

## Vorkommnisse bei Blutzucker-Messgeräten &amp; Teststreifen

# Probleme bereiten eher die Teststreifen

von Dr. Rüdiger Siekmeier & Dr. Johannes Lütz

## Summary

Von den 1999 bis 2005 beim BfArM eingegangenen 653 Meldungen zu In-vitro-Diagnostika (IVD) betreffen 127 Geräte und Teststreifen zur Blutzuckerselbstmessung. Die beim BfArM eingehenden Meldungen kamen etwa gleich häufig von Anwendern und Herstellern (44,8 % bzw. 44,1 %). In 31 Fällen konnte kein Produktfehler nachgewiesen werden; nicht anwenderbedingte Produktfehler zeigten sich in 34 Fällen. Die übrigen Fälle beruhten auf Anwenderfehlern (29) oder konnten nicht abschließend aufgeklärt werden (33). Die nachgewiesenen Produktfehler betrafen in 23 Fällen die Teststreifen und nur in 11 die Messgeräte. Korrektive Maßnahmen erfolgten in 33 Fällen, davon in 26 Fällen, in denen ein Produktmangel zuvor nachgewiesen werden konnte, sowie in 7 Fällen aufgrund zusätzlicher, bei der Überprüfung durch den Hersteller gewonnener Erkenntnisse als präventive Maßnahmen.

Priv.-Doz. Dr. Rüdiger Siekmeier (re.) ist Fachgebietsleiter In-vitro-Diagnostika beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/BfArM, Dr. Johannes Lütz ist Kommissarischer Leiter der Abteilung Medizinprodukte beim BfArM.



Nach Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft leiden etwa 10 Prozent der Deutschen an Diabetes mellitus, wobei die Anzahl der Erkrankten weiter jährlich um ca. 3 Prozent ansteigt. Betroffen sind dabei rund ein Drittel der 55- bis 74-Jährigen, doch auch immer mehr junge Menschen erkranken an der so genannten „Zuckerkrankheit“.

Entsprechend hoch ist die Verbreitung von als OTC-Produkte (OTC: over the counter) vertriebenen Blutzucker-Messsystemen (Messgerät und Teststreifen), mit denen die betroffenen Patienten selbst eine Blutzuckermessung durchführen und – insbesondere bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ I – aufgrund der dabei erhaltenen Messwerte eine Einstellung ihrer Therapie vornehmen.

## Blutzucker-Messsysteme als In-vitro-Diagnostika (IVD)

Seit Implementierung der Direktive 98/79/EG (sog. IVD-Direktive) in nationales Recht im Rahmen des 2. Medizinprodukteänderungsgesetzes am 1. 1. 2002 obliegt die Erfassung und wissenschaftliche Auswertung von Meldungen in Verbindung mit In-vitro-Diagnostika dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM) bzw. im Falle ausgewählter Produktgruppen aus Anhang II der IVD-Direktive dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bereits vor diesem Zeitpunkt erfolgte seitens des BfArM eine Auswertung der dort eingegangenen Meldungen. In der vorliegenden Analyse sind sämtliche vom 1. 1. 1999 bis 31. 12. 2005 in Verbindung mit Blutzucker-Messsystemen beim BfArM eingegangenen Meldungen in Verbindung mit OTC-Blutzucker-Messsystemen erfasst.

## Meldungen zu Blutzucker-Messsystemen

Die Auswertung der beim BfArM in Verbindung mit In-vitro-Diagnostika (IVD) eingegangenen Meldungen insgesamt zeigt einen kontinuierlichen und nach Implementierung des 2. MPG-ÄndG verstärkten Anstieg der Meldungen. Mit 19,4 Prozent (127 von 653 Meldungen) kommt dabei den Blutzucker-Messsystemen eine erhebliche Bedeutung zu. Im Vergleich zu diesen weisen andere als

OTC-Produkte in Verkehr gebrachte IVD (z. B. Schwangerschaftstests und Tests zur Kontrolle der Blutgerinnung) nur einen geringen und in der vorliegenden Auswertung nicht weiter berücksichtigten Anteil an den beim BfArM eingegangenen Meldungen auf.

## Quellen der eingegangenen Meldungen

Betrachtet man die Quelle der eingegangenen Meldungen, so kann im Wesentlichen zwischen Meldungen von Herstellern, Anwendern (von Patienten direkt oder über Apotheken, von professionellen Anwendern/Kliniken und über Arzneimittelkommissionen/der Ärzte bzw. Apotheker), anderen nationalen bzw. internationalen Behörden und anderen Quellen (z. B. Herstellerverbände, Fachgesellschaften, andere Hersteller, Pressemeldungen) unterschieden werden.

Die Analyse der Quellen der im o. g. Zeitraum beim BfArM in Verbindung mit Blutzucker-Messsystemen aufgelaufenen Fälle zeigt, dass Anwender- bzw. Herstellermeldungen mit 44,8 bzw. 44,1 Prozent aller Meldungen etwa gleich hohe Anteile aufwiesen, während die von nationalen und internationalen Behörden bzw. aus anderen Quellen erfolgten Meldungen wesentlich seltener waren (9,4 bzw. 1,6 %).

Von den 57 Anwendermeldungen erfolgten 16 (28,1 %) direkt von Patienten oder Apotheken, die bei Vorliegen von Problemen von den Patienten aufgesucht worden waren, und nur 3 (5,3 %) von Kliniken. Demgegenüber wurden 38 Fälle (66,7 %) über Arzneimittelkommissionen, meist die der deutschen Apotheker, an das BfArM gemeldet. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker leitete dabei die ihr von Apotheken zugegangenen Meldungen weiter und führte – sofern ihr die reklamierten Materialien (meist Teststreifen) zur Verfügung gestellt worden waren – in ihrem eigenen Labor erste weitergehende Untersuchungen zur Überprüfung der Reklamationen durch.

Bei 3 der im erfassten Zeitraum eingegangenen 12 Meldungen von Behörden handelte es sich um Meldungen von deutschen Landesbehörden, bei 9 um

Meldungen anderer, meist europäischer Behörden (sog. Competent Authorities) im Rahmen des zum Informationsaustausch zwischen den Behörden etablierten Vigilanzsystems.

Die noch übrigen beiden im ausgewerteten Zeitraum aufgetretenen Fälle aus sonstigen Quellen entstammten einer Mitbewerberklage (1) oder wurden aus Eigeninitiative des BfArM aufgenommen (1); eine – ebenfalls mögliche – Meldung von Fachverbänden (z. B. Fachgesellschaften, Patientenvereinigungen) erfolgte im erfassten Zeitraum nicht.

## Häufigkeit & Art von Produktfehlern

In 31 (24,4 %) der insgesamt 127 Fälle konnte kein Produktfehler nachgewiesen werden; nicht anwenderbedingte Produktfehler zeigten sich in 34 Fällen (26,8 %). Die übrigen Fälle beruhten auf Anwenderfehlern (29/22,8 %) oder konnten nicht abschließend aufgeklärt werden (33/26 %). Sofern ein Produktfehler bei der Überprüfung durch den Hersteller nachgewiesen werden konnte, waren in 23 Fällen (67,6 %) die Teststreifen und nur in 11 Fällen (32,4 %) die Messgeräte betroffen.

›

Die zugrunde liegenden Fehlerursachen wiesen dabei erhebliche Unterschiede auf. Bei den Teststreifen handelte es sich im Wesentlichen um:

- Produktionsfehler (13; Fehlstanzungen, Fehlschnitte und Fehlbedruckungen mit der Leitertinte, fehlerhafte Basisarten bei der Herstellung sowie Kratzer im Leitermaterial auf den Teststreifen oder Risse im Boden der Teststreifenröhre, die zu deren Versagen infolge mangelnden Eindringens des Blutes in den Teststreifen, elektrischen Kurzschlüssen auf dem Teststreifen, ausbleibendem Gerätestart und Fehlermeldungen der Geräte oder vorzeitigem Verderben der Teststreifen führten)
- Verpackungsfehler (4; nicht verschlossene Teststreifenröhren, Fehlen von Codekarten, Kalibratorstreifen oder Codechips)
- Materialfehler (3; hydrophobes, das Eindringen von Blut verhinderndes Material der Teststreifenoberfläche, materialbedingte Kratzer auf der Leiterbahn, die zum Ausfall der Streifen führten, sowie veränderte Leitfähigkeit der zum Bedrucken der Teststreifen benutzten Isolationstinte)

In einzelnen Fällen fanden sich eine mögliche Störbeeinflussung der Nachweisreaktion durch andere Zucker (z. B. Maltose) mit dem Risiko falsch-positiver Analysenergebnisse bei bestimmten Patientengruppen (2; Patienten mit Peritonealdialyse oder Injektion von Immunglobulinen) und eine unzureichende Gebrauchsanweisung (1).

Demgegenüber überwogen bei den Geräteproblemen Softwarefehler (5; spontanes Umstellen der Einheit des im Display dargestellten Messwertes von „mg/dl“ auf „mmol/l“ bzw. umgekehrt, Ausfall von Segmenten der Anzeige im Display, fehlerhafte Werte oder Abschalten des Gerätes), während Produktionsfehler (2; falsch hohe Messwerte durch Hardwarefehler, Ausfall von Segmenten im Display des Gerätes), elektrische Fehler (1; Nichteinschalten des Gerätes nach Teststreifeneinschub), Materialfehler (1; Ausfall von Segmenten des Displays), Verpackungsfehler (1; Deklaration von auf „mmol/l“ eingestellte Geräte als auf „mg/dl“ voreingestellte Geräte) und Kennzeichnungsfehler (1; Angabe von der Software diskrepanter Warngrenzen in der Gebrauchsanweisung) seltener auftraten.

Bei den 29 Anwenderfehlern handelte es sich überwiegend um Veränderungen der Teststreifen durch Lagerfehler im Verantwortungsbereich des Anwenders, die zu Fehlfunktionen (meist falsch hohe Messwerte der Blutglucose, in Einzelfällen keine Messung möglich) führten. Ursachen hierfür waren typischerweise eine Schädigung der Teststreifen durch Feuchtigkeitseinwirkung z. B. infolge zu langen Stehenlassens der Teststreifenröhre in geöffnetem Zustand mit der Folge, dass die Menge der eindringenden Luftfeuchtigkeit die Absorptionskapazität des Trockenmittels überschritt, sowie in einzelnen Fällen auch der Verderb von Teststreifen durch Chemikalieneinwirkung (Cremes, alkoholhaltige Desinfektionsmittel) bzw. die Vermischung von Teststreifen verschiedener Chargen.

Hinzu kamen einige Fälle von Handhabungsfehlern bei der Bedienung der Geräte, die zu vermeintlichen Fehlfunktionen führten. So wurde z. B. gemeldet,

dass ein Gerät zu viel Blut verbrauchte, in der Vorratsstromele befindliche Teststreifen von einem Gerät nicht aufgebraucht wurden, ein nicht der Herstelleranleitung entsprechender Gebrauch von Geräten durch verschiedene Patienten (sog. Share-Use) mit Infektionsübertragungen einhergehend, Geräte bei Verwendung von Teststreifen verschiedener Chargen ohne erneute Kalibration bzw. bei Verwendung eines falschen Kalibrationschips fehlerhafte Messergebnisse lieferten sowie bei Messung mit einem Gerät sich wiederholt wesentlich höhere Werte ergaben als mit Vergleichsgeräten anderer Hersteller.

Sofern das Vorliegen eines Anwenderfehlers gesichert werden konnte, erfolgte üblicherweise eine entsprechende Information und Aufklärung des betroffenen Anwenders, die im Rahmen der vorliegenden Auswertung jedoch nicht als korrektive Maßnahme erfasst wurde.

In 33 weiteren Fällen, d. h. in 26 Prozent aller gemeldeten Fälle, konnte keine endgültige Aufklärung erfolgen, da entweder sowohl die Teststreifen als auch das bei der Messung benutzte Gerät dem Hersteller nicht zur Überprüfung zur Verfügung gestellt wurden (16) oder lediglich das Gerät, nicht aber die Teststreifen zur Untersuchung zur Verfügung standen (11).

Lediglich in 6 der nicht endgültig aufklärten Fälle konnte trotz eingehender Untersuchung kein eindeutiger zugrunde liegender Produktmangel identifiziert werden. Dies zeigt, dass eine konsequente Rücksendung von Geräten sowie noch beim Anwender vorhandener Restbestände der in Verbindung mit der Reklamation eingesetzten Teststreifencharge(n) wesentlich zu einer Verbesserung der Aufklärung ggf. vorliegender Produktmängel beitragen könnte.

### Korrektive Maßnahmen

In 94 der dem BfArM gemeldeten 127 Fälle erfolgten keine korrektiven Maßnahmen (74 %), wobei in 5 dieser Fälle lediglich in Deutschland keine Maßnahmen durchgeführt wurden, da die entsprechenden Produkte dort nicht auf dem Markt waren.

Die insgesamt durchgeführten korrektiven Maßnahmen (in 33 Fällen; 26 %) dienten dem Ziel, das im aktuellen Fall vom Produkt ausgehende Risiko zu minimieren und die Sicherheit zukünftiger Produkte zu verbessern (präventive Maßnahmen), und betrafen vorwiegend die Fälle, in denen Fehler an Geräten oder Teststreifen nachgewiesen werden konnten (26 von 34 Fällen); darüber hinaus erfolgten jedoch auch in 7 Fällen, in denen kein Produktfehler vorlag oder ein solcher nicht eindeutig identifiziert werden konnte, eine Durchführung von korrektiven Maßnahmen, da sich aufgrund der vom Hersteller durchgeführten Untersuchungen Hinweise auf mögliche Risiken ergeben hatten, die präventive korrektive Maßnahmen erforderlich machten.

In 10 der Fälle, in denen ein Gerätefehler vorlag (11), erfolgten entsprechend der Art des zugrunde liegenden Fehlers korrektive Maßnahmen, und zwar (Mehrfachnennungen): Kundeninformationen (9), Software-Upgrades (5), Änderungen von Produktion bzw. Qualitätsmanagement (4), Rückrufe (3), Änderungen der Gebrauchsanweisung (2), Vertriebsstopp (2), Veränderung der zur Herstellung eingesetzten Materialien (1).

Bei Vorliegen von Mängeln an Teststreifen (23 Fälle) kam es in 16 Fällen zu korrektiven Maßnahmen, und zwar (Mehrfachnennungen): Änderungen von Produktion und Qualitätsmanagement (11), Kundeninformationen (5), Änderungen der Gebrauchsanweisungen (3), Änderungen der eingesetzten Materialien (2), Rückrufe (1) und Software-Upgrades (1).

### Besonderheiten der Meldungen zu Blutzucker-Messsystemen

Die Analyse der bis Ende 2005 ausgewerteten Fälle zeigt, dass den OTC-Produkten zur Blutzuckerselbstbestimmung bereits aufgrund der Fallzahl eine erhebliche Bedeutung zukommt. Zudem erfolgt der Gebrauch dieser Produkte im Regelfall durch Laien (Patienten) und nicht durch professionelle Anwender (Laborpersonal) wie im Falle der übrigen IVD.

Dies hatte im Beobachtungszeitraum zur Folge, dass im Unterschied zu den Meldungen in Verbindung mit den übrigen IVD ein hoher Anteil der Meldungen von Patienten oder Apotheken direkt oder über die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker erfolgte, es jeweils einen hohen Anteil an Fällen gab,

in denen ein Produktmangel bei Untersuchung durch den Hersteller nicht verifiziert werden konnte oder die die Folge vorausgehender Anwenderfehler waren.

Wahrscheinlich ist auch der hohe Anteil nicht definitiv aufgeklärter Fälle Folge der Anwendung durch Laien, da häufig die reklamierten Produkte dem Hersteller nicht oder nicht vollständig (Fehlen der Teststreifen) zur Überprüfung zur Verfügung gestellt wurden. Eine verbesserte Aufklärung der Anwender könnte somit aus Sicht des BfArM zu einer gewissen Verminderung der Fälle beitragen, in denen kein Produktmangel vorliegt, ein Anwenderfehler nachgewiesen werden kann oder eine vollständige Aufklärung des Falles nicht erfolgen kann.

Eine weitere Besonderheit insbesondere des deutschen Marktes ist die Verwendung von Blutzucker-Messgeräten, die Messergebnisse in unterschiedlichen Einheiten anzeigen können. Während in den Altbundesländern üblicherweise die Messung der Blutglucose-Konzentration in der Einheit „mg/dl“ erfolgt, ist in den neuen Bundesländern häufig eine Messung in „mmol/l“ üblich. So standen 4 der Fälle, in denen die Geräte betroffen waren, in direkter Verbindung mit der Verwendung der unterschiedlichen Einheiten. In 3 dieser Fälle kam es aufgrund von Software-Problemen zu einer spontanen Umstellung der vom Gerät zur Anzeige der Messergebnisse benutzten Einheit mit dem Risiko einer falschen Therapie bei Nichterkennung dieser Umstellung durch den Patienten.

Hinzu kommt das Risiko einer wesentlichen Umstellung der Messeinheit durch den Patienten selbst. Zur Minimierung dieser Risiken wurden von den betroffenen Herstellern korrektive Maßnahmen durchgeführt, die u. a. Software-Änderungen dahingehend beinhalteten, dass künftig nur noch fest voreingestellte Geräte auf den Markt gebracht werden, die keine Umstellung zwischen „mg/dl“ und „mmol/l“ mehr erlauben.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden dem BfArM auch 2 Fälle in Verbindung mit einem Reimport von Blutzucker-Teststreifen nach Deutschland gemeldet. Im ersten Fall waren aufgrund einer außerhalb der Verantwort-

tung des Herstellers liegenden Verfälschung des Produktes die der Packung beiliegenden Farbskalen verändert und die Haltbarkeit der Teststreifen gegenüber den Originalangaben des Herstellers verlängert, ohne dass hierzu Vorkommnisse gemeldet wurden, während im zweiten Fall die nach Deutschland reimportierten Teststreifen aufgrund bestehender technischer Unterschiede nicht zum Gebrauch in Verbindung mit den in Deutschland im Verkehr befindlichen Messgeräten geeignet waren.

In diesem Zusammenhang ist aus Sicht des BfArM davon auszugehen, dass derartige Fälle bei einer aus Kostengründen vermehrten Zunahme von Reimporten künftig weiter an Bedeutung gewinnen könnten und – insbesondere in Fällen nicht korrekten Inverkehrbringens bzw. einer fehlenden Kennzeichnung als Reimport – auch zu einer Beeinträchtigung der Produktsicherheit führen könnten. ◀