

对 2006-2015 年美国 FDA 召回的神经调控类医疗器械产品分析

王伟明 李路明 郝红伟 胡春华 刘方军 马伯志 文雄伟 清华大学航天航空学院 (北京 100084)

文章编号: 1006-6586(2015)05-0020-06 中图分类号: TH782 文献标识码: A

收稿日期:
2015-04-08

基金项目:
国家科技支撑
计划资助项目
(2011BAI12B07)
国家自然科学基金资助
项目 (51125028)

内容提要: 目的: 重点分析美国FDA对神经刺激类产品的召回情况, 尤其是对深部脑刺激器 (DBS) 和脊髓刺激器 (SCS) 这两类高风险的神经调控类医疗器械产品召回信息的特点进行了剖析。方法: 对召回级别, 召回原因等进行归类分析。结果: Medtronic神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12, DBS和SCS相关的召回共23条, 占Medtronic神经调控部门总召回事件的21.9%。SCS和DBS召回事件集中体现在: 设计, 生产制造, 包装和标签, 以及非长期植入辅助部分。其中, 非长期植入辅助部分召回事件共7条 (30.4%), 包装和标签召回事件共6条 (26.1%), 设计召回事件共6条 (26.1%), 生产制造召回事件共4条 (17.4%)。DBS和SCS总体召回事件维持在较低的水平。St. Jude Medical涉及的召回大部分与充电在神经刺激类产品中的这一新应用相关, 其中充电发热值得关注, 生产制造的问题也稍显突出。因此, 要加强生产制造过程控制。Boston Scientific 充电发热和元件失效值得关注。在DBS和SCS产品召回事件中, 植入部分软件问题并不突出, 但要加强对体外配套产品软件的重视。结论: 应加强对医疗器械召回信息的利用, 总结FDA召回事件的规律。为我国高端医疗器械产品的审评, 检测监测, 相关领域研究和产品化提供参考。

关键词: 医疗器械 FDA召回事件 产品缺陷 深部脑刺激器 脊髓刺激器

DOI:10.15971/j.cnki.cmdi.2015.05.006

Analysis of FDA Neuromodulation Device Recall in 2006-2015

WANG Wei-ming LI Lu-ming HAO Hong-wei HU Chun-hua LIU Fang-jun MA Bo-zhi WEN Xiong-wei School of Aerospace Engineering, Tsinghua University (Beijing 100084)

Abstract: *Objectives:* Analyze FDA neuromodulation device recall information, especially DBS and SCS. *Method:* For each recall event, the recall class and reason for recall were classified for analysis. *Results:* The total number of DBS and SCS recall events from October 20th, 2006 to January 12th, 2015 is 23, 21.9% of the total recalls by Medtronic neuromodulation division. The reasons for recalls are manufacturing, design, package and label, as well as the auxiliary parts. The number of auxiliary parts recall events is 7, 30.4% of the total recalls by Medtronic neuromodulation division. The number of package and label recall events is 6, 26.1% of the total recalls by Medtronic neuromodulation division. The number of design recall events is 6, 26.1% of the total recalls by Medtronic neuromodulation division. The number of manufacturing recall events is 4, 17.4% of the total recalls by Medtronic neuromodulation division. DBS and SCS productions are rarely involved in FDA recall events in conclusion. The recall events for St. Jude Medical mainly focus on new rechargeable neuromodulation device and overheat is a matter of concern, manufacturing is also slightly prominent. Recharging overheat and component failure is a matter of concern. The recall events for implantable software are rarely observed, but correspondingly, non-implantable software needs to be considered. *Conclusion:* Usage of FDA medical device recall events should be strengthened in order to provide reference for review, supervision, related research and production.

Key words: medical device, FDA recall report, product defectiveness

医疗器械召回是在发现医疗器械存在缺陷或医疗器械的使用会危及公共安全健康时所采取的行动，目的是确保医疗器械使用的安全性并消除其对公共安全健康的威胁。医疗器械召回并不总是意味着必须立即停止使用该器械或将该器械退回到制造商，召回有时仅表示医疗器械需要进行检查，调整或者修理^[1]。美国食品药品监督管理局(FDA)按召回事件的严重和紧迫性，分为三级：一级代表最高风险等级的召回，使用产品可能造成严重的不良后果或者死亡；二级代表中等风险等级的召回，使用产品可能产生暂时的或医学上

可逆的不良后果，不能引发严重不良后果；三级代表最低风险等级的召回，不太可能造成不良后果^[2,3]。FDA是国际上开展医疗器械产品召回工作比较成熟的机构之一。

本次分析着重介绍美国FDA对神经刺激类产品的召回情况，尤其是DBS和SCS产品，为临床使用风险较高器械。旨在为我国高端医疗器械类产品的审评，检测监测，相关领域研究和产品制造商提供参考。从而尽量避免潜在伤害事件发生，推动我国高风险高端医疗器械的发展。

1. 研究材料和方法

登陆FDA官方网站，进入Medical Device Recalls，即可检索神经调控类产品历年的召回事件，重点根据产品类别对召回原因进行分类整理。

参照国际上产品召回制度中对产品缺陷的分

类理论^[2]，结合神经刺激类产品的特点，将召回原因分为7类：生产制造，设计，包装和标签，以及非长期植入辅助部分，说明书，元件失效和系统缺陷。

2. 结果

世界上神经刺激类器械的主要生产厂家有Medtronic, St. Jude Medical 和 Boston Scientific。文献^[4]和^[5]对这三家生产的神经刺激器产品阐述了充电过程发热的对比研究，这和FDA召回中充电发热相对应。本次分析主要针对Medtronic, St. Jude Medical 和 Boston Scientific 这三家公司的相关产品展开，与之前相关FDA召回事件研究相比^[2,3]，具有针对性更强的特点。

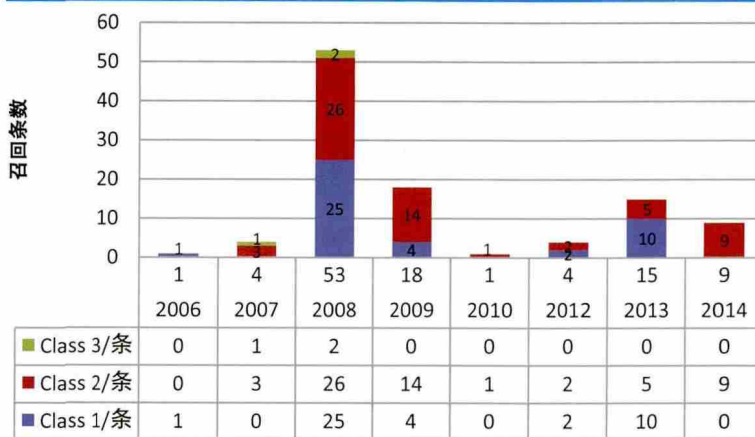
2.1 Medtronic

Medtronic 神经调控业务涉及：DBS, SCS, Interstim 骶神经电刺激和鞘内药物输注类产品。对Medtronic 神经调控部门，FDA网站上历年所有召回事件分析。2006.10.20-2015.1.12 召回事件共105条。其中1级召回42条(40%)，2级召回60条(57.1%)，3级召回3条(2.9%)。二级召回为最多。表1为Medtronic 神经调控部门各召回等级召回事件数量统计。

图1为2006.10.20-2015.1.12 召回事件条数和对应的年份分布图，从图中可以看出2008年召回数量最多，随后召回事件维持在一个相对较低的水平。总体看，神经调控类产品召回事件维持在较低的水平。

总体召回水平和文献报道的临床统计基本一

表 1. Medtronic 神经调控部门各召回等级召回事件数量



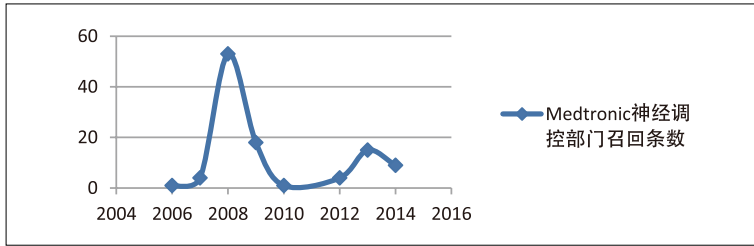


图 1. Medtronic 神经调控部门召回事件条数和对应年份分布图

致。2012 年发表的文献^[6]给出脑刺激器类产品应用是硬件故障率相对低的一种安全方法。该文献回顾总结了从 1996 年到 2010 年作者机构所有接受 DBS 治疗的病人，分析了硬件问题和手术修正的原因。总共 512 个病人，856 个电极植入。其中 297 (58%) 个帕金森病 (PD) 病人，127 (24.8%) 个特发性震颤 (ET)，40 (7.8%) 个肌张力障碍和 48 (9.37%) 个其他运动障碍类患者。电极平均植入 3.9 ± 2.8 年。共 44 个病人 (8.6%) 有硬件问题或系统修正。电极断裂是最常见的问题，出现 13 (2.5%) 个病人，紧跟着的是感染 ($n = 10$, 1.9%)，电极触点异位 ($n = 10$, 1.9%)，电极触点移动 ($n = 9$, 1.75%)，其他问题 ($n = 2$, 0.39%)。ET 病人与 PD 病人相比较有更高的硬件风险 (13% vs. 7%)。结论为 DBS 是一种硬件故障率相对低的一种安全方法。

由于用于治疗慢性疼痛的 SCS 和 DBS 设计大体相同，因此本次分析中将 SCS 和 DBS 归为一类讨论。文献^[7]报告了 11 年的 SCS 应用总结。从 1989 到 2000 年间 102 个病人进行调查，共对 35 个病人进行了 64 次修正手术。其中电极更换和重新定位 29 个，脉冲发生器更换 23 个，连接线问题 3 个和植入取出 5 个。该文献认为由于技术等原因修正手术率比较高。文献^[8]也得出硬件

问题相对常见，大约 26% 的病人发生。

2000 年左右的相关文献倾向得出硬件故障率高的结论。2012 年文献表明 DBS 是一种硬件故障率相对低的安全方法。十年间硬件取得了巨大的进步，生厂商在应用中不断改进从而日渐成熟，带动了整个产业进步。基本认为，2000 年以后 DBS 和 SCS 硬件维持在低故障率水平。和图 1 情况基本一致。

对 Medtronic 神经调控部门，FDA 网站上历年所有召回事件分析。2006.10.20-2015.1.12 召回事件共 105 条。将 SCS 和 DBS 归为一类，1 到 3 级召回中，DBS 和 SCS 产品分布情况见图 2-4。

图 2 为一级召回的总体分布情况。Class 1 召回共 42 条，2 条 (4.8%) 为 DBS 相关召回 (具体为非长期植入辅助部分：DBS 电极帽导致电极损坏)，SCS 召回条数为 0 条。其余为 Interstim 骶神经电刺激和鞘内药物输注产品召回 40 条 (95.2%)。

图 3 为二级召回的总体分布情况。Class 2 召回共 60 条，其中 19 条 (31.7%) 为 DBS 和 SCS 产品，41 条 (68.3%) 为 Interstim 骶神经电刺激和鞘内药物输注产品。

图 4 为三级召回的总体分布情况。Class 3 召回共 3 条，其中 2 条为 SCS 体外软件 (病人编程器应用软件装载错误，无法通信)。其余 1 条为 Interstim 骶神经电刺激和鞘内药物输注产品。

从 DBS 和 SCS 各类召回事件在神经调控类产品的分布来看，DBS 和 SCS 产品总体召回率较低。

DSB 和 SCS 软件召回的情况值得关注。在 Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 所

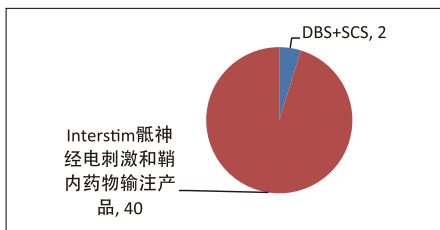


图 2. Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 一级召回分布图

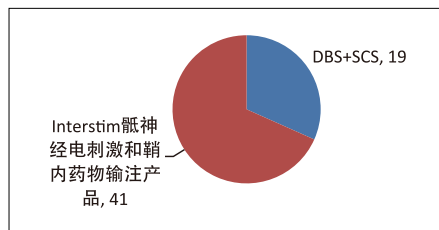


图 3. Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 二级召回分布图

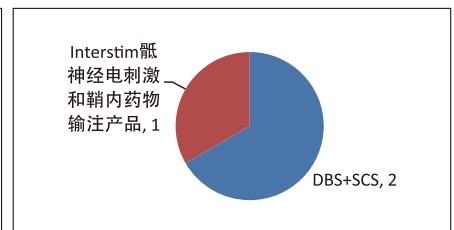


图 4. Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 三级召回分布图

表 2. Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 所有软件召回

召回等级	召回原因	同类原因条数	产品分类
1	体外产品病人编程器。软件装载错误，无法通信	2	SCS
2	算法应用卡软件导致显示不正确的替换日期	1	Interstim 和鞘内药物 输注产品
2	软件问题带来显示错误的低电池电压警告	1	
2	软件问题可能导致评估得到低于预期电池容量	1	

表 3. Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12 DBS 和 SCS 全部召回情况

召回分类	召回原因	同类原因条数	各召回原因占百分比%
生产制造	生产过程导致元器件损坏	1	17.4
	延长线组件，带翼套管模压过程产生裂纹	1	
	治疗停止，电路板和电池断开	2	
设计	特定编程条件下刺激消失	2	26.1
	过放电恢复过程可能会出现过刺激	2	
	召回明确软件相关。体外编程器应用软件装载错误，无法通信	2	
包装和标签	包装	1	26.1
	标签显示某一功能下能延长寿命或充电间隔，但实际并非如此	5	
非长期植入辅助部分	电极植入立体定向系统，深度定位不精确	1	30.4
	电极帽导致电极损坏	6	

表 4. St. Jude Medical SCS 在 FDA 网站上所有召回

召回分类	召回等级	召回原因	同类原因条数	产品分类
说明书	2	使用说明书包含US不允许信息	2	电极附件
生产制造	2	通信和充电功能丧失，因内部电池焊接问题致元件失效（可充电电池），植入物取出	1	充电SCS 充电电池
设计	2	植入脉冲发生器充电过程中发热问题	3	充电SCS -发热
	2	充电过程产热，植入部位皮肤烫伤(1人2度，2人1度)		
	2	充电过程产热，植入部位皮肤烫伤(1人2度，2人1度)		

有召回中，涉及 FDA 召回事件明确具体原因为软件召回的共 5 条。其中，2 个为 SCS 产品，SCS 产品涉及体外产品软件装载错误。其余 3 条为 Interstim 骶神经电刺激和鞘内药物输注产品。

心脏起搏器等医疗器械产品，软件复杂，相对召回较多。神经刺激类产品因目前大多为开环控制，软件相对比较简单，代码量较小，不涉及复杂算法，从表 2 可以看出，相应召回事件也较少。相比之下，神经刺激类产品体外配套产品软件较体内植入部分更为复杂，需要对体外配套产品加以重视。

Medtronic 神经调控部门 2006.10.20-2015.1.12, DBS 和 SCS 全部召回情况见表 3。DBS 和 SCS 召回事件共 23 条，占 Medtronic 神经调控部门总召回事件的 21.9%。召回事件集中体现在：生产

制造，设计，包装和标签，以及非长期植入辅助部分。其中，非长期植入辅助部分召回事件共 7 条 (30.4%)，包装和标签召回事件共 6 条 (26.1%)，设计召回事件共 6 条 (26.1%)，生产制造召回事件共 4 条 (17.4%)。

2.2 St. Jude Medical

St. Jude Medical SCS，在 FDA 网站上所有召回见表 4，集中在 2013-2014 年。

St. Jude Medical SCS 源自 Advanced Neuromodulation Systems Inc (ANS)，在 FDA 上 ANS 查得到的所有召回情况见表 5，集中在 2009-2013 年。

近些年可充电电池技术已经用于植入产品，以获得更长的电池寿命和减少手术更换。充电神经刺激类产品随着植入可充电电池成熟而近年来

表 5. Advanced Neuromodulation Systems Inc SCS 在 FDA 网站上所有召回

召回分类	召回等级	召回原因	同类原因条数	产品分类
生产制造	2	在刺激波形上可能产生一个突然的，短暂的尖峰，病人能感觉到不舒服或疼痛。原因：植入电池可能与单片机板接触	1	充电SCS
	2	通信或充电功能丧失致取出。在电池和电路板位置，生产过程差异，导致短路	1	
	2	由于生产中监测缺失，小数量的器械可能会逐渐的或突然丧失充电功能	1	
	2	部件渗液：Header	1	DBS-IPG
设计	2	充电过程发热问题	2	充电SCS-发热
	2	软件:体外产品使用未被批准的软件	1	充电SCS-体外编程器
系统缺陷	2	通信或充电功能丧失（元件失效），充电电池缺陷：有缺陷的电池致	1	充电SCS
	2	体外充电器偶尔通信失败，导致无法充电	1	充电SCS
说明书	2	手术附件：说明书问题，电极附件	1	SCS

表 6. Advanced Bionics 至 2015.1.12 在 FDA 网站上所有召回

召回分类	召回等级	召回原因	同类原因条数	产品分类
包装和标签	2	包装错误	1	SCS
	2	标签错误	1	IPG-植入脉冲发生器
设计	2	27(0.31%)个病人，充电区域2度烧伤，3个病人3度烧伤。其中一些是病人未遵守说明书使用的结果	2	SCS-体外充电器
	3	病人睡觉期间充电烧伤，未遵守说明		
	3	硬件不正确的报告错误情况，因为自身内部检查有效输出	1	SCS
生产制造	2	电极可能被组装了不正确的电极材料。在高刺激水平，金属可能会腐蚀，溶解的金属可能进入病人脑部	1	SCS
元器失效	2	由于内部存储元件失效，导致对某一硬件版本无法重新编程	2	IPG Kit

产生的新产品带来的新问题值得关注。St. Jude Medical SCS 的召回大部分为充电类产品，与 EonTM 和 Eon MinTM 相关，和充电这一新应用相关，充电部分是其核心和关键问题。问题主要涉及，如表 4 和表 5 中设计部分的充电发热召回事件，文献^[4-5]与之对应，发热问题是充电神经刺激器产品特别需要关注的问题；另外，文献^[9]首次描述了“电池屏蔽症状”。当将 Medtronic 公司非充电电池的 Kinetra 替换成充电的 Active RC，需要一个额外的连接器。这个附加的硬件，如果向浅表移动，会变成一个对充电电池的阻碍。该

问题临床共发生 2 例，其中 1 例必须手术重新放置连接器到皮下袋深的一面。

总之，St.Jude Medical 涉及的召回大部分和充电这一新应用相关，其中充电发热和充电电池缺陷值得关注，生产制造的问题也稍显突出。

2.3 Boston Scientific

Boston Scientific 公司至 2015.1.12 在 FDA 网站上没有与 DBS 或 SCS 相关的召回。波科产品源自 Advanced Bionics Corporation，其在 FDA 网站上至 2015.1.12 所有召回见表 6。充电发热，生产制造和元件失效的问题比较突出。

3. 讨论

加强对召回信息的利用。通过对召回事件进行分析，尤其针对某一类产品深入，结合临床文献的分析，有助于加强对医疗器械安全性的客观认识。通过召回产品及其原因分类，提示监管，检测和生产厂家关注这些问题。

3.1 关注新设计应用带来的新问题

以充电发热问题为例，FDA 对 St.Jude Medical 公司 EonTM 和 Eon MinTM 充电 SCS 产品的召回，其在植入部位发生 1-2 度病人烧伤。充电过程的发热问题是充电式植入医疗仪器设计过程中重点

需要关注的问题。对商用充电产品的发热情况有相关研究报道^[4,5,10]。充电过程,时变电磁场下人体金属植入物的涡流产热会带来局部组织的温升,充电产品的能量接收线圈一般密封在金属钛壳内部,充电过程中钛壳的涡流产热以及人体植入部位组织的导热能力,共同决定了充电的发热情况。根据FDA的该召回,新兴厂商和我国的检测和审评部门都需要对该项目作重点关注。

3.2 软件问题

随着医疗器械远程医疗等网络化的不断发展,医疗器械的软件问题需要引起重视,文献^[2]中,有关软件的召回有109例(3.5%)。像心脏起搏器等医疗产品,软件复杂,相对召回较多。但神经刺激器类产品因目前大多开环控制,软件比较简单,代码量较小,不涉及复杂算法,因此相应召回也较少。但是要加强对于植入高风险医疗仪器体外配套装置的软件重视。

3.3 植入电池问题

设计和生产制造是医疗器械召回的主要原因之一,对同类产品的召回分析,进行自查可以有效地纠正设计和制造问题。

但FDA召回仅是参考,比如FDA在DBS和SCS召回中,电池原因较少。但如果一个国产的高风险医疗器械厂商使用新兴的国产植入电池,对于电池这一高风险部件,就需要全面地验证。

3.4 硬件可靠性问题

国际知名公司的设计相对已经比较成熟。但新兴的生厂商目前还没有渠道分享成熟生厂商的众多经验^[11]。因此早期应用过程发生的问题,有一定的借鉴意义。

3.5 其他问题

一般问题,如包装和标签问题,需要引起重视。还有生产制造和非长期植入辅助部分均需引起重视。

4. 总结

通过对美国FDA深部脑刺激器(DBS)和脊髓刺激器(SCS)这两类神经调控类高风险医疗器械产品召回分析表明,存在缺陷是客观情况。应加强对医疗器械召回信息的利用,总结FDA召

回事件的规律。为我国高端医疗器械类产品的审评,检测监测,相关领域研究和产品化提供参考。同时注重积累我国的召回事件,为我国医疗器械产品的召回工作借鉴FDA提供参考。

参考文献

- [1] 吕宏光. 美国FDA医疗器械召回. 中国医疗器械信息. 2012年第2期:68-71.
- [2] 张强,刘胜利等. 对2005-2006年美国FDA召回的医疗器械产品分析. 中国医疗器械杂志. 2011年35卷第4期:280-283.
- [3] 文强,夏世韬等. 272例FDA医疗器械产品一级召回事件分析和探讨. 中国药物警戒. 第11卷第4期. 2014.4.:235-240.
- [4] Smith D K, Lovik R D, Sparrow E M, et al. Human tissue temperatures achieved during recharging of new-generation neuromodulation devices. International Journal of Heat and Mass Transfer, 2010, 53(15):3292-3299.
- [5] Lovik R D, Abraham J P, Sparrow E M. Potential tissue damage from transcutaneous recharge of neuromodulation implants. International Journal of Heat and Mass Transfer, 2009, 52(15):3518-3524.
- [6] Baizabal Carvallo JF, Mostile G, Almaguer M, Davidson A, Simpson R, Jankovic J. Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations. 2012,90(5):300-6.
- [7] Quigley D.G., Arnold J., Eldridge P.R., Cameron H., McIvor K., Miles J.B., Varma T.R.K. Long-Term Outcome of Spinal Cord Stimulation and Hardware Complications. Meet Am Soc Stereotact Funct Neurosurg, New York, N.Y., 2003. Stereotact Funct Neurosurg 2003, 81:50-56.
- [8] Kelly E. Lyons, PhD; Steven B. Wilkinson, MD; John Overman, BS, BEE; and Rajesh Pahwa, MD. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation--- A series of 160 procedures. 2004.
- [9] Chelvarajah R., Lumsden D., Kaminska M., Samuel M., Hulse N., Selway R.P., Lin J.-P and Ashkan K. Shielded Battery Syndrome: A New Hardware Complication of Deep Brain Stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2012;90:113-117.
- [10] Lovik R D, Abraham J P, Sparrow E M. Surrogate human tissue temperatures resulting from misalignment of antenna and implant during recharging of a neuromodulation device. Neuromodulation: Technology at the neural interface, 14: p. 501-511.
- [11] <http://www.inemi.org/project-page/defining-requirements-development-medical-electronics-reliability-specifications>