

# **Stellungnahme der AGDT der DDG zu einer Rückrufaktion bei Blutzuckermesssystemen**

## **Abstrakt**

Wenn Spiegel-Online oder andere Informationsportale detailliert über eine Rückrufaktion eines großen Herstellers zu seinen Blutzuckermessgeräten berichten und dabei sogar exakte Modellangaben machen, induziert dies Aufmerksamkeit. Die entsprechenden Messgeräte zeigen offenbar bei hohen Blutglukosemesswerten falsche Ergebnisse an, zudem scheint es in diesem Zusammenhang zu einem nicht eindeutig geklärten Todesfall gekommen zu sein. Dabei gilt, dass alle Systeme vor der Zulassung (= CE-Markierung in Europa und FDA-Zulassung in den USA) eine Risikobewertung durchlaufen müssen, bei der eine Vielzahl von sicherheitsrelevanten Szenarien durchgespielt und getestet werden. Moderne diagnostische und therapeutische Systeme bieten aber so viele zusätzliche Optionen und Features, dass bei der alltäglichen Nutzung offenbar immer wieder Kombinationen von Faktoren auftreten, die dabei nicht berücksichtigt wurden. Wenn solche Probleme erkannt werden und diese ein ernsthaftes Sicherheitsrisiko darstellen, ist es nur konsequent – auch wenn die damit zusammenhängenden Kosten noch so hoch sind – dass der Hersteller die Geräte durch eine Rückrufaktion vom Markt nimmt, um eine Gefährdung von Patienten zu vermeiden. Solche Probleme können praktisch jedes Gerät und damit auch alle Hersteller betreffen, deshalb sollte keiner versuchen, aus einem aktuellen Problem eines Mitbewerbers Vorteile zu ziehen - morgen könnte es ihn selber betreffen.

Rückrufaktionen hat es bei Blutzuckermessgeräten, aber auch Insulinpumpen oder Pumpenkathetern etc. in der Vergangenheit immer gegeben und es wird sie auch in Zukunft geben. Es gilt, auftretende Probleme frühzeitig zu erkennen und konsequent und zeitnah damit umzugehen, ohne Patienten und ihre behandelnden Ärzte/Teams zu verunsichern.

## Was ist geschehen?

Am 25.3.2013 hat die US-Firma Johnson & Johnson (J&J) bzw. deren Tochterfirma LifeScan eine Rückrufaktion initiiert, bei der alleine in Deutschland bis zu 150.000 Blutglukosemessgeräte und weltweit mehr als zwei Millionen Geräte der Marke "OneTouch" ausgetauscht werden sollen (<http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/diabetes-rueckruf-von-blutzuckermessgeraet-onetouch-verio-pro-a-890865.html>). Im speziellen geht es um die Geräte OneTouch Verio Pro und OneTouch Verio IQ. Grund für den Rückruf ist folgender: Bei Blutglukosewerten von >1024 mg/dl (56,8 mmol/L) schalten sich die Geräte einfach aus (bei OneTouch Verio IQ), statt eine Warnung wie „extrem hoher Blutzucker über 600 mg/dl (33,3 mmol/L)" abzugeben. Bei dem Modell „OneTouch Verio Pro", das nur in Europa vertrieben wird, wird sogar ein falsches Testergebnis angezeigt - und zwar eines, das um 1024 mg/dl unter dem gemessenen Ergebnis liegt, d.h. bei einem Messergebnis von 1064 mg/dl würde 40 mg/dl angezeigt! Ein solches Gerät darf auf keinen Fall mehr verwendet werden!

Es werden europaweit neben etwa 670.000 „OneTouch Verio Pro“ auch Messgeräte des Typs „OneTouch Verio Pro+" ausgetauscht, mit denen vornehmlich Kliniken ausgestattet wurden. Diese Geräte zeigen zwar den korrekten Messwert an, speichern aber einen falschen Wert ab. Alle Kunden sind aufgefordert, bei der Firma LifeScan anzurufen, um anhand der Seriennummer der Geräte die Notwendigkeit eines Austausches abzuklären. Die problematischen Messgeräte sollen nicht weiter verwendet werden. Nachdem die Anschrift des Kunden verifiziert wurde, wird schnellstens ein neues Messgerät versandt und die Kunden sollen, bis das Austauschgerät eingetroffen ist, andere Methoden bzw. Geräte) verwenden.

In einem US-Bericht zu dieser Rückrufaktion (Closer Look Report vom 27.3.2013, s. [www.closeconcerns.com](http://www.closeconcerns.com)) wird zudem berichtet, dass es einen schweren Zwischenfall mit Todesfolge bei einem Patienten in Belgien am 24.12.2012 gegeben hat: Dieser Patient hatte einen Blutzuckerwert - gemessen mit einem Laborsystem von 1305 mg/dl, wurde jedoch von einem „Health care professional“ entsprechend der vom BZ-Messgerät „OneTouch Verio Pro" angezeigten Werte (40-126 mg/dl) behandelt. Nach einem Bericht der amerikanischen Gesundheitsbehörde verstarb der Patient an einem Herzstillstand bedingt durch Hyperkaliämie. Der Herstellerfirma ist es trotz mehrerer Versuche anscheinend nicht gelungen, detaillierte Informationen über diesen Vorfall zu erhalten und sieht daher die Kausalität dieses fatalen Ereignisses mit der Fehlmessung des Gerätes als nicht-belegt an. Man kann sich vorstellen, wie solche Ereignisse innerhalb der Herstellerfirma und mit entsprechenden Behörden zu Diskussionen führen, insbesondere die Rechtsabteilungen der Firmen werden aktiv sein, um Haftungsproblematiken möglichst weitgehend zu vermeiden.

## Hintergrund

Eine solche Rückrufaktion stellt für jeden Hersteller ein erhebliches Problem dar und er wird einen solchen Schritt auch nur dann tun, wenn er größere Probleme befürchten müsste, falls er ihn nicht tut. Es sind nicht nur die hohen Kosten, die durch den Austausch der Blutzuckermessgeräte anfallen, der Umtausch von Millionen solcher Geräte stellt ein massives logistisches Problem dar, ganz zu schweigen vom Imageverlust.

Dabei gab es in der Vergangenheit (z.B. bei einem bekannten Backwaren-Hersteller) durchaus Situationen, wo die klare und transparente Kommunikation des Herstellers zu einem Produkt-Problem im Endeffekt sein Image sogar verbessert hat. Interessanterweise gibt es gerade für solche Situationen erfahrene Kommunikationsspezialisten.

## Zulassung von Medizinprodukten

Nichtsdestoweniger fragt man sich, warum ein Blutzuckermesssystem für Patienten überhaupt einen Messbereich von bis  $>1.000$  mg/dl hat! Therapeutisch macht dies schlichtweg keinen Sinn, auch wenn ein solcher Messbereich für Laborsysteme durchaus sinnvoll ist, z.B. für die Diagnosestellung bei Diabetes mellitus.

Bei der Blutglukoseselbstmessung durch Patienten sollten alle Messergebnisse von  $>400$  oder maximal  $>600$  mg/dl zur Anzeige „HIGH“ auf dem Display führen. Dass die nun von dem Rückruf betroffenen Messgeräte solche extrem hohen Werte überhaupt messen und anzeigen konnten, scheint bei deren Zulassung keinen gestört zu haben. Die Frage, die sich daraus ergibt, lautet: Verfügen die Zulassungsbehörden eigentlich über ein ausreichendes diabetologisches Know-How?

In Europa werden Blutzuckermesssysteme bisher in einem vergleichsweise intransparenten CE-Markierungsprozess zugelassen: Das CE-Zeichen, das notwendig ist, um die Systeme in den Handel bringen zu dürfen, wird von den Herstellern in Zusammenarbeit mit einer „Benannten Stelle“ (z.B. dem TÜV) vergeben. Cave: Eine CE-Markierung ist kein Qualitätssiegel! Innerhalb der EU sind im Zusammenhang mit dem Brustimplantate-Skandal in Frankreich nun Bemühungen auf den Weg gebracht worden, die Sicherheit von Medizinprodukten zu verbessern. Die europäische Diabetes-Gesellschaft (EASD) ist aktuell sehr aktiv dabei, eine Verbesserung der Zulassungsanforderungen für Medizinprodukte (speziell auch bei *in vitro*-Diagnostika) für den Diabetesbereich zu erreichen. Die aktive Involvierung von Experten aus diesem Fachgebiet in den Zulassungsprozess würde z.B. die hier beobachteten Probleme zu reduzieren, eine 100%ige Garantie auf Vermeidung von Fehlern ist dies aber auch nicht.

Ein wichtiger Bestandteil der notwendigen Dokumentation bei der Zulassung von Medizinprodukten ist eine Risikoanalyse; dabei sollen alle möglicherweise auftretenden Risiken dargestellt, analysiert und bewertet werden. Durch entsprechende

Gegenmaßnahmen sollen mögliche auftretende Risiken vermieden werden. Im gleichen Sinne muss die Software in den Geräten (die ja heutzutage eine extrem wichtige Rolle spielt) sehr aufwendig dokumentiert und getestet werden, sprich: detaillierten Risikoanalysen unterzogen werden. Solche Dokumente füllen meterweise Aktenordner und der Prozess kann diverse Programmierer über Monate hinweg beschäftigen.

### **Human Factors - Feldversuche**

Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA verlangt heute bei jedem technischen Gerät eine aufwendige Testung zu deren Handhabung in Patientenhand, um Nutzungsprobleme in dieser Hinsicht möglichst auszuschließen. Wie bereits beschrieben kann es trotzdem bei jedem komplexen technischen System Fehlerkombinationen bzw. Probleme geben, an die bei dessen Entwicklung keiner der Beteiligten gedacht hat. Da solche Kombinationen ja eher selten auftreten, ist das Risiko hoch, sie während klinischer Studien (wenn diese denn durchgeführt werden) oder Feldversuchen zu erkennen. Selbst wenn solche Probleme unter kontrollierten Bedingungen einmalig oder sogar mehrfach auftreten, ist die Frage, ob sie als relevante Probleme erkannt und bewertet werden, zum Teil ist dies dann auch ein statistisches Problem. Auch bei Medikamenten (mit einem deutlich aufwendigeren Zulassungsprozess) sind Probleme z.B. bei Medikamenteninteraktionen oder selten auftretenden Mutationen erst im praktischen Einsatz und nicht in den klinischen Studien erkannt worden.

### **Wie erkennt man solche Probleme in der alltäglichen Nutzung?**

Wenn man während der Entwicklung solche seltenen Ereignisse nur schlecht erkennen kann, wie erkennt man diese im alltäglichen Einsatz? Hier kommt die Pharmakovigilanz ins Spiel; bei solchen Post-Marketing-Surveillance (PMS)-Ansätzen werden „Rückmeldungen aus dem Markt“ erfasst. Die großen Hersteller von Diagnostika haben eigene, beachtlich große Call-Center, in denen Kunden anrufen und ihre Anliegen mit dem Hersteller direkt klären können. In den meisten Fällen geht es um Handhabungs- und Lieferprobleme. Bei den Telefonaten werden aber auch Meldungen über technische Probleme erfasst. Wenn solche Meldungen systematisch analysiert werden, dann können auf diese Weise selten auftretende, aber sicherheitsrelevante Probleme erkannt werden. Dabei treiben die großen Hersteller hierbei einen beträchtlichen Aufwand (die kleineren Herstellern übertragen solche Aktivitäten, zu denen sie rechtlich verpflichtet sind, an Auftrags-Call-Center), leider wird darüber praktisch in keiner Form berichtet.

Im Prinzip sind es natürlich nicht nur die Patienten, die als „Kunden“ solche Meldungen machen können, sondern auch die behandelnden Ärzte und deren Teams. Wenn eine solche Meldung gemacht wird, hat dies allerdings einen Schwung an Papierkram zur Folge, für die

der Arzt keinerlei Kompensation bekommt, d.h. er wird nur bei ernsthaften Schwierigkeiten bereit sein, die Zeit dafür zu investieren und ob er dies wiederholt macht ist, bleibt fraglich. Deshalb sollte es eigentlich eine Art „Belobigungssystem“ geben, um die Wahrscheinlichkeit der Meldung von Beobachtungen zu erhöhen.

Das Risiko eines „under-reporting“ von relevanten Problemen ist zwar den Fachleuten in diesem Bereich bewusst, ansonsten ist dieses aber eher unbekannt, wie ja dieser gesamte Themenkomplex ein wenig bekannter Bereich ist. Mit welcher Sicherheit und Schnelligkeit auftretende Sicherheitsprobleme erkannt werden ist also ein Thema, welches dringend mehr Aufmerksamkeit in der Diabetologie bekommen sollte!

Bei Meldungen von Problemen mit Geräten tauschen die Herstellerfirmen üblicherweise solche Geräte anstandslos und unmittelbar aus, auch um die bemängelten Geräte in der eigenen Qualitätskontrolle evaluieren zu können. Dazu werden aus den Geräten die im elektronischen Speicher abgelegten Daten (die über die angezeigten Werte hinausgehen) ausgelesen und analysiert. In vielen Fällen liegt die Problemursache in der Fehlbedienung (zumindestens wird dies vermutet...), manchmal jedoch werden ernsthafte Probleme erkannt und die Hersteller initiieren entsprechende Gegenmaßnahmen.

### **Zusammenfassung**

Der Austausch von Blutzuckermesssystemen im Rahmen von Rückrufaktionen stellen weder ein singuläres Ereignis dar (aktuell gibt es Hinweise auf Probleme bei Nutzung einer speziellen Insulinpumpe), sondern sie passieren und werden auch in Zukunft auftreten, sie liegen in einem gewissen Ausmaß also in der Natur der Sache. Wichtig dabei ist eine möglichst frühzeitige und konsequente Information aller Beteiligten durch die Hersteller, dabei dürfen wirtschaftliche Belange keine Rolle spielen! Falls es bekannt würde, dass doch aus solchen Gründen Patienten ernsthaft gefährdet wurden (wie es hier ja möglicherweise der Fall war), würde dies nicht nur zu massiven Imageproblemen für den jeweiligen Hersteller führen, sondern auch zu „Kollateralschäden“ für den gesamten Bereich Diabetes-Technologie. Es gilt deshalb diesem Thema die notwendige Aufmerksamkeit zu schenken und die richtigen Schlüsse aus solchen Aktionen zu ziehen; die Behörden und auch die Fachgesellschaften DDG und EASD werden dies tun.