

„For Cause“-Audit

Natalie Thurner

Chemengineering Technology AG, Münchenstein

Ob fehlende Kommunikation, versteckte Veränderungen im Produktionsprozess oder abgewandelte Methoden in der Analytik – es gibt verschiedene Ursachen, warum pharmazeutische Produkte plötzlich Qualitätsmängel aufweisen. Manchmal sind die Qualitätsmängel sogar so gravierend, dass das Produkt nicht mehr freigegeben werden kann. „Out of stock“ lautet dann die fatale Folge. Nicht immer lässt sich die Ursache für den Mangel rasch aufdecken und beheben. In solchen Fällen kann ein sog. „For Cause“-Audit angezeigt sein, d. h. eine strukturierte Ursachenanalyse, welche bei den beteiligten Firmen der Lieferkette durchgeführt wird. Diese detaillierten und zielgerichteten Untersuchungen binden enorme Ressourcen bei der Qualitätssicherung. So können zusätzliche Ressourcen nötig werden und gerade „For Cause“-Audits sind Arbeitspakete, die kurzfristig mit externen Ressourcen bewältigt werden. Denn es gilt, den gesamten Produktprozess zu untersuchen – vom Rohstoff bis zur Verpackung. Das kann auch bedeuten, sämtliche Lieferanten genau unter die Lupe zu nehmen und dort ggf. Audits durchzuführen. Ein Aufwand, der mit Vorbereitung, Reisen und Nachbereitung viel Zeit in Anspruch nimmt. Doch genau Zeit ist bei einem „Out of stock“-Problem die mit Abstand kostbarste Ressource. Jeder Tag, an dem das Produkt auf dem Markt nicht mehr verfügbar ist, kostet das Unternehmen Geld und Kundschaft.

Hindernisrennen Ursachenforschung

„For Cause“-Audits sind eine Herausforderung fürs Qualitätsmanagement in zeitlicher wie auch inhaltlicher Hinsicht. Auch wenn der Zulieferer oder Lohnhersteller verpflichtet ist, ein „For Cause“-Audit zu ermöglichen, ist die Suche nach dem Auslöser für kritische Qualitätsmängel vor Ort ein schwieriges Unterfangen. Kein externer Dienstleister lässt sich gerne eines Fehlers überführen, i. d. R. weiß er seine Qualitätssicherungssysteme gut zu präsentieren und zu verteidigen. Ein Auditor braucht nicht nur geeignete Vorkenntnisse, sondern auch das

nötige Fingerspitzengefühl, um ein produktbezogenes Audit durchführen zu können. Der Druck ist hoch, oft spielt Emotionalität bei den Beteiligten in die Analyse hinein. Ein „For Cause“-Auditor sollte daher über gute Moderationsfähigkeiten, den nötigen Biss und interkulturelles Verständnis verfügen. Die Komplexität der Audit-Anforderungen wird von Unternehmen oft unterschätzt. Hier kann ein erfahrener externer Sparringspartner hilfreich sein, der systematisch die Ursachenanalyse vor Ort durchführt. Damit spart das Unternehmen interne Ressourcen, die es viel eher braucht, um die interne Abweichungsmeldung voranzutreiben oder auch die Be-

hörden zu informieren. Dies ist ggf. nötig, wenn z. B. ein Medikament nicht mehr verfügbar und auch nicht durch ein gleichwertiges anderes Präparat ersetzt werden kann.

Was genau ist ein „For Cause“-Audit?

Ein „For Cause“-Audit ist eine tiefgehende Untersuchung eines aufgetretenen Qualitätsproblems, welches möglichst alle hypothetischen Ursachen beleuchtet, wie z. B. Überprüfung der Einrichtungen und Produktionsstätten, Befragung von Produktionspersonal, systematische Überprüfung von Qualitätsdokumenten und Prozessen, aber auch Beurteilung der beanstandeten Muster oder Produkte. Die Möglichkeit, ein „For Cause“-Audit bei Lieferanten oder Subunternehmen durchzuführen, sollte vertraglich entweder direkt im *Liefervertrag* oder in der *Qualitätsvereinbarung* festgehalten werden. Methodisch hilft das „Fishbone“ oder „Fischgrätendiagramm“

AUTOR



Dipl.-Ing. Natalie Thurner

Dipl.-Ing. ETH Zürich und qualifizierte Auditorin: Senior Consultant Pharma Compliance bei Chemengineering Business Design AG.

nach Ishikawa, die Ursachenforschung zu strukturieren.

Wichtige Aspekte

1. Vertragliches Setup: Klärung der gesamten Herstell- und Lieferkette sowie Verantwortlichkeiten aller involvierter Firmen. Wer soll, wer muss involviert werden? Auch Zwischenhändler tragen eine Mitverantwortung bzgl. Qualität, z. B. auch das Handelsunternehmen mit eingekauftem Wirkstoff aus Asien.
2. Ursachenforschung mittels Methodik „Ishikawa/Fischgrät“ oder „Fishbone-Diagramm/6-M-Methode“
3. Zeitdruck und „out of stock“
4. Auditvorbereitung und Audit-Agenda: zusammenfassende Präsentation des Qualitätsmangels, Fotos, Beanstandungsmeldung, Abweichungsmeldung
5. während des Audits: Rolle des Auditors, Systematik, menschlicher Faktor, Interviews
6. nach dem Audit: Hypothesen, Ausschlussverfahren

Vorbereitung, Vorbereitung und nochmals Vorbereitung, um Doppelspurigkeit zu vermeiden

Im Vorfeld eines „For Cause“-Audits oder eines für ein bestimmtes Qualitätsproblem angesetzten Lieferantenaudits gilt es, die Verantwortlichkeiten entlang der gesamten Herstellkette zu klären. So sollte ein klares Bild davon bestehen, welche Firmen involviert sind in Herstellung, Vertrieb, Prüfung, und Freigabe des Arzneimittels. Oft wird die Herstellung des Wirkstoffs, die Darreichungsform, die Verpackung, der Transport, die Lagerung und Feinverteilung in verschiedenen ausgelagerten Firmen durchgeführt. Aber auch die Analytik wird öfters durch

ein externes Analyselabor durchgeführt. Gibt es z. B. einen Zwischenhändler, der zudem die Lagerung übernimmt? Welche physischen Wege unternimmt das Arzneimittel? Wo könnte das Problem innerhalb der Lieferkette verursacht worden sein? Zu jeder beteiligten Firma sollten Qualitätsvereinbarungsverträge existieren. In diesen Dokumenten wird festgelegt, wer für welche Tätigkeiten und welchen Prozessschritt die Qualitätsverantwortung wahrnimmt. Als Beispiel können die Stabilitätsstudien beim Wirkstoffhersteller, bei einem Auftragslabor oder beim Produzenten selbst durchgeführt werden. Wer lagert die Rückstellmuster für etwaige Nachforschungsanalysen?

Die Klärung der Lieferkette und deren Verantwortlichkeiten erleichtert es dem Auditor, seine Fragen an das richtige Unternehmen zu stellen. Gerade bei unklaren Schnittstellen ergeben sich oft Schwachstellen und damit Quellen für Fehler. Die typische Lieferkette von Arzneimitteln sind: Ausgangsmaterialien, Wirkstoff- und Endprodukteherstellung, Analytik, Transport, Lagerung.

Ursachenforschung mittels Fischgrät-Diagramm-Methode [1]

Bei der Ursachenforschung zu einem Qualitätsproblem hilft es, die Übersicht nicht zu verlieren und sich nicht zu verzetteln. Dabei ist eine Methodik besonders hilfreich: Die Ishikawa-Methode. Weitere Synonyme dafür sind: Fischgrät- oder Fishbone-Methode. Aufgrund der Anordnung der Ursachen-Effekt-Darstellung mittels Pfeile ergibt sich das Bild eines Fischgerippes. Auch 6-M-Methode ist ein geläufiger Begriff, da die Ursachekategorien alle mit dem Anfangsbuchstaben *M* beginnen: Mensch, Maschine, Methode, (Mutter)-Umgebung, Messung, Material. Mit diesen Begriffen werden als erster Schritt die Hauptäste

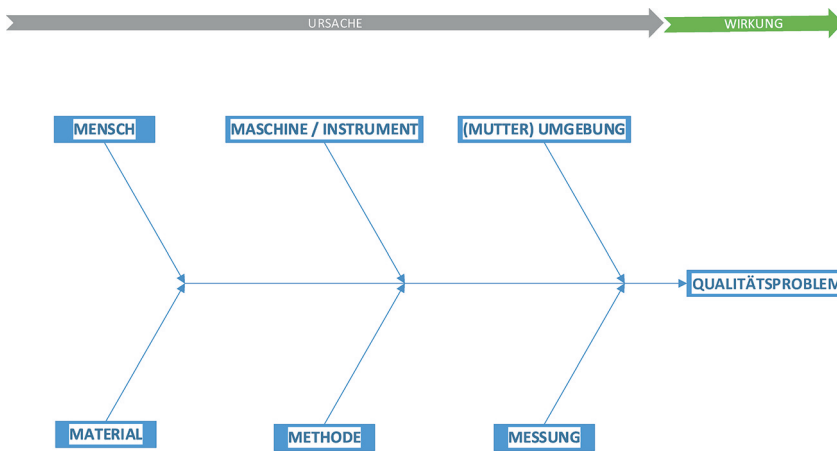
beschriftet. Am Ende des Pfeils steht das aufgetretene Qualitätsproblem (Wirkung) (siehe Abb. 1). In weiteren Schritten können mögliche Ursachen immer detaillierter mit Verzweigungen dargestellt werden – z. B.: Qualitätsproblem (siehe Abb. 2). Eine gute Anwendungsmöglichkeit des Fischgrät-Diagramms ist das Brainstorming im Team: es erlaubt eine einfache Visualisierung an einem Flipchart und so kann für alle Teilnehmer aus verschiedenen Bereichen von einem ins nächste Thema gesprungen werden. Typisch für das „brainstorming“, also dem ungeordneten Hervorbringen von Ideen oder eben Hypothesen zu möglichen Ursachen. Die Anwendung bzgl. „For Cause“-Audits: Der Auditor kann sich das Bild der Fischgräte im Hinterkopf behalten und entlang dieser Hauptthemen Fragen zu möglichen Ursachen stellen. Ebenso kann später der Bericht entsprechend gliedert werden.

Zeitdruck und „out of stock“

Besteht ein so gravierendes Qualitätsproblem, dass die Produkte nicht mehr der Spezifikation entsprechen und damit nicht für den Patienten freigegeben werden können, kann eine „Out of stock“-Situation entstehen – also das Arzneimittel für den Markt nicht mehr verfügbar sein. Dies schadet allen voran den Patienten, die auf die Medikamente angewiesen sind, in zweiter Linie dem Image der Inhaberrfirma.

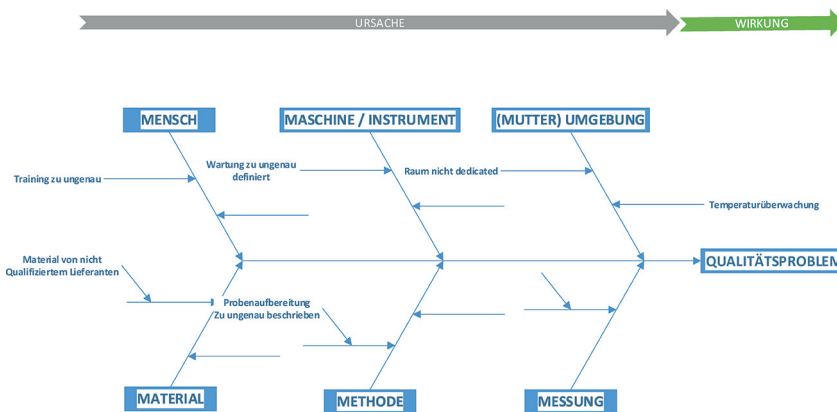
Eine „out of stock“ Situation ist u. U., so z. B. bei lebenswichtigen Humanarzneimitteln, den Behörden zu melden. In der Schweiz ist die zuständige Meldestelle das Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung (BWL), das eine rasche Erfassung von Versorgungsstörungen bei wichtigen Humanarzneimitteln sicherstellt, wie 5-fach-Impfungen, Blutverdünner oder Antibiotika [2]. In der EU sind die einzelnen nationalen Behörden gefordert. So sind in

■ **Abbildung 1**



Fischgrät-Diagramm nach Ishikawa (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

■ **Abbildung 2**



Beispiel eines Fischgrät-Diagramms nach Ishikawa.

Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die zuständigen Behörden bzw. Anlaufstellen [3].

„Für die Lieferfähigkeit von Humanarzneimitteln in Deutschland sind die jeweiligen Zulassungsinhaber verantwortlich. Lieferengpässe zu versorgungsrelevanten Arzneimitteln werden von den Zulassungsinhabern an das BfArM gemeldet und auf der Homepage des BfArM in einer Datenbank veröffentlicht: Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland (ohne Impfstoffe). Ausgenommen sind hiervon Lieferengpässe zu Impfstoffen, die an das

Paul-Ehrlich-Institut zu melden sind. Die Meldungen basieren auf der im *Pharmadialog* erklärten Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen für versorgungsrelevante Arzneimittel.

Das BfArM analysiert alle eingehenden Meldungen zu eingeschränkten Verfügbarkeiten oder Lieferengpässen, wertet diese proaktiv aus und fordert mit Blick auf den jeweiligen Einzelfall aktiv weitere Informationen ein. Ziel ist es, den Informationsfluss zu verbessern und Transparenz für die Fachkreise zu schaffen. Im Dialog mit allen Beteiligten setzt sich das BfArM aktiv dafür ein, dass die Versorgung der Patientinnen und Patien-

ten so schnell wie möglich wieder sichergestellt wird.“

Damit ergibt sich ein erhöhter Druck auf das Unternehmen, die Ursache möglichst rasch zu finden und geeignete Maßnahmen einzuleiten. Es kann dazu kommen, dass in Firmen Sonderteams – meist unter Leitung der Qualitätssicherung – zusammengestellt werden, um rund um die Uhr an der Lösung zu arbeiten. Hier sind zusätzliche Ressourcen oft nötig und gerade „For Cause“-Audits sind Arbeitspakete, die kurzfristig mit externen Ressourcen bewältigt werden.

Audit-Vorbereitung und Erstellung der Audit-Agenda

Eine gut aufgesetzte Agenda ist bereits entscheidend. Wie bei allen Audit-Arten soll eine *Audit-Agenda* erstellt werden, welche die rechtlichen Grundlagen beinhaltet und den geplanten Audit-Ablauf festlegt. Dabei ist je nach der Natur des Qualitätsproblems genügend Zeit für die Besichtigung der Produktion, Labors und Lager einzuplanen. Bei der „For Cause“-Audit-Agenda kommt hinzu, dass sie die detaillierten Erkenntnisse zum Qualitätsproblem beinhalten sollte – ideal wäre eine speziell zusammengestellte Präsentation, welche zu Beginn des Audits einen guten Einstieg ermöglicht. Diese Präsentation kann die *Beanstandungsmeldung* zum Qualitätsproblem sein, die intern dazu erstellte *Abweichungsmeldung*, ein Foto des Produkts – alles, was zum tieferen Verständnis beiträgt. Vielleicht sind Daten zu analysierten Rückstellmustern oder investigative Resultate vorhanden? Gab es einen solchen Vorfall bei anderen Kunden bereits? Wenn ja, wie oft? Je besser das Qualitätsproblem für alle Beteiligten gut und sachlich aufbereitet wird, umso weniger Raum für Spekulationen ist vorhanden und umso weniger wertvolle Zeit verstreicht während des Audits. Die Agenda sollte eine Doku-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

mentenliste beinhalten, die beim Audit bereitstehen sollte. Dabei kann das Fischgrät-Diagramm als Stütze dienen. Auch sollte zuvor die Möglichkeit geprüft werden, Dokumente wie das *Annual Product Review* (APR) oder *Product Quality Review* (PQR) zu erhalten, da es auf einfache Weise die wichtigsten Qualitätsmerkmale eines Arzneimittels pro Jahr zusammenfasst. Das *Site Master File* (SMF) fasst die wesentlichen Prozesse und Informationen zum pharmazeutischen Betrieb zusammen. Welche Fragen können vorgängig geprüft werden? Falls die Dokumente nicht zuvor bereits zur Verfügung stehen, empfiehlt es sich, während des Audits den APR oder PQR des betreffenden Herstellungsjahres der problematischen Herstellung(s) durchzusehen.

Audit-Agenda Elemente:

- Ort des Audits
- Datum des Audits
- beteiligte Personen
- Fokus des Audits: „For Cause“, Erstqualifizierung, Wiederhol-Audit
- relevante Regelwerke: Internationale Organisation für Normung (ISO), Richtlinien für gute Arbeitspraxis (GxP), U. S. Food and Drug Administration (FDA), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
- zeitlicher Ablauf: Vorstellung des Qualitätsproblems, Vorstellung der Firma, Besichtigung, Dokumentenüberprüfung, Abschluss und weiteres Vorgehen
- Dokumentenliste, die im Voraus zu senden bzw. beim Audit vorhanden sein sollte: Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Zertifikat, zentrale Arbeitsanweisungen, APR/PQR, SMF

Auditor und Kommunikationsstil

Grundsätzlich führt der Auditor die Untersuchung und hat das Mono-

pol, Fragen zu stellen, die Diskussion abubrechen und ein neues Thema anzuschneiden. Das ergibt ein Ungleichgewicht in der Kommunikation und damit eine Sondersituation, welcher er sich bewusst sein sollte. Er geht einem Problem nach, was potenziell in der Firma, die er auditiert, verursacht sein könnte. Es ist wichtig, dass er das nötige Fingerspitzengefühl und auch das interkulturelle Verständnis mitbringt und versucht, dem Problem sachlich zu begegnen, sowie dass er vermittelt, an der Lösung interessiert zu sein. Eine offene und interessierte Haltung empfiehlt sich. Ein guter Auditor kann verschiedene Fragetechniken anwenden und an sein Gegenüber anpassen. Die Rolle des Auditors ist es, mit allen Persönlichkeiten umgehen zu können. Offene vs. geschlossene Fragen, Fragewiederholungen oder Themenwechsel, wenn angezeigt. Auch können Pausen wirkungsvoll sein. Eine andere Form der geschlossenen Frage ist die sog. Paraphrasierung, bei der die Botschaft verkürzt auf den Sachinhalt in eigenen Worten wiedergegeben wird. Ziel ist es, das Verständnis zu prüfen und ggf. den Inhalt zu ergänzen oder zu korrigieren.

Ein Beispiel zur Paraphrasierung: „Habe ich Sie richtig verstanden, dass es Ihnen aktuell darum geht, möglichst schnell wieder produzieren zu können und deswegen der Termin verschoben werden soll?“

Interessant ist, dass der eigene Kommunikationsstil die Interview- und Moderationstechnik beeinflusst. Bin ich mir bewusst, ob ich eher Gesprächig und auskunftsfreudig bin, vielleicht verschlossen und introvertiert? Etwas kritischer: habe ich Tendenzen, besserwisserisch oder gar belehrend zu sein? Speziell hingewiesen wird hier auch auf interkulturelle Aspekte bei körper-sprachlichen Ausdrucksformen wie Mimik, Gestik, Nähe und Distanz, Intonation oder Rituale bei der Begrüßung.

Während des Audits: Ton angeben und Fokus setzen

Gerade der Start des Audits ist die gute Gelegenheit, klar den Fokus für das Audit zu setzen und das Problem klar zu umreißen. Es bietet sich an, den Vorfall eingehend zu diskutieren und mögliche Fakten abzugleichen, um den gleichen Wissenstand zu erreichen. Jedes Detail zählt und gerade Hinweise vom herstellenden Betrieb können die Lösung bringen. Das Audit bietet die Möglichkeit, Ursachen zu potenziellen Fehlern genau zu beleuchten. Es ist mindestens so hilfreich, durch das genaue Überprüfen mögliche Ursachen auch klar ausschließen zu können. Ein gewisses kriminalistisches Gespür ist hier von Vorteil, wobei eigentlich nicht von Vorsatz auszugehen ist.

Leider kann dies (Vorsatz) auch nicht ganz ausgeschlossen werden, wie der weltweit bekannte Melamin-Skandal 2008 zeigt: Hier wurden unter Vorsatz stickstoffhaltige Kunstharzgrundstoffe, namentlich Melamin, in Milchprodukte eingemischt, um so trotz verdünnter Milch einen hohen Proteinanteil vorzutäuschen. Möglicherweise wurde bereits über Jahre unbemerkt Milch mit Kunststoffvorprodukten gestreckt, denn Melamin ist *per se* nicht besonders giftig [4]. Die gepanschten Lebensmittel wurden 2008 auch in Säuglingsnahrung verwendet und führten zu Nierensteinen und massivem Nierenversagen, sodass knapp 300 000 Säuglinge erkrankten und 6 Babys starben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht vom größten Lebensmittelskandal der jüngsten Vergangenheit weltweit. Der chinesische Marktführer, Sanlu, ging in der Folge in Insolvenz und etliche Verantwortliche wurden verurteilt.

Das Audit sollte auf jeden Fall eine Tour entlang dem gesamten Her-

stellprozess durch den Betrieb umfassen, wobei nur relevante Prozesse angeschaut werden. So kann sich auf die Produktionsanlage beschränkt werden, bei der das Problem auftrat. Falls das Qualitätsproblem bei unbekanntem Fremdmaterialien im Produkt liegen sollte, ist für den Auditor wichtig zu verstehen, wie die Hygiene- und Raumkonzepte sind sowie den genauen Produktionsfluss zu verstehen. Was geht auf welchem Weg hinein zum Produktionsbetrieb, auf welchen Wegen hinaus: Sowohl Personen als auch Fremdmaterialien, die dem Produktionsprozess zugeordnet sind, sollten sauber und trocken gelagert werden, klar beschriftet werden und der Status erkennbar sein (dreckig/gebraucht, sauber).

Sind hingegen viele manuelle Schritte nötig, wie z. B. das Ausbringen von Wirkstoff aus der Zentrifuge, so kann man sich diesen Vorgang demonstrieren lassen, um die Handhabung sowie dazu benutzte Hilfsmittel und Materialien zu sehen. Hier ist spezielles Augenmerk auf die Lagerung, Beschriftung und Reinigung der Hilfsmittel zu legen bzgl. Einbringung von Fremdstoffen oder Partikel.

Ideal ist es, wenn sich die Möglichkeit bietet, mit den ausführenden Personen direkt zu sprechen; also jenen Personen, welche die betroffene Produktionscharge hergestellt oder analysiert haben. Ist dabei etwas Spezielles aufgefallen? Wie sind die Handgriffe auszuführen? Es ist schon vorgekommen, dass sich gerade hier wichtige Hinweise ergeben haben: „Ich habe bereits gemeldet, dass sich diese Ventile nicht gut verschließen lassen, das Gewinde ist beschädigt.“ oder „Dieses Produkt lässt sich schlecht in die dafür vorgesehenen Kartons verpacken – es ist zu wenig Platz im Karton.“ sollte den Auditor hellhörig werden lassen.

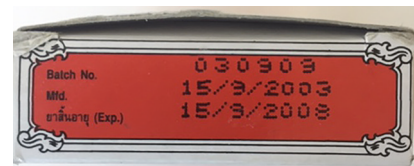
Entsteht der Eindruck, dass genau und ordentlich gearbeitet und dokumentiert wird, die Räumlichkeiten ordentlich sind und die Ge-

rätschaften gut organisiert verstaubt werden, kann ein Thema zugunsten der Zeit etwas abgekürzt werden. Besteht hingegen der Eindruck, dass Dinge nicht genau erklärt werden können, Widersprüchliches erklärt wird oder wenn dieselbe Frage in einer anderen Abteilung anders beantwortet wird, kann sich eine Spur ergeben, die es sich weiterzuerfolgen lohnt. Auch wenn es dazu keine klaren schriftlichen Prozeduren gibt, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Ablauf unterschiedlich durchgeführt wird.

Ein Praxisbeispiel hierzu: Das Format des Verfalldatums auf einer Sekundärverpackung war in der entsprechenden Herstdokumentation nicht festgelegt. In den USA werden die Daten anders dargestellt als in Europa: YYYY-MMM-DD, also 2019-JUL-01. Insbesondere wenn die Schriftzeichen nicht lesbar sind (Asien, Arabischer Raum), ist es wichtig, die Vorgaben ganz genau festzulegen, um Verwechslungen auszuschließen. Beim erwähnten Fall wurde das Format nach der Erfahrung von langjährigen Mitarbeitern eingestellt oder es gab ein nicht kontrolliertes Dokument in der Schublade. Dabei kann ein Verpackungslayout-Wechsel genau diese Probleme verursachen (siehe Abb. 3 und Abb. 4).

Es kann sein, dass GxP-Observations aufgedeckt werden, die mit dem Qualitätsproblem nichts direkt zu tun haben. Es empfiehlt sich, diese ebenfalls zu notieren und als nicht dem „For Cause“-Problem zugeordnet zu vermerken. Während der Besichtigung wird vermerkt, welche Dokumente angefordert werden für das Dokumentenreview nach der Tour. Hier ist darauf zu achten, sehr präzise zu sein und darauf zu achten, dass auf beiden Seiten klar ist, welche Dokumente angefordert werden. Jeder Betrieb hat seine Prozesse und Abläufe individuell organisiert. Rückfragen helfen sicherzustellen, dass klar wird, was genau herausgesucht werden soll. Oft dauert das Organisieren der Dokumente 1–2 Stunden, je nachdem,

■ **Abbildung 3**



Beispiel einer asiatischen Faltschachtel, bei der die Vorgabe, wo das Herstellungsdatum und das Verfallsdatum aufgedruckt sind, nur auf Thailändisch vorliegt.

ob diese bereits im Archiv sind oder für das Audit vorbereitet wurden.

Leider kommt es auch vor, dass Dokumente spät oder erst verzögert dem Auditor gegeben werden. Hier sollte eine klare Zeitbegrenzung kommuniziert werden – bis wann spätestens erwarte ich die Unterlagen? Es kann auch mit Priorisierung gearbeitet werden: z. B. Kategorie A–C. Nicht vorhandene oder fehlende Dokumente werden als Observation notiert.

Bei der Überprüfung der angeforderten Dokumente kann je nach Sprache das Dokument übersetzt werden. Ideal ist, wenn der entsprechende Fachexperte seinen Prozess mündlich erklärt und zur Verfügung steht. Auch ist es ideal, wenn der Experte die zugehörige SOP (Standard Operating Procedure) mitbringt, um zu zeigen, wie der Prozess beschrieben ist. Es ist nach GxP-Regeln ungenügend, wenn das Wissen nicht formal dokumentiert ist und damit auch nicht in den Schulungsprozess eingebunden ist. Oft wird im 2 bis 3-Schichtbetrieb gearbeitet und GxP-relevante Abläufe müssen schriftlich dokumentiert sein, damit sie nachgelesen und trainiert werden.

Nach dem Audit: Audit-Bericht bzgl. aufgestellter Hypothesen und Ableitung von Maßnahmen

Aufgrund des aufgestellten Fischgrät-Diagramms vor dem Audit wurden mögliche Hypothesen aufgestellt. Das Audit hat diese systematisch überprüft. Es kann nun eine Bewertung der Hypothesen vorge-

■ **Abbildung 4**



Ein asiatisches Produkt als Beispiel.

nommen werden: Einige können ausgeschlossen werden und andere mögliche Ursachen und deren Abhängigkeiten untereinander klar identifiziert werden. Wie eingangs erwähnt, kann der Bericht nach der 6-M-Methode strukturiert werden: Mensch, Maschine, Methode, (Mutter)-Umgebung, Messung, Material. Pro Ursachenkategorie sollten auch Prozesse/Beobachtungen beschrieben werden, welche als Ursache nicht infrage kommen und somit ausgeschlossen werden können. Andererseits dürfen anders als beim Routine-Audit weitere Hypothesen aufgestellt werden: Wo haben sich mögliche Hinweise ergeben, wo sind Lücken, Unstimmigkeiten oder Unklarheiten aufgetreten? Eine noch detailliertere Klärung des entsprechenden Prozesses in den jeweiligen Anweisungen kann bereits eine geeignete Maßnahme sein. Maßnahmenvorschläge zu jeder aufgestellten Hypothese sind sinnvoll. Gene-

rell gilt: eine Verschärfung des Probenahme-Plans oder die Einführung einer weiteren geeigneten In-Prozess-Kontrolle (IPC) kann als Maßnahme weitere Hinweise auf die Ursachen geben.

Exemplarisch könnte dies so aussehen – Rohstoffe/Material:

- **Beobachtung:** Alle Rohstoffe werden einer klar durch Arbeitsprozeduren geregelten Eingangskontrolle unterzogen. Frequenz, Umfang und Verantwortlichkeit sind klar geregelt. Flüssigkeiten werden durch ein separates Muster durch den Lieferanten zur Verfügung gestellt. Verpackungsmaterialien und Medien werden in geeigneten Räumlichkeiten durch Mitarbeiter der Qualitätskontrolle beprobt. Proben werden eindeutig beschriftet und im Logbuch dokumentiert.
- **Hypothese:** Flüssigkeit-Side-Samples werden durch den Lieferanten zur Verfügung gestellt. Wie ist hier

die Beprobung festgelegt? Gibt es eine ISO-Norm oder Acceptable-Quality-Level(AQL)-Vorgabe? Ist dies in der Qualitätsvereinbarung schriftlich festgehalten und wird dies auch in der Realität eingehalten?

- **Maßnahme:** Bestätigung der festgelegten Beprobungsnorm, -frequenz und des -vorgehens für das Side-Sample des Lieferanten einholen oder im nächsten Lieferantenaudit überprüfen.

Fallbeispiele aus der Praxis

■ Fallbeispiel 1: Externe Stabilitätsstudien

Hintergrund

- Ein Lohnhersteller für klinische Prüfpräparate führt sowohl die Herstellung, Analytik als auch die Stabilitätsstudien durch. Die Vorgabedokumente werden vom Inhaber des Arzneimittels unterzeichnet, so auch die Stabilitätsstudienprotokolle. Abweichungen werden einzeln berichtet und ebenfalls gegengezeichnet.

Problematik

- Der Arzneimittelinhaber erhält vom Lohnhersteller Stabilitätsresultate zu einer erhöhten Verunreinigung nach 1 Monat Einlagerungsdauer bei Raumtemperatur bei einer klinischen Stabilitätsstudie.
- Der Lohnhersteller führt die Stabilitätsstudie durch und meldet pro Analysezeitpunkt alle Testergebnisse in Tabellenform, wobei die Fußnoten Testergebnisse kennzeichnen, die Abweichungen oder Out-of-Specification(OOS)-Verfahren hatten. Je nach Berichtszeitpunkt zeigen die Fußnoten mit denselben Verweisen unterschiedliche OOS-Nummern an. Dies führt zu Verwirrung und Unsicherheit, wie viele OOS nun aufgetreten sind.
- Erschwerend kommt hinzu, dass beim Berichten der Resultate ein Zahlendreher bei 2 Herstellchargen dokumentiert wurde, was aber nicht auffällt bei der Herstellfirma.

Vorgehen

- Telefonische Meetings verlaufen unbefriedigend.
- Ein „For Cause“-Audit wird geplant. Dabei werden Originalkopien von Beispielen erhaltener Berichte vorbereitet.
- Beim „For Cause“-Audit werden die Tabellen aufgelegt und aufgezeigt, dass das Vertrauen in korrekte Stabilitätsberichts Tabellen nicht vorhanden ist (Data Integrity).

Ursache, die zu diesen Fehlern geführt hat

- Die Stabilitätstabellen werden aus 2 verschiedenen Systemen zusammengefügt: Deckblatt und zugehörige Resultate stammen von 2 unterschiedlichen Systemen, die bzgl. Fußnoten nicht abgestimmt werden.
- Der späteste Einlagezeitpunkt der Stabilitätsstudie wurde nicht vereinbart. Mangel an genauer Quality-Agreement-Absprache.

Maßnahmen

- Korrektur der Berichtsform. Kontrolle durch den Laborleiter.
- Anpassung der Qualitätsvereinbarung: Berichten von allen Abweichungen (kritische wie unkritische) für klinische Präparate.

Was auch wichtig war – „Soft Factors“

- Der Lohnhersteller war überrascht über die Ankündigung des „For Cause“-Audits zum Thema „Data Integrity“
- Erst die Erklärung der vorbereiteten Fallbeispiele vor Ort mit der erhaltenen Dokumentation brachte dem Hersteller Klarheit über die Problematik.
- Interkulturelles: Gerade bei Problemen zeigt sich unterschiedliches Verhalten in den Kulturen. Es gab Wechsel beim Projektleiter und bei der zuständigen Qualitätsperson. Dies wurde dem Sponsor nicht kommuniziert, sodass die erklärenden e-mails nicht an die richtige Person gegangen waren.

- Emotionales: Für den Sponsor war die Herstellung der klinischen Charge ein wichtiges Ereignis hinsichtlich Versorgung und Start der klinischen Studie. Jede Abweichung und Verzögerung ist zentral für das Unternehmen. Der Hersteller hatte diesen Fokus nicht, er behandelte die klinische Charge nach den Prozessen der kommerziellen Produkte, d. h. was nicht genau festgelegt war, wurde nach internen Prozessen abgehandelt ohne Rücksprache mit dem Sponsor.
- Durch das „For Cause“-Audit und damit die Möglichkeit, den Verantwortlichen für die Stabilitätsstudien zu treffen, sowie das An- und Aussprechen der missverständlichen Kommunikation war die Problematik erst für beide Seiten verständlich.

■ Fallbeispiel 2: Wasserkeime im Umgebungsmonitoring der Steril-Bulk-Herstellung Hintergrund

- Ein Lohnhersteller stellt aseptische Zubereitungen für verschiedene sterile Produkte in einer zentralen Mischmaschine her. Das Produkt enthält einen Wirkstoff, der über eine Pumpe in eine Leitung gesogen wird.

Problematik

- Im mikrobiologischen Umgebungsmonitoring zeigen sich oft Wasserkeime auf einer bestimmten Sedimentationsplatte, welche in der Nähe der Öffnung der Mischmaschine liegt. Interessant dabei ist, dass sich diese Wasserkeime nur bei diesem Produkt auf der Sedimentationsplatte zeigen und dies auch nicht bei jedem Herstellprozess dieses Produkts. Die Sedimentationsplatten werden jeweils für ein Zeitfenster von 3 Stunden ausgelegt.

Vorgehen

- Eine Untersuchung prüft die wichtigen Fakten nach dem Fischgrät- oder Fishbone-Diagramm, kann aber die Ursache nicht finden.

- Erhöhung der Sedimentationsplattenanzahl: Um den gesamten Mischapparat (360 °C) werden Sedimentationsplatten ausgelegt.
- Interview mit Produktionsmitarbeitern: Was ist an diesem Prozess anders als bei anderen Produkten?
- Interview mit Mitarbeiter (Mikrobiologie), der die Sedimentationsplatten an das Produktionspersonal übergibt, wieder in Empfang nimmt und auswertet.
- Interview mit Techniker der Anlage bzgl. möglicher Wasserquellen, da die Keime nachweislich vom Wasser stammen.

Ursache, die zu diesen Fehlern geführt hat

- Das Interview mit den Produktionsmitarbeitern zeigte, dass das Entlüftungsventil an der Anlage mit Kondenswasser belegt war. Durch die unterschiedlich lange Standzeit und den unterschiedlichen Winkel des Ventils (es konnte frei drehend montiert werden) ergab sich selten die Kombination, dass Wasser wie ein Sprühregen auf die Sedimentationsplatten gelangte.

Was auch wichtig war – „Soft Factors“

- Der Produktionsmitarbeiter, der den entscheidenden Tipp gab, war meist im Reinraum und daher für ein Vor-Ort-Gespräch schwer erreichbar.
- Im Shutdown, also als die Reinnräume bzgl. ihres Status zur Wartung aufgehoben waren, begab sich ein Team aus QA und Mikrobiologie vor Ort, um sich zusammen mit dem Produktionsmitarbeiter und dem Techniker ein Bild zur Position der Wasserventile zu machen: Es entstand ein interdisziplinäres Team beim Suchen nach der möglichen Ursache.
- Die Erhöhung der IPC-Frequenz war schwierig durchzusetzen (mehr Sedimentationsplatten auslegen), da auch mehr Messungen eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Resultat ergab.

Das Management musste von dieser notwendigen Maßnahme überzeugt werden.

Fazit

Ein „For Cause“-Audit ist eine vertiefte Untersuchung eines realen Qualitätsproblems vor Ort, meist in einem herstellenden Betrieb der Lieferkette, wobei auch Verpackung, Lagerung und Transport hierzu zählen. Nicht immer gelingt es im Rahmen dieser Audits, die genaue Ursache zu finden. Sie sind jedoch ein wichtiges Instrument, um auch mögliche Ursachen auszuschließen und das Problem immer enger zu fassen. Die Diskussion vor Ort mit den Beteiligten, die Sensibilisierung zu einem aufgetretenen Problem kann allein schon das Mitdenken aller Beteiligten fördern und den Fo-

kus darauf legen. Nicht unähnlich kriminalistischen Untersuchungen gilt es, mit wachem Geist und Auge genau hinzusehen und Details ganz auf den Grund zu gehen. Erfahrungsgemäß sind es oft Verkettungen oder kleinste Änderungen, die allein noch kein Problem darstellen, aber zu einem größeren Problem führen können. Wichtig ist eine offene und problemlösungsorientierte Sicht und Kommunikationsweise.

LITERATUR

- [1] Johannes Kern: Ishikawa Diagramme – Ursache-Wirkungs-Diagramme. Grin Verlag, München 2009.
- [2] Swissmedic: Out-of-Stock. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/out-of-stock.html>
- [3] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Lieferengpässe. <https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/The>

mendossiers/Lieferengpaesse/_node.html; jsessionid=1E2CD525183C7A385E3B DE100FE81B03.1_cid329; recherchiert am 16.08.2019

- [4] Melamin-Skandal. Verseuchte Milchbonbons aus China in Deutschland aufgetaucht. <https://www.spiegel.de/wirtschaft/melamin-skandal-verseuchte-milchbonbons-aus-china-in-deutschland-aufgetaucht-a-581763.html>

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 28.11.2019.

Korrespondenz:

Natalie Thurner
Chemengineering Business Design AG
Binnerstrasse 2
4142 Münchenstein (Schweiz)
e-mail:
Natalie.Thurner@chemengineering.com

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Valentina Krinizki. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.