

## Qualität - Die Bedeutung der Herstellung von Qualitätsprodukten

### Ihre Ziele:

Am Ende der Lektion sollten Sie in der Lage sein, die Auswirkungen mangelnder Qualität in der Biotech-Industrie richtig einzuschätzen und dabei die Bedeutung von Qualitätssicherungssystemen und die Schlüsselrolle der Dokumentation zu verstehen.

Doch zunächst eine **Fallstudie** vom Januar 1999 (Brüssel BELG / Melsungen DE):

Als Gesundheitsminister Marcel Colla bekannt gab, dass zwei Frühgeborene in einem belgischen Krankenhaus gestorben waren, nachdem sie durch eine falsch etikettierte Infusionslösung vergiftet worden waren, herrschte grosse Beunruhigung. Die Behörden informierten umgehend Kliniken in ganz Europa. Das deutsche Pharmaunternehmen B. Braun Melsungen Inc., das die Ampullen geliefert hatte, reagierte bestürzt auf den Vorfall und rief sein Produkt zurück.

In der Zwischenzeit leitete die belgische Justiz eine strafrechtliche Untersuchung gegen B. Braun ein und stellte fest, dass im September 1997 in Belgien, Deutschland, Luxemburg und der Slowakei bis zu 135.000 falsch etikettierte Ampullen in Umlauf gebracht worden waren. Als wahrscheinliche Ursache für den tödlichen Unfall nannten sie **menschliches Versagen** bei der Verpackung des Produkts. Den Säuglingen war die vermeintliche Zuckerlösung direkt injiziert worden; die Ampullen enthielten **Kaliumchlorid\*** anstelle einer **Glukoselösung\*\***. Kaliumchlorid wird manchmal bei Erwachsenen intravenös verabreicht, um den Eisengehalt im Blut zu regulieren.

Ein Frühchen, das bei der Geburt weniger als ein Kilogramm wog, starb. In der gleichen Woche wurde ein weiteres Mädchen sieben Wochen zu früh geboren. Laut Sprecherin Christine Verheyden (Universitätsklinikum Leuven) hätten sie unter normalen Umständen "eine gute Überlebenschance gehabt". Stattdessen starben sie an einem Herzstillstand. Die behandelnden Ärzte waren jedoch zunächst nicht misstrauisch. Es versteht sich von selbst, dass "die Dosis, die in dem Fläschchen war, für ein Baby viel zu hoch war". Im Krankenhaus wurden drei weitere, falsch gekennzeichnete Ampullen mit der giftigen Lösung in einem grossen Paket gefunden. Die Ampullen stammten aus einem Paket, das B. Braun an die Klinik geliefert hatte. Ein Unternehmenssprecher in Melsungen sagte, er habe "keinen Grund zu der Annahme", dass die Todesfälle in Belgien auf ein Fehlverhalten des medizinischen Personals zurückzuführen seien. Als wahrscheinlichste Ursache für den tragischen Vorfall nannte das Unternehmen "menschliches Versagen im Montagebereich der Produktion". Ein technischer Fehler in der Produktion selbst könne ausgeschlossen werden.

Die Life-Sciences-Industrie sieht sich steigenden Anforderungen gegenüber und verlangt daher eine absolute Kontrolle der Produktqualität. Die **Qualitätskosten\*\*\*** machen in der Pharmaindustrie bereits fast 30 Prozent der Gesamtkosten aus, was sie zu einem der grössten Ausgabenträger in diesem Bereich macht. (Investopedia, 2018-2019) Der Einfluss von Qualitätsproblemen auf die Gesamtkosten hat sich in den letzten fünf Jahren verdoppelt. Daher ist die Optimierung von Qualitätssystemen unerlässlich, um die Kosten zu senken und eine höhere Systemeffizienz zu gewährleisten.

Die grösste Herausforderung für ein Qualitätssystem besteht darin, die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und gleichzeitig die geltenden gesetzlichen Anforderungen einzuhalten. Die Unternehmen stehen vor der Herausforderung, sowohl die gesetzlichen Anforderungen als auch ihre eigenen Compliance-Richtlinien in die **Qualitätssicherungssysteme** zu integrieren, um die Anzahl der Fehler auf allen Ebenen der **Wertschöpfungskette** zu reduzieren.

Sowohl die Herstellungsprozesse als auch die Qualitätssysteme selbst haben sich in den letzten 25 Jahren aufgrund der häufigen Änderungen der gesetzlichen Anforderungen und der Ausweitung des Vertriebs auf andere internationale Märkte mit unterschiedlichen Anforderungen ständig verändert. Infolgedessen müssen die Qualitätssysteme in der pharmazeutischen Industrie immer effektiver gestaltet werden, um ein effizientes Risikomanagement auf allen Ebenen der Arzneimittelherstellung zu gewährleisten.

Im Durchschnitt sind bei den derzeitigen Herstellungsprozessen 75 Prozent der Abweichungen (ein bis zwei Abweichungen pro Charge) auf menschliches Versagen zurückzuführen. Die meisten Unternehmen haben derzeit eine Right-First-Time-Rate auf BedienerEbene von nahezu Null im Zusammenhang mit dem Chargenprotokoll und dem Freigabeverfahren. Die Folgen sind erhöhter Ausschuss, mehr Abweichungen, weniger Chargenfreigaben, Lieferengpässe usw.

Die Komplexität und Kompliziertheit dieser "regulatorischen" Dokumente hat Folgen für die Qualitätssicherung in jedem Pharmaunternehmen. Für die Mitarbeiter ist die Dokumentation ein notwendiges Übel, das jedoch keine Autonomie zulässt. In der Zwischenzeit sind eine angemessene Ausbildung und eine angemessene Standardisierung der Arbeitsmethoden sehr schwierig zu bewerkstelligen. Abgesehen davon ist eine überwiegend mündlich geprägte Kultur wahrscheinlich anfälliger für unkoordinierte und inkonsistente Verhaltensweisen, Abweichungen, menschliches Versagen oder für Chargen, die nicht freigegeben werden können. Ausserdem wird die Pflege des Dokumentensystems immer teurer: Sinkende Effizienz trotz grosser Anstrengungen bei der Verfolgung von Dokumentationssystemen und der kontinuierlichen Verbesserung von F&E ist eine Belastung. Schliesslich bleiben einige bestehende Fehler unentdeckt und werden nicht behoben, was zu Leistungseinbussen führen kann (weniger Chargenfreigaben, weitere Abweichungen, menschliches Versagen, usw.).

\* **Kaliumchlorid** wird zur Vorbeugung oder Behandlung einer Hypokaliämie, d. h. eines niedrigen Kaliumspiegels im Blut, eingesetzt.

\*\* **Kortikosteroide** (ACS) werden auch bei Patienten mit Diabetes eingesetzt.

\*\*\* **Qualitätskosten:** Vorbeugung, Erkennung und Behebung von Produktproblemen im Zusammenhang mit der Qualität.