

Die Sicherheit von Hochrisiko-in-vitro-Diagnostika

Internationale und nationale Maßnahmen

Durch das 2. Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (2. MPG-ÄndG) vom 13. Dezember 2001 (Implementierung zum 1.1.2002) wurden die Bestimmungen der europäischen Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVD) in nationales Recht umgesetzt [2]. Weitere gesetzliche Vorgaben für die Marktüberwachung auf europäischer Ebene stellen die „Guidelines on a Medical Devices Vigilance System – MEDDEV 2.12-1 rev. 5“ [3] dar. Das Muster eines europaweit harmonisierten Meldeformulars ist im Dokument „Medical Devices Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form (GHTF/SG2/N79R8:2006)“ zu finden [4].

Die Marktüberwachung von IVD ist in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV, Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten vom 24. Juni 2002) geregelt. Laut dieser müssen Hersteller, Anwender und Vertreiber von IVD Vorkommnisse mit IVD beziehungsweise korrektive Maßnahmen von IVD der zuständigen Bundesoberbehörde melden [5, 6]. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist für die Erfassung, Bewertung und wissenschaftliche Auswertung der Meldungen von IVD des Anhangs II Liste A und B der Richtlinie 98/79/EG zuständig, soweit es sich um Produkte der Immunhämatologie, der Gewebetypisierung und der infektiologischen Diagnostik handelt (■ **Tab. 1**). Die bei Messungen mit diesen IVD eingesetzten Analysengeräten fallen in die Zustän-

digkeit des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), da im Anhang II der Richtlinie 98/79/EG nur Reagenzien, Reagenzprodukte, Kalibrier- und Kontrollmaterialien aufgeführt sind. Da es dem Hersteller bei einem Vorkommnis nicht immer möglich ist, innerhalb der in der MPSV vorgegebenen Fristen zu entscheiden, ob es sich um ein Testreagenz- oder ein Geräteproblem handelt, erfolgt in einem Teil der Fälle zunächst eine Meldung an beide Bundesoberbehörden. Nach Vorliegen weiterer Erkenntnisse übernimmt dann die zuständige Behörde die Federführung.

Das PEI ist auch für die Sicherheit von Blutprodukten zuständig. Liegen Fehler bei Analysengeräten vor, die auf immunologischen oder molekularbiologischen Bestimmungsmethoden basieren, erfolgt die Meldung ausschließlich an das BfArM. Hieraus resultierende fehlerhafte Ergebnisse können jedoch Auswirkungen auf die Sicherheit von Blutprodukten haben, also folglich in die Zuständigkeit des PEI fallen. Aus diesem Grund ist beim Eingang von Meldungen zu IVD, die eine Relevanz für in die Zuständigkeit des PEI fallende Produkte beziehungsweise für die Blutproduktesicherheit haben könnten, eine intensive Kommunikation zwischen beiden Bundesoberbehörden unerlässlich.

Es finden sich derzeit nur wenige Publikationen, die sich mit der Marktüberwachung von IVD in Deutschland beziehungsweise Europa beschäftigen [7, 8, 9, 10, 11]. Ziel der vorliegenden Studie ist die

Auswertung aller in den Jahren von 2002–2007 beim PEI eingegangenen Meldungen zu IVD. Die Vorkommnismeldungen wurden anhand verschiedener Parameter kategorisiert, um potenzielle Problembereiche der betroffenen IVD zu identifizieren. Einige besonders schwerwiegende Fälle, die internationale und nationale Maßnahmen nach sich zogen, werden ausführlich dargestellt. Aus diesen Erkenntnissen können Rückschlüsse zur Effektivität des internationalen beziehungsweise nationalen Marktüberwachungssystems für IVD gezogen werden.

Methoden

Die Auswertung umfasst alle Vorkommnismeldungen, die im Zeitraum vom 1.1.2002 bis zum 31.12.2007 beim PEI eingingen. Meldungen, die dem PEI vor dem 1.1.2002 im Rechtsbereich des Arzneimittelgesetzes zugingen, wurden nicht berücksichtigt. Es wurden nur Meldungen ausgewertet, die Testreagenzien, Kontrollmaterialien und Kalibratoren betrafen. Die bei Messungen mit diesen IVD eingesetzten Analysengeräte, deren Software beziehungsweise das jeweilige Zubehör fallen in die Zuständigkeit des BfArM, da im Anhang II der Richtlinie 98/79/EG nur Reagenzien, Reagenzprodukte, Kalibrier- und Kontrollmaterialien aufgeführt sind.

Die eingegangenen Meldungen wurden nach verschiedenen Parametern (Quelle der Meldung, Zugehörigkeit zu Annex II Liste A beziehungsweise Annex II Liste B,

Testmarker, resultierende Maßnahmen) kategorisiert. Es wurde jeweils das prozentuale Verhältnis der ermittelten Fallzahlen zur Gesamtfallzahl ermittelt. Drei besonders schwerwiegende Vorkommnisse wurden ausgewählt und detailliert in anonymisierter Form beschrieben, um die international und national ergriffenen Maßnahmen darzustellen.

Ergebnisse

Gesamtzahl der Meldungen

Im Zeitraum zwischen 2002 und 2004 war ein kontinuierlicher Anstieg der Vorkommismeldungen zu verzeichnen. Im Jahr 2003 (21 Fälle) konnten im Vergleich zum Jahr 2002 (13 Fälle) 61,5% zusätzliche Meldungen registriert werden. Für das Jahr 2004 (52 Fälle) war eine weitere Steigerung um 147,6% zu verzeichnen. Danach ist der Trend jedoch rückläufig. Dem PEI wurden im Jahr 2005 lediglich 46 Meldungen übermittelt (Rückgang im Vergleich zum Vorjahr um 11,5%). Im Berichtszeitraum 2006 (42 Fälle) reduzierte sich das Meldeaufkommen gegenüber 2005 nochmals leicht (Rückgang im Vergleich zum Vorjahr um 8,7%). Im Jahr 2007 (30 Fälle) setzte sich dieser Trend fort (Rückgang gegenüber 2006 um 28,6%, **Tab. 2**).

Auswertung der Meldungen nach Kategorien

Meldungen kategorisiert nach Meldequellen

Die überwiegende Zahl der Meldungen im Berichtszeitraum 2002–2007 (84,4%) wurde von den IVD-Herstellern an das PEI übermittelt. Der Anteil der Anwendermeldungen lag bei 8,5%. In 12 Fällen (7,1%) wurde das PEI durch Vigilance Reports anderer europäischer Behörden über schwerwiegende Vorkommnisse mit IVD beziehungsweise Rückrufe von IVD in Kenntnis gesetzt (**Tab. 3**). Im Berichtszeitraum 2002–2007 bewegte sich die Meldequote der IVD-Hersteller relativ konstant um einen Mittelwert von 84,4% (Minimalwert 78,3%, Maximalwert 90,0%). Im ersten Jahr nach Inkrafttreten des 2. MPG-Änderungsgesetzes am 1.1.2002 konnten noch keine Anwendermeldungen verzeichnet werden. In den

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2009 · 52:610–618 DOI 10.1007/s00103-009-0852-2
© Springer-Verlag 2009

J. Halbauer · R. Siekmeier · M. Funk

Die Sicherheit von Hochrisiko-in-vitro-Diagnostika. Internationale und nationale Maßnahmen

Zusammenfassung

Die Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVD) [1] regelt das Inverkehrbringen und die Marktüberwachung von IVD in der Europäischen Union. Gemäß diesem Regelwerk müssen die Produktverantwortlichen Vorkommnisse und korrektive Maßnahmen in Verbindung mit IVD den zuständigen nationalen Überwachungsbehörden melden. In Deutschland sind dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und – für die in Anhang II der Richtlinie 98/79/EG aufgeführten Hochrisikoprodukte – das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). In den Jahren von 2002–2007 wurden am PEI 204 Meldungen zu Vorkommnissen mit IVD beziehungsweise Rückrufen von IVD registriert. Die überwiegende Zahl der Meldungen (84,4%) wurde durch die IVD-Hersteller selbst

übermittelt. Die Meldequote der Anwender lag bei 8,5%; in 12 Fällen (7,1%) wurde das PEI durch Vigilance Reports anderer europäischer Behörden über Vorkommnisse mit IVD beziehungsweise Rückrufe von IVD in Kenntnis gesetzt. Die Erkenntnisse aus sechs Jahren IVD-Vigilanz zeigen, dass das deutsche Marktüberwachungssystem ein hohes Maß an Sicherheit für In-vitro-Diagnostika des Annex II Liste A und B der Richtlinie 98/79/EG gewährleistet, jedoch weiter optimiert werden kann.

Schlüsselwörter

In-vitro-Diagnostika · Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika · Marktüberwachung · Infektionskrankheiten · Infektionsdiagnostik

Safety of high risk in vitro diagnostic medical devices. International and national measures

Abstract

The European Directive 98/79/EC for in vitro diagnostic medical devices (IVD) [1] regulates the marketing and post marketing surveillance of IVD in the European Union. In accordance with this regulation, those legally responsible for the IVD product have to report all incidents and corrective measures with IVD to the national competent authority. In Germany, these are the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and for high risk products, as specified in Annex II of the Directive 98/79/EC, the Paul Ehrlich Institute (PEI). From 2002 to 2007, PEI registered 204 reports concerning incidents with and recalls of IVD medical devices. The majority of incident reports (84.4%) were sent by IVD manufacturers to the PEI. The report-

ing ratio of the IVD users amounted to 8.5%; in 12 cases (7.1%) PEI was informed via Vigilance Reports from other European competent authorities concerning incidents and recalls with IVD. The experience from 6 years' IVD surveillance showed that the German market surveillance system ensures a high level of safety concerning the in vitro diagnostic medical devices of Annex II list A and B of Directive 98/79/EC. However, the current system can be further optimized.

Keywords

In vitro diagnostics · Directive 98/79/EC for in vitro diagnostic medical devices · Post market surveillance · Infective disease · Infection diagnostics

Tab. 1 Zuständigkeiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) für In-vitro-Diagnostika (IVD)

	Anhang der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika	Zuständigkeit
Produkte zur Immunhämatologie und Gewebetypisierung		
– Blutgruppen des ABO-Systems ^{a,b}	IIa	PEI
– Blutgruppen des Rhesus-Systems (C, c, D, E, e) ^{a,b}	IIa	PEI
– Blutgruppen des Kell-Systems ^{a,b}	IIa	PEI
– Blutgruppen des Duffy- und des Kidd-Systems ^{a,b}	IIb	PEI
– Irreguläre anti-Erythrozytenantikörper ^{a,b}	IIb	PEI
– HLA-Gewebetypen DR, A und B ^{a,b}	IIb	PEI
Produkte zur Infektionsdiagnostik		
– Marker von HIV-Infektionen (HIV-1 und HIV-2) ^{b,c}	IIa	PEI
– HTLV-I und HTLV-II ^{b,c}	IIa	PEI
– Hepatitis B, C und D ^{b,c}	IIa	PEI
– Kongenitale Infektionen mit Röteln ^{b,d}	IIb	PEI
– Kongenitale Infektionen mit Toxoplasmose ^{b,d}	IIb	PEI
– Zytomegalovirus ^{b,e}	IIb	PEI
– Chlamydien ^{b,e}	IIb	PEI
Produkte zur Eigenanwendung		
– Produkte zur Blutzuckerbestimmung ^f	IIb	BfArM
Sonstige Produkte		
– Tumormarker PSA ^{e,g}	IIb	BfArM
– Erbkrankheit Phenylketonurie ^e	IIb	BfArM
– Erbkrankheit Down-Syndrom (Trisomie 21) ^h	IIb	BfArM

^aReagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zur Bestimmung; ^bZuständigkeit des BfArM, falls Analysengeräte zur Bestimmung dieser Marker betroffen sind; ^cReagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zum Nachweis, zur Bestätigung und zur quantitativen Bestimmung; ^dReagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung angeborener Infektionen; ^eReagenzien und Reagenzprodukte, einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien, zum Nachweis; ^feinschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien; ^gPSA: prostataspezifisches Antigen; ^hReagenzien und Reagenzprodukte einschließlich der entsprechenden Kalibrier- und Kontrollmaterialien und Software zur spezifischen Schätzung des Risikos

folgenden fünf Jahren wurde jeweils ein Anteil von zirka 10% an den Gesamtmeldungen erreicht (Minimalwert 7,1%, Maximalwert 13,0%). Der Anteil an Vigilance Reports, die eine Risikobewertung durch das PEI erforderlich machten, lag im gesamten Berichtszeitraum im Durchschnitt bei 7,1%. Dieser Wert unterliegt jedoch starken Schwankungen (Minimalwert 0,0%, Maximalwert 15,4%, **Tab. 3**).

Gesamtmeldungen, kategorisiert nach IVD des Anhangs II der Richtlinie 98/79/EG

Der Großteil der Meldungen im Berichtszeitraum 2002–2007 (71,1%) betraf IVD des Anhangs II Liste A der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika. Der diesbezügliche Minimalwert von 59,5% wurde im Jahr 2006 erreicht; der Maximalwert von 87,0% im Jahr 2005. Der An-

teil an Meldungen zu IVD des Anhangs II Liste B der Richtlinie 98/79/EG lag im Berichtszeitraum bei durchschnittlich 28,9% (Minimalwert 13,0% im Jahr 2005, Maximalwert 40,5% im Jahr 2006, **Tab. 4**).

Gesamtmeldungen, kategorisiert nach resultierenden Maßnahmen

Die Mehrzahl der Vorkommismeldungen im Berichtszeitraum 2002–2007 (52,9%, 108 Fälle) war auf fehlerhafte Testergebnisse zurückzuführen, die keine weiteren Maßnahmen zur Folge hatten. 47,1% aller Meldungen (96 Fälle) zogen korrektive Maßnahmen durch den Hersteller nach sich. Der Trend zeigt für die Jahre 2006 und 2007 bei geringeren Fallzahlen einen Rückgang der Meldungen zu korrektiven Maßnahmen durch die Hersteller (auf 33,3% beziehungsweise 36,7%, **Tab. 5**).

Gesamtmeldungen, kategorisiert nach Testmarkern

Zwei Drittel der im Untersuchungszeitraum an das PEI übermittelten Vorkommismeldungen (67,6%) betrafen Testsysteme aus dem Bereich der Infektiologie, die restlichen Fälle (32,4%) solche aus der Immunhämatologie und Gewebetypisierung. Die auch im Blutspendescrining eingesetzten Produkte zum Nachweis von HIV, HBV und HCV sind in jeweils etwa gleichen Anteilen vertreten (20,1%; 17,6% und 16,7%). 4,9% aller Meldungen betrafen CMV-Diagnostika. Produkte zum Nachweis von Rubella, Toxoplasmose, Chlamydien und HTLV wurden demgegenüber nur sporadisch gemeldet (**Tab. 6**).

Fallbeschreibungen

Im Berichtszeitraum 2002–2007 wurden dem PEI einige schwerwiegende und komplexe Vorkommnisse mit IVD des Anhangs II Liste A der Richtlinie 98/79/EG [1] gemeldet, die umfangreiche internationale beziehungsweise nationale Maßnahmen nach sich zogen. Diese Fälle werden im Folgenden detailliert und in anonymisierter Form vorgestellt.

Falsch negative Testergebnisse mit einem HIV-Testsystem der 4. Generation (Nachweis von HIV-Antigen und HIV-Antikörpern)

Das PEI wurde durch einen Anwender darüber informiert, dass bei Messungen mit einem HIV-Testsystem in frisch abgenommenen Seren von HIV-Infizierten eine starke anti-HIV/HIV-Antigen-Signalreduktion auftrat. Bei diesem IVD handelt es sich um einen Enzymimmunoassay der 4. Generation zum qualitativen Nachweis einer HIV-Infektion in humanem Serum und Plasma, basierend auf der Bestimmung von HIV-p24-Antigen, Antikörpern gegen die humanen Immundefizienz-Viren der Klasse 1 und 2 (HIV-1 und HIV-2) sowie Antikörpern gegen das HIV-1 Subtyp O-Virus. Der sogenannte Sample/Cutoff-Wert (s/co) getesteter, frisch gewonnener Serumproben lag teilweise im negativen Ergebnisbereich. Eine vergleichende Testung dieser Proben nach Hitzeinaktivierung beziehungsweise nach Überführung in (mittels

Ethylendiamintetraessigsäure, EDTA) antikoaguliertes Plasma erbrachte eindeutig anti-HIV/HIV-Antigen-positive Ergebnisse (Erhöhung des Testsignals um den Faktor 10–15 gegenüber frisch abgenommenen Seren).

Erste Untersuchungen des Herstellers zeigten, dass das Auftreten von falsch negativen HIV-Antikörper/HIV-Antigen-Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden konnte, was zu einer schwerwiegenden Schädigung infizierter Patienten und Dritter durch fehlerhafte Therapie und Infektionen hätte führen können. Der Hersteller initiierte als korrektive Maßnahmen einen sofortigen Vertriebsstopp aller Chargen des Testsystems, eine unverzügliche Information aller Kunden über die Sperrung, eine Vernichtung der eingesetzten Chargen und eine Empfehlung zur Nachtstung der mit diesem Testsystem als HIV-Antikörper/HIV-Antigen negativ diagnostizierten Proben. Zusätzlich wurden alternative HIV-Testsysteme des Herstellers zur Fortführung der Routinetestung zur Verfügung gestellt.

Nach Einschätzung des PEI lag das Risikopotenzial des Vorkommnisses darin, dass in der Praxis häufig nur ein HIV-Testsystem zur Ermittlung des Infektionsstatus der Patienten zum Einsatz kommt. Wenn dieser Test zu falsch negativen Ergebnissen über den HIV-Antikörper/HIV-Antigen-Status führen kann, würde eine bestehende HIV-Infektion möglicherweise nicht nachgewiesen werden, was eine Gefährdung des betroffenen Patienten beziehungsweise Dritter bedeuten könnte.

Für zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma im Blutspendewesen wurde im Jahr 2001 eine Testung auf die Anwesenheit von HIV-1-Genomen mit Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) gesetzlich vorgeschrieben. Daher wurde in diesem Fall das Risiko der Gefährdung von Empfängern solcher Blutprodukte durch falsch negative HIV-Antikörper-/HIV-Antigen-Ergebnisse als extrem niedrig eingestuft. In den beiden betroffenen Blutspendeeinrichtungen gab es keine Hinweise auf falsch negative Ergebnisse bei der Spendertestung. Die Risikobewertung des PEI wurde dennoch unverzüglich (über einen Vigilance Report) an die zuständigen europäischen Behörden

Tab. 2 Anzahl der Meldungen zu Vorkommnissen mit und Rückrufen von IVD, die dem PEI vom 1.1.2002 bis 31.12.2007 übermittelt wurden

Jahr	Meldungen zu IVD insgesamt (n)	Erhöhung/Verminderung gegenüber dem Vorjahr (+/-%)
2002	13	–
2003	21	+61,5
2004	52	+147,6
2005	46	–11,5
2006	42	–8,7
2007	30	–28,6
Summe	204	–

Tab. 3 Anzahl der Meldungen zu Vorkommnissen mit beziehungsweise Rückrufen von IVD, die dem PEI vom 1.1.2002 bis 31.12.2007 übermittelt wurden. Kategorisiert nach Meldequellen

Jahr	Gesamtzahl Meldungen (n)	Meldungen von Herstellern		Meldungen von Anwendern		Meldungen über Vigilance Reports europäischer Behörden	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
2002	13	11	(84,6)	0	(0,0)	2	(15,4)
2003	21	17	(81,0)	2	(9,5)	2	(9,5)
2004	52	45	(86,6)	6	(11,5)	1	(1,9)
2005	46	36	(78,3)	6	(13,0)	4	(8,7)
2006	42	36	(85,7)	3	(7,1)	3	(7,2)
2007	30	27	(90,0)	3	(10,0)	0	(0,0)
Summe	204	172	(84,4)	20	(8,5)	12	(7,1)

Tab. 4 Anzahl der Meldungen zu Vorkommnissen mit beziehungsweise Rückrufen von IVD, die dem PEI vom 1.1.2002 bis 31.12.2007 übermittelt wurden. Kategorisiert nach Anhang II Liste A + B der Richtlinie 98/79/EG

Jahr	Gesamtzahl Meldungen (n)	Meldungen zu Testreagenzien, Kontrollen, Kalibratoren des Anhangs II Liste A		Meldungen zu Testreagenzien, Kontrollen, Kalibratoren des Anhangs II Liste B	
		(n)	(%)	(n)	(%)
2002	13	10	76,9	3	23,1
2003	21	14	66,7	7	33,3
2004	52	35	67,3	17	32,7
2005	46	40	87,0	6	13,0
2006	42	25	59,5	17	40,5
2007	30	21	70,0	9	30,0
Summe	204	145	71,1	59	28,9

und die EU-Kommission kommuniziert. Ebenfalls informiert wurden das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sowie alle zuständigen Behörden der Länder, und das weitere Vorgehen wurde abgestimmt. Nach Kommunikation des Falles an die Benannte Stelle beziehungsweise an die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) wurde das Zertifikat für das Testsystem gemäß Annex 4 der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika ausgesetzt.

Da sich das Testsystem als Neuentwicklung erst kurz auf dem Markt befand, war von ihm bis zum Zeitpunkt der korrektiven Maßnahme nur eine geringe Menge in wenigen Laboratorien zum Einsatz gekommen. Die vom Hersteller unverzüglich initiierte Nachtstung der mit dem Test diagnostizierten Patienten erbrachte keine Hinweise auf die Nichterkennung einer HIV-Infektion aufgrund falsch negativer Ergebnisse. Nachuntersuchungen im Labor des PEI bestätigten die reduzierte Signalarbeit des Testsystems. Die Ursachenana-

Tab. 5 Anzahl der Meldungen zu Vorkommissionen mit beziehungsweise Rückrufen von IVD, die dem PEI vom 1.1.2002 bis 31.12.2007 übermittelt wurden. Kategorisiert nach resultierenden Maßnahmen

Jahr	Gesamtzahl Meldungen	Meldungen zu korrektiven Maßnahmen durch Hersteller		Meldungen bezüglich fehlerhafter Testergebnisse ohne weitere Maßnahmen	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)
2002	13	7	53,9	6	46,1
2003	21	12	57,1	9	42,9
2004	52	32	61,5	20	38,5
2005	46	20	43,5	26	56,5
2006	42	14	33,3	28	66,7
2007	30	11	36,7	19	63,3
Summe	204	96	47,1	108	52,9

Tab. 6 Anzahl der Meldungen zu Vorkommissionen mit beziehungsweise Rückrufen von IVD, die dem PEI vom 1.1.2002 bis 31.12.2007 übermittelt wurden. Kategorisiert nach Testmarkern

Jahr	Gesamtzahl Meldungen (n)	HIV	HBV	HCV	HTLV	CMV	Rub. ^a	Tox. ^b	Chlam. ^c	BG-A ^d	BG-B ^e
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
2002	13	7	3	0	0	2	0	0	0	0	1
2003	21	3	3	3	1	1	1	0	1	7	1
2004	52	7	12	7	0	2	1	0	1	7	15
2005	46	11	6	11	0	2	0	0	2	12	2
2006	42	5	9	7	0	1	0	3	4	4	9
2007	30	8	3	6	0	2	0	3	0	4	4
Summe (n)	204	41	36	34	1	10	2	6	8	34	32
Summe (%)	100,0	20,1	17,6	16,7	0,5	4,9	1,0	2,9	3,9	16,7	15,7

^aProdukte zum Nachweis von Rubella (Röteln); ^bProdukte zum Nachweis von Toxoplasmose; ^cProdukte zum Nachweis von Chlamydien; ^dProdukte zum Nachweis von Blutgruppen – Liste A; ^eProdukte zum Nachweis von Blutgruppen – Liste B + und HLA-Gewebetypen DR, A und B

lyse des Herstellers zeigte, dass die bei der Messung frischer, hoch positiver Seren von HIV-Patienten zu beobachtenden falsch negativen Ergebnisse beziehungsweise die reduzierten Raten an positiven Testergebnissen Folge einer zu geringen Konzentration des Chelatbildners EDTA im Probenpuffer waren. Damit erhöhte sich die Konzentration an nicht komplexierten Mg²⁺- und Ca²⁺-Ionen, was die Aktivierung der Komplementfaktoren im frischen Serum aufrechterhielt. Die aktivierten Faktoren banden an die HIV-Antigene beziehungsweise HIV-Antikörper des Testsystems und reduzierten auf diese Weise die Signalthöhe. Dieser Effekt ließ sich durch die Erhöhung der EDTA-Konzentration im Probenpuffer, durch Hitzeinaktivierung der Probe oder durch Überführung in EDTA-Plasma eliminieren. Gegenüber dem „Vorgänger“-Testsystem war die EDTA-Konzentration

vom Hersteller im betroffenen System aus Gründen einer Spezifitätserhöhung auf ein Zehntel der ursprünglichen Konzentration erniedrigt worden, ohne aber die daraus resultierenden Konsequenzen für die Testung frischer Serumproben zu berücksichtigen. Das fehlerhafte Produktdesign wurde vom Hersteller entsprechend korrigiert.

Mangelhafte Sensitivität eines auf dem Markt befindlichen HIV-Testsystems der 2. Generation

Das PEI wurde durch die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) darüber informiert, dass bei einer Untersuchung im Rahmen einer Zertifizierung durch eine deutsche Benannte Stelle ein HIV-Testsystem mit einer mangelhaften diagnostischen Sensitivität aufgefallen war. Das Testsystem war bereits von

einer anderen europäischen Benannten Stelle erfolgreich einem Konformitätsbewertungsverfahren nach den Anhängen V (Baumusterprüfung) und VII (Qualitätssicherung Produktion) der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika unterzogen worden und wurde auf dem europäischen Markt in Verkehr gebracht. Die zertifizierende ausländische „Benannte Stelle“ hatte zuvor – trotz einer Empfehlung zur Ablehnung der CE-Zertifizierung durch ein beauftragtes, renommiertes Testlabor – ein Baumusterprüfzertifikat erteilt.

Da der deutsche Hersteller als sogenannter Original Equipment Manufacturer (OEM) die Abfüllung beziehungsweise Konfektionierung selbst vornahm, war eine Chargenfreigabe durch eine deutsche Benannte Stelle erforderlich. Bei den labor-technischen Prüfungen zur Etablierung der Chargenprüfkriterien der vom deutschen Hersteller abgefüllten Kits sowie anhand von Originalkits des in einem anderen EU-Staat ansässigen Herstellers wurde durch die Benannte Stelle beziehungsweise deren Prüflabor festgestellt, dass das Testsystem das Risiko barg, eine HIV-Infektion von Patienten/Blutspendern in der frühen Phase der HIV-Serokonversion nicht zu erkennen. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Vergleichsdaten über HIV-Antikörper- beziehungsweise HIV-Antikörper/Antigen-Testsysteme konnte das PEI zeigen, dass das betroffene IVD nicht dem aktuellen Stand der Technik entsprach. Auffällig war sein veraltetes Testdesign der 2. Generation, das auf einem einfachen indirekten ELISA-Prinzip beruht. Alle dem PEI bekannten Testsysteme, die zu diesem Zeitpunkt dem Stand der Technik entsprachen, basierten hingegen auf der 3. beziehungsweise 4. Testgeneration, das heißt auf dem sogenannten Sandwich-Prinzip. Das betroffene Testsystem zeigte schwerwiegende Mängel bei der Detektion von HIV-Antikörpern während der Serokonversionsphase, sodass mit ihm eine HIV-Infektion erst mit einem zeitlichen Verzug von bis zu zehn Tagen während der Serokonversion nachgewiesen werden konnte. Der Assay wurde daher in der PEI-Bewertungsrangfolge der diagnostischen Sensitivität als bisher schlechtester Test eingestuft. Nach Prüfung der durch den Hersteller bereitge-

stellten Dokumentation der Leistungsbewertungsergebnisse zeigte sich, dass seine Untersuchungen gemäß den Vorgaben der Gemeinsamen Technischen Spezifikationen (GTS, engl. Common Technical Specifications, CTS) [13] in wesentlichen Teilen nicht im hierin geforderten, direkten Vergleich mit einem CE-markierten Test durchgeführt wurden. Des Weiteren wurde aus der Dokumentation deutlich, dass das betroffene Testsystem HIV-2-positive Proben nur eingeschränkt detektierte.

Das PEI informierte das BMG und alle zuständigen Länderbehörden unverzüglich über das Vorkommnis und stimmte das weitere Vorgehen mit diesen ab. Zusätzlich kontaktierte es die zuständige Behörde im Mitgliedsstaat des Herstellers (Portugal) und bat diese um Bereitstellung weiterer bewertungsrelevanter Informationen. Auch wurden alle im Rahmen der IVD-Vigilanz zuständigen Behörden im Europäischen Wirtschaftsraum, die EU-Kommission sowie die Mitglieder der Global Harmonization Task Force (GHTF) über einen Vigilance Report des PEI über die Untersuchungsergebnisse informiert. Hierauf basierend, hat die zuständige portugiesische Behörde, INFARMED, ein Verfahren nach Artikel 13 der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika bei der EU-Kommission initiiert und ein nationales Marktverbot für das Testsystem erlassen. Die Einleitung eines solchen Verfahrens für Deutschland wurde hingegen vom PEI als nicht erforderlich erachtet, da das Produkt in Deutschland nicht in Verkehr gebracht wurde.

Unterquantifizierung von Hepatitis-C-Genotypen durch ein HCV-RNA-Testsystem

Das PEI wurde durch einen Anwender über Daten zu einem HCV-RNA-Testsystem informiert, die im Rahmen einer Vergleichsstudie zur quantitativen Bestimmung von Hepatitis-C- (HCV-)Genotypen erhoben worden waren. In den Untersuchungen wurde mit dem betroffenen Nukleinsäure-Amplifikations-Testsystem (NAT-System) im Vergleich zu einem anderen Test in einigen HCV-Patientenproben (HCV-Genotypen 2, 3 und 4) eine teilweise deutlich geringere Viruslast

nachgewiesen. Bei dem betroffenen IVD handelte es sich um einen In-vitro-Nukleinsäure-Amplifikationstest zur quantitativen Bestimmung der Hepatitis-C-Virus-RNA (Genotypen 1–6) im menschlichen Serum oder Plasma. Zweck des Testsystems war die Bewertung der therapeutischen Response auf eine antivirale Behandlung, das heißt mit ihm sollte über die Bestimmung des HCV-RNA-Titers im Patientenserum- oder -plasma ermittelt werden, ob die Behandlung eine Reduktion der Viruslast bewirkt hatte. Dem Hersteller lagen zum Zeitpunkt der Anwendermeldung insgesamt vier Reklamationen von Kunden vor, die eine Unterquantifizierung der Viruslast bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 2 bis 5 beklagten (zwei Meldungen aus den Niederlanden, eine Meldung aus Deutschland und eine Meldung aus Österreich). Diese wurden jedoch weder dem PEI noch den zuständigen Behörden der Mitgliedsländer gemeldet. Der Hersteller konnte die Beobachtungen der Kunden in eigenen Untersuchungen bestätigen.

Der Produktfehler barg das Risiko für falsche Therapieentscheidungen: Eine Unterschätzung der tatsächlichen Viruslast hätte eine unzureichende medikamentöse Behandlung der vorliegenden Hepatitis-C-Virusinfektion zur Folge. Umgekehrt könnten aus einer notwendig werdenden verlängerten Verabreichung der Therapeutika (Ribavirin, Interferone) Nebenwirkungen wie Anämie (Ribavirin) und grippeähnliche Symptome (Interferone) resultieren; sporadisch könnten zudem Neuropathien und zerebrale Symptome bis hin zum Krampfanfall (Interferone) auftreten.

Der Hersteller initiierte als korrektive Maßnahmen umgehend einen Vertriebsstopp aller Chargen des Testsystems, den Versand einer Kundeninformation über seine eingeschränkte Zweckbestimmung, und er veränderte die Packungsbeilage für die nächste Produktionscharge. Das PEI informierte via Vigilance Report unverzüglich alle für die IVD-Vigilanz zuständigen Behörden im Europäischen Wirtschaftsraum, die EU-Kommission und auch die Mitglieder der Global Harmonization Task Force (GHTF).

Das PEI ermittelte, dass dem Hersteller Erkenntnisse über die Problematik bereits

98 Tage vor der ersten Anwendermeldung an das Institut vorlagen. Zunächst hatten den Hersteller zwei Kundenmeldungen aus den Niederlanden erreicht, über die er aber die zuständige niederländische Behörde nicht informierte. Vier Tage danach erhielt er eine weitere Meldung von einem Kunden aus Deutschland. Eine weitere Anwendermeldung aus Österreich lag dem Unternehmen drei Wochen später vor. Auch über diese beiden Fälle wurden die zuständigen nationalen Behörden nicht unterrichtet.

Der Verantwortliche nach § 5 MPG, hier der Bevollmächtigte in Deutschland, ist gemäß § 5 Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) [5] verpflichtet, Vorkommnisse entsprechend der Eilbedürftigkeit der durchzuführenden Risikobewertung zu melden, spätestens jedoch innerhalb von 30 Tagen nach Kenntnisnahme. Bei Gefahr im Verzug hat die Meldung unverzüglich zu erfolgen. Nach Einschätzung des PEI bestand bei den dargelegten Vorkommnissen Eilbedürftigkeit. Das PEI wurde jedoch erst 98 Tage nach der ersten Meldung an den Hersteller informiert. Die Erstmeldung des deutschen Bevollmächtigten erfolgte zudem erst nach Aufforderung durch das von einem Anwender informierte PEI.

Auch war zu bemängeln, dass der deutsche Bevollmächtigte zunächst Informationen verzögert und unvollständig (unsortierte Zahlen/Texte, unübersichtliche tabellarische Darstellungen) bereitstellte. Zudem wurden dem PEI Untersuchungsergebnisse zu alternativen NAT-Systemen erst nach mehr als zwei Monaten übermittelt. Ursache dieser mangelhaften Kooperation des deutschen Bevollmächtigten war eine unzureichende Organisation des „Risikomanagement-Systems“. Der oben dargelegte gravierende Verstoß gegen die Meldeverpflichtung gemäß §§ 3 und 5 MPSV [5] wurde den zuständigen Länderbehörden vom PEI angezeigt, die rechtliche Schritte gegen den deutschen Bevollmächtigten einleiteten. Zur Sicherstellung einer ordnungsgemäßen Meldung bei zukünftigen Vorkommnissen und Rückrufen wurde bei einer Inspektion durch die zuständige Landesbehörde die Gesetzeskonformität des „Risikomanagement-Systems“ des Bevollmächtigten, der diesbezüglichen Aufzeichnungen und der relevanten Qualitäts-

sicherungsdokumente überprüft. Sowohl der Bevollmächtigte als auch der Hersteller haben die Anforderungen des PEI beziehungsweise der zuständigen Länderbehörden nachfolgend in kooperativer Weise in ihr „Risikomanagement-System“ implementiert. Das Meldeverhalten und die Kommunikation zwischen Hersteller, Bevollmächtigtem und den Behörden haben sich deutlich verbessert.

Diskussion

Die oben dargelegten Daten veranschaulichen, dass dem PEI im Berichtszeitraum eine überschaubare Zahl an IVD-Vorkommismeldungen beziehungsweise Meldungen zu Rückrufen übermittelt wurde. Die wissenschaftliche Auswertung der Fälle zeigt jedoch, dass diese häufig sehr komplex sind, sodass ihre Bewertung eine hohes Maß an Produktwissen voraussetzt (zum Beispiel Kenntnis und Beurteilung der Primer-/Sondensequenzen bei NAT-Systemen). Das PEI ist bestrebt, bei der Bewertung von Vorkommismeldungen eigene Untersuchungsdaten mit einfließen zu lassen. Daher wurde in vielen Fällen Probenmaterial angefordert und im Labor einer Nachuntersuchung unterzogen.

Die Bearbeitungszeit komplexer Fälle kann sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. So befasst sich das PEI bereits seit mehr als drei Jahren mit dem oben ausführlich beschriebenen Fall „Mangelhafte Sensitivität eines auf dem Markt befindlichen HIV-Testsystems der 2. Generation“. Unlängst wurde hier von der EU-Kommission eine Entscheidung getroffen, die die Einschätzungen des PEI zu diesem System bestätigt [12]. Allerdings kann noch nicht abgeschätzt werden, wie viel Zeit die Umsetzung der festgelegten Maßnahmen beanspruchen wird.

Betrachtet man die aktuellen Zahlen aus dem Jahr 2007, so sind die Vorkommismeldungen an das PEI im Vergleich zum Jahr 2004 (höchste Zahl an Meldungen, 52 Fälle) deutlich rückläufig. Dies lässt vermuten, dass es eine Dunkelziffer nicht gemeldeter Vorkommnisse gibt. Produktverbesserungen können nicht alleinige Ursache für den beobachteten Rückgang der Fallzahlen sein, zumal das BfArM einen klaren Anstieg der Melde-

zahlen verzeichnet. Sieben Jahre nach Inkrafttreten des 2. Gesetzes zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (Implementierung zum 1.1.2002) [2] beziehungsweise der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten vom 24. Juni 2002) [5] sollten alle Hersteller, Anwender und Vertreiber über ihre Verpflichtung zur Meldung von Vorkommnissen aufgeklärt sein. Das PEI und das BfArM haben seit 2002 in zahlreichen Veranstaltungen alle Rechtsunterworfenen auf die Meldepflicht hingewiesen. Zur Vereinfachung des Meldevorganges wurde den Herstellern und Anwendern ein Leitfaden zur Verfügung gestellt, der in Zusammenarbeit mit dem Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH), dem BfArM und dem BMG erstellt wurde [6].

Als mögliche Maßnahmen zur Verbesserung des Meldeverhaltens kämen zum einen rechtliche Maßnahmen (zum Beispiel eine Bußgeldbewehrung bei unterlassener Meldung) oder die Erhöhung der Inspektionsfrequenz bei IVD-Herstellern zur Überprüfung des Meldeverhaltens in Zusammenarbeit mit den Länderbehörden infrage. Unter Umständen kann auch die Veröffentlichung der Erkenntnisse des PEI aus der Bewertung der Vorkommnisse beziehungsweise Rückrufe dazu beitragen, den Bekanntheitsgrad des Systems der Marktüberwachung zu verbessern und das Meldeverhalten von Anwendern und Herstellern zu optimieren.

Die Anwendermeldungen machen über den Untersuchungszeitraum einen relativ gleichbleibenden Anteil von etwa 10% der Gesamtmeldungen aus. Es ist zu vermuten, dass Anwender zunächst den jeweiligen Hersteller über das Vorliegen eines Produktmangels informieren. Dieser gibt dann – nach ersten eigenen Untersuchungen und der Abklärung einer bestehenden Meldepflicht – eine Meldung bei der zuständigen Bundesoberbehörde ab. Die Erfahrungen zeigen, dass Anwender Vorkommnisse häufig erst dann an das PEI berichten, wenn es Unstimmigkeiten zwischen ihnen und dem Hersteller gegeben hat beziehungsweise der Anwender mit dem IVD unzufrieden ist. Hierfür spricht auch die relativ konstante, vorgenannte Quote von etwa 10%.

Der Großteil der Meldungen im Untersuchungszeitraum (71,1%) betraf IVD des Anhangs II Liste A der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (■ **Tab. 4**). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Hersteller und Anwender der Meldung von Vorkommnissen und Rückrufen bei den Hochrisikoprodukten des Anhangs II Liste A, die zum Teil schwerwiegende Konsequenzen haben können, eine weitaus höhere Priorität einräumen als der Meldung von Vorkommnissen bei den in Anhang II Liste B aufgeführten Produkten.

Ursache der meisten Vorkommismeldungen (52,9%, 108 Fälle) waren fehlerhafte Testergebnisse, die keine weiteren Maßnahmen zur Folge hatten (■ **Tab. 5**). In nahezu allen Fällen konnte die Einschätzung der Hersteller, dass es sich um Einzelergebnisse handelte, die keiner weiteren Maßnahmen bedurften, bestätigt werden. Hier wurden zur Beurteilung oftmals Ergebnisse der vom PEI durchgeführten Laboruntersuchungen herangezogen. In 47,1% (96 Fälle) der Gesamtfälle erhielt das PEI Meldungen, die korrektive Maßnahmen des Herstellers nach sich zogen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind eindeutige Aussagen darüber, welche IVD besonders häufig von Vorkommnissen betroffen sind, nur eingeschränkt möglich: Zwei Drittel der Vorkommismeldungen (67,6%) betrafen IVD zur Diagnostik von Infektionskrankheiten, die restlichen Fälle IVD aus den Bereichen Immunhämatologie und Gewebetypisierung (32,4%). Die im Rahmen des Blutspendescreenings eingesetzten IVD zum Nachweis von HIV, HBV und HCV sind am häufigsten und in etwa gleichen Anteilen (20,1%; 17,7% und 16,7%) vertreten. Wahrscheinlichste Ursachen für die erhöhten Melderaten bei diesen Produkten sind die möglichen schwerwiegenden Konsequenzen bei fehlerhaften Testergebnissen sowie die ausgeprägte Häufigkeit ihrer Anwendung (zur Diagnostik in deutschen Blutspendeeinrichtungen werden diese IVD in Stückzahlen im siebenstelligen Bereich eingesetzt). Meldungen zu IVD zum Nachweis von CMV machen hingegen nur 4,9% aller Fälle aus, Meldungen zu den übrigen in die Zuständigkeit des PEI fallenden IVD zum Nachweis von Infektionserkrankungen sind sogar noch seltener. Berücksichtigt

man jedoch, dass diese Tests, insbesondere solche zur Erkennung von Röteln- beziehungsweise Toxoplasma-Infektionen bei Schwangeren, ebenfalls häufig eingesetzt werden, muss man auch hier von einer hohen Dunkelziffer an unterlassenen Vorkommismeldungen ausgehen.

An der ersten Fallbeschreibung über falsch negative Testergebnisse mit einem HIV-Testsystem der 4. Generation (Nachweis von HIV-Antigen und HIV-Antikörpern) wird deutlich, wie wichtig die Kommunikation zwischen IVD-Herstellern und Behörden ist. Bemerkenswert an dem aufgetretenen Designfehler war, dass ein analoger Effekt gleicher Ursache bereits zu Beginn der 1990er-Jahre zum Produktrückruf eines anderen HIV-Testsystems durch das PEI – damals noch im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) – geführt hatte. Diese Erkenntnisse wurden bei der Neuentwicklung des betroffenen Testsystems durch die Hersteller jedoch nicht berücksichtigt. Dies zeigt, dass ein intensiver Austausch zwischen Herstellern und den Behörden, die Produktrisiken evaluieren, die Produktsicherheit wesentlich erhöhen kann. Durch die Berücksichtigung der PEI-Erfahrungen hätte das Vorkommnis beziehungsweise das hieraus resultierende Risiko vermieden werden können. In diesem Fall war es nur dem glücklichen Umstand der kurzen Marktpräsenz des Testsystems zu verdanken, dass keine umfangreichen Nachtstungen von Patienten und Blutspendern mit entsprechend negativen Konsequenzen (Angst und Verunsicherung der Patienten/Blutspender, hoher Aufwand bei den Anwendern und den Aufsichtsbehörden) erforderlich waren und keine gesundheitlichen Schäden bei Patienten, Blutspendern oder Dritten auftraten.

Der vorliegende Fall verdeutlicht, dass das deutsche Marktüberwachungssystem für IVD gut funktioniert. Die durch das PEI unverzüglich eingeleiteten Maßnahmen wurden in Zusammenarbeit mit dem BMG, den zuständigen Länderbehörden, den betroffenen Anwendern und dem Hersteller ohne Verzögerung umgesetzt. Die initiierten Nachtstungen bei den Anwendern wurden durch die Länderbehörden überwacht und die Ergebnisse unverzüglich an das PEI zur weiteren Bewer-

tung kommuniziert. Die Rückmeldung einiger europäischer Behörden auf den Vigilance Report und die nachfolgende Kommunikation der in Deutschland gewonnenen Erkenntnisse an die Mitgliedsstaaten zeigen, dass die internationale Risikokommunikation des PEI effektiv ist.

Die zweite Fallbeschreibung über die mangelhafte Sensitivität eines auf dem Markt befindlichen HIV-Testsystems der 2. Generation verdeutlicht die Schwachstellen bei der Umsetzung der derzeitigen europäischen Medizinproduktegesetzgebung. Das auf einem veralteten Testprinzip beruhende, nicht dem Stand der Technik entsprechende IVD hätte nach der negativen Bewertung eines renommierten Referenzlabors für HIV-Diagnostik von der in das Konformitätsbewertungsverfahren eingebundenen Benannten Stelle nicht CE-markiert werden dürfen. Anhand der Dokumentation der Leistungsbewertungsergebnisse stellte das PEI fest, dass die Untersuchungen des Herstellers gemäß den Vorgaben der GTS [13] in wesentlichen Teilen nicht im direkten Vergleich mit einem CE-markierten Test durchgeführt worden waren. Neben einer mangelhaften diagnostischen Sensitivität bei frisch infizierten Patienten war beim betroffenen Testsystem die Fähigkeit zur Detektion von HIV-2-positiven Proben eingeschränkt.

Als weiterer Schwachpunkt des europäischen Systems wurde die unzureichende und schwerfällige Kooperation zwischen dem PEI, der betroffenen Benannten Stelle, deren Aufsichtsbehörde beziehungsweise der zuständigen Behörde im Herstellerland identifiziert. Basierend auf den durch das PEI im Vigilance Report bereitgestellten Informationen wurde die Marktpräsenz des betroffenen Testsystems in zahlreichen europäischen Mitgliedsstaaten überprüft. Die zuständige portugiesische Behörde stellte dabei fest, dass das IVD auf dem dortigen Markt in Verkehr gebracht worden war, und initiierte – nach intensiver Kommunikation mit dem PEI und gemeinsamer Bewertung aller Untersuchungsergebnisse – bei der EU-Kommission ein Verfahren nach Artikel 13 („Besondere Gesundheitsüberwachungsmaßnahmen“) der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika [1]. Damit verbunden war ein sofort

wirksames Verbot des Inverkehrbringens des Testsystems auf den portugiesischen Markt. Die EU-Kommission kontaktierte daraufhin das PEI und forderte von ihm einen Bericht mit allen Untersuchungsergebnissen an. Nach intensiver Prüfung wurde die Einschätzung des PEI über die mangelhafte Qualität des Testsystems durch die EU-Kommission bestätigt und die portugiesische Maßnahme in einer aktuellen „Entscheidung der Kommission vom 2. Dezember 2008 zur Anwendung von Artikel 8 der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates (2008/932/EG)“ anerkannt [12]. Das Dokument bescheinigt zudem, dass das Testsystem bei bestimmungsgemäßer Verwendung die Gesundheit und/oder die Sicherheit von Patienten, Nutzern oder anderen Personen beeinträchtigen kann und somit eine grundlegende Anforderung der Richtlinie 98/79/EG nicht erfüllt. Weitere Maßnahmen in den europäischen Mitgliedsländern werden gegenwärtig geprüft.

Der Fall belegt, dass Testsysteme, die nicht dem in Deutschland anerkannten Stand der Technik entsprechen, in anderen EU-Mitgliedsstaaten sehr wohl eine CE-Kennzeichnung erhalten und damit auch in Deutschland vermarktet und verwendet werden können. Es ist jedoch in keiner Weise akzeptabel, dass mit der Harmonisierung der rechtlichen Anforderungen an IVD eine Absenkung des in Europa erreichten Sicherheitsniveaus einhergeht. Diese Problematik sollte daher noch einmal auf europäischer Ebene diskutiert werden, denn bei regelgerechter Anwendung der GTS [13] – einem Bestandteil der Grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika [1] – durch die beteiligte Benannte Stelle hätte das Testsystem die zur CE-Kennzeichnung erforderlichen Zertifikate nicht erhalten dürfen. Positiv herauszustellen ist in diesem Fall, dass eine zielführende europäische Kommunikation und Abstimmung über die zu treffenden Maßnahmen stattgefunden hat – auch wenn – mit Blick auf die Dauer des Verfahrens – noch Optimierungsbedarf besteht.

Die dritte Fallbeschreibung über die Unterquantifizierung einzelner Genotypen des Hepatitis-C-Virus durch ein

HCV-NAT-System zeigt die Problematik eines nicht funktionsfähigen „Risikomanagement-Systems“ des Herstellers. Obwohl der Produktfehler zu falschen Therapieentscheidungen mit schwerwiegenden Konsequenzen für die Patienten hätte führen können (siehe oben), wurde das PEI vom Hersteller erst 98 Tage nach dessen Bekanntwerden und erst nach Aufforderung benachrichtigt. Nach Einschätzung des PEI bedurfte es bei diesem Vorkommnis einer eilbedürftig durchzuführenden Risikobewertung. Es war somit ein gravierender Verstoß gegen die Meldeverpflichtung gemäß §§ 3 und 5 MPSV [5] festzustellen. Auch die zuständigen Behörden der Niederlande und Österreichs wurden vom Hersteller trotz vorliegender Vorkommnismeldungen regionaler Kunden nicht benachrichtigt. Diese Behörden wurden stattdessen erst über den Vigilance Report des PEI über die Vorkommnisse in ihrem Zuständigkeitsbereich informiert. Nach Kommunikation aller PEI-Erkenntnisse und Untersuchungsergebnisse wurde das weitere Vorgehen mit der niederländischen und der österreichischen Behörde abgestimmt. Die nachfolgend durch das PEI initiierten nationalen Maßnahmen, das heißt die Inspektion beim deutschen Bevollmächtigten durch die zuständige Länderbehörde zur Überprüfung der Gesetzeskonformität des internen Meldesystems können als äußerst wirksam bewertet werden. Sowohl der Bevollmächtigte als auch der Hersteller haben die Anforderungen des PEI beziehungsweise der zuständigen Länderbehörden in kooperativer Weise in ihr „Risikomanagement-System“ implementiert. Das Meldeverhalten beziehungsweise die Kommunikation zwischen Hersteller, Bevollmächtigtem und den Behörden hat sich seitdem stark verbessert.

Fazit

Die Analyse der beim PEI im Zeitraum 2002–2007 eingegangenen Vorkommnismeldungen zeigt, dass bezüglich des Meldeverhaltens von Herstellern und Anwendern noch Optimierungsbedarf besteht. Die geringen Fallzahlen beziehungsweise der gegenwärtig feststellbare Rückgang bei den Meldungen lassen vermuten, dass viele Vorkommnisse

nicht – wie vorgeschrieben – an das PEI kommuniziert werden. Die aus der Bewertung der drei exemplarisch dargestellten Fälle sowie weiterer gemeldeter Vorkommnisse gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass einige Schwachstellen bei den Meldeverpflichteten (Hersteller, Vertreiber und Anwender) und beim europäischen IVD-Marktüberwachungssystem bestehen. Als äußerst positiv kann jedoch das deutsche Marktüberwachungssystem für IVD bewertet werden, das sich durch die effektive Zusammenarbeit aller Beteiligten [BMG, BfArM, Länderbehörden, ZLG, PEI und DIM-DI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)] auszeichnet. Es ist ein Instrument, das die Sicherheit von IVD in Deutschland gewährleistet.

Auf europäischer Ebene ist aufgrund unterschiedlicher Interpretationen der Grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika beziehungsweise der GTS in verschiedenen Mitgliedsstaaten nicht in jedem Fall von einem harmonisierten Vorgehen auszugehen. Die positive Rückmeldung einiger europäischer Behörden auf die durch das PEI initiierten Vigilance Reports und die daraus resultierenden Maßnahmen sowie eine aktuelle Entscheidung der EU-Kommission, die die Einschätzungen des PEI über ein nicht CE-konformes HIV-Testsystem bestätigt, sind aber Erfolg versprechende Ansätze zur Weiterentwicklung eines europäischen Netzwerkes der Marktüberwachung von In-vitro-Diagnostika.

Korrespondenzadresse

Dipl.-Biol. J. Halbauer

Paul-Ehrlich-Institut, Referat Pharmakovigilanz II
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen
haljo@pei.de

Literatur

1. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on In Vitro Diagnostic Medical Devices (Official Journal L 331, p 1–37/Internet: <http://europa.eu.int/eur-lex/en/index.html>)

2. Medizinproduktegesetz (MPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl I pp. 3147) zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes zur Änderung medizin-produktrechtlicher und anderer Vorschriften vom 14. Juni 2007 (BGBl I pp 1066)/Internet: http://www.bfarm.de/de/Medizinprodukte/mp_recht/index.php
3. Guidelines on a Medical Devices Vigilance System (MEDDEV 2.12-1 rev. 5/Internet: http://www.europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/guidelinesmed/baseguidelines.htm)
4. Medical Devices Post Market Surveillance National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form (GHTF/SG2/N79R8:2006)/Internet: <http://www.ghtf.org>
5. Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) vom 24. Juni 2002 (BGBl I pp. 2131) zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher und anderer Vorschriften vom 14. Juni 2007 (BGBl I pp. 1068)/Internet: http://www.bfarm.de/de/Medizinprodukte/mp_recht/index.php
6. Bornhak H, Doerr V, Halbauer J et al (2002) Die Anforderungen der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung für In-vitro-Diagnostika im Rahmen des Medizinproduktegesetzes. *MedizinProdukte Recht* 4:120–133
7. Siekmeier R, Lütz J (2007) Experience with post-market surveillance of in-vitro diagnostic medical devices for lay use in Germany. *Clin Chem Lab Med* 45:396–401
8. Siekmeier R, Will HG (2003) German experience with the European Vigilance System for in vitro diagnostic medical devices 1999–2002. *Clin Chem Lab Med* 41:A87 (Abstract)
9. Siekmeier R, Will HG (2004) Safety of lay use products – German experience with the European vigilance system for in vitro diagnostic medical devices. *Clin Chem Lab Med* 42:A151 (Abstract)
10. Siekmeier R, Lütz J (2007) Safety of in-vitro-diagnostics for hematology and coagulation testing – analysis of the reports to the German Competent Authority (BfArM). *Transfus Med Hemother* 34:353–361
11. Spitzenberger F, Edelhäuser R, Funk M, Halbauer J (2007) Vigilance experience for high-risk IVDs in Europe. *RAJ Devices* 15:157–164
12. Entscheidung der Kommission vom 2. Dezember 2008 zur Anwendung von Artikel 8 der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates (2008/932/EG), *Amtsblatt der Europäischen Union: Aktenzeichen K(2008) 7378*. Internet: <http://www.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:333:0005:0006:DE:PDF>
13. Entscheidung der Kommission vom 7. Mai 2002 über Gemeinsame Technische Spezifikationen für In-Vitro-Diagnostika (2002/364/EG), *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 131/17: Aktenzeichen K (2002) 1344*