

Produktprobleme bei Tests zur Diagnostik von SARS-CoV-2 – Analyse der 2020-2021 vom BfArM veröffentlichten Kundeninformationen

Rüdiger Siekmeier¹⁾, Jürgen Hannig¹⁾, Tanja Grammer²⁾, Winfried März^{2,3,4)}

¹⁾ Drug Regulatory Affairs, Pharmaceutical Institute, University Bonn, Germany; ²⁾ Medical Clinic V, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Germany; ³⁾ Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University Graz, Graz, Austria; ⁴⁾ Synlab Academy, Synlab Holding Deutschland GmbH, Mannheim, Germany

Einleitung

Gesetzliche Grundlagen: Seit Implementierung der entsprechenden europäischen Direktiven (z. B. The European Directive 93/42/EEC für Medizinprodukte bzw. Directive 98/79/EC für In-vitro Diagnostika (IVD)) müssen Vorkommnisse und korrektive Maßnahmen zu diesen den zuständigen Behörden gemeldet werden. Diese wurden ersetzt durch die Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte (Übergangszeit; gültig ab 26.5.2020 – verlängert auf 26.5.2021) bzw. die Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika (Übergangszeit; gültig ab 26.5.2022). Für alle Medizinprodukte und die meisten IVD ist dies in Deutschland das BfArM (AU: BASG, Schweiz: Swissmedic). Diesem obliegt die Erfassung und wissenschaftliche Bewertung der Vorkommnisse und korrektiven Maßnahmen. Die Durchführung letzterer wird durch die Länderbehörden überwacht. Im Falle von korrektiven Maßnahmen im Markt (Field Safety Corrective Action, FSCA) erfolgt die Veröffentlichung mit der zugehörigen Kundeninformation (Field Safety Note (FSN)) auf der BfArM-Homepage (<http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/functions/kundeninfo-node.html>). Form und Inhalt der Kundeninformation (Field Safety Notice, FSN) regelt die MEDDEV (Guidelines on a Medical Devices Vigilance System, MEDDEV 2.12-1 rev 8; **Tab. 1**).

COVID-19: Im Dezember 2019 wurde eine neuartige Virusinfektion auf einem Fisch-/Wildtiermarkt in Wuhan/China erstmals beschrieben. Diese wurde vom Chinese Center for Disease Control and prevention (CCDC) als neue Coronavirusinfektion beschrieben (am 7.1.2020) und von der World Health Organization (WHO) später 2019-new coronavirus disease (2019-nCoV, jetzt COVID-19) benannt (am 11.2.2020). Die Infektion breitete sich rasch pandemisch aus (mindestens 158.7 Mio. Infektionen, 3.3 Mio Todesfälle bis 11.5.2021), wobei große Unterschiede zwischen einzelnen Ländern bestehen und diverse Mutationen mit erhöhter Pathogenität beschrieben wurden (Großbritannien, Südafrika, Indien, Brasilien) (**Abb. 1**). Die Übertragung erfolgt vorwiegend über infektiöse Aerosole. Die Erkrankung führt zunächst zum Befall der oberen Atemwege, später häufig mit schweren respiratorischen und systemischen Symptomen (Befall des Gefäßsystems und solider Organe, Auftreten von Thrombosen, Embolien, Schlaganfällen und Organversagen). Die rasche Ausbreitung der Erkrankung erforderte die schnelle Entwicklung diagnostischer Tests, zunächst PCR (und vergleichbare Methoden; Nachweis in Nasen-/Rachenabstrich) und Antikörpertests (Serologie und Schnelltests (Lateral-Flow-Assays, LFA); Nachweis im Blut) zum Nachweis akuter und stattgehabter Infekte, später Antigentests zum Nachweis von Virusprotein (Professional-Use und Laintests, häufig LFA; Nachweis in Nasen-Rachenabstrich, Speichel, Sputum). Aufgrund des erneuten Anstiegs der Infektionszahlen („dritte Welle“ der Pandemie) und der verzögerten Bereitstellung ausreichender Impfmengen kommt der Testung insbesondere durch LFA derzeit eine hohe Bedeutung zu. Ein Großteil der im Markt befindlichen Tests wurde dabei nach Notfällzulassungen der nationalen Behörden in Verkehr gebracht (FDA, BfArM) wobei ein Teil der Tests einschlägigen Listen zu entnehmen ist (<https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>; <https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=110:100:3750320171253::::&tz=2:00>).

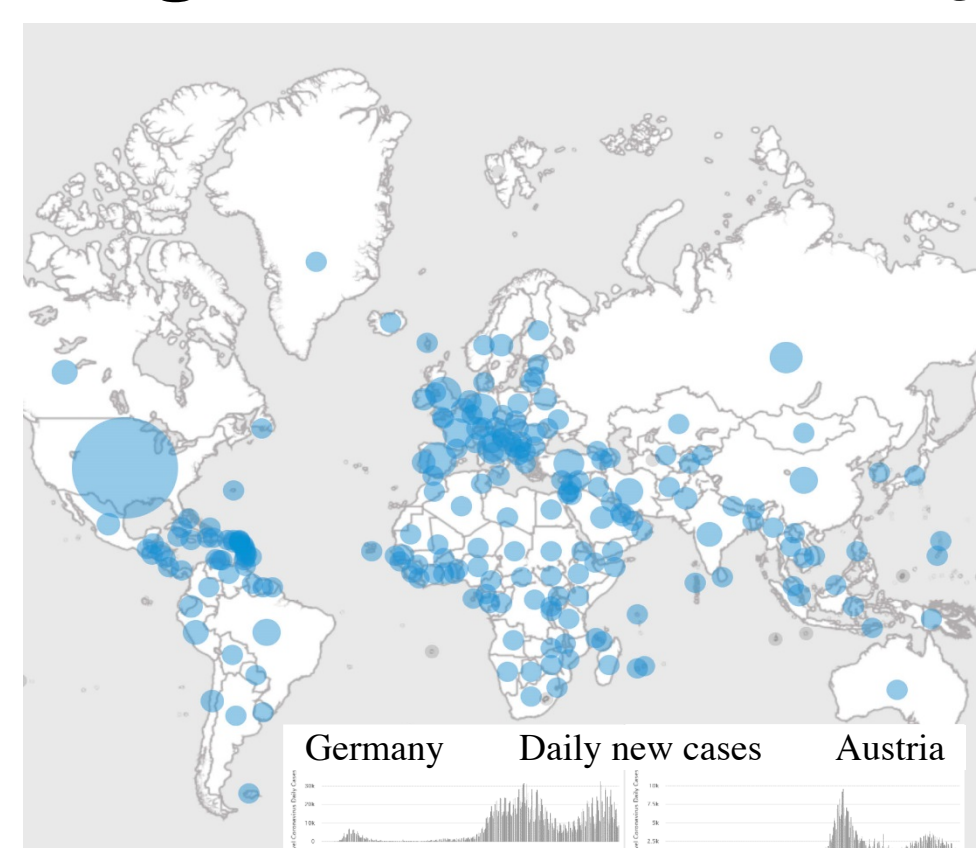
Fragestellungen: Wie hoch ist der Anteil zu Tests für die Diagnose von COVID-19 an FSN und FSCA zu IVD im Untersuchungszeitraum (1.1.2020-30.4.2021)? Welche Testtypen sind betroffen? Welches sind die berichteten Produktprobleme? Welche korrektiven Maßnahmen werden von den Herstellern durchgeführt? Entsprechen die FSN den Vorgaben der MEDDEV?

Tabelle 1: Kriterien der MEDDEV 2.12-1 rev 8 (Originaltext).

- The MANUFACTURER should use a distribution means ensuring the appropriate organisations have been informed, e.g. by confirmation of receipt.
- The FIELD SAFETY NOTICE should be on a company letterhead, be written in the language(s) accepted by the National Competent Authority(s) and include the following:
1. A clear title, with "Urgent FIELD SAFETY NOTICE" followed by the commercial name of the affected product, an FSCA-identifier (e.g. date) and the type of action.
 2. Specific details to enable the affected product to be easily identified e.g. type of device, model name and number, batch/lot or serial numbers of affected devices and part or order number.
 3. A factual statement explaining the reasons for the FSCA, including description of the device deficiency or malfunction, clarification of the potential hazard associated with the continued use of the device and the associated risk to the patient, USER or other person and any possible risks to patients associated with previous use of affected devices.
 4. Advice on actions to be taken by the USER. Include as appropriate:
 - # identifying and quarantining the device
 - # method of recovery, disposal or modification of device
 - # recommended review of patients previous results or patient follow up, e.g. implants, IVD
 - # timelines.
 5. A request to pass the FIELD SAFETY NOTICE to all those who need to be aware of it within the organisation and to maintain awareness over an appropriate defined period.
 6. If relevant, a request for the details of any affected devices that have been transferred to other organisations, to be given to the MANUFACTURER and for a copy of the FIELD SAFETY NOTICE to be passed on to the organisation to which the device has been transferred.
 7. If relevant, a request that the recipient of the FIELD SAFETY NOTICE alerts other organisations to which incorrect test results from the use of the devices have been sent. For example failure of diagnostic tests.
 8. Confirmation that the relevant National Competent Authorities have been advised of the FSCA.
 9. Any comments and descriptions that attempt to a) serve to play down the level of risk in an inappropriate manner and b) advertise products or services should be omitted.
 10. Contact point for customers how and when to reach the designated person. An acknowledgement form for the receiver might also be included (especially useful for MANUFACTURER'S control purposes).

Abbildung 1: Weltweite Verbreitung der COVID-19 Erkrankung.

Datum: 12.5.2021



Fälle je Land	Todesfälle je Land
USA 32.778.621	USA 582.845
Indien 23.340.938	Brasilien 425.540
Brasilien 15.282.705	Indien 254.197
Frankreich 5.861.384	Mexiko 219.323
Türkei 5.059.433	Großbrit. 127.890
Rußland 4.840.948	Italien 123.282
Großbritan. 4.455.446	Rußland 112.063
Italien 4.123.230	Frankreich 107.096
Spanien 3.586.333	Deutschland 85.385
Deutschland 3.557.904	Spanien 79.100
Argentinien 3.191.097	Kolumbien 78.771

Globally, as of 7:07pm CEST, 11 May 2021, there have been 158.651.638 confirmed cases of COVID-19, including 3.299.764 deaths, reported to WHO. As of 10 May 2021 a total of 1.206.243.409 vaccine doses have been administered.

<https://covid19.who.int/> bzw. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/germany>

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

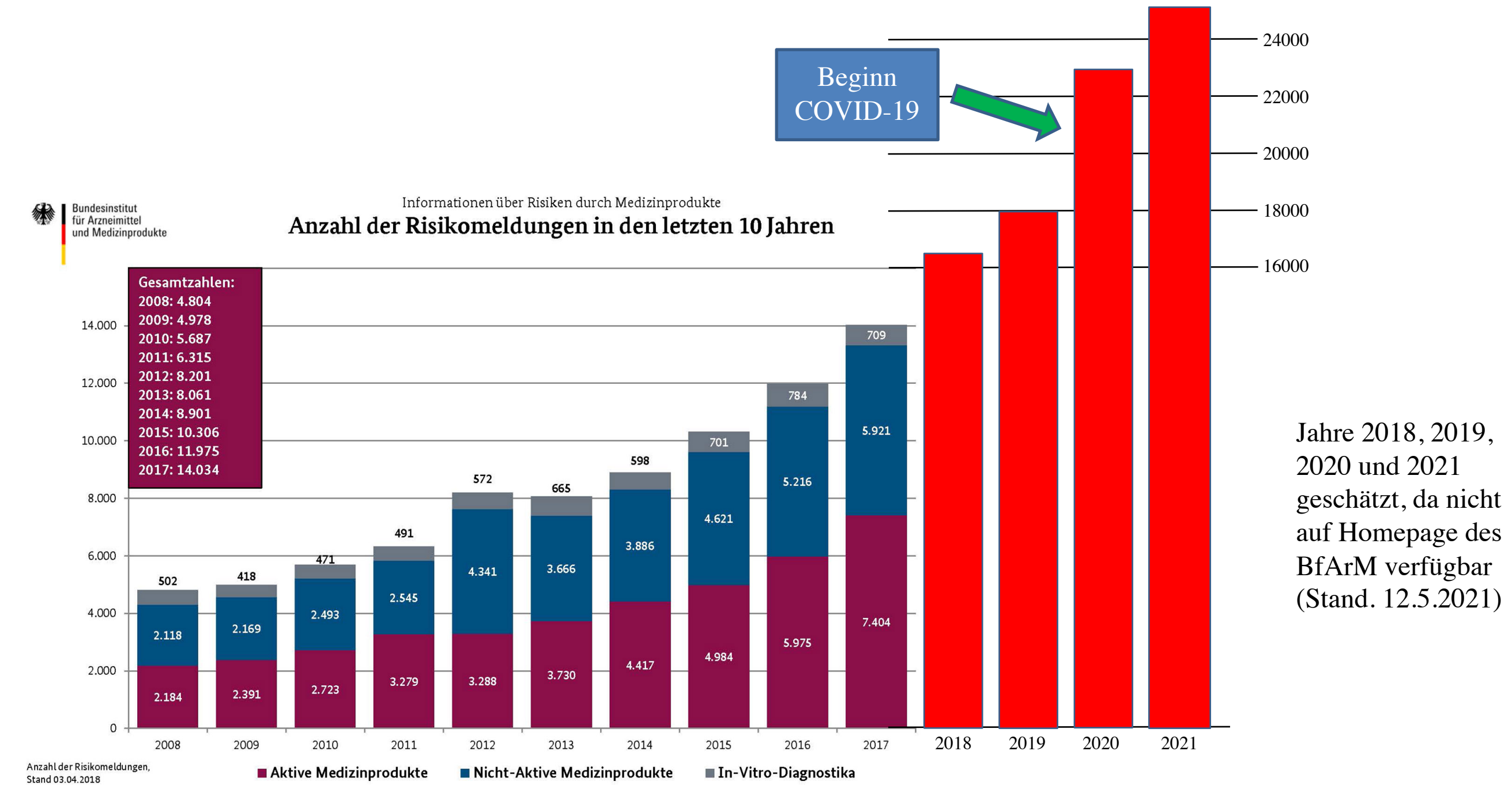
Material und Methoden

Eingeschlossen wurden alle FSCA seit 1.1.2020 bis 30.4.2021 zu IVD zur Diagnostik von COVID-19 (Analyzer, Tests, Software) in Hinblick auf Produktprobleme und damit einhergehende Risiken, Art der FSCA und Einhaltung der Vorgaben der MEDDEV-Leitlinie.

Ergebnisse - Anzahl der Meldungen

Vom 1.1.2000 bis 31.12.2017 (ab 2018: n. a.) erhielt das BfArM insges. 107081 Meldungen (Medizinprodukte, MP: 99712 (davon aktive MP: 51031, nicht-aktive MP: 48681), IVD: 7369). Aus der Homepage geschätzte Meldezahlen für MP sind 16300, 18000, 22800 und 25500 (2018, 2019, 2020, 2021). Ab 2004 (Publikationsbeginn) bis 30.4.2021 fanden sich 13322 FSCA (MP: 10190, IVD: 3132). Vom 1.1.2020 bis 30.4.2021 fanden sich 270 FSCA zu IVD (2020: 186, 2021: 84), davon 26 für IVD zur Diagnostik von COVID-19 (2020: 11, 2021: 15) (**Abb. 2, Tab. 2**).

Abbildung 2: Jährliche Vorkommismeldungen an das BfArM.



Quelle: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Statistik/MP-Statistik/statist-Auswert_Anzahl-Risikotel.jpg?__blob=poster&v=11

Tabelle 1: FSCA zu Medizinprodukten (MP, akt. + inakt.) und IVD (#) bis 30.4.2021).

Jahr	MP+ IVD	MP	IVD	Jahr	MP+ IVD	MP	IVD	Jahr	MP+ IVD	MP	IVD
2004	34	12	22	2010	723	553	170	2016	990	736	254
2005	483	353	130	2011	859	675	184	2017	900	689	211
2006	507	385	122	2012	835	661	174	2018	880	652	228
2007	537	386	151	2013	1074	789	285	2019	969	718	251
2008	673	530	143	2014	1030	844	186	2020	800	614	186
2009	764	610	154	2015	949	752	197	2021#	341	257	84

Ergebnisse – FSCA zu IVD zur Diagnostik von COVID-19

Es fanden sich 26 FSCA zu IVD zur Diagnostik von COVID-19, d. h. 5.9 % bzw. 17.9 % aller FSCA zu IVD 2020 bzw. 2021 (bis 30.4.2021) und 9.6 % aller FSCA zu IVD 2020/2021.

Von den 11 Meldungen 2020 betrafen 6 molekularbiologische IVD zum Virusnachweis im Nasen-/Rachenabstrich (PCR, RT-PCR, Multiplex-PCR: 4, PCR-Auswertesoftware: 2) und 5 IVD zur Antikörperbestimmung in Blut/Serum (Lateral-Flow-Assays (LFA; Schnelltests): 2, ELISA: 1, Tests für Immunanalyser (Großgeräte): 1, Blot: 1).

Von den 15 Meldungen 2021 betrafen 6 molekularbiologische IVD (PCR, RT-PCR, Multiplex-PCR: 3, PCR-Auswertesoftware: 1, Einsätze für das PCR-Gerät, Abnahmesystem für Speichelproben: 1), 1 IVD zur Antikörperbestimmung (Kalibrator für Immunanalyser (Großgeräte): 1) und 8 IVD zur Virusantigenbestimmung in Abstrichen/Speichel (LFA: 5, Tests für Immunanalyser (Großgeräte): 1, Point-of-Care Tests (mit Gerät): 2).

Die FSCA beider Jahre betrafen (mult. Entries) meist Tests/Reagenzien oder Kalibratoren (21), seltener Auswertesoftware (3), Abnahmematerialien (1), Geräteinsätze (1) und Analyzer (1).

Fehlerursachen waren (mult. Entries) Produktionsfehler (8, z. B. Befüllung, Verpackung, Markierung, Produktfreigabe), Kennzeichnungs- und Gebrauchsanweisungsfehler (10), Softwarefehler (3), Leckagen (3), Materialfehler (3) und Temperaturfehler (1) sowie keine Angaben (2).

Mögliche Folgen waren (mult. Entries) falsch-positiv (13) bzw. falsch-negative Ergebnisse (9), ungültige/uneindeutige Ergebnisse (5), eine normale Funktion (3) und keine Angaben (4).

Korrektive Maßnahmen (mult. Entries) waren bei insgesamt 26 FSCA/FSN Rückrufe (21; in diesen Fällen FSN obligat), Empfehlungen für Anwender (17; davon mit Hinweisen auf Ergebnisüberprüfung: 8), Software-Upgrades (5), Änderungen von Gebrauchsanweisung/Kennzeichnung (4) und Änderungen in Produktion/Qualitätskontrollen (4).

Diskussion

FSCA zur Diagnostik von COVID-19 stellen eine kleine, aber z. Zt. wichtige Gruppe der IVD dar. Nach Auftreten von COVID-19 wurden zunächst IVD zum molekularbiologischen Nachweis in Abstrichen (Nachweis der akuten Erkrankung) und Tests zum Nachweis von Antikörpern in Blut/Serum (durchgemachte Erkrankung) in Verkehr gebracht, was sich in den FSCA 2020 zeigt. In 2021 waren FSCA zu molekularbiologischen IVD weiter häufig („Goldstandard“ der Diagnostik), es erfolgten jedoch vermehrt FSCA zu Virusantigentests, häufig LFA zur Anwendung durch Fachpersonal/Laien. Die Verschiebung ist Folge der u. a. politisch gewollten vermehrten Testung durch einfache und billige Verfahren, deren positive Ergebnisse dann durch PCR verifiziert werden. Meist waren Tests betroffen mit der Folge falsch-positiver und falsch-negativer Testergebnisse. Typische korrektive Maßnahmen waren eine FSN (obligat bei Rückrufen), oft mit Anwenderempfehlungen und Anweisung der Ergebnisüberprüfung, seltener Software-Upgrades (auch bei Tests) und Änderungen von Kennzeichnungen/Gebrauchsanweisungen. Maßnahmen für künftige Produkte fehlen häufig, da FSN frühzeitig und vor Abschluß der FSCA erstellt werden. FSN entsprechen meist den Vorgaben der MEDDEV.

Die Versendung einer den MEDDEV-Vorgaben konformen FSN im Rahmen einer FSCA trägt wesentlich zur Verminderung des von im Markt befindlichen Produkten ausgehenden Risikos bei. Die Daten bestätigen Notwendigkeit und Funktion des bestehenden Marktüberwachungssystems.