

Angelika Höss
Dr. sc. hum.

Risikomanagement von Medizinprodukten aus Eigenherstellung am Beispiel der Heidelberger Ionenstrahl-Therapie Anlage

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. Oliver Jäkel

Aufgrund ihrer physikalischen Hauptwirkung ist die HIT-Anlage ein Medizinprodukt, das aus einer Industrieanlage (Beschleuniger, HOAI-Leistung der GSI), einem Medizinprodukt (PT-System, Siemens AG) und einer Maschine (Gantry, MT Mechatronics) zusammengesetzt ist. Da sie vom Universitätsklinikum Heidelberg herstellt, betrieben und angewendet wird, und keine Abgabe an Dritte (Inverkehrbringen) erfolgt, gilt die HIT-Anlage als Eigenherstellung gemäß § 3 Nr. 21 MPG und muss keine CE-Kennzeichnung tragen. Gemäß § 12 Abs. 1 MPG ist die Inbetriebnahme einer Eigenherstellung nur zulässig, wenn deren Hersteller die auf sie anwendbaren Grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte erfüllt und das für sie vorgesehene Konformitätsbewertungsverfahren gemäß § 7 Abs. 9 MPV durchgeführt hat. Die erstgenannte und somit zentrale Grundlegende Anforderung ist der Nachweis eines positiven Nutzen-/Risiko-Verhältnisses für den Patienten sowie die Gewährleistung der Sicherheit von Patienten, Anwendern und ggf. Dritten bei zweckbestimmungsgemäßer Anwendung des Medizinprodukts, was eine Risikoanalyse, -bewertung und -beherrschung während seines gesamten Lebenszyklus und somit ein auf objektiven Nachweisen basierendes Risikomanagement impliziert. Artikel 5 Abs. 1 der o.g. Richtlinie enthält ebenso wie § 8 Abs. 1 MPG einen Verweis auf harmonisierte Normen und die mit ihrer Anwendung einhergehende Konformitätsvermutung. Die harmonisierte Norm für das Risikomanagement von Medizinprodukten ist die EN ISO 14971.

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Risikomanagement-Beauftragte war es meine Aufgabe, die DIN EN ISO 14971 auf die HIT-Anlage anzuwenden, als Dreh- und Angelpunkt der aufgrund der raum- und versionsweisen Übergabe des PT-Systems zwischen 06/2006 und 10/2012 durchgeführten vier Konformitätsbewertungsverfahren und zur Gewährleistung der Nachhaltigkeit des dadurch erzielten Sicherheitsniveaus für Patienten, Anwender und Dritte während der erwarteten Lebensdauer von 25 Jahren. Durch Entwicklung eines Risikomanagementplans und eines sog. RA Gesamtdokuments wurde zunächst der formale Rahmen für die Planung und Erstellung von Risikoanalysen geschaffen. Aufgrund der Größe und Komplexität der HIT-Anlage wurden die Gebäude Infrastruktur und der Beschleuniger hierfür in 9 Gewerke unterteilt, für Zubehör, Arbeitsabläufe und MPG-technische Aspekte der Gantry wurden weitere Risikoanalysen aufgesetzt. Auf Grundlage von Funktionsanalysen wurden diese 12 Risikoanalysen von mit Experten besetzten RA-Teams durchgeführt, wobei systematisch gelistet wurde, welche Ursachen zu welchen Fehlern und welche Fehler zu welchen Gefährdungen führen können, und wie die daraus resultierenden Risiken – Auswirkungen und Wahrscheinlichkeiten – bewertet werden (Risiken vor Maßnahmen). Falls aufgrund der im o.g. Risikomanagementplan festgelegten Akzeptanzkriterien eine Risikominderung erforderlich war, wurden eine oder mehrere Maßnahmen zur Risikobeherrschung spezifiziert, die geeignet waren, das jeweilige Risiko auf ein akzeptables Maß zu mindern. Anschließend wurden die Restrisiken unter der Prämisse bewertet, dass diese Maßnahmen implementiert und wirksam sind (Risiken nach Maßnahmen). Nach vorläufigem Abschluss einer Risikoanalyse wurden die Maßnahmen thematisch

zusammengefasst in sog Maßnahmenblätter exportiert, wobei jede Maßnahme einem Maßnahmen- und einem Prüfverantwortlichen zugeordnet wurde (4-Augen-Prinzip), deren Aufgabe es war, die Implementierung der Anforderung(en) durch Bereitstellung eines oder mehrerer objektiver Nachweise zu bestätigen. Danach wurde jede Maßnahme von einem Audit-Team verifiziert, das sie in ein Nachaudit verwies, falls die Anforderung(en) nicht vollumfänglich erfüllt war(en). Am Ende jedes Konformitätsbewertungsverfahrens wurden die Ergebnisse aller Audits des ihm zugeordneten Maßnahmenpakets RA-weise zusammengefasst und den RA-Teams zur Überprüfung vorgelegt, um evtl. Änderungen zu bestätigen, die o.g. Restrisiken zu überprüfen und ggf. zu korrigieren oder durch weitere Maßnahmen zu mindern. Ein übergeordnetes Kern-Team entschied abschließend über die Akzeptanz evtl. Restrisiken oberhalb der Akzeptanzgrenze und die Akzeptanz des Gesamt-Restrisikos. Die Ergebnisse des Risikomanagement-Prozesses wurden in einem Risikomanagementbericht aufgezeichnet.

Aus den o.g. von 42 Personen in 3959,85 Stunden erstellten Risikoanalysen wurden 1387 Maßnahmen abgeleitet, die zu 681 Kombi-Maßnahmen zusammengefasst und von 45 Maßnahmen- und Prüfverantwortlichen implementiert wurden. Im Rahmen der vier Konformitätsbewertungsverfahren wurden in 80 Audits in 734,15 Personenstunden aufgrund von Nachaudits und Wiederholungen (bei raum- und/oder versionsspezifischen Anforderungen) insgesamt 1187 Kombi-Maßnahmen verifiziert. Durch aus der Gap Analyse anlässlich eines Normenwechsels (EN ISO 14971:2009 → EN ISO 14971:2012) abgeleitete Aktivitäten konnte die Anzahl der Restrisiken oberhalb der Akzeptanzgrenze von initial 25 bzw. (ohne Mehrfachnennungen) 16 auf 15 bzw. (ohne Mehrfachnennungen) 9 gesenkt werden, wobei es sich z.T. um nicht Ionenstrahl-Therapiespezifische Restrisiken handelt, wie die Bestrahlung von Patienten mit aktiven (z.B. Herzschrittmacher) und nicht-aktiven (z.B. Endoprothesen) Implantaten. Das Gesamt-Restrisiko wurde jedoch stets als akzeptabel bewertet.

Um die mit der Anwendung der HIT-Anlage verbundenen Risiken für Patienten, Anwender und Dritte dauerhaft zu beherrschen muss der Risikomanagement-Prozess während ihres gesamten Lebenszyklus aufrechterhalten werden. Nur durch regelmäßige Überprüfung der Wirksamkeit des Maßnahmenbestands, strukturierte Aufarbeitung potentiell sicherheitsrelevanter Informationen und bedarfsorientierte Anpassung der Risikoanalyse(n) bei geplanten Änderungen kann der Regelkreis des Risikomanagements geschlossen und die Sicherheit, Eignung und Leistung der HIT-Anlage auch langfristig gewährleistet werden. Ein Teil des o.g. Maßnahmenvolumens ist auf Wiederholung ausgelegt und wird i.d.R. jährlich und/oder bedarfsorientiert durchlaufen. Die Sammlung und Überprüfung von Informationen aus der Herstellung nachgelagerten Phasen erfolgt sowohl produkt- als auch prozessbezogen: Ersteres geschieht regelmäßig im Rahmen der Marktbeobachtung, bei der HIT-interne und öffentlich zugängliche Informationen auf evtl. Handlungsbedarf bewertet werden. Letzteres findet bedarfsorientiert mittels eines Critical Incident Reporting Systems statt, mit dem Meldungen über kritische Ereignisse bei der Vorbereitung und Durchführung der Ionenstrahl-Therapie aufgearbeitet werden. Unwesentliche Änderungen der HIT-Anlage werden über ein Änderungsverfahren abgewickelt, in dem u.a. eine Klärung der risikotechnischen Implikationen – Neudurchlauf von Maßnahmen und/oder Aktualisierung der Risikoanalyse(n) – enthalten ist. Bei wesentlichen Änderungen ist jeweils ein Konformitätsbewertungsverfahren erforderlich. Darüber hinaus wird die Entwicklung der für die HIT-Anlage relevanten regulatorischen Anforderungen mittels eines Rechtskatasters verfolgt, um darauf ggf. fristgerecht reagieren zu können. Der Vorstand des Universitätsklinikums erhält Jahresberichte, in denen das aktuelle Risikoprofil der HIT-Anlage und die geplanten risikorelevanten Aktivitäten dargestellt werden. Das für die HIT-Anlage etablierte Risikomanagement gemäß DIN EN ISO 14971 erfüllt alle normativen Anforderungen und wird seit Aufnahme des Patientenbetriebs am 15. November

2009 vom gesamten an der Ionenstrahl-Therapie beteiligten Team erfolgreich gelebt. Bisher wurden mehr als 5000 Patienten bestrahlt, wobei die Anzahl der applizierten Fraktionen ca. 14000 pro Jahr beträgt. Verglichen damit ist die Anzahl von 19 gemeldeten CIRS-Fällen in einem Zeitraum von 6 Jahren äußerst gering, zumal es sich bei keinem dieser Ereignisse um ein meldepflichtiges Vorkommnis gemäß § 2 Nr. 1 MPSV handelte. Die Risikomanagementakte umfasst derzeit (u.a. aus Gründen der Transparenz und Nachvollziehbarkeit) mehr als 35000 Anforderungs- und Nachweisdokumente, davon ca. 500 DIN A3 Seiten Risikoanalysen, und wächst aufgrund o.g. Aktivitäten zur Nachhaltigkeit stetig weiter. Unabhängig von geplanten administrativen Vereinfachungen ist das Risikomanagement der HIT-Anlage auch für künftige Weiterentwicklungen der Technologie und ihrer Verwendung gut aufgestellt.