terumo	0	0	0	0

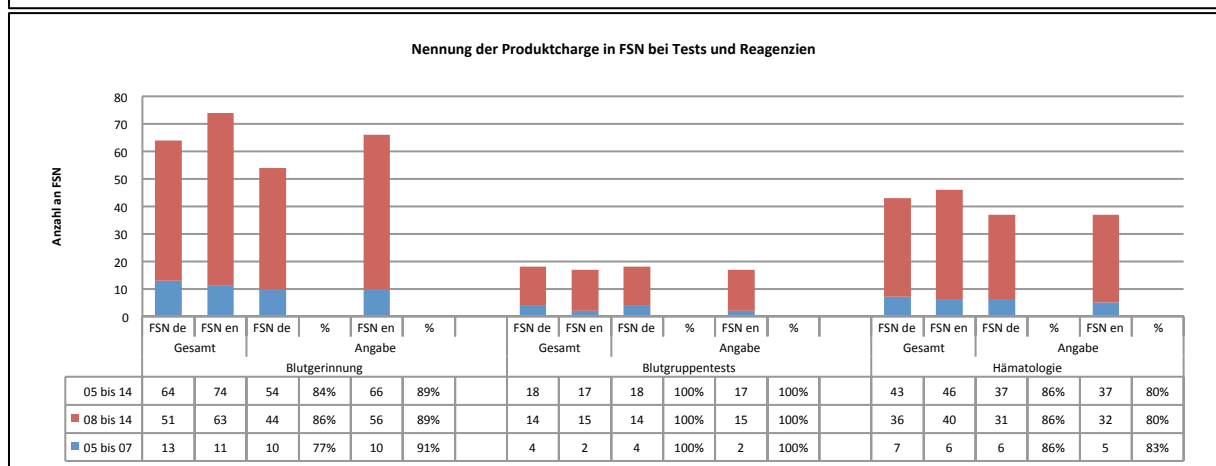
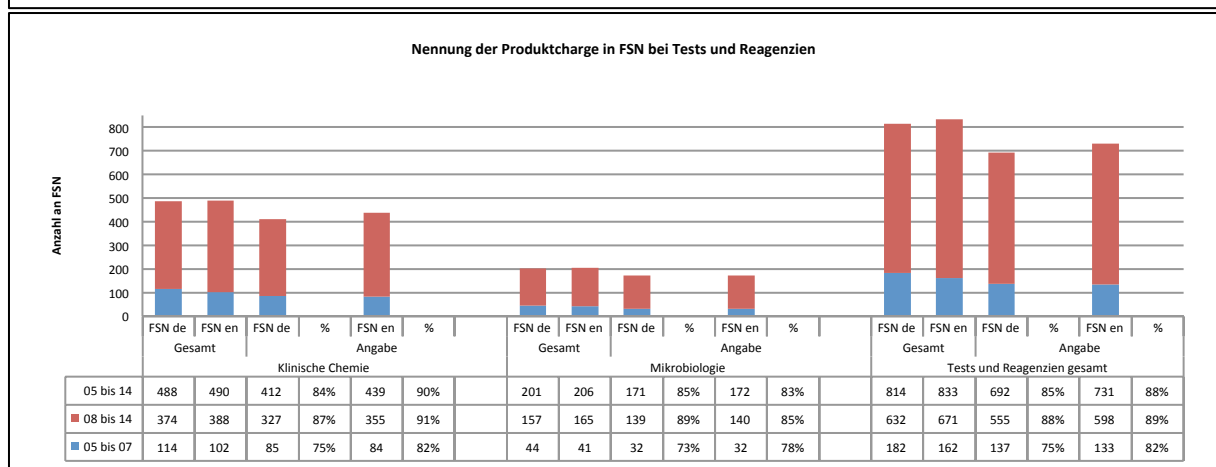
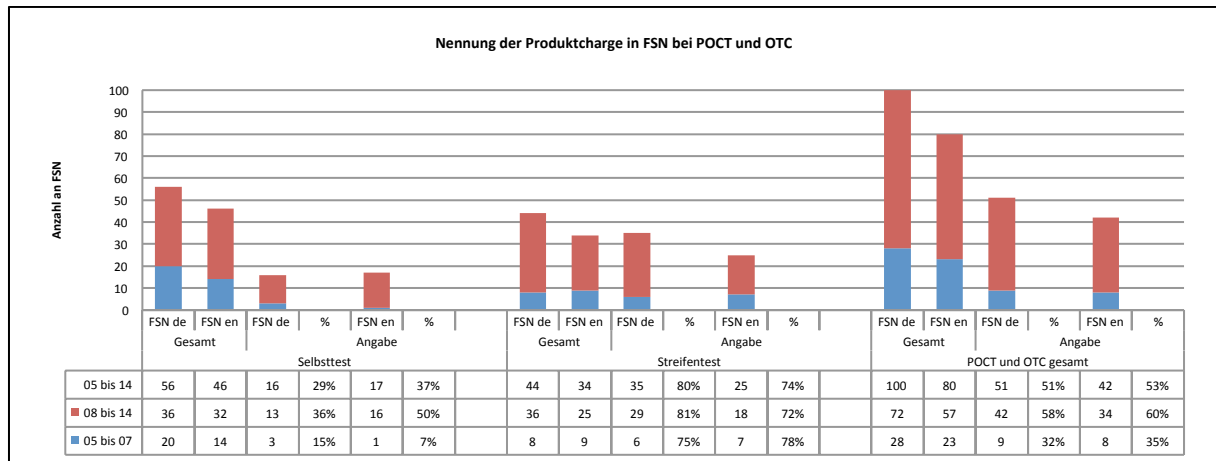
175	The Binding Site	5	1	4	0
176	Thermo Fisher	43	9	34	0
177	Tosoh	10	1	9	0
178	Trinity Biotech	21	1	20	0
179	ulti med Products GmbH	1	0	0	1
180	Unipath	6	0	0	6
181	Urit Medical Electronic	1	0	0	1
182	Ventana	3	3	0	0
183	Veridex	0	0	0	0
184	Wako Chemicals	1	0	1	0
185	Waters	8	6	2	0
186	Wescor	2	0	2	0
187	Wyeth	1	0	1	0

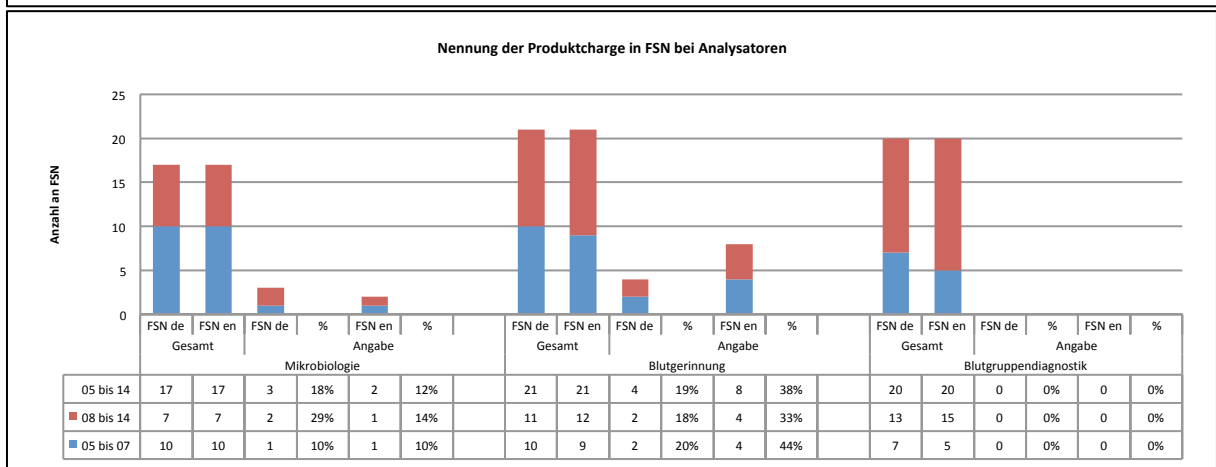
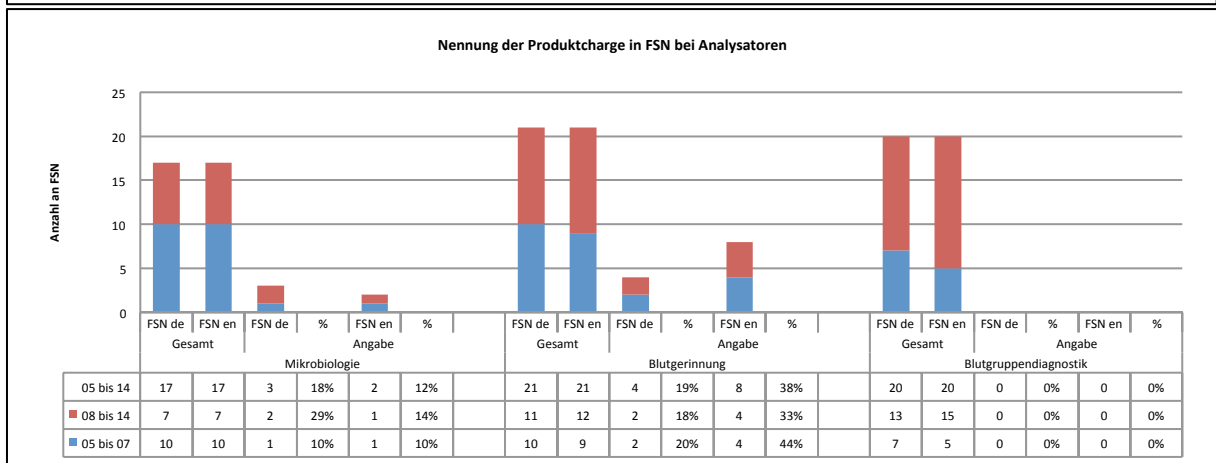
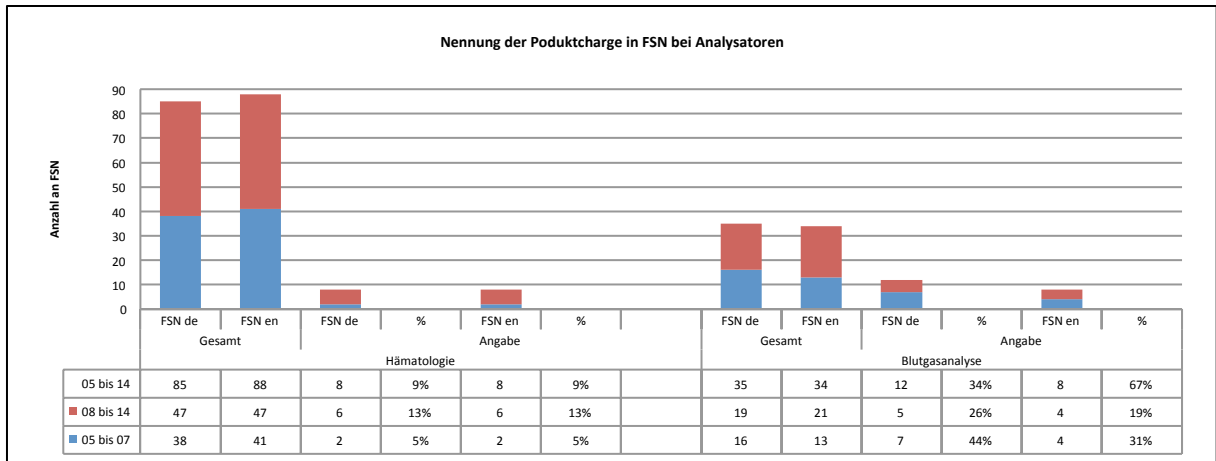
6.2. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Kontaktperson oder Kontaktstelle



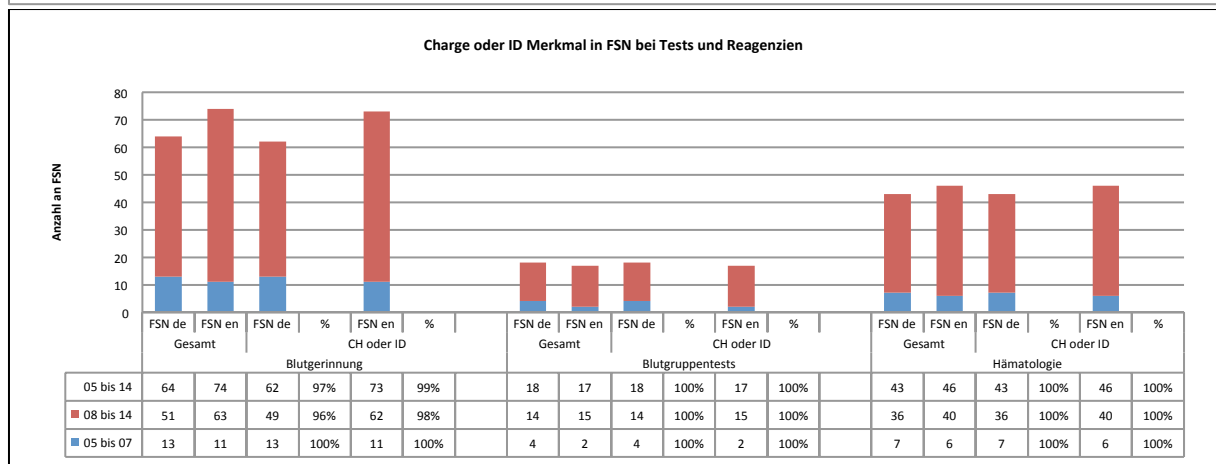
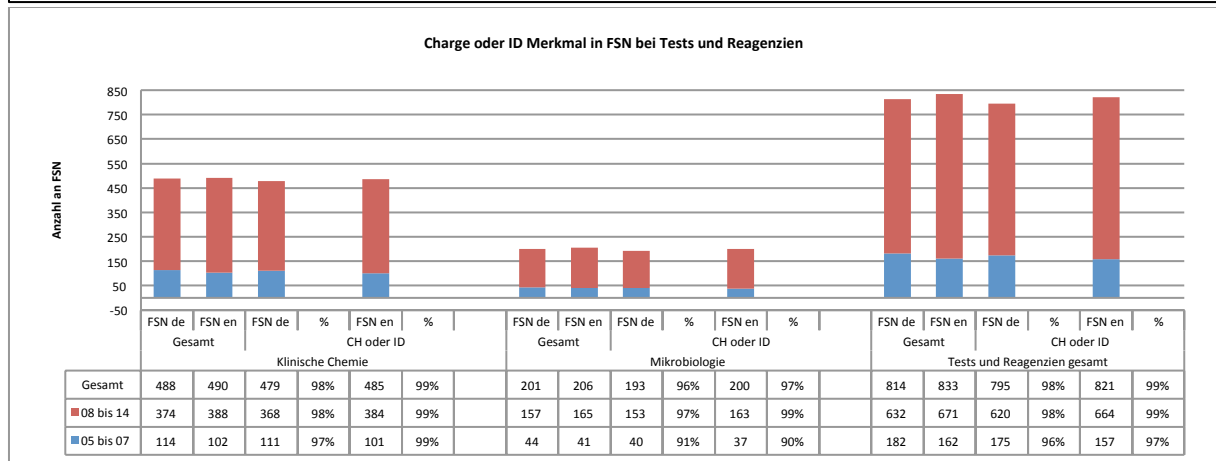
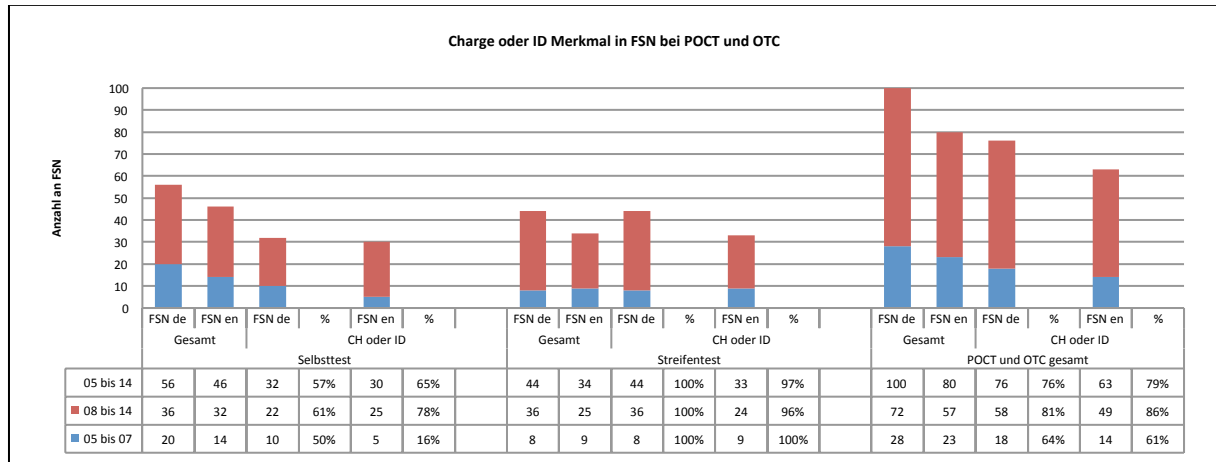


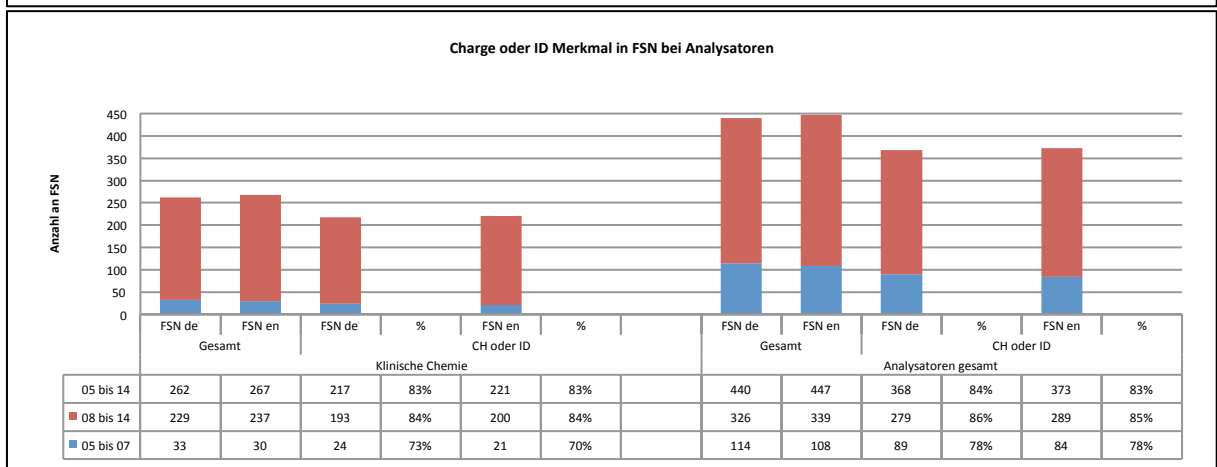
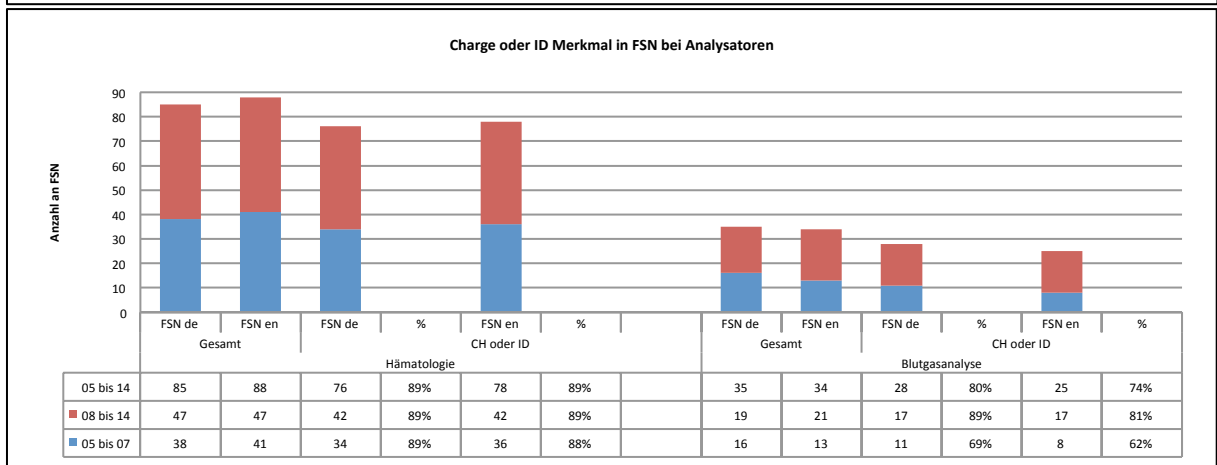
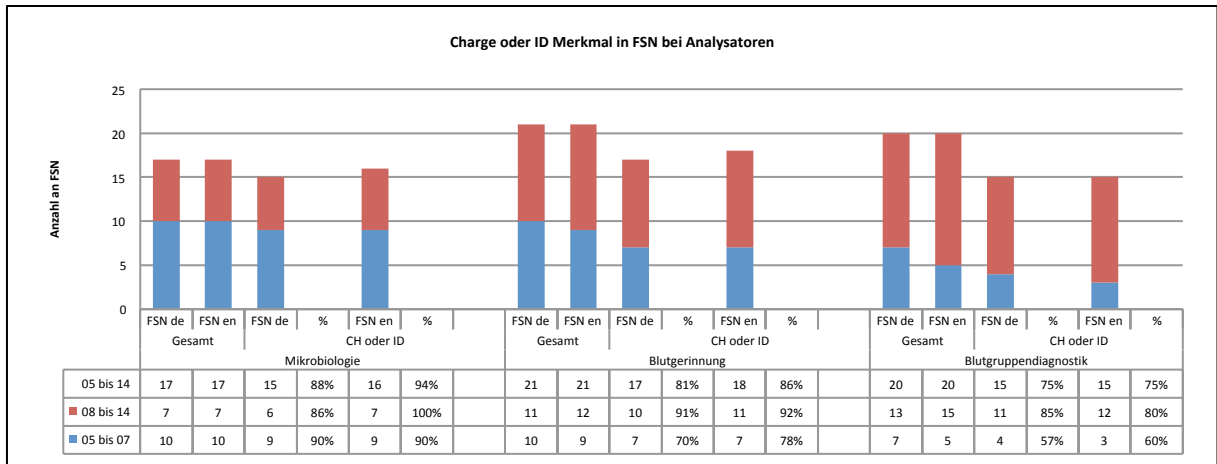
6.3. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Identifizierbarkeit der betroffenen Produkte



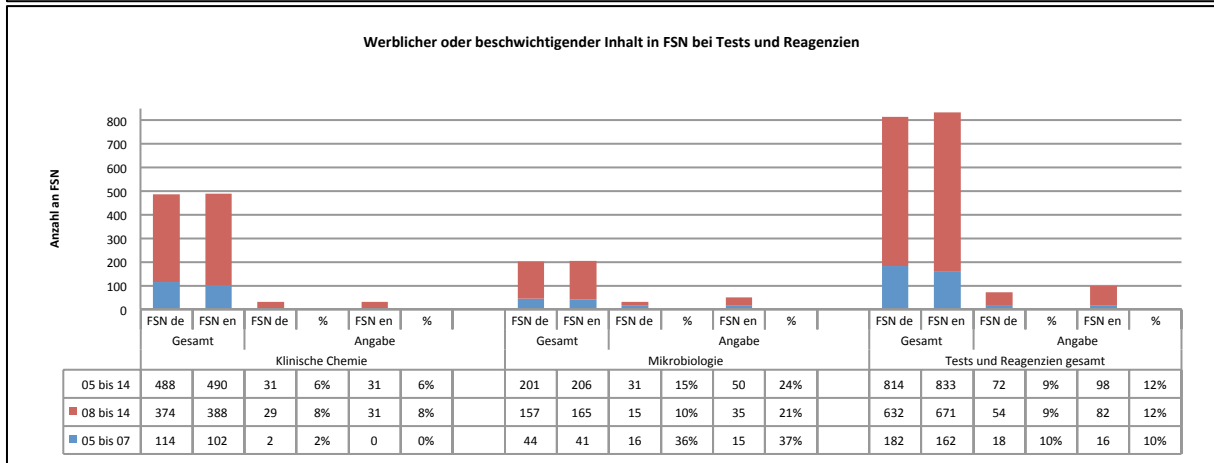
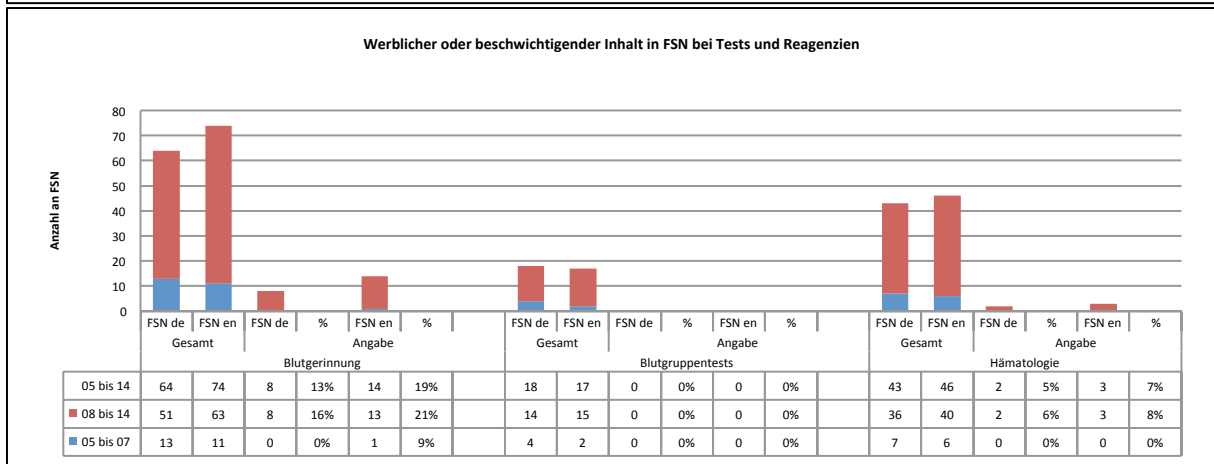
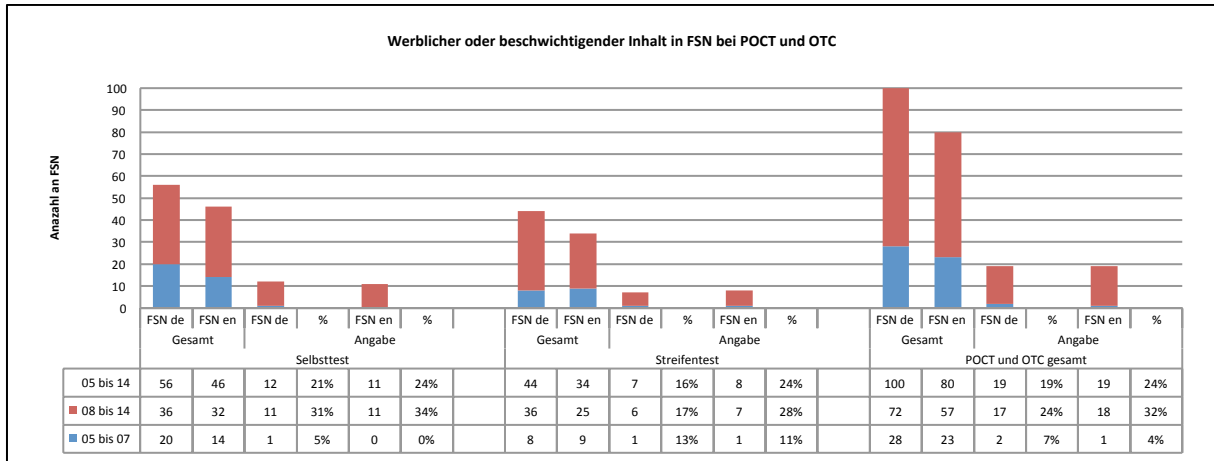


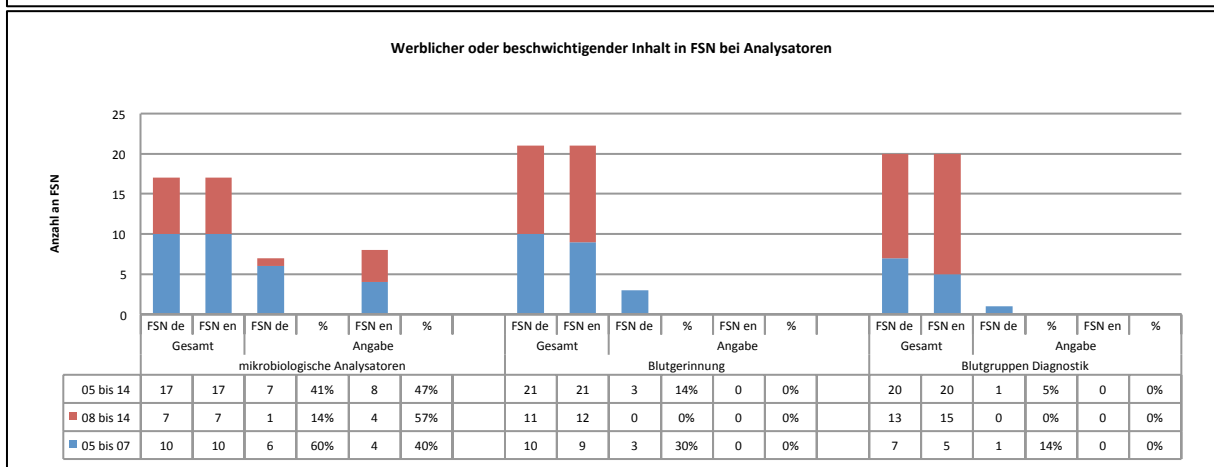
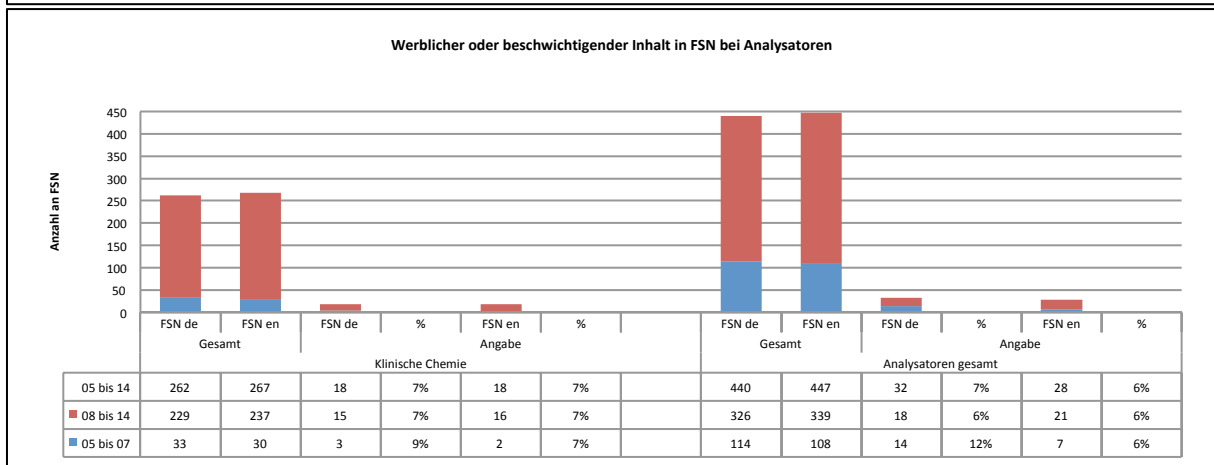
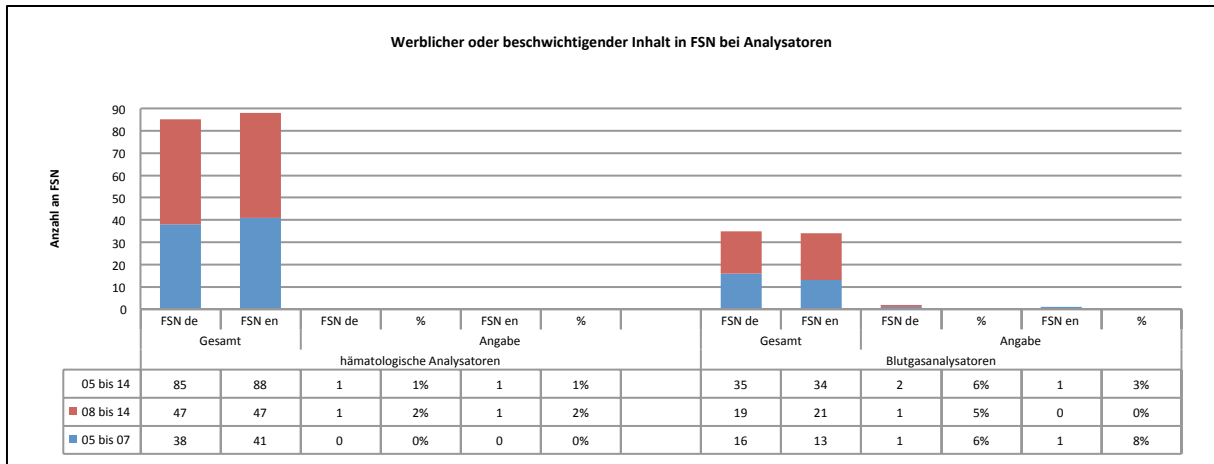
6.4. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung der Produktcharge oder mindestens einem weiteren Produkterkennungsmerkmal in der FSN



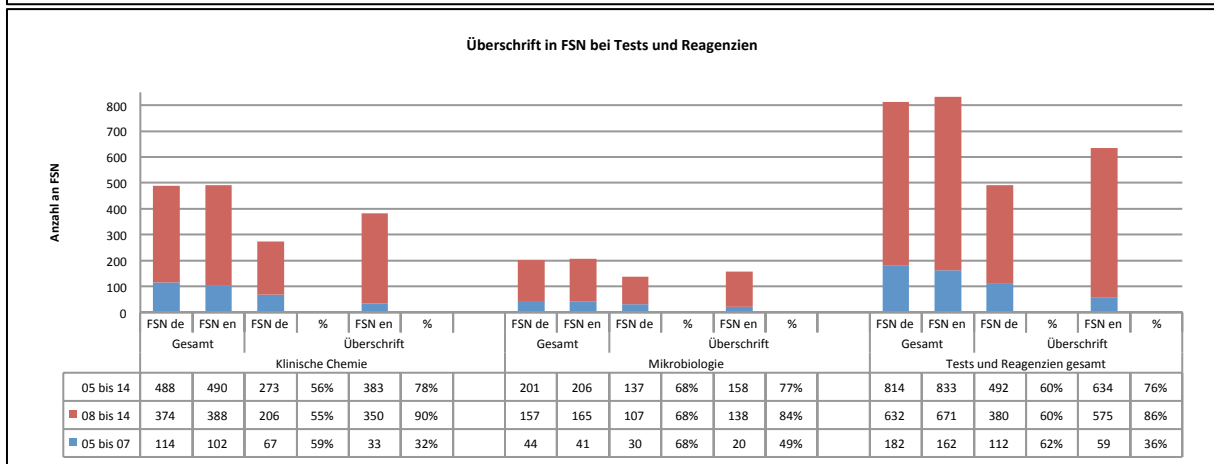
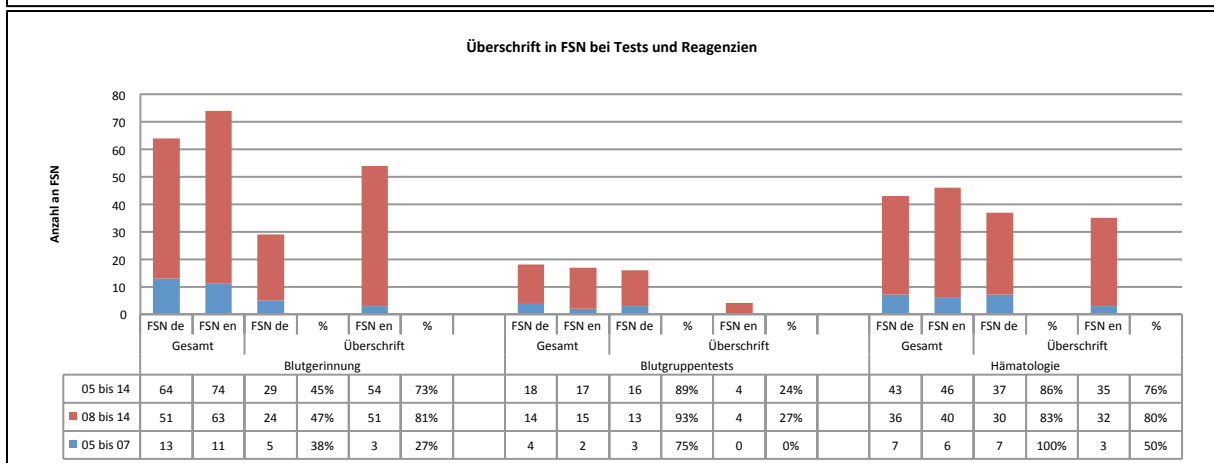
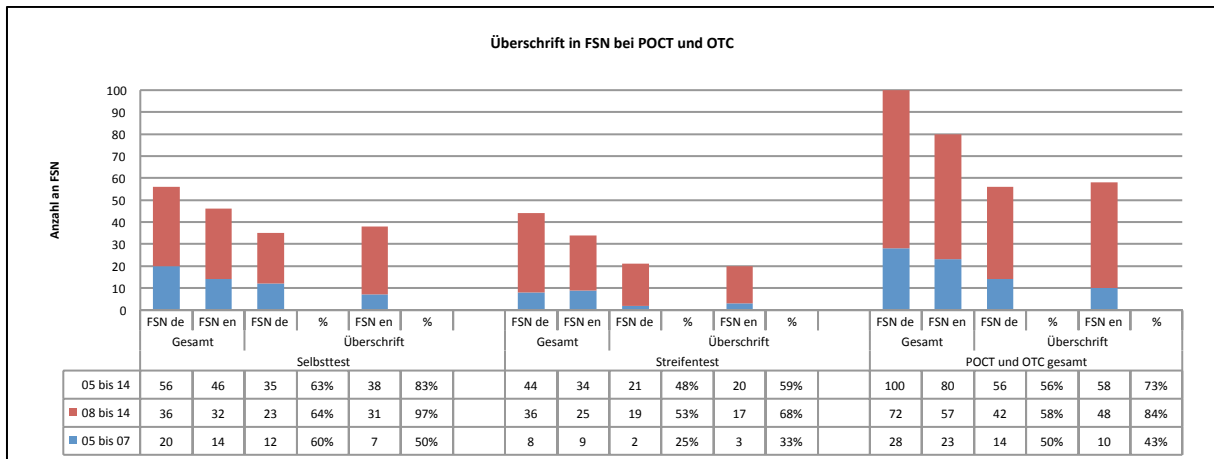


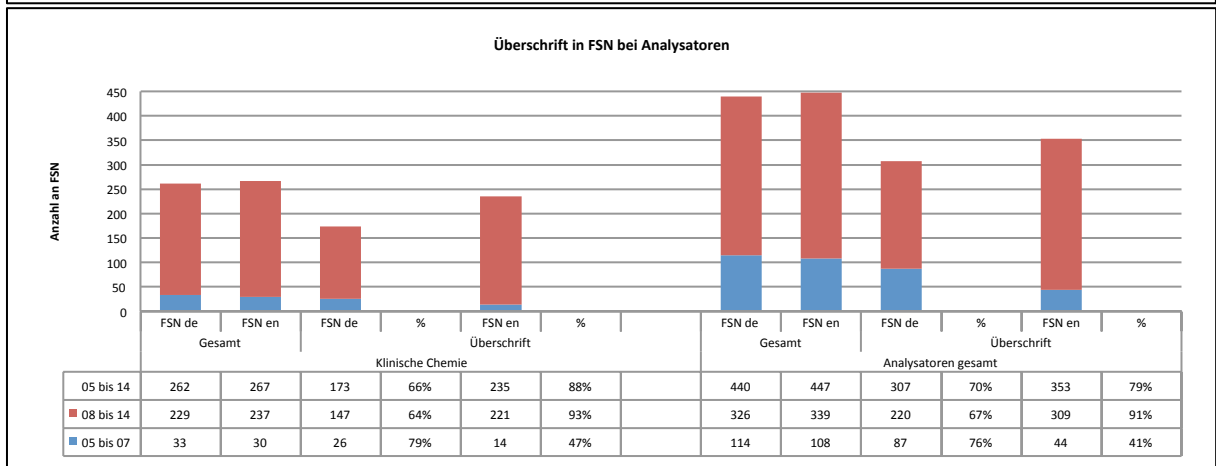
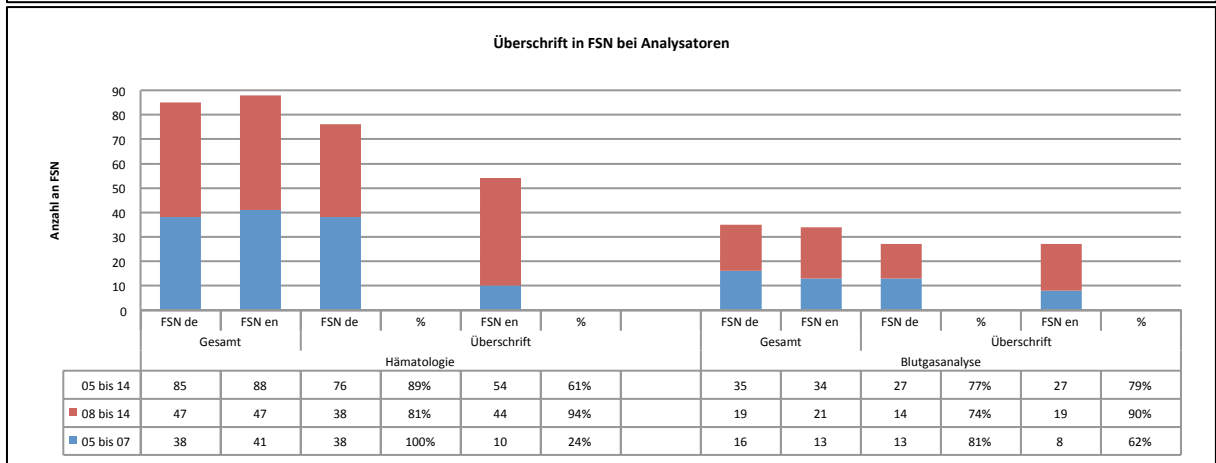
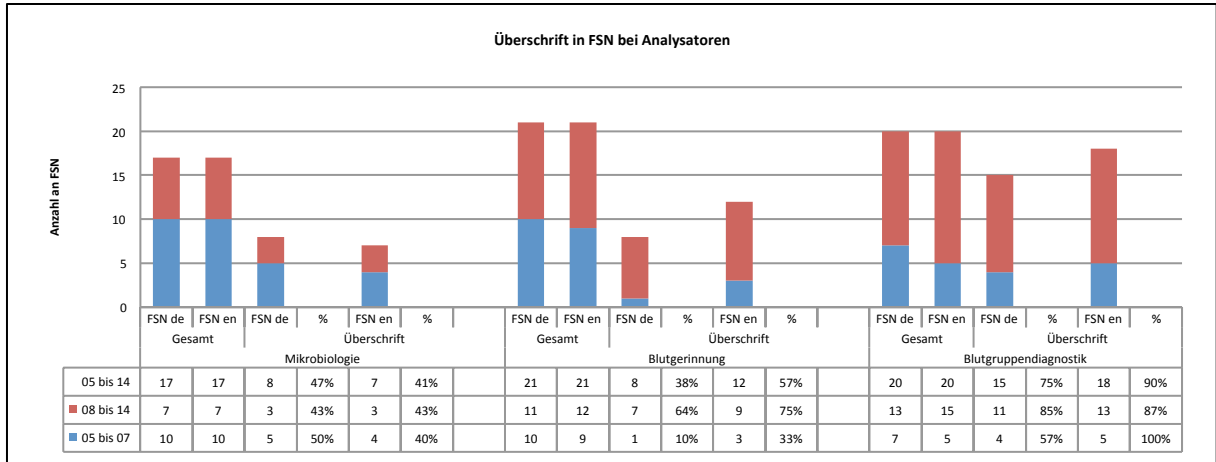
6.5. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. werblichen oder beschwichtigenden Inhalt



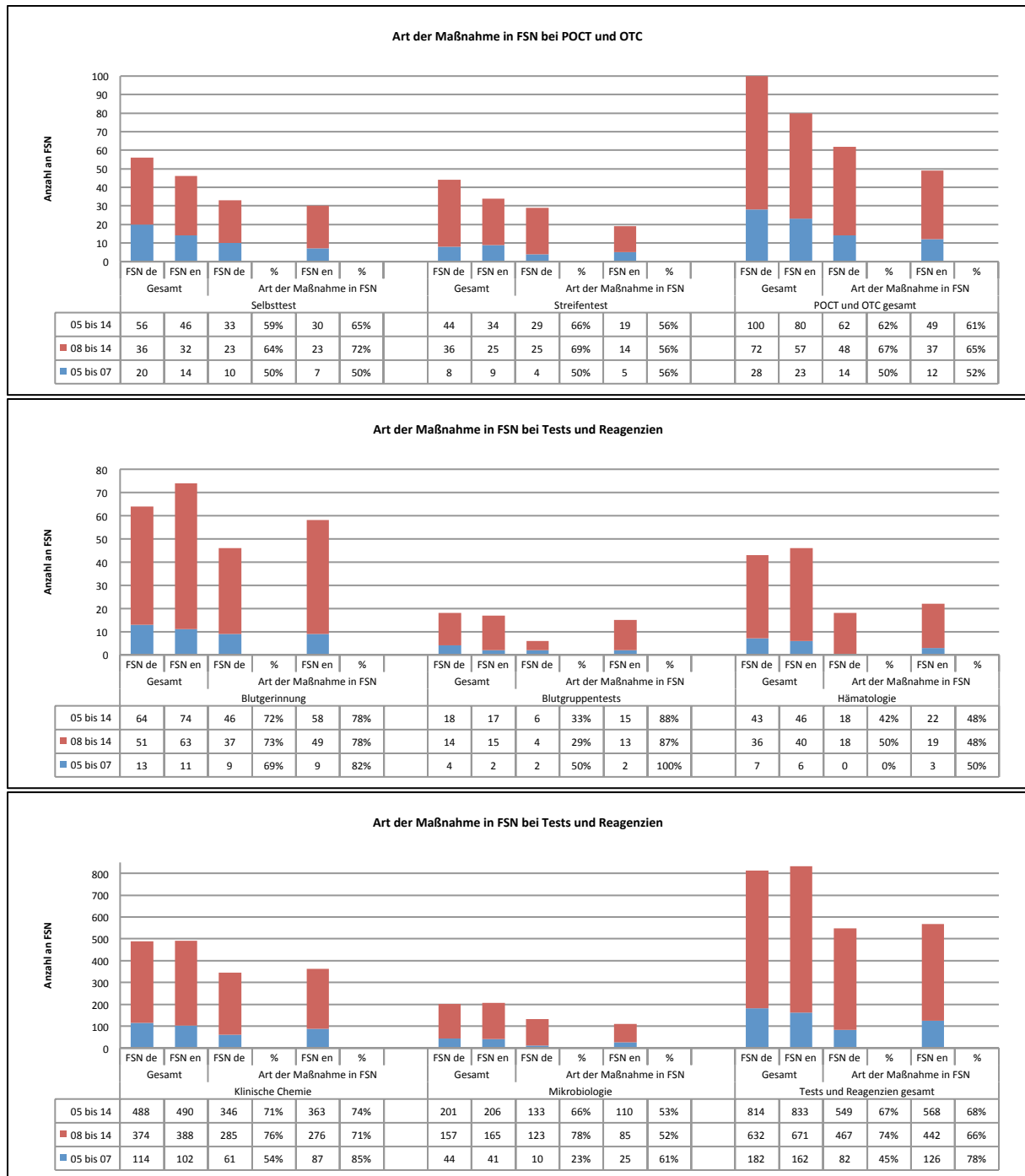


6.6. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Überschrift

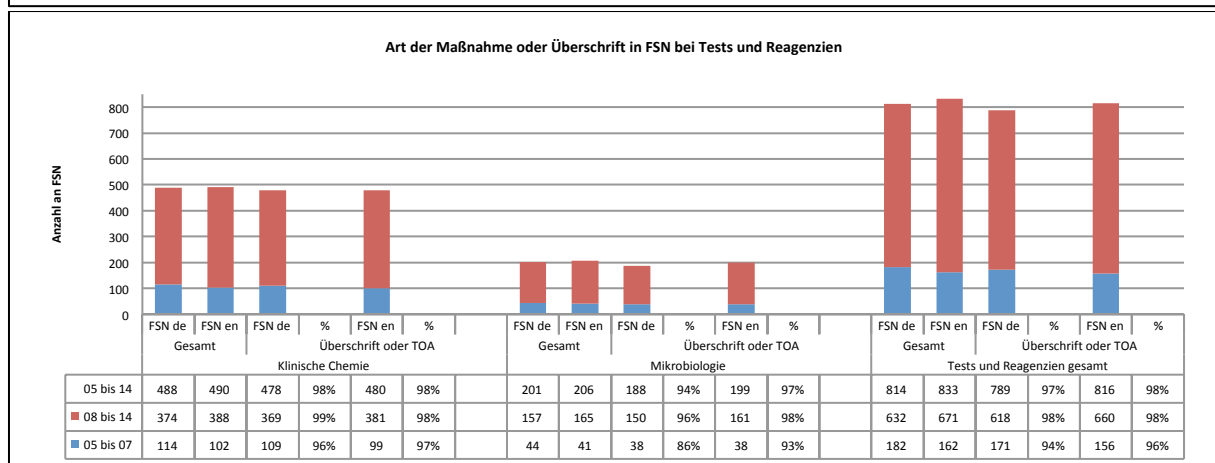
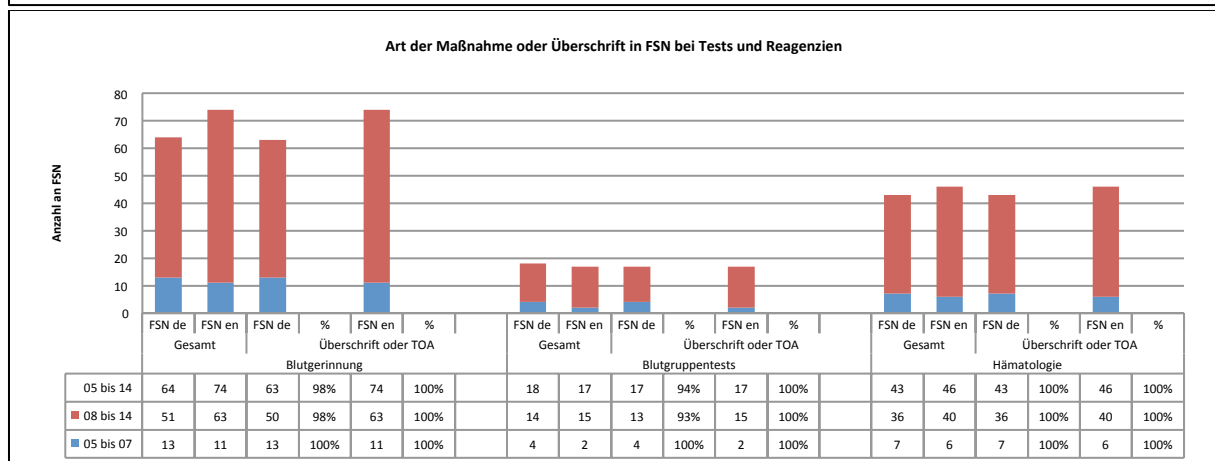
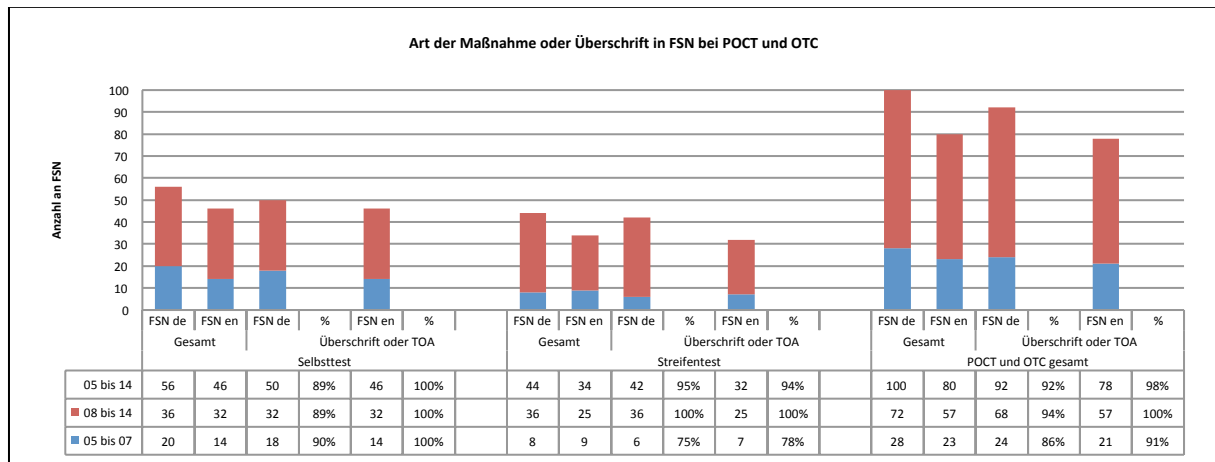


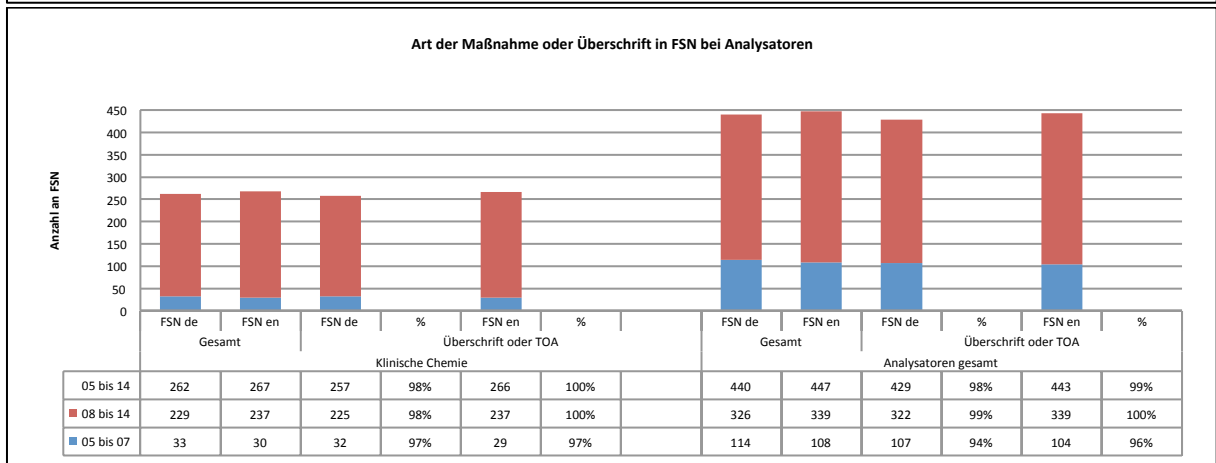
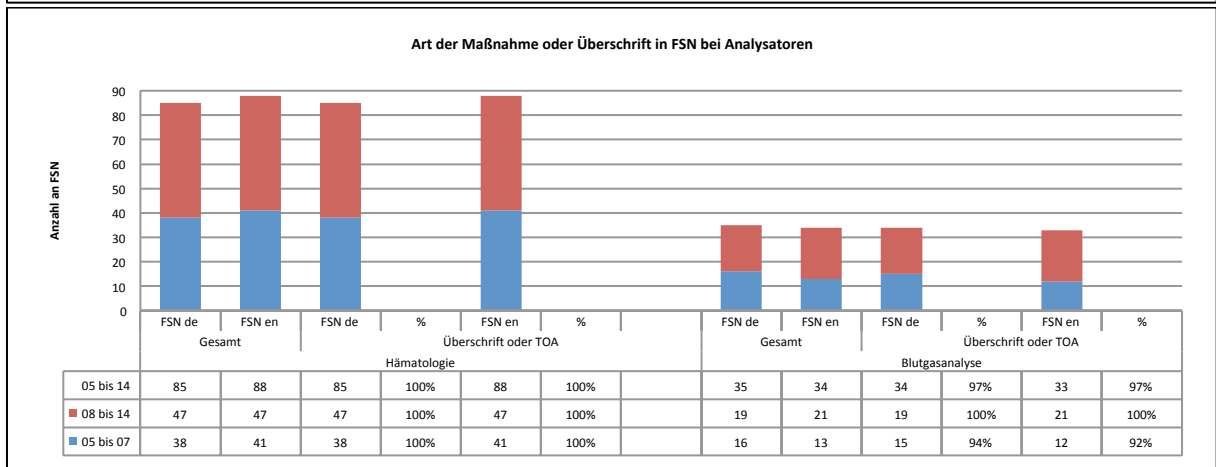
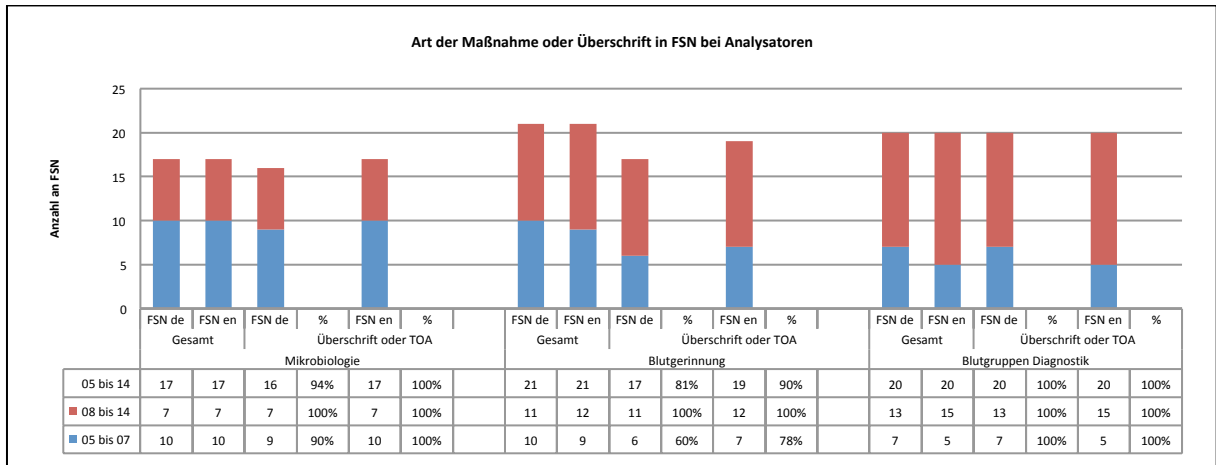


6.7. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung einer Art der Maßnahme

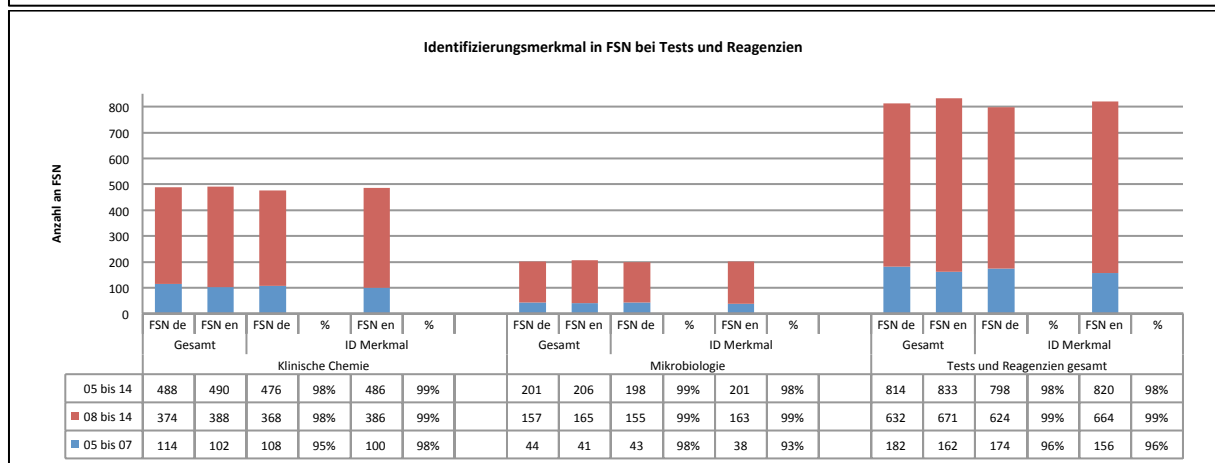
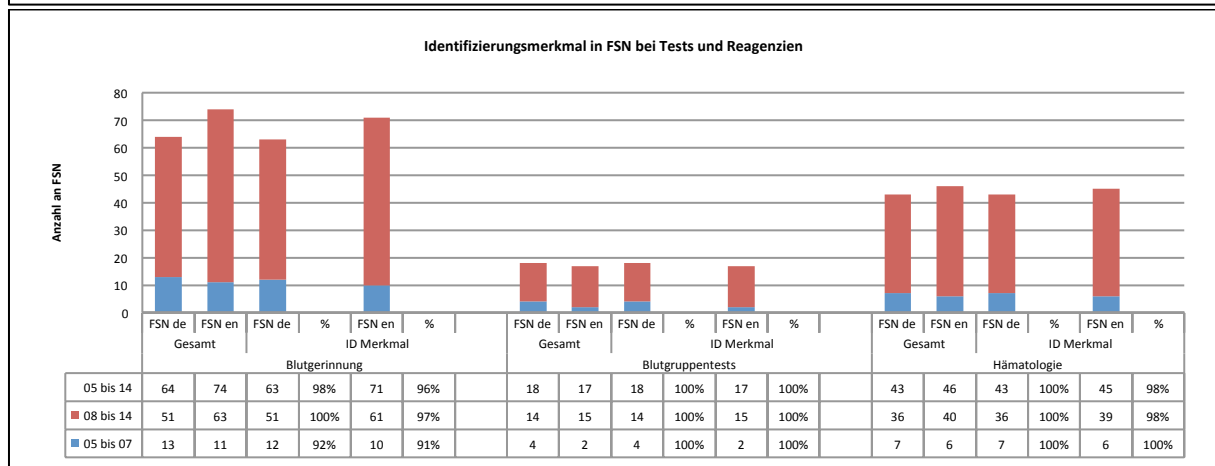
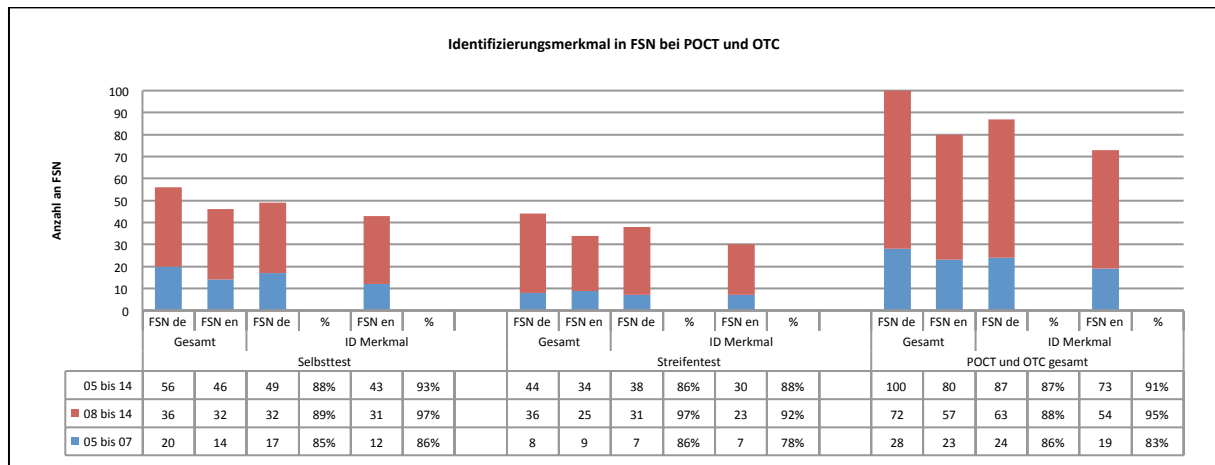


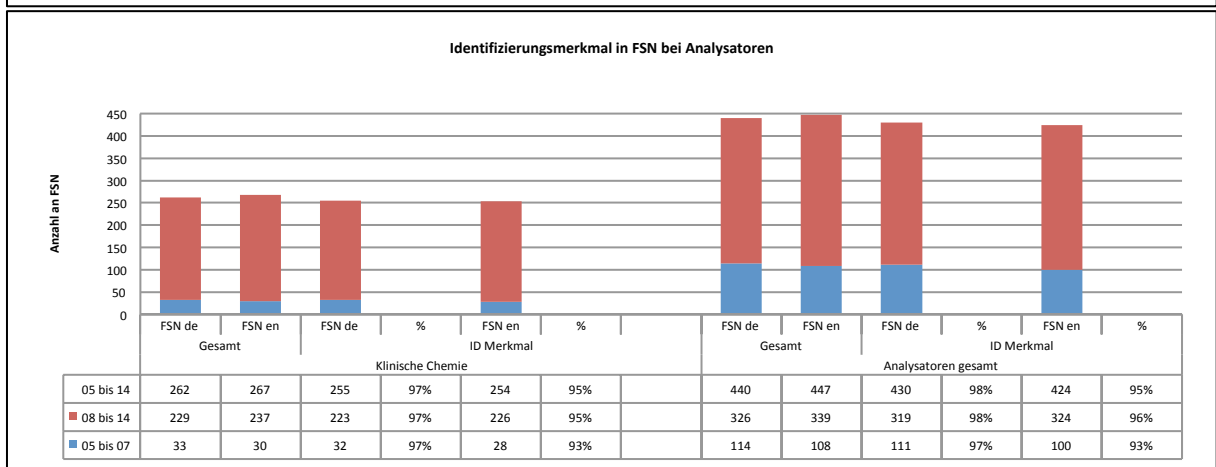
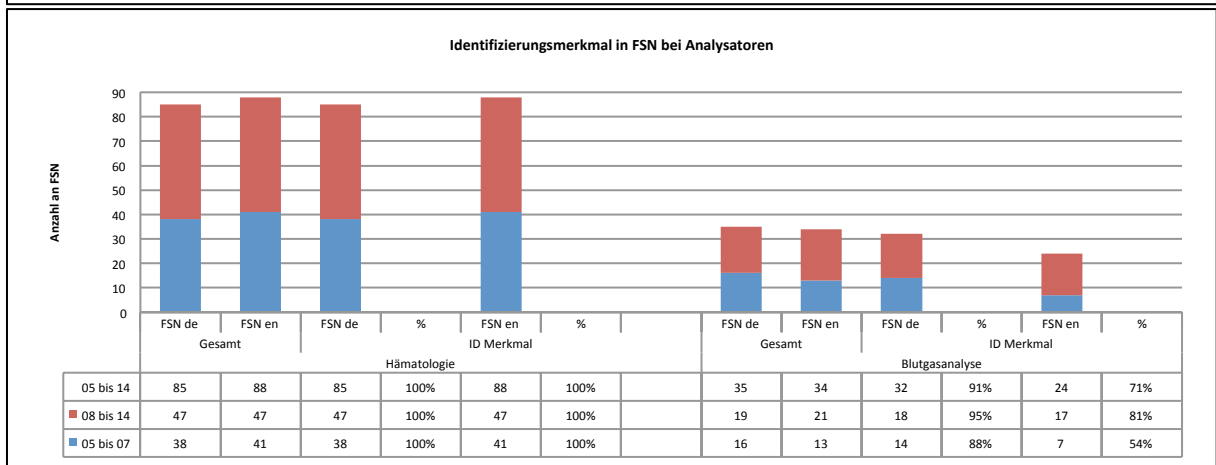
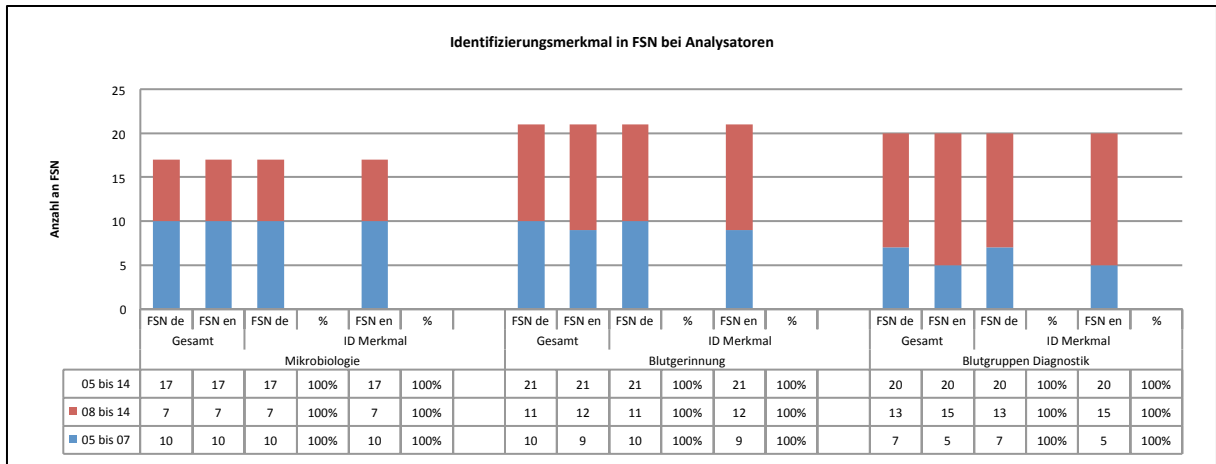
6.8. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Überschrift oder Art der Maßnahme



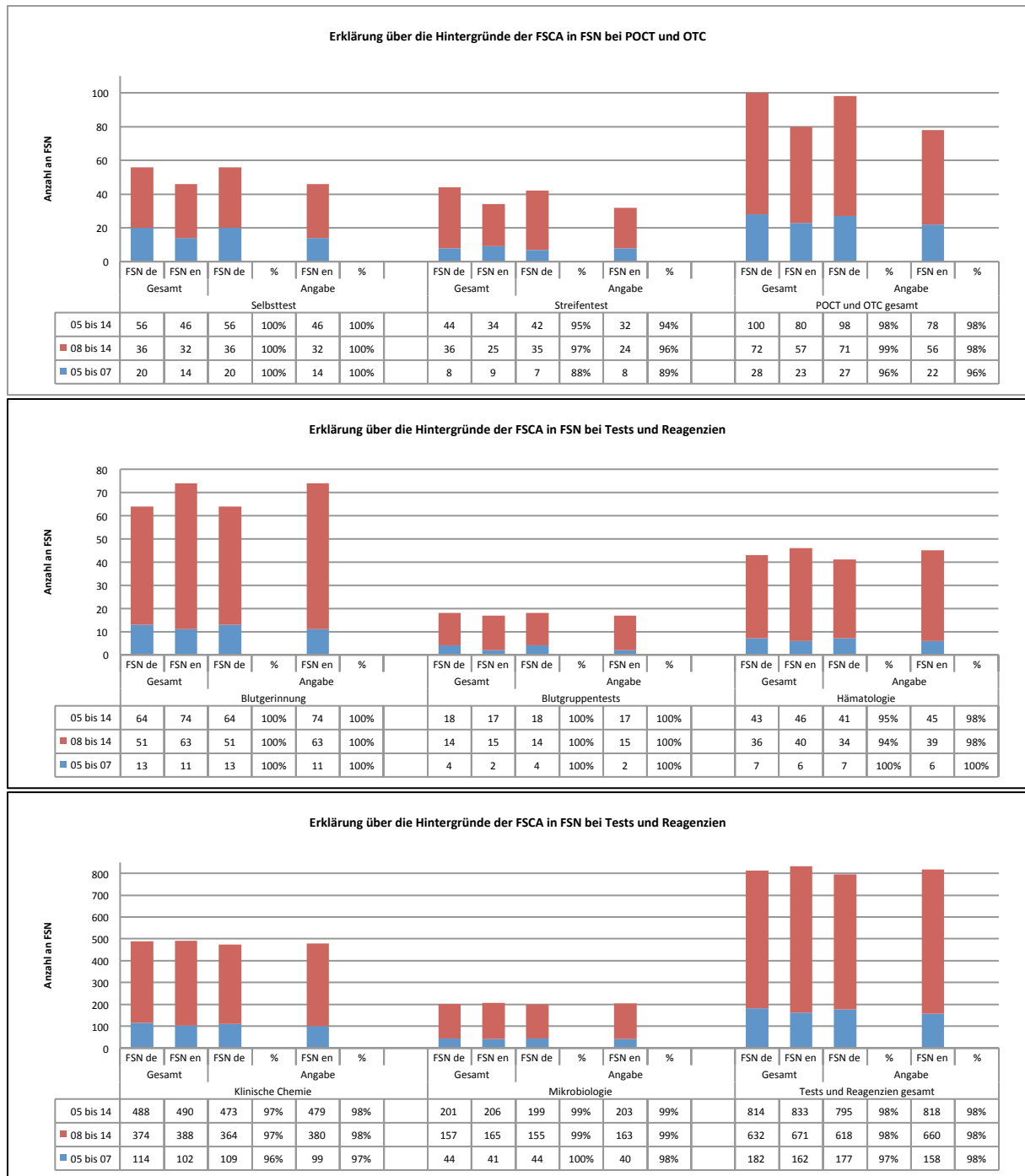


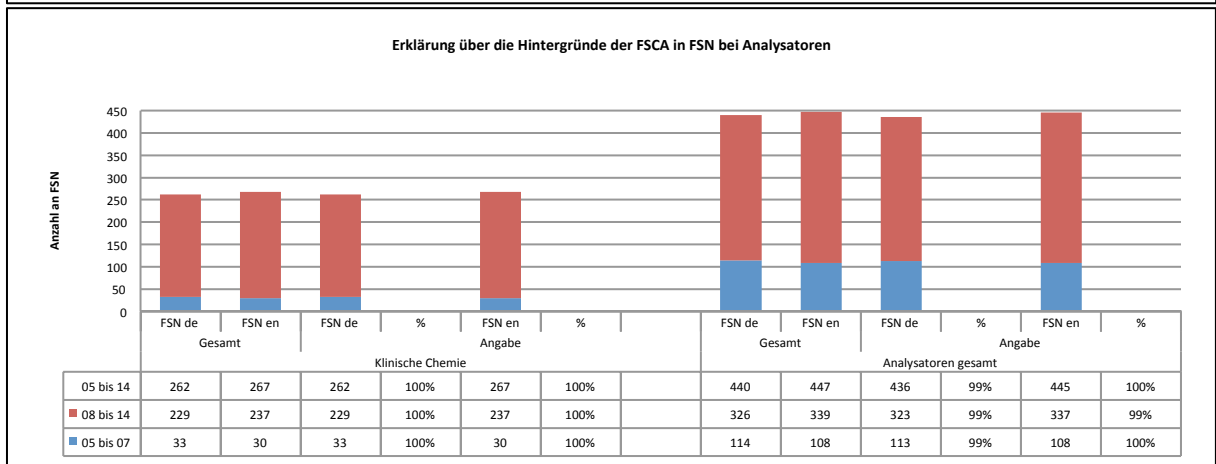
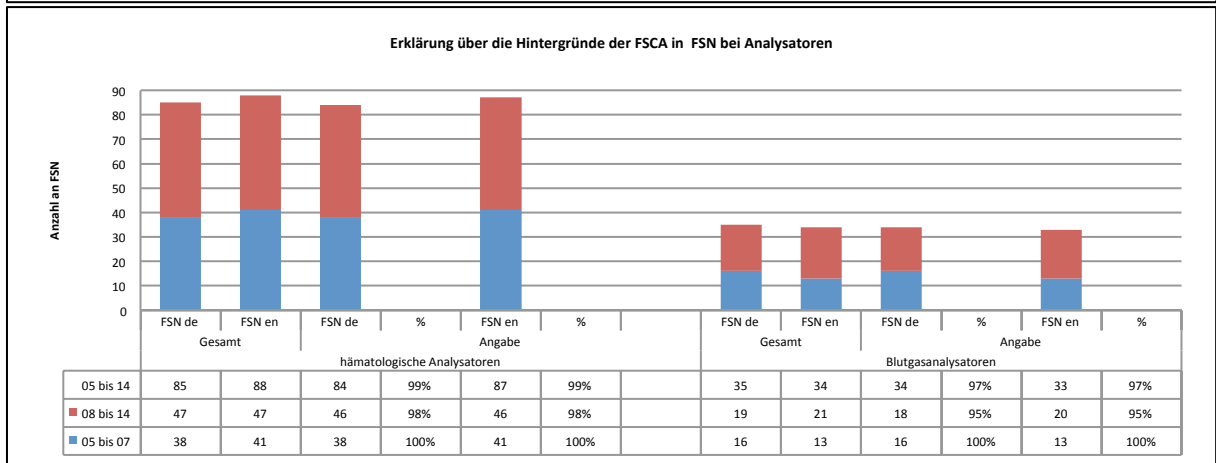
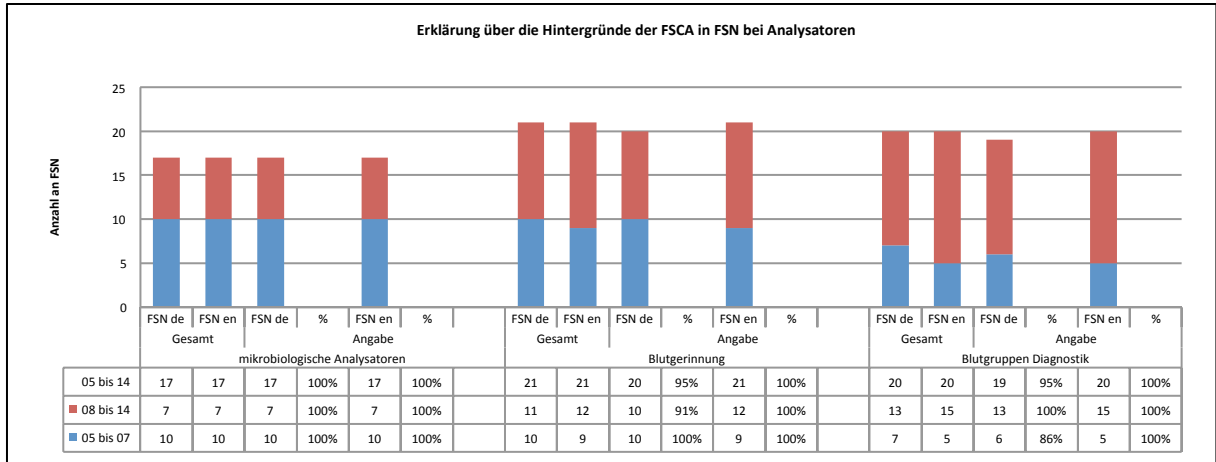
6.9. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Nennung eines Identifizierungsmerkmals



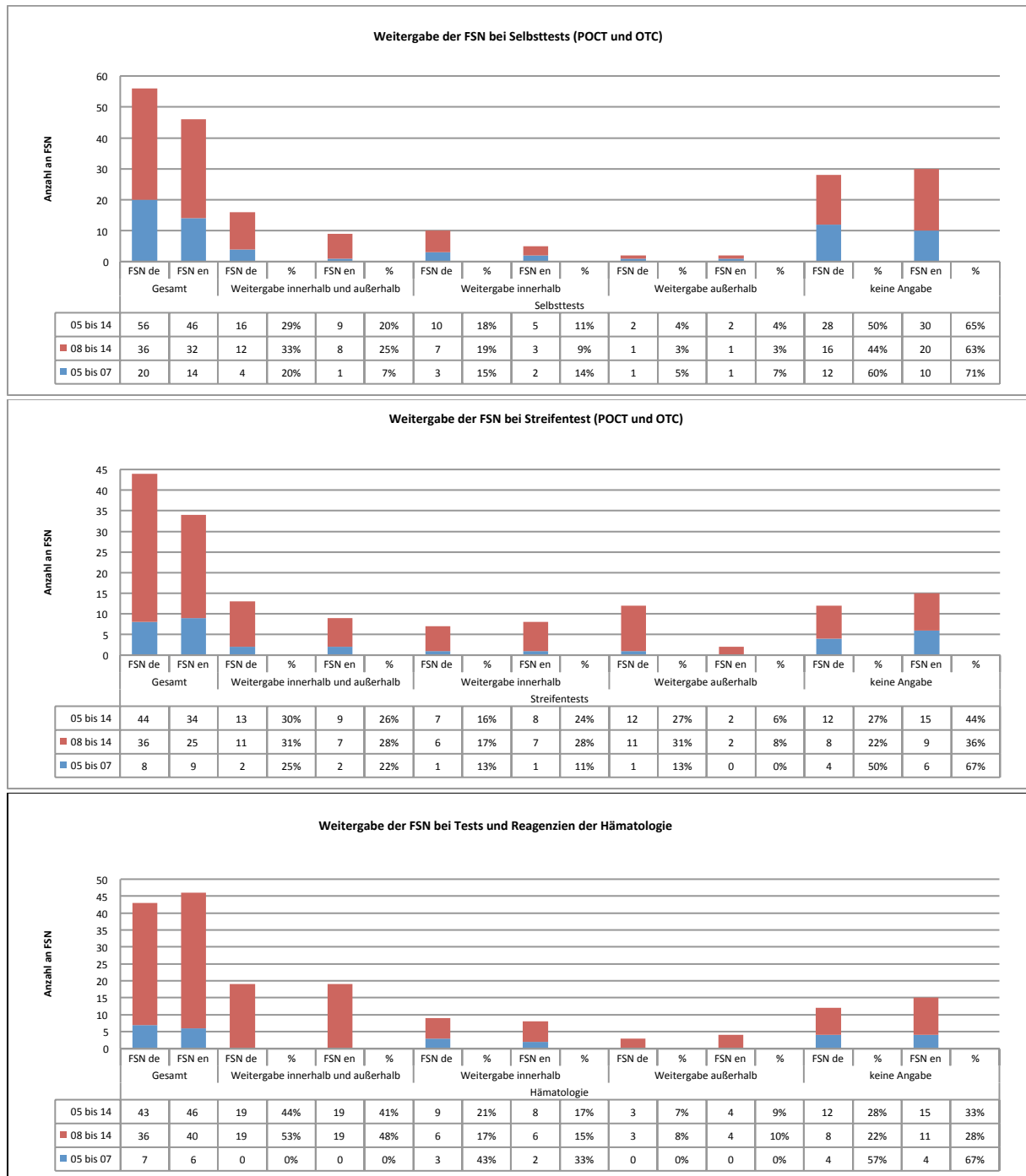


6.10. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe der Hintergründe der FSCA

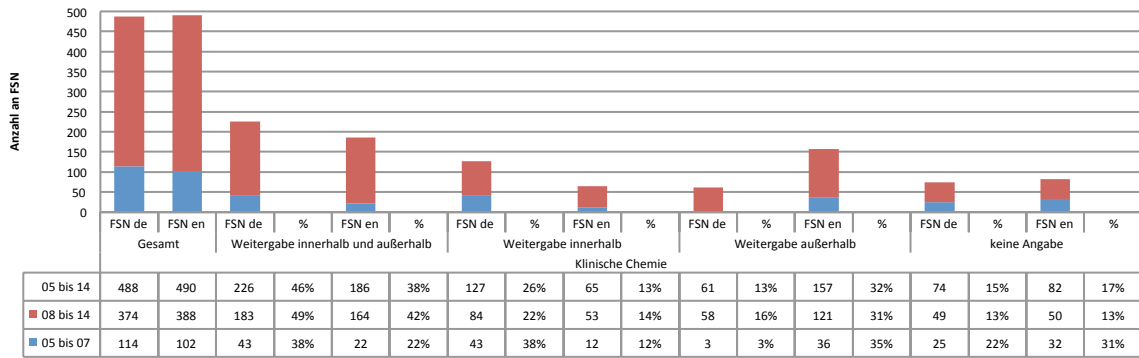




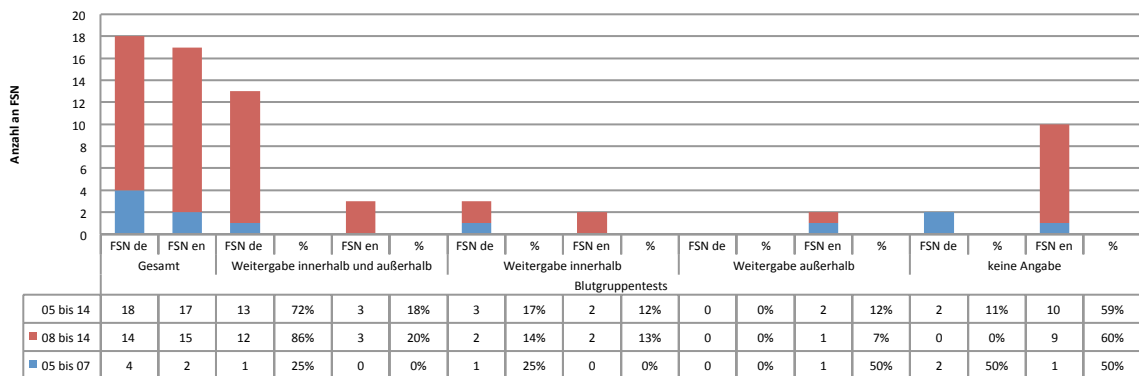
6.11. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Weitergabe der FSN innerhalb der betroffenen Organisation sowie an Organisationen, an die das Produkt weitergegeben wurde



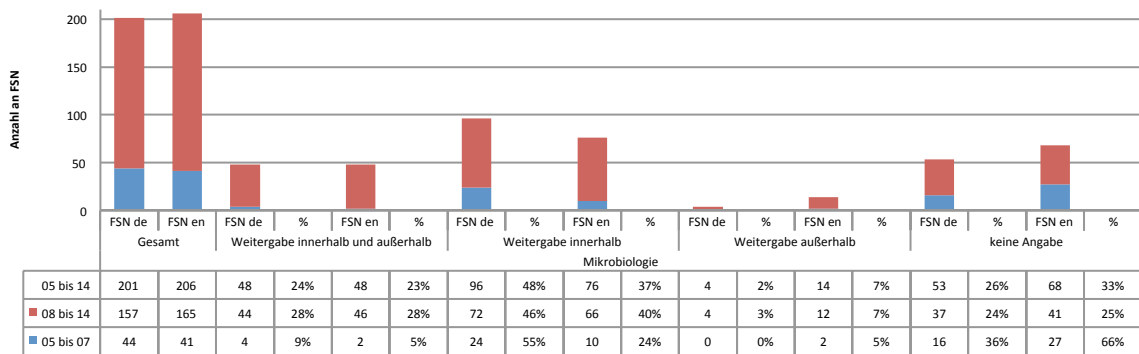
Weitergabe der FSN bei Tests und Reagenzien der klinischen Chemie

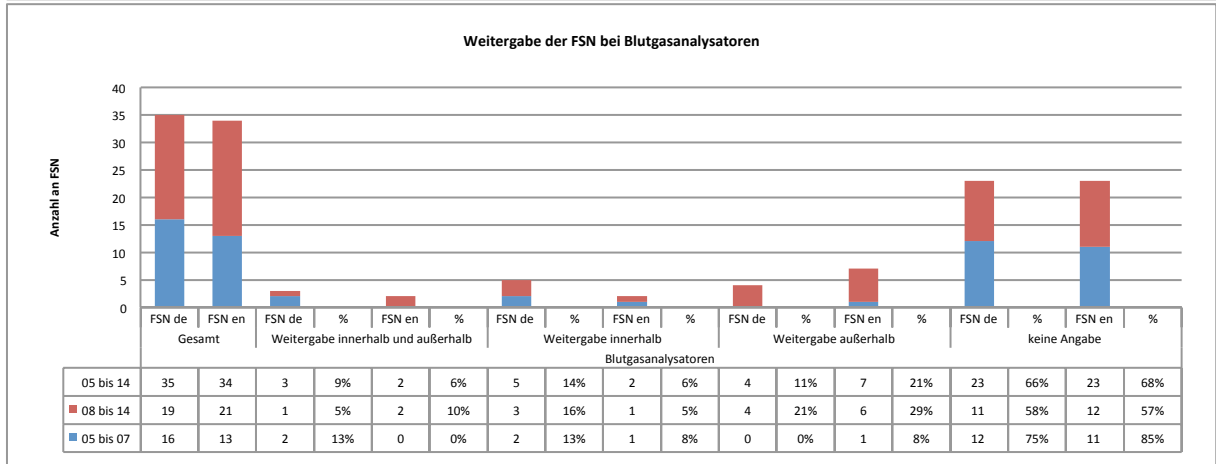
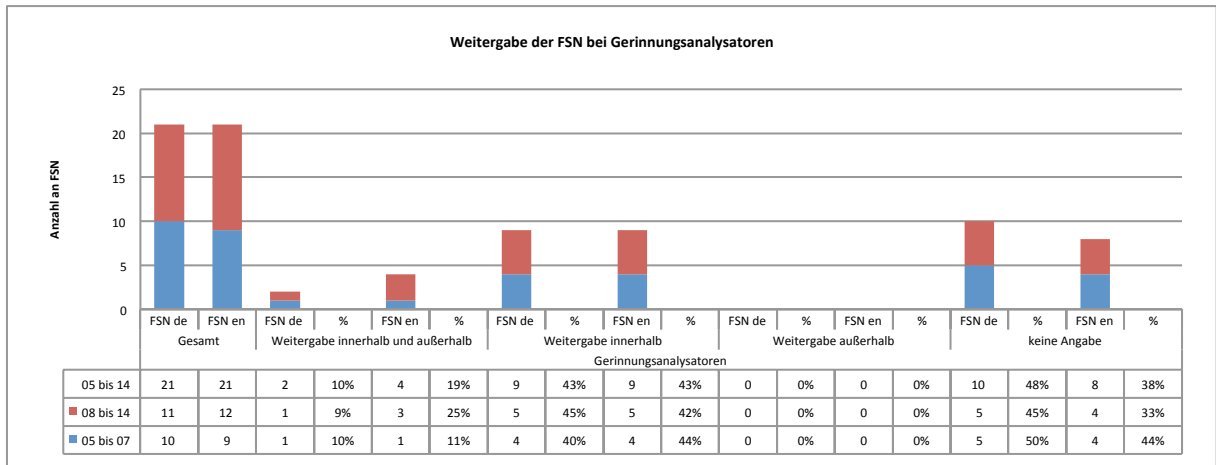
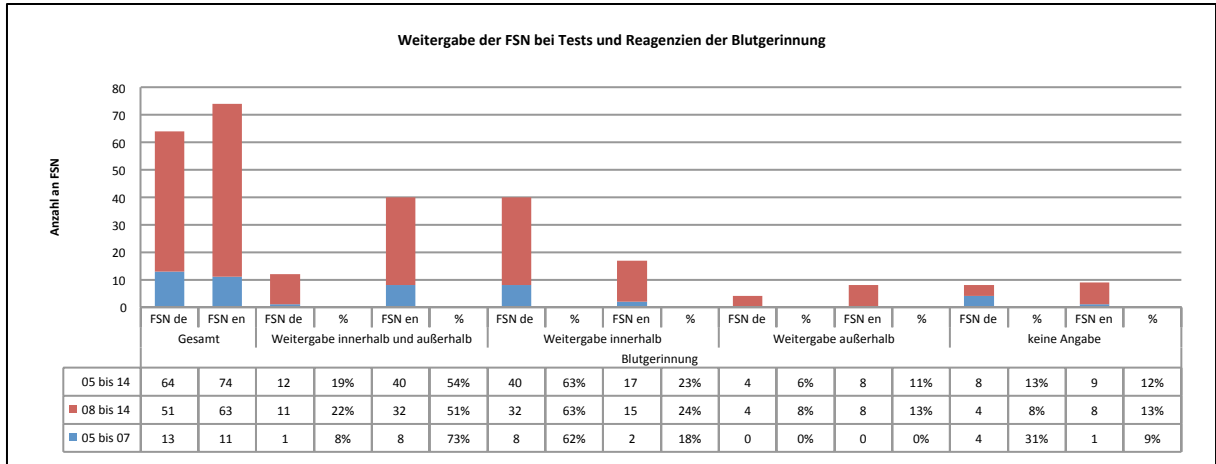


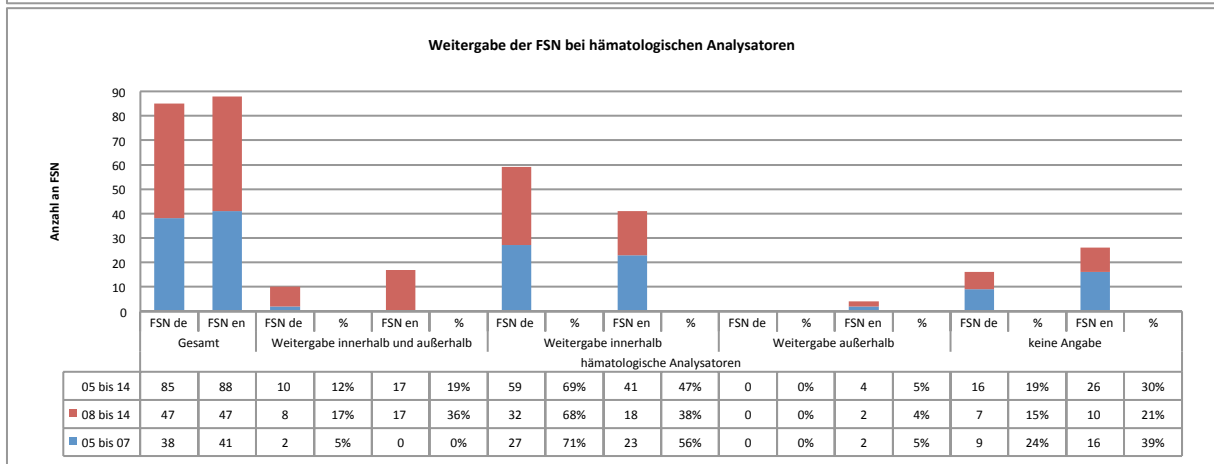
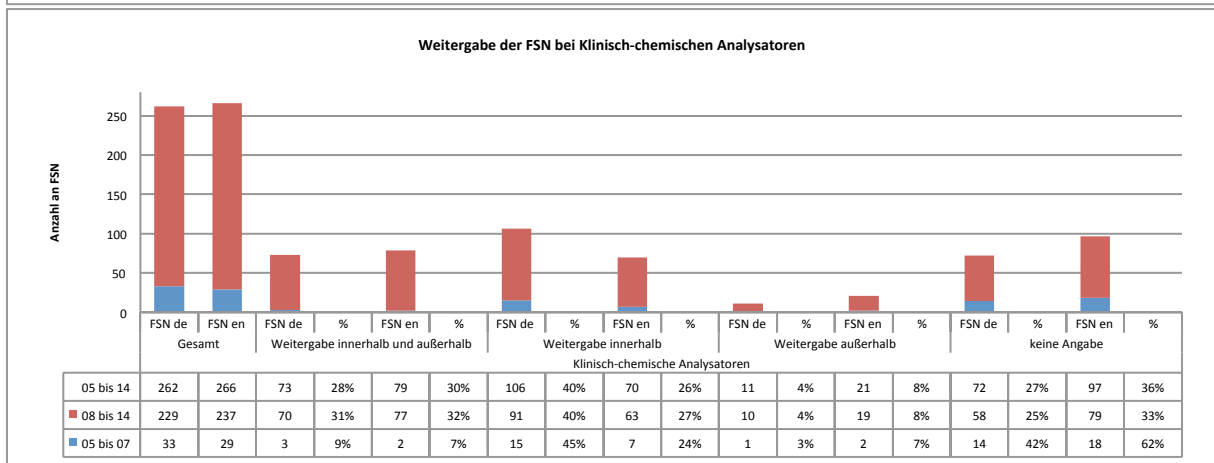
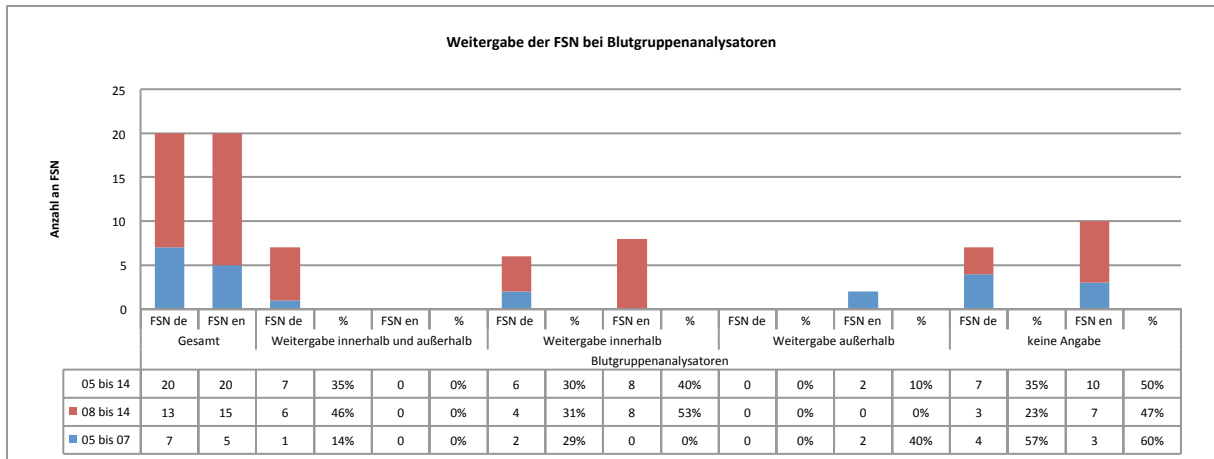
Weitergabe der FSN bei Tests und Reagenzien der Blutgruppentests



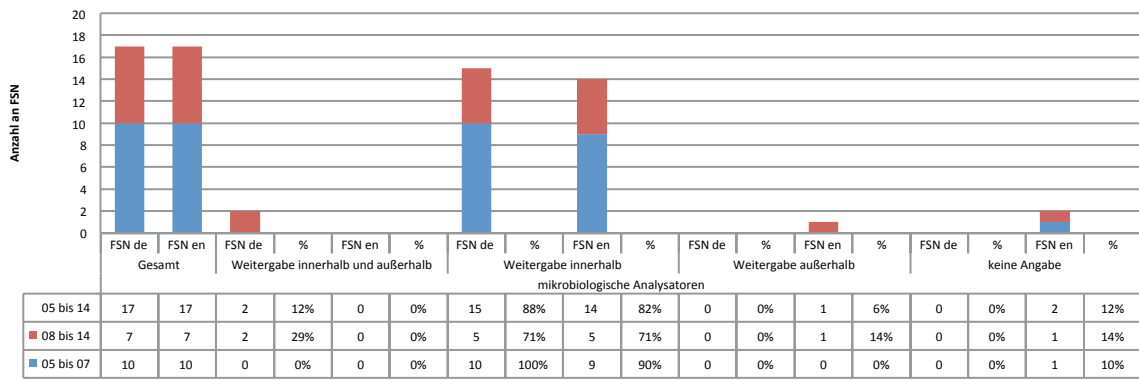
Weitergabe der FSN bei Tests und Reagenzien der Mikrobiologie



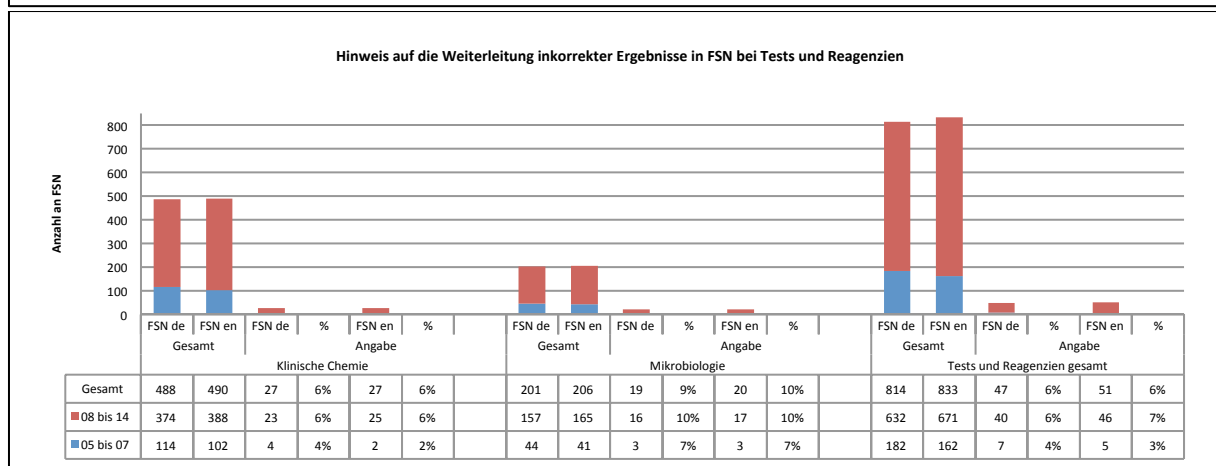
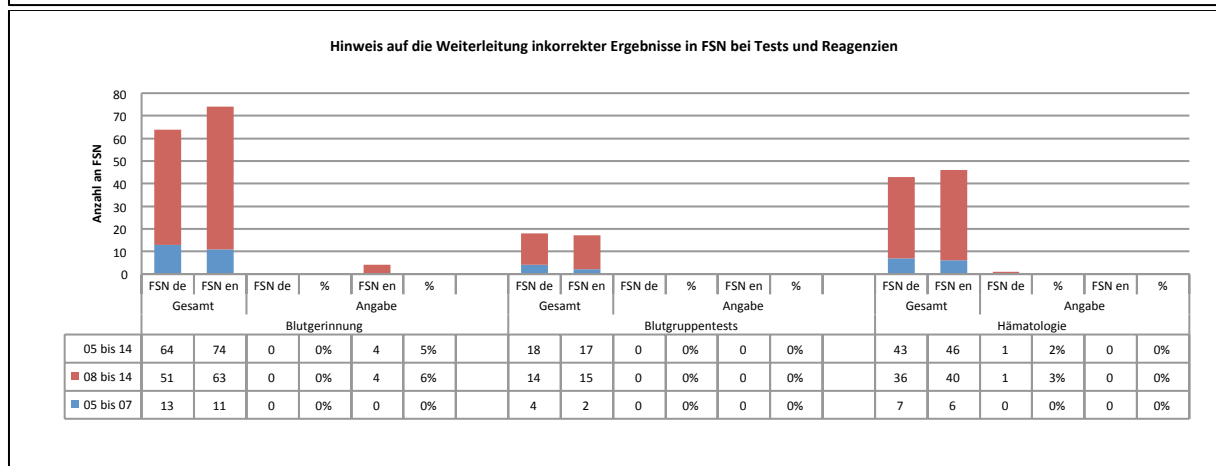
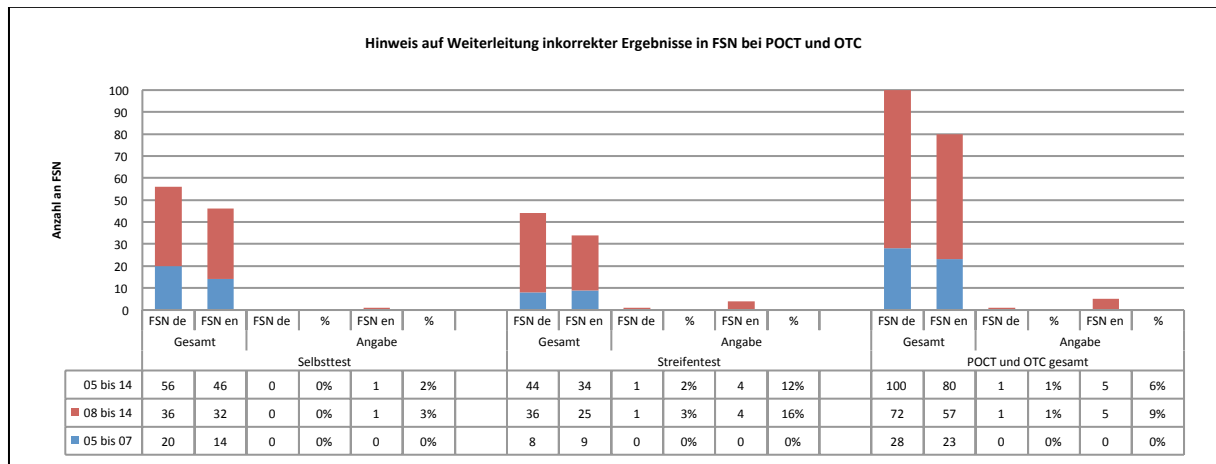


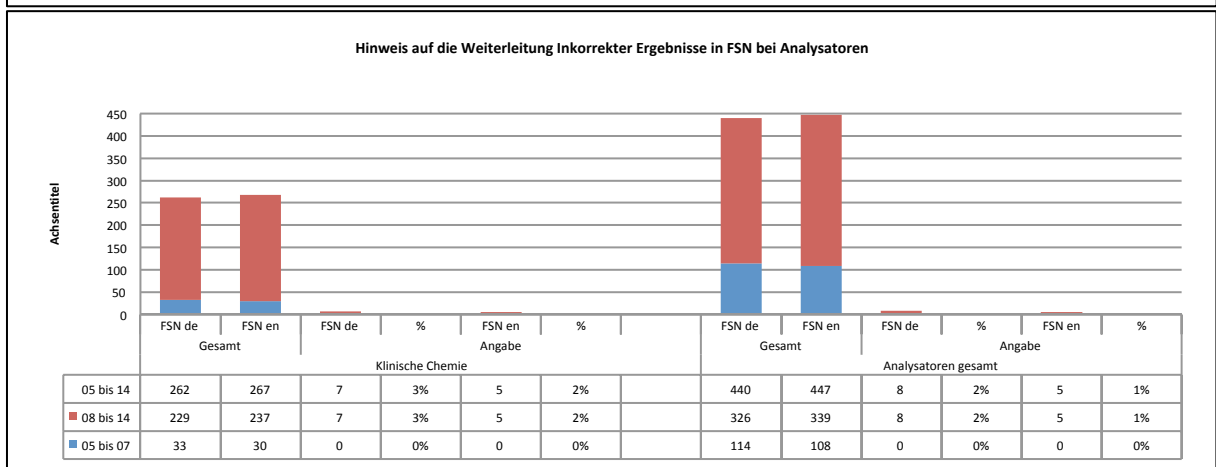
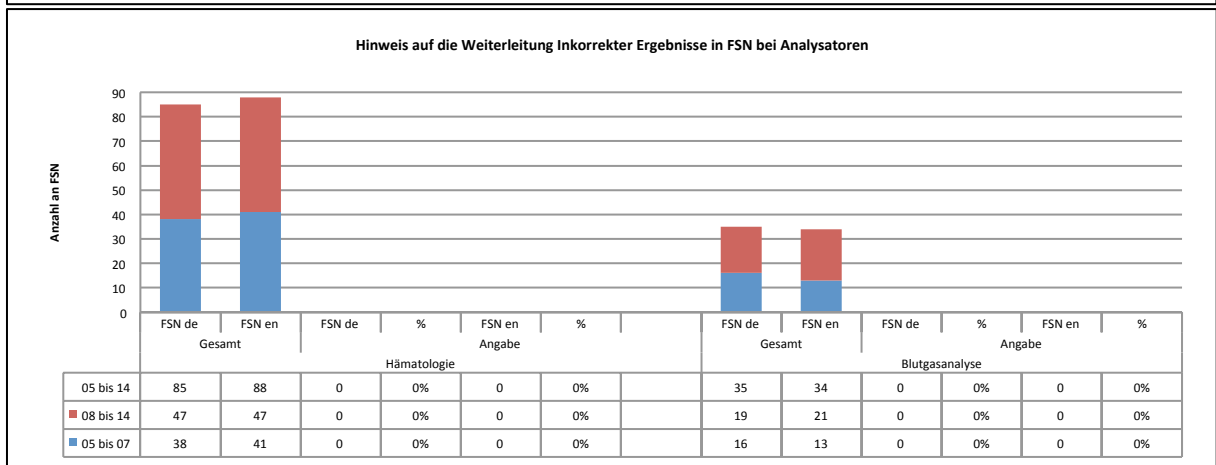
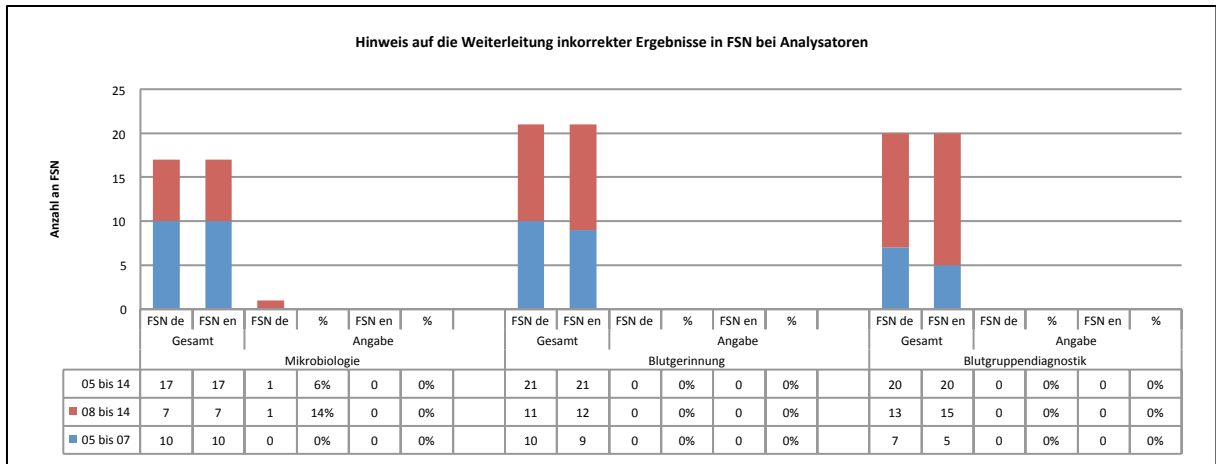


Weitergabe der FSN bei mikrobiologischen Analysatoren

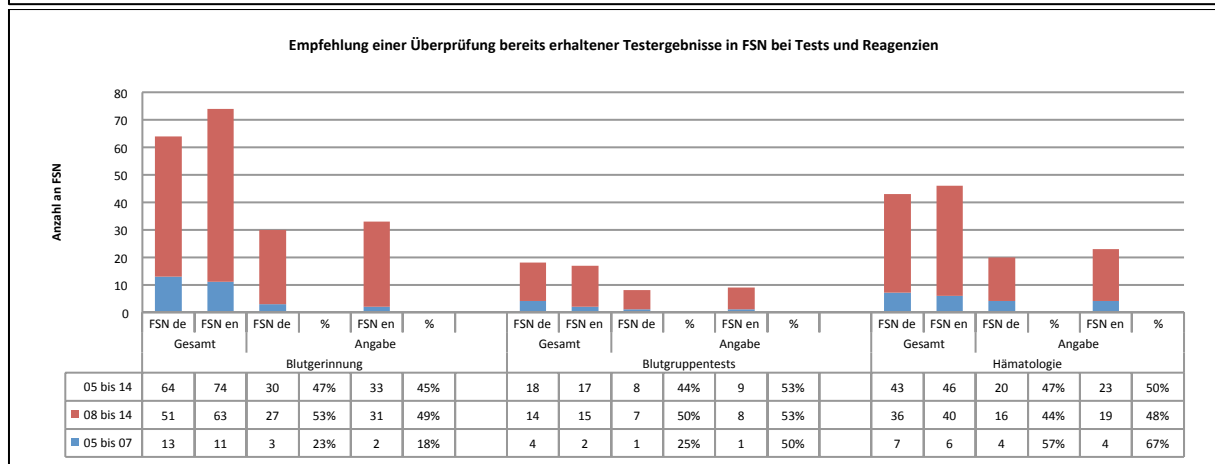
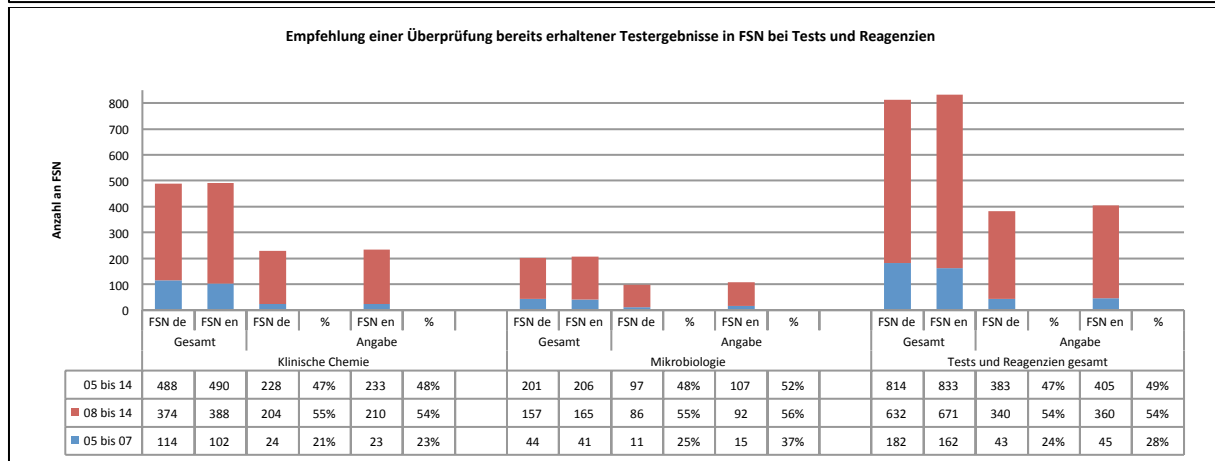
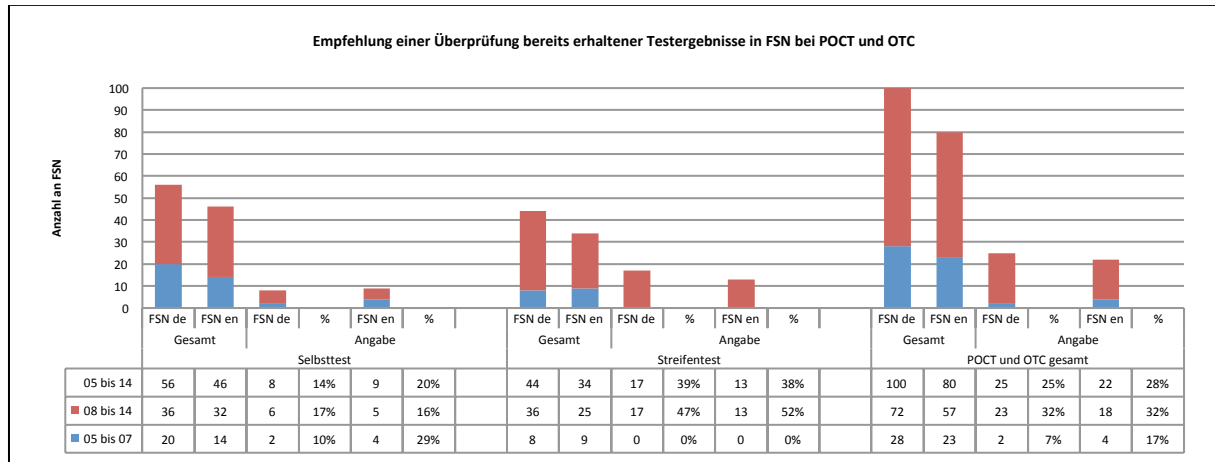


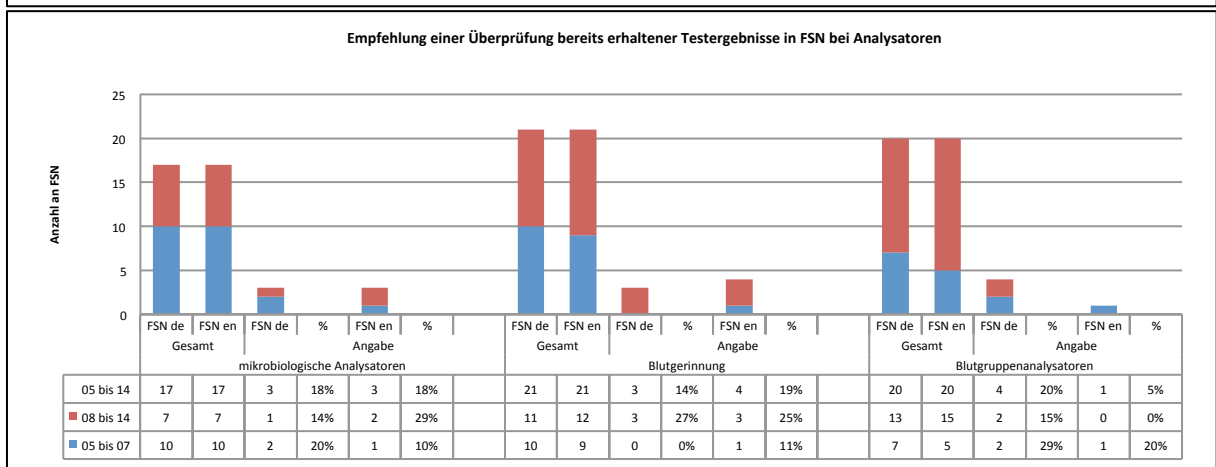
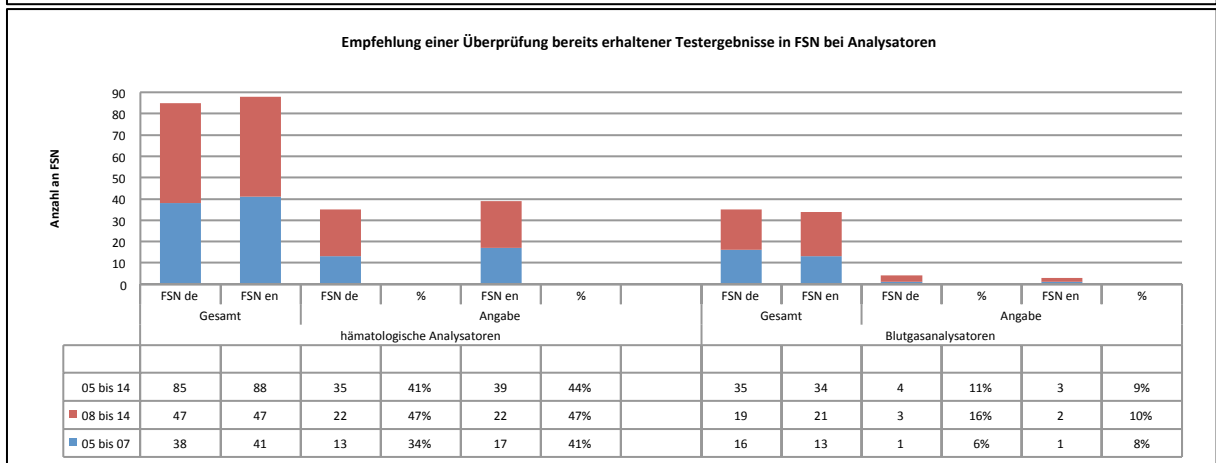
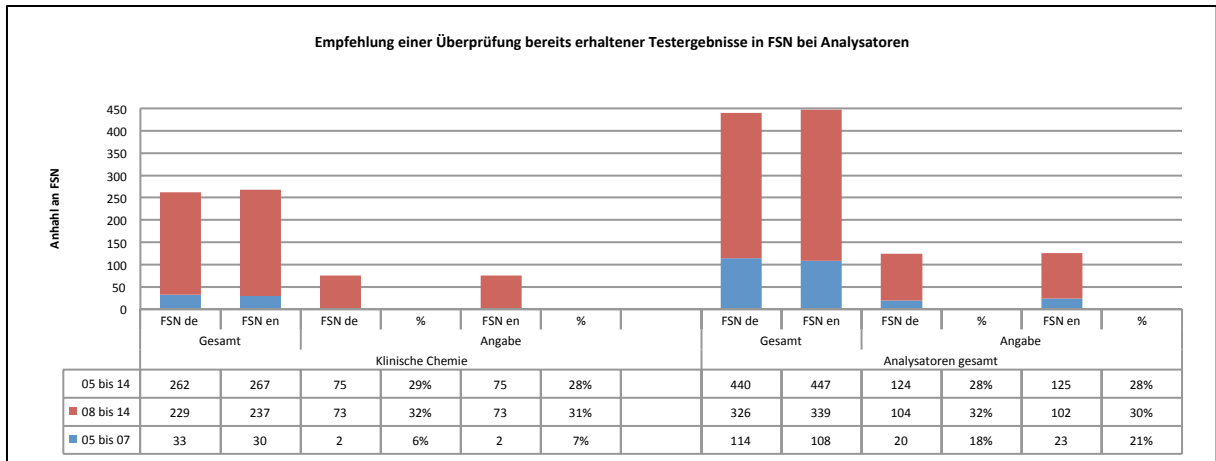
6.12. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Hinweis auf die Weiterleitung inkorrektener Ergebnisse



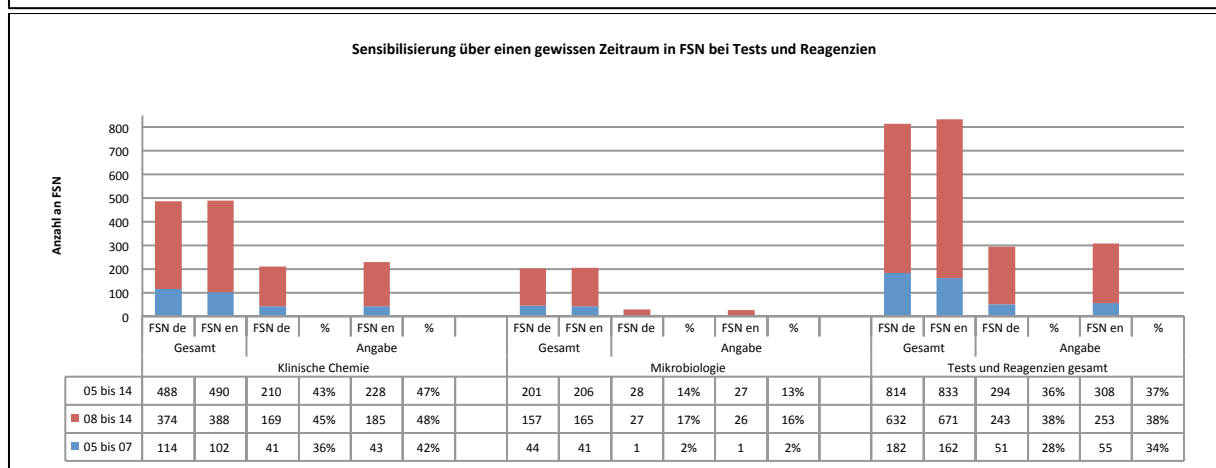
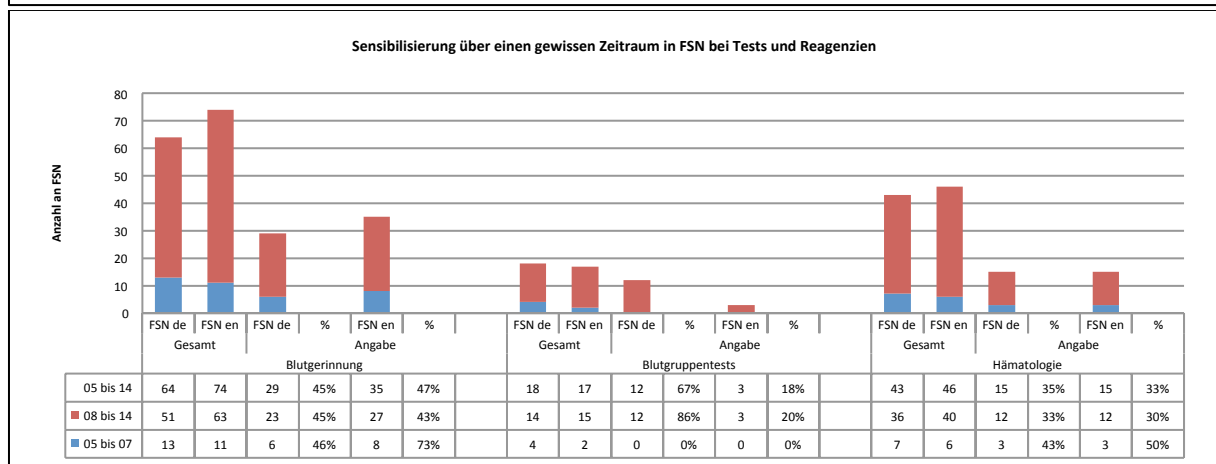
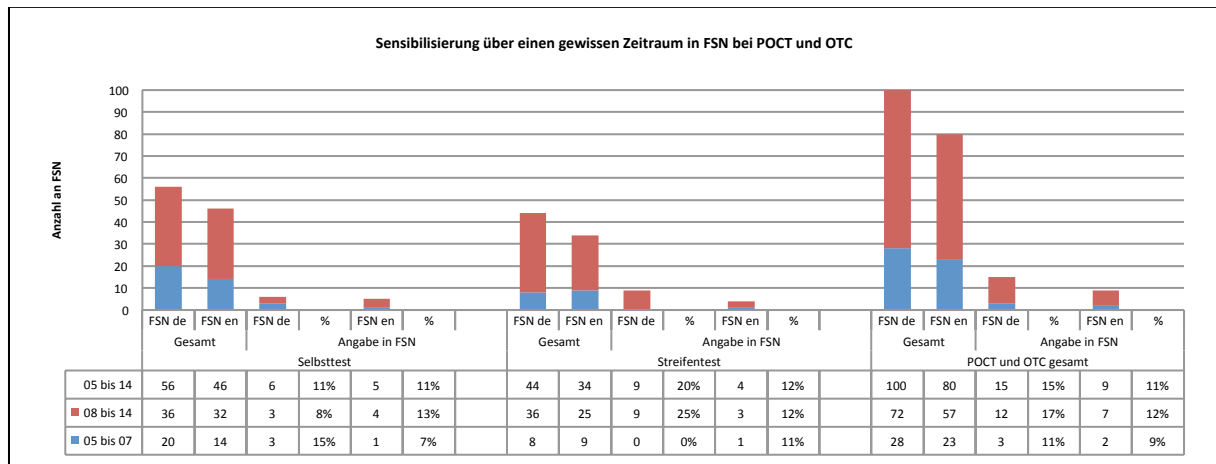


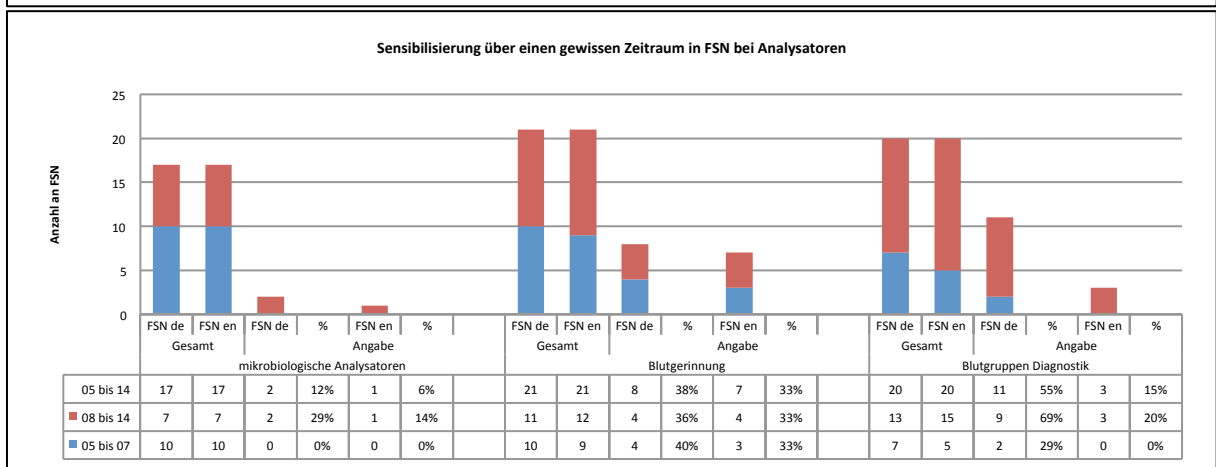
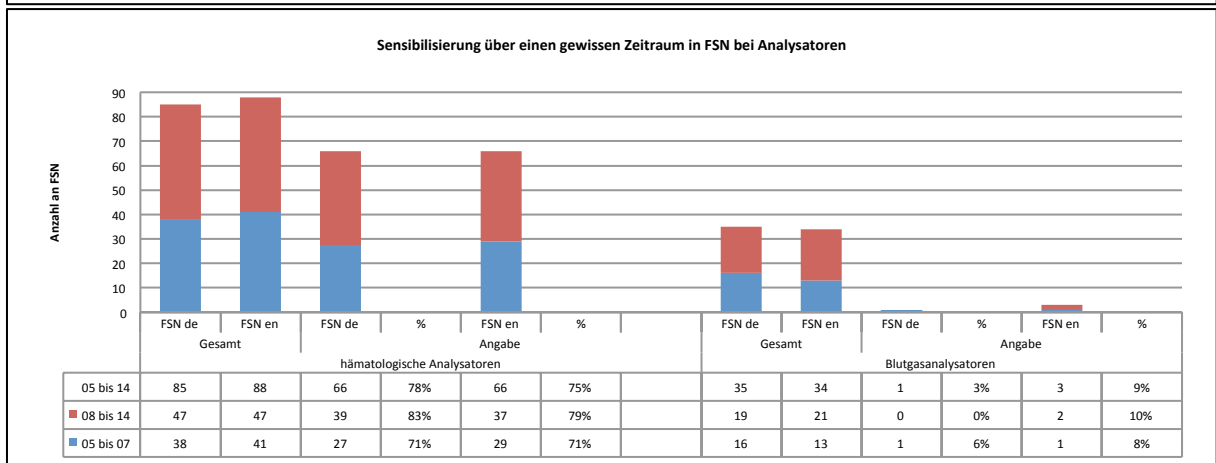
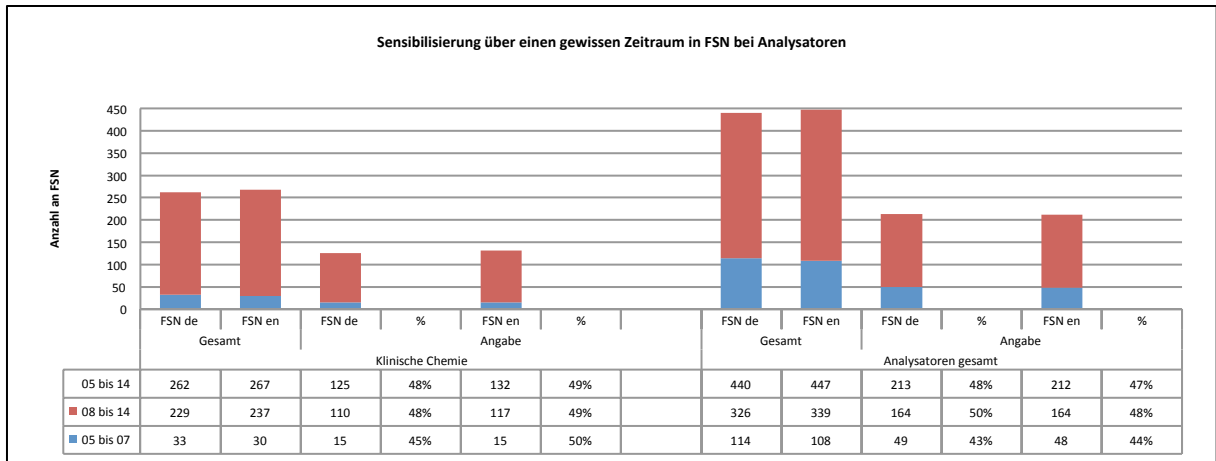
6.13. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Empfehlung einer Überprüfung inkorrektener Ergebnisse in der Kundeninformation



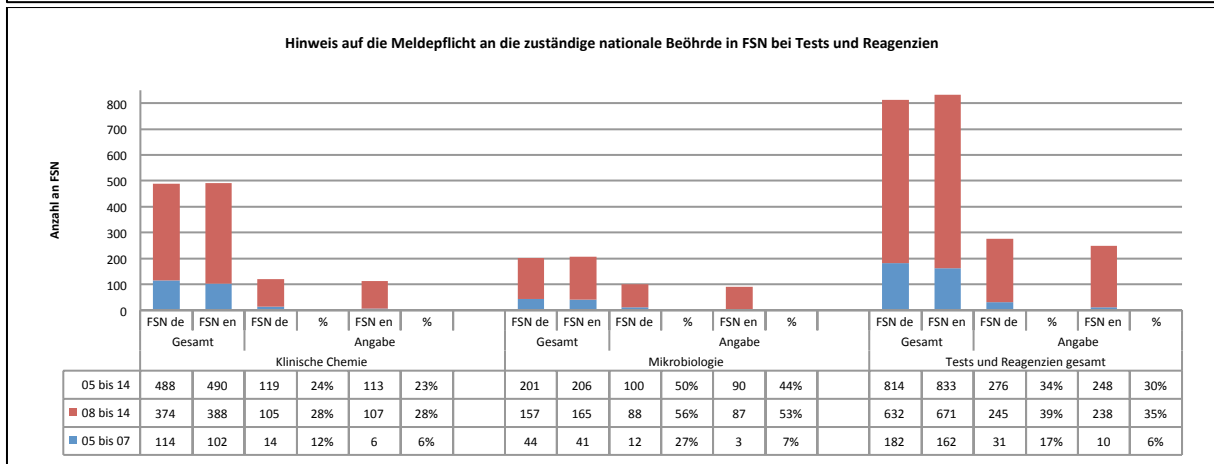
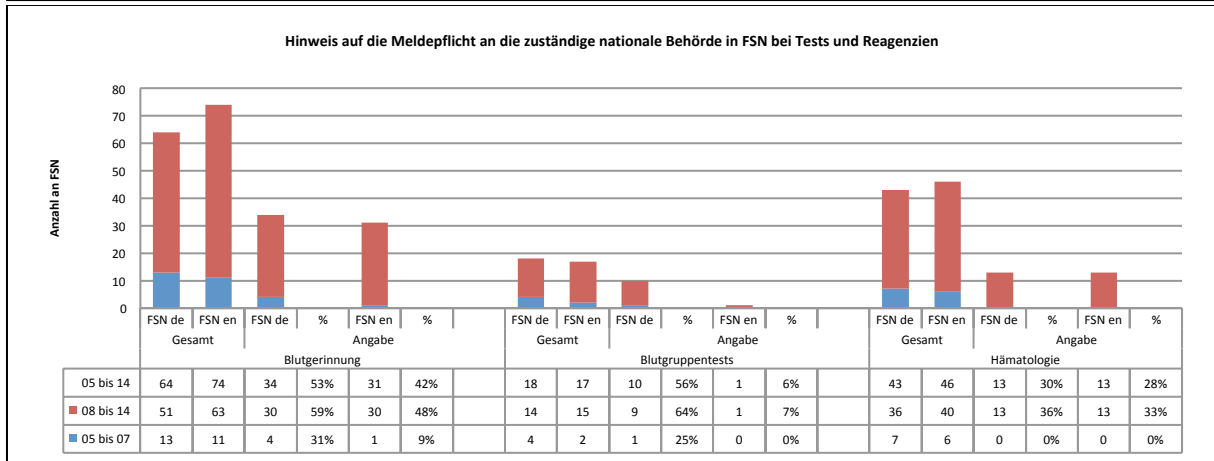
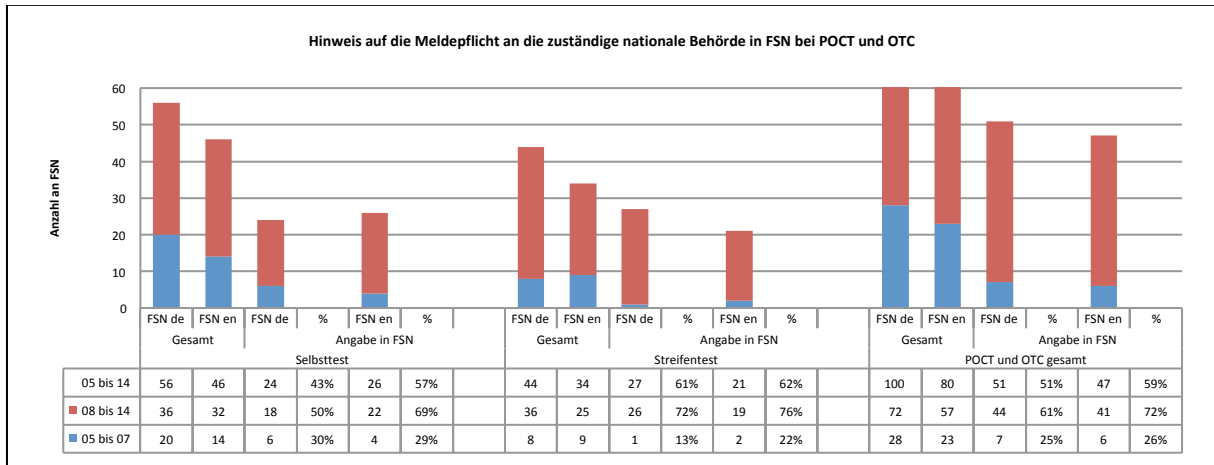


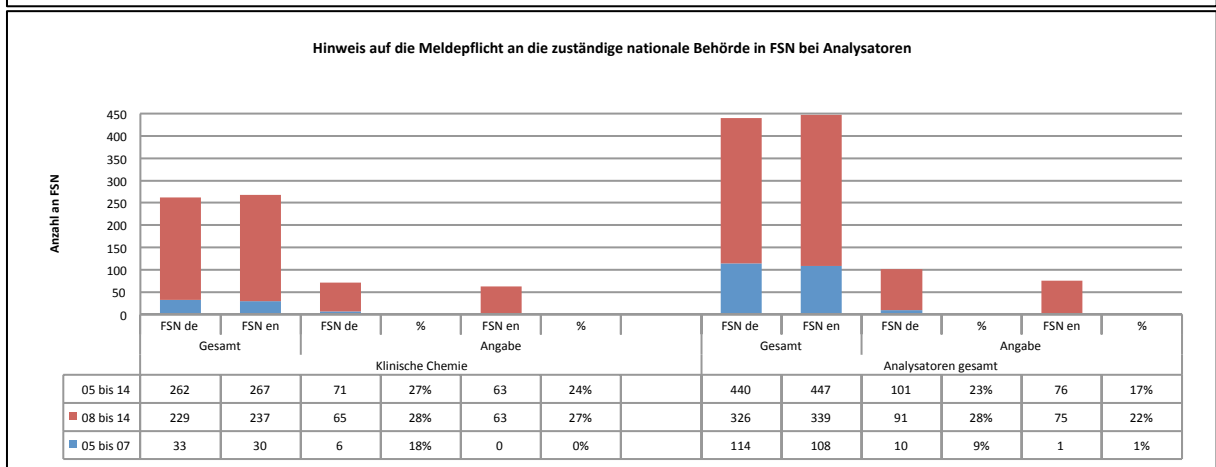
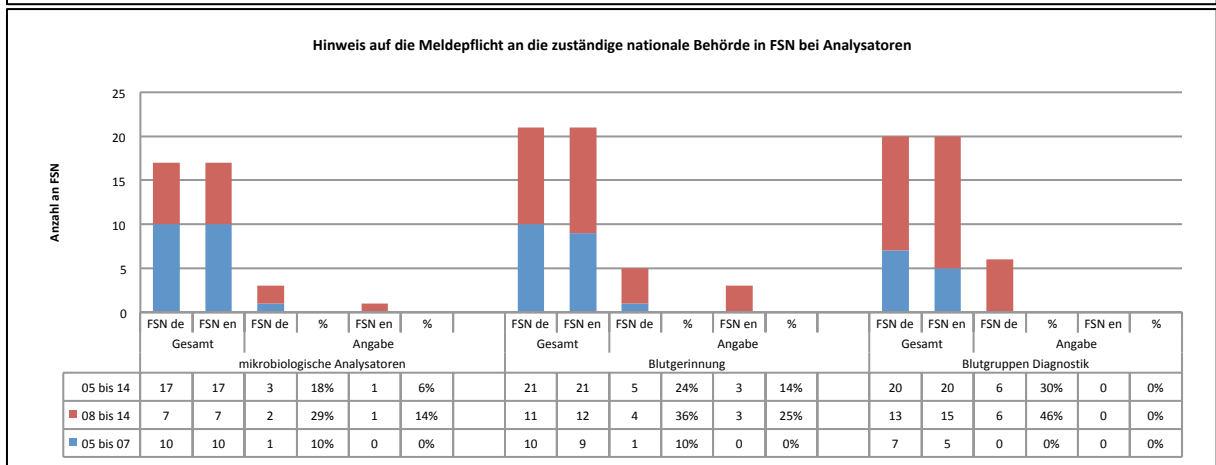
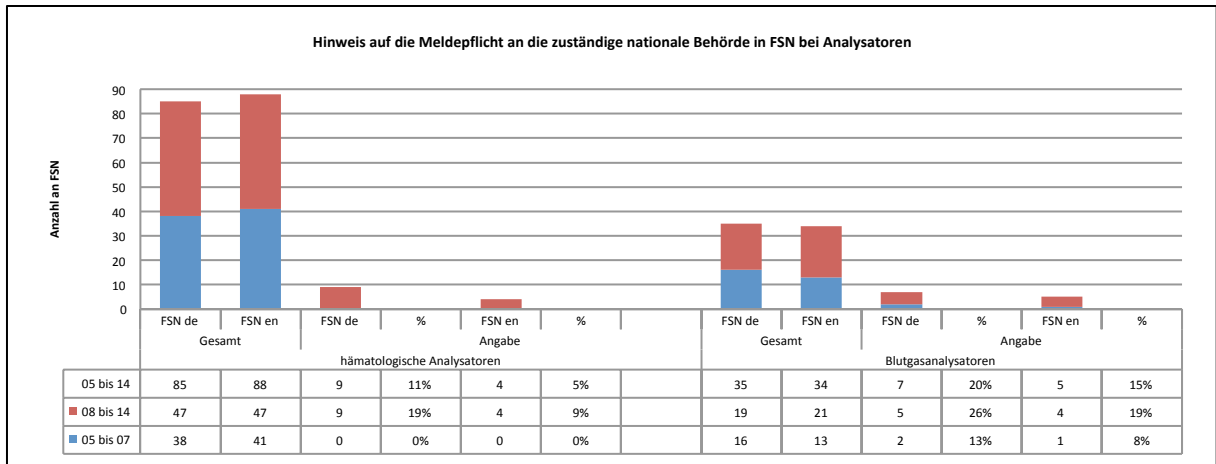
6.14. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Angabe einer Sensibilisierung über einen gewissen Zeitraum





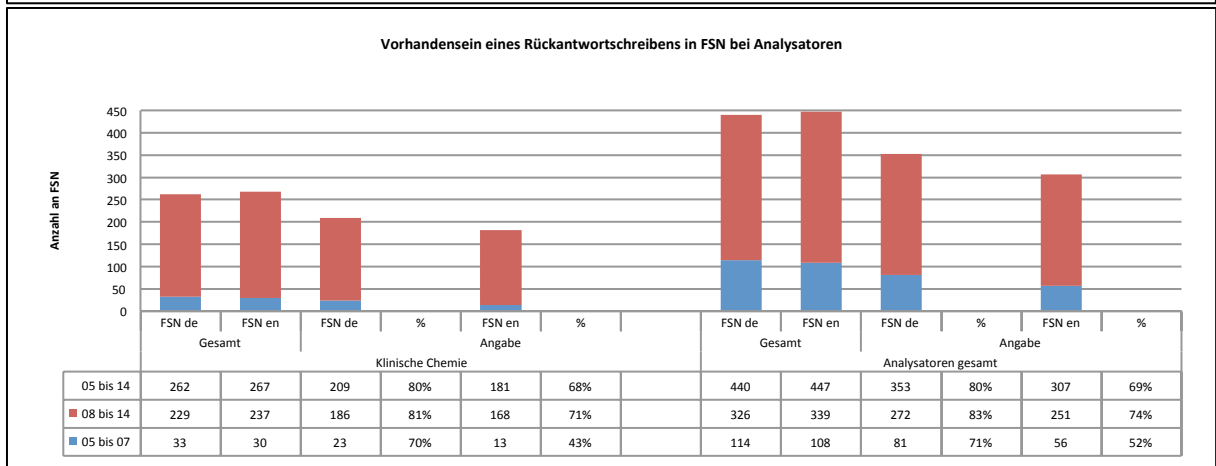
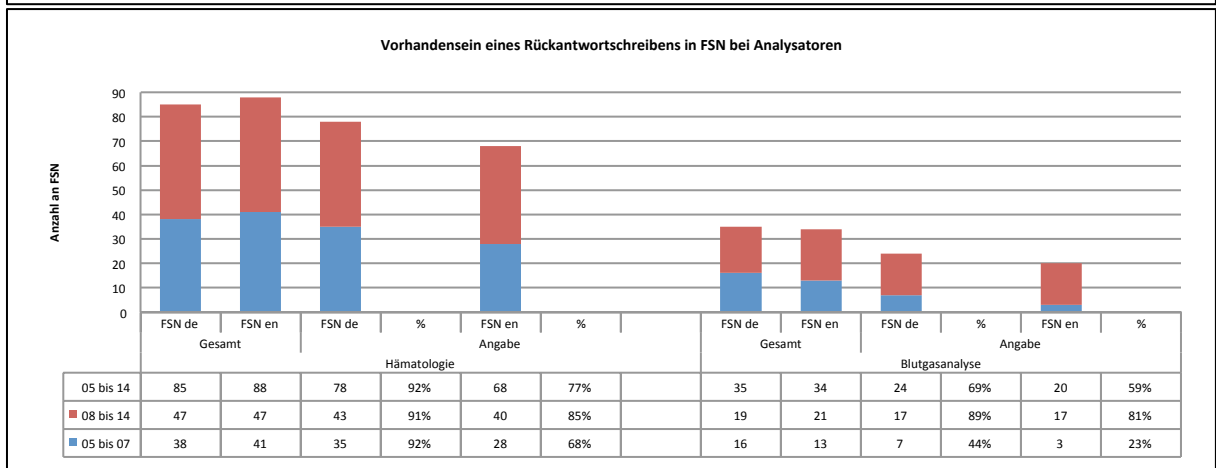
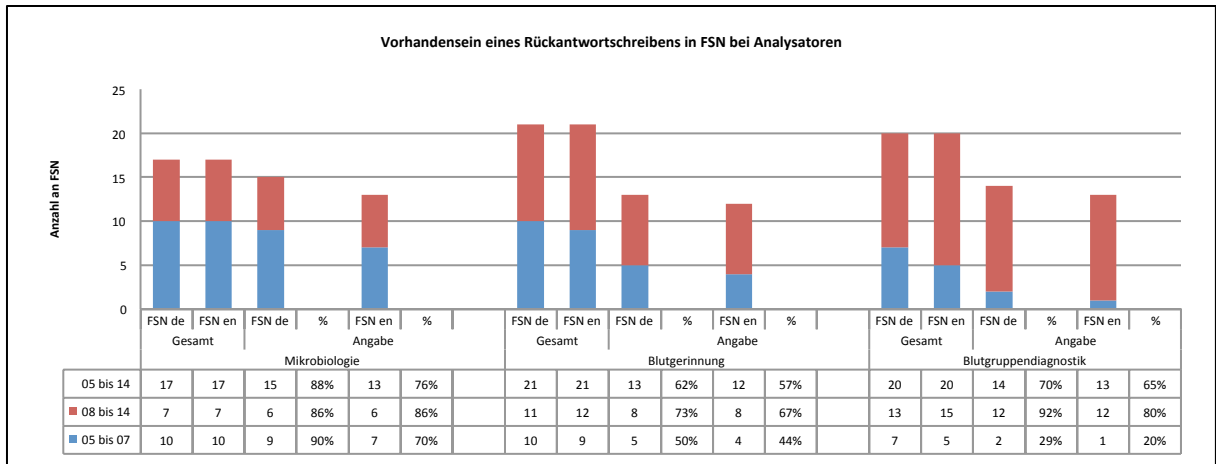
6.15. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Meldepflicht an die zuständige nationale Behörde





6.16. Gruppenspezifische Auswertung bzgl. Integration eines Rückantwortschreibens





7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 zeigt den IVD Markt (2015) aufgeteilt nach Geräten und Reagenzien einzelner Produktsegmente	1
Abbildung 2 zeigt die Entwicklung an Risikomeldungen, die an das BfArM gemeldet wurden, in dem Zeitraum 2000 bis 2015	12
Abbildung 3 zeigt die Hersteller, die korrektive Maßnahmen der POCT und OTC (Selbst- und Streifentests) in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 einleiten mussten. Hersteller mit einer Meldung an das BfArM wurden zusammengefasst (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (Selbst erstellte Abbildung).....	34
Abbildung 4 zeigt die Hersteller aus der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren, die eine korrektive Maßnahme in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 an das BfArM melden mussten. Hersteller mit wenigen Meldungen wurden zusammengefasst (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (Selbst erstellte Abbildung)	36
Abbildung 5 zeigt die Hersteller, die korrektive Maßnahmen im Bereich diagnostischer Analysatoren in dem Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014 einleiten mussten (Übersicht aller Hersteller und Meldungen im Anhang 6.1) (Selbst erstellte Abbildung).....	38
Abbildung 6 zeigt die Angabe einer Kontaktinformation in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.2).....	40
Abbildung 7 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen der POCT und OTC	41
Abbildung 8 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	41
Abbildung 9 zeigt die Art der Kontaktdaten in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren	42
Abbildung 10 zeigt die Kundeninformationen der POCT und OTC, die eine Produktidentifikation anhand einer Chargennummer ermöglichten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.3)	44
Abbildung 11 zeigt die Kundeninformationen der IVD, die eine Produktidentifikation durch Chargennummer (CH) oder mindestens ein weiteres Produkterkennungsmerkmal (ID) ermöglichten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.4)	45
Abbildung 12 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen der POCT und OTC	46
Abbildung 13 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	48
Abbildung 14 zeigt die Art der Produktidentifikation in den deutschen und englischen Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren	49
Abbildung 15 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse der POCT und OTC	51
Abbildung 16 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler der POCT und OTC ...	51
Abbildung 17 zeigt die Art der Versendung fehlerhafter Ware oder falscher Etikettierung der POCT und OTC	52
Abbildung 18 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitung bei POCT und OTC	52
Abbildung 19 gibt einen Überblick über sonstige meldepflichtige Vorkommnisse der POCT und OTC.....	54
Abbildung 20 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren.....	55
Abbildung 21 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren.....	57
Abbildung 22 zeigt den Anteil an Stabilitätsproblemen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	58

Abbildung 23 zeigt die Art der Kontamination in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	58
Abbildung 24 zeigt den Anteil an Interferenzen und Resistenzen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	59
Abbildung 25 zeigt die Art der Interferenzen in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	59
Abbildung 26 zeigt die Art der fehlerhaften Verpackung oder fehlerhaften Etikettierung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	61
Abbildung 27 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	61
Abbildung 28 zeigt die Art der meldepflichtigen Vorkommnisse diagnostischer Analysatoren	63
Abbildung 29 zeigt die allgemeinen Herstellungs-, Konstruktions- oder Materialfehler diagnostischer Analysatoren	65
Abbildung 30 zeigt den Anteil an Softwarefehlern in der Gruppe diagnostischer Analysatoren	66
Abbildung 31 zeigt die Art fehlerhafter Ware oder falscher Etikettierung in der Gruppe diagnostischer Analysatoren	69
Abbildung 32 zeigt die Art der fehlerhaften Gebrauchsanleitungen in der Gruppe diagnostischer Analysatoren	69
Abbildung 33 zeigt die Art des Risikopotentials der POCT und OTC	71
Abbildung 34 zeigt die unterschiedlichen Fehldiagnosen, die in Kundeninformationen der POCT und OTC vorgekommen sind	71
Abbildung 35 zeigt die gerätebedingten Risiken der POCT und OTC	72
Abbildung 36 zeigt das Risikopotential in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	73
Abbildung 37 zeigt die Art der Fehldiagnose in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	73
Abbildung 38 zeigt die produktbedingten Risiken einer direkten Schädigung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	74
Abbildung 39 zeigt die Art der Risikopotentiale diagnostischer Analysatoren	75
Abbildung 40 zeigt die unterschiedlichen Arten der Fehldiagnosen, die in Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren identifiziert wurden	76
Abbildung 41 zeigt die gerätebedingten Risiken, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren beschrieben wurden	77
Abbildung 42 zeigt die softwarebedingten Risiken, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren beschrieben wurde	77
Abbildung 43 zeigt die Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung der POCT und OTC	79
Abbildung 44 zeigt die Verhaltensanweisungen der Hersteller zur Risikominimierung in der Produktgruppe der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	81
Abbildung 45 zeigt die Verhaltensanweisungen zur Risikominimierung diagnostischer Analysatoren	83
Abbildung 46 zeigt die Häufigkeit von werblichen oder beschwichtigenden Aussagen in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.5)	85
Abbildung 47 zeigt die Art von werblichen oder beschwichtigenden Aussagen in den Kundeninformationen der IVD	86
Abbildung 48 zeigt den Anteil an Überschriften in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.6)	88
Abbildung 49 zeigt den Einfluss der MEDDEV auf die Verwendung der Überschrift FSN und UFSN in den englischen Dokumenten (In % wird angegeben, wie häufig die jeweilige Überschrift im Vergleich zu den anderen Überschriften in dem Zeitraum verwendet wurde)	89

Abbildung 50 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Dokumenten der POCT (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice)	89
Abbildung 51 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice)	91
Abbildung 52 zeigt die meist verwendeten Überschriften in den deutschen und englischen Dokumenten der diagnostischen Analysatoren (FSN = Field Safety Notice, UFSN = Urgent Field Safety Notice).....	92
Abbildung 53 zeigt die Häufigkeit der Art der Maßnahme in den Kundeninformationen der IVD (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.7).....	94
Abbildung 54 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der POCT und OTC	95
Abbildung 55 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren	95
Abbildung 56 zeigt die meist verwendeten Varianten der Art der Maßnahme in den Kundeninformationsschreiben der IVD.....	96
Abbildung 57 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der POCT und OTC, die entweder eine Überschrift oder eine Art der Maßnahme als Titel präsentieren (TOA = Type of action (engl. für Art der Maßnahme)) (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.8).....	97
Abbildung 58 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, die ein Identifizierungsmerkmal für weitere Rückfragen an den Hersteller integrierten (ID Merkmal = Identifizierungsmerkmal) (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.9)	99
Abbildung 59 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen der POCT verwendet werden	100
Abbildung 60 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen der POCT verwendet werden (ID Merkmal = Identifizierungsmerkmal).....	101
Abbildung 61 zeigt die Art der Identifizierungsmerkmale, die in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren verwendet werden (ID Merkmal = Identifizierungsmerkmal)	102
Abbildung 62 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, die eine Hintergrundinformation über die FSCA bieten (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.10)	104
Abbildung 63 zeigt die Kundeninformationen der IVD, in denen auf eine Weiterleitung des Kundeninformationsschreibens hingewiesen wird (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.11).....	107
Abbildung 64 zeigt die Kundeninformationen der IVD mit Angabe zur Weiterleitung inkorrekt er Ergebnisse (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.12).....	108
Abbildung 66 zeigt die Kundeninformationen der IVD, in denen auf eine Überprüfung bereits erhaltener Testergebnisse hingewiesen wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.13)	110
Abbildung 67 zeigt, welche Überprüfung in den Kundeninformationen der POCT und OTC empfohlen wird	111
Abbildung 68 zeigt, welche Überprüfung in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analysatoren empfohlen wird.....	111
Abbildung 69 zeigt welche Überprüfung in den Kundeninformationen diagnostischer Analysatoren empfohlen wird.....	112
Abbildung 70 zeigt die Kundeninformationen der POCT und OTC, in denen die betroffenen Kunden sensibilisiert wurden, sich an die korrektive Maßnahme zu erinnern (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.14)	115
Abbildung 71 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD in denen betroffene Kunden darüber informiert wurden, dass die zuständige nationale Behörde über den Vorfall in Kenntnis gesetzt wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.15).....	116
Abbildung 72 zeigt, welche Behörden in den Kundeninformationen der POCT- und OTC-Gruppe über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurde	117

Abbildung 73 zeigt, welche Behörden in den Kundeninformationen der Tests und Reagenzien diagnostischer Analytoren über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurden (In der Tabelle wurde auch die Benennung mehrerer Behörden in den Kundeninformationen berücksichtigt z. B. MHRA / IMB).....	118
Abbildung 74 zeigt, welche Behörden in den Kundeninformationen diagnostischer Analytoren über das meldepflichtige Vorkommnis informiert wurden (In der Tabelle wurde auch die Benennung mehrerer Behörden in den Kundeninformationen berücksichtigt z. B. MHRA / IMB).....	119
Abbildung 75 zeigt den Anteil an Kundeninformationen der IVD, in denen ein Rückantwortschreiben integriert wurde (Gruppenspezifische Auswertung im Anhang 6.16)	121
Abbildung 76 zeigt die Unterschiede in der Qualität der gesamten IVD Kundeninformationen von größeren Unternehmen (mehr als 5 Meldungen an das BfArM) und kleineren Unternehmen (maximal 5 Meldungen an das BfArM) im Untersuchungszeitraum 2005 bis 2014.....	130
Abbildung 77 vergleicht die Risikomeldungen, die an das BfArM im Zeitraum 2005 bis 2014 geschickt wurden mit den Kundeninformationen der BfArM-Homepage aus dem gleichen Zeitraum	140
Abbildung 78 zeigt die meldepflichtigen Vorkommnisse der gesamten IVD.....	148
Abbildung 79 zeigt die Risikopotentiale der gesamten IVD.....	150
Abbildung 80 zeigt die Verhaltensanweisungen der gesamten IVD	152

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: zeigt die Gesundheitsbehörden der EU, die keine Kundeninformationen oder Vorkommnisberichte auf der Institutshomepage veröffentlichen (Stand Oktober 2017)	13
Tabelle 2 zeigt alle IVD Hauptgruppen und deren Fallzahlen in dem Zeitraum von 2005 bis 2014:.....	31
Tabelle 3 zeigt die Fälle, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, da eine Homepageeinstellung der Kundeninformationen fehlte	31
Tabelle 4 zeigt die Veränderung in den MEDDEV- und MPSV- Kriterien in den Kundeninformationen vor/nach der fünften Revision der MEDDEV	131

