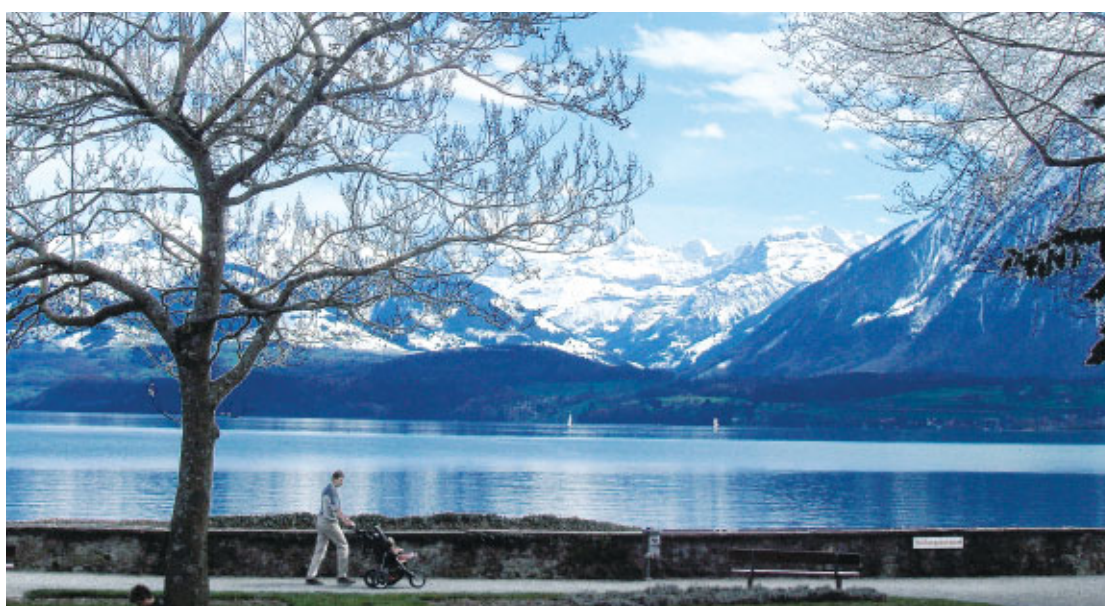


MÖGLICHKEITEN FÜR ZULIEFERER IM KARDIOVASKULÄREN MARKT

Von Martin von Walterskirchen und Frank Ustar
 Swiss Business Hub USA



Der Sektor der kardiovaskulären Medizinprodukte ist einer der wichtigsten Wachstumsbereiche des Medizinproduktmarktes. Ein Schlüsselfaktor hinter dieser hohen Wachstumsrate ist der kontinuierliche Strom neuer Medizinprodukte wie z.B. Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren, Katheter für die Koronarangioplastie und Stents sowie künstliche Herzklappen, die revolutionäre Fortschritte in der Wirksamkeit der Behandlung gebracht haben, was wiederum zu einer starken Nachfrage und hohen Margen geführt hat.

Für DECO Magazine zeigen Martin von Walterskirchen und Frank Ustar die bedeutendsten Chancen, Risiken und Möglichkeiten in diesem Bereich auf. Die hier beschriebenen Trends können in jedem Unternehmen, das für die Medizinprodukteindustrie tätig ist, genutzt werden.

Besonders vielversprechende Möglichkeiten für Schweizer Zulieferer haben sich auf dem Gebiet der Stentherstellung ergeben, wo sich die Material-, Konstruktions-, Fertigungs- und Qualitätskontrollaspekte in idealer Weise zu den traditionellen technologischen Fähigkeiten Schweizer Unternehmen

integrieren lassen. Ein weiterer Vorteil ist der wachsende Trend zur Auslagerung durch Originalausrüstungshersteller (OEMs).

Bedeutung der Qualitätskontrolle

Die jüngsten Produktrückrufe verdeutlichen die Tatsache, dass die Qualitätskontrolle in der Fertigung längst noch nicht das für die FDA akzeptable Niveau erreicht hat, und davon sollten die qualitätsbewussten Schweizer Zulieferer profitieren. Im Folgenden einige Beispiele für solche Qualitätsprobleme.

Die mangelhafte Deflation eines Drug Eluting Stents eines in Boston ansässigen Unternehmens wurde durch eine Verengung des Inflations-/Deflationslumens am Katheterschaft verursacht. Der Schaft hat zwei Lumen, und bei den betroffenen Produkten war die Festigkeit des äusseren Lumens wegen eines Fertigungsfehlers zu gering. Bei entsprechender Zugkraft kollabierte der geschwächte Bereich, und der Ballon entleerte sich nicht. Das Unternehmen implementierte ein neues Laserschweissverfahren und zwei verbesserte Qualitätskontrollen. Chargen,

Technik

die diese drei Schritte nicht durchlaufen hatten, wurden zurückgerufen. Durch das neue Schweissverfahren wird die proximale Ballonschweissnaht robuster. Bei der ersten Kontrolle wird der minimale Aussendurchmesser des Katheters an der proximalen Ballonschweissnaht überprüft. Bei der zweiten werden die Parameter des Bondverfahrens kontrolliert. Für die Qualitätskontrolle bedeutet dies, dass die Fehlerrate von 1:10'000, die zum Produktrückruf führte, möglicherweise inakzeptabel werden könnte. Die FDA führt zurzeit eine Inspektion der Produktionsstätte des Unternehmens in Galway, Irland, durch.

Ein Warnschreiben der FDA vom April 2004 nannte "schwerwiegende grundlegende Probleme der Produktions- und Qualitätssysteme" in sechs Werken, die den Cypher-Stent herstellen. So wurde unter anderem etwa auf Probleme bei der Umsetzung von Korrektur- und Präventivmassnahmen, eine unzureichende Untersuchung von nicht spezifikationskonformen Prüfergebnissen und eine inadäquate Validierung des Stentbeschichtungsprozesses hingewiesen.

2005 rief ein Unternehmen 87'000 Herzschrittmacher wegen eines potenziellen Batterieversagens zurück, ein anderes rief 50'000 Schrittmacher wegen der Gefahr von Kurzschlüssen sowie eines defekten Schalters zurück, und eine weitere Charge von 28'000 Herzschrittmachern wurde wegen möglicher defekter Dichtungen zurückgerufen, die undicht sein können, sodass Feuchtigkeit in das Gerät eindringt. Beim Problem mit dem Multilink-Stent geht es um die Gewährleistung der Produkteinheitlichkeit bei der grosstechnischen Herstellung. Diese Stents erfüllten die Leistungs- und Qualitätsstandards eindeutig nicht.

Originalhersteller (OEMs)

Der US-amerikanische Stent-Markt wird von grossen Unternehmen wie Johnson & Johnson, dessen marktbeherrschende Stellung durch die Akquisition von Guidant noch ausgebaut wurde, Medtronic, Abbott Laboratories und Conor Medsystems klar dominiert.

Die grosse Zahl der kleineren Originalausrüstungshersteller (OEMs), die modernste Stenttechnologie bereitstellen, bleibt jedoch häufig unter dem Radarschirm vieler Zulieferer verborgen. Allein in Kalifornien gibt es etwa fünfzig Hersteller von Stents, Kathetern und Führungsdrähten, und eine realistische landesweite Schätzung geht von weiteren einhundertfünfzig aus (für nähere Informationen über viele dieser Unternehmen wenden Sie sich bitte an den Swiss Business Hub USA).

Konzentration auf kleine und mittelständische Unternehmen (KMU)?

Zwar darf man die "Grossen" nicht aus dem Auge verlieren, doch es gibt gute Gründe dafür, warum sich Schweizer Zulieferer auch auf kleine und mittel-

ständische Unternehmen (KMU) konzentrieren sollten. Einige dieser Gründe sind:

- Junge US-amerikanische Startup-Unternehmen sind oft auf einem noch neueren Stand der Technik als die "Grossen".
- Die Geschäftsbeziehungen mit KMU sind oft weniger bürokratisch als mit den "Grossen".
- Die Ermittlung der zuständigen Kontaktpersonen ist bei den kleinen und mittelständischen Unternehmen gewöhnlich einfacher.
- Wagniskapitalgeber können oft helfen, den Kontakt zu Unternehmen aus ihrem Portfolio herzustellen.
- Geschäftsbeziehungen mit Startups können einen Zugang zu grossen OEMs „über die Hintertür“ ermöglichen, weil die meisten Startups irgendwann schliesslich doch von den "Grossen" übernommen werden.
- Der Aufbau einer Geschäftsbeziehung mit kleineren und mittelgrossen US-amerikanischen Stentherstellern erfordert analog den Geschäften mit einem grossen Hersteller:
- Die Kenntnis des Kundengeschäfts (technologische Anforderungen, Phase der Geschäftsentwicklung, gewerbliche Schutzrechte, regulatorische Fragen).
- Eine klare Vorstellung von der Art der Geschäftsbeziehung (rein transaktional, bevorzugter Lieferant, strategische Allianz).
- Die Etablierung gemeinsamer Ziele, gegenseitiger Vertrauensbildung und professioneller Kommunikation.

Outsourcing-Trends

Der Trend zur Auslagerung verschiedener Fertigungsaspekte der Stentproduktion, vereinzelt sogar der Forschung und Entwicklung, hat sich im Laufe der vergangenen zehn Jahre erheblich beschleunigt. Vier wesentliche Outsourcing-Trends gestalten das Geschäftsumfeld von Medizinprodukteherstellern:

- Die Notwendigkeit der Kostensenkung infolge des Margendrucks durch Einkaufsgemeinschaften und staatliche Kostenträger einschliesslich neuer Erstattungsprogramme wie z.B. des Pay-per-use-Konzepts.
- Die Schaffung einer durchgängigen Zulieferkette, die von den Geräteherstellern verlangt, dass sie sich auf ihre Kernkompetenzen und die Kernprozesse ihres Geschäfts, d.h. die Produktentwicklung und das Marketing, weniger auf die Produktion, konzentrieren.



- Die wachsende Verbreitung von Diagnose- und Überwachungsgeräten und deren zunehmender Einsatz ausserhalb von medizinischen Einrichtungen durch Millionen von Verbrauchern erfordern ein neues Konzept der Entwicklung und Herstellung, das sich stärker an den Anforderungen der Unterhaltungselektronik orientiert.
- Die Gerätehersteller müssen immer mehr Produkte in immer kürzerer Zeit entwickeln und auf den Markt bringen, was den Druck auf die Forschungs- und Entwicklungsausgaben verstärkt.

Wie wählen OEMs ihre Outsourcing-Partner aus?

Ein offensichtliches Kriterium für die Auswahl eines Zulieferers ist die Kostensenkung. Der Zulieferer kauft normalerweise in grösseren Mengen ein und kann die Einsparungen an den Kunden weitergeben. Gelegentlich kann ein billigerer Produktionsstandort zu Kosteneinsparungen führen, sofern "alles andere gleich bleibt." Da dies allerdings selten der Fall ist, muss die Etablierung einer Lieferantenbasis in einem Billigland nicht unbedingt immer von Vorteil sein. Die Umwandlung von Fixkosten in variable Kosten ist eine weitere Möglichkeit, mit der Gerätehersteller versuchen, ihre Gesamtkosten zu senken. Die Übertragung von Lagerbeständen oder die Veräusserung von Maschinen und Ausrüstungen sind Beispiele hierfür, und in einigen Fällen haben Auftragshersteller solche Unternehmenswerte übernommen und in ihre eigenen Prozesse integriert. Damit diese und andere Übertragungen von Sachanlagen erfolgen können, muss die Geschäftsbeziehung zwischen dem OEM und dem Zulieferer ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, welches das Produktmanagement, die F&E sowie die Finanzen einbezieht.

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Wahl einer Outsourcing-Option ist die Realisierung betrieblicher Effizienzen. Zulieferer sind oft besser als OEMs in der Lage, den Materialbedarf zu managen und zu kontrollieren. Die Bereitstellung von Ingenieurtalenten für komplexe Betriebsabläufe ist eine weitere Aufgabe, welche die Fähigkeiten vieler junger

Medizinproduktehersteller oft übersteigt, und hier bieten sich Outsourcing-Partner als logische Quelle für solche Talente an.

Die Erzielung maximaler Fertigungs- und Betriebs-effizienzen ist ein weiterer Vorteil, den Outsourcing-Partner zu bieten haben, da dies eines ihrer Alleinstellungsmerkmale ist. Die OEMs hingegen konzentrieren sich hauptsächlich auf Forschung und Produktentwicklung.

Reparatur und Überholung sind weitere Dienstleistungen, die Zulieferer effizienter und kostengünstiger erbringen als OEMs und die deshalb oft im Supply-Chain-Management-Vertrag enthalten sind.

Auch mit dem Management der Logistikunterstützung werden oftmals Zulieferer beauftragt, speziell auf internationaler Ebene. Wenn Materialien aus verschiedenen Teilen der Welt beschafft werden müssen, ist die Kenntnis des internationalen Logistikverkehrs von entscheidender Bedeutung, um möglichst niedrige Einstandskosten zu erzielen.

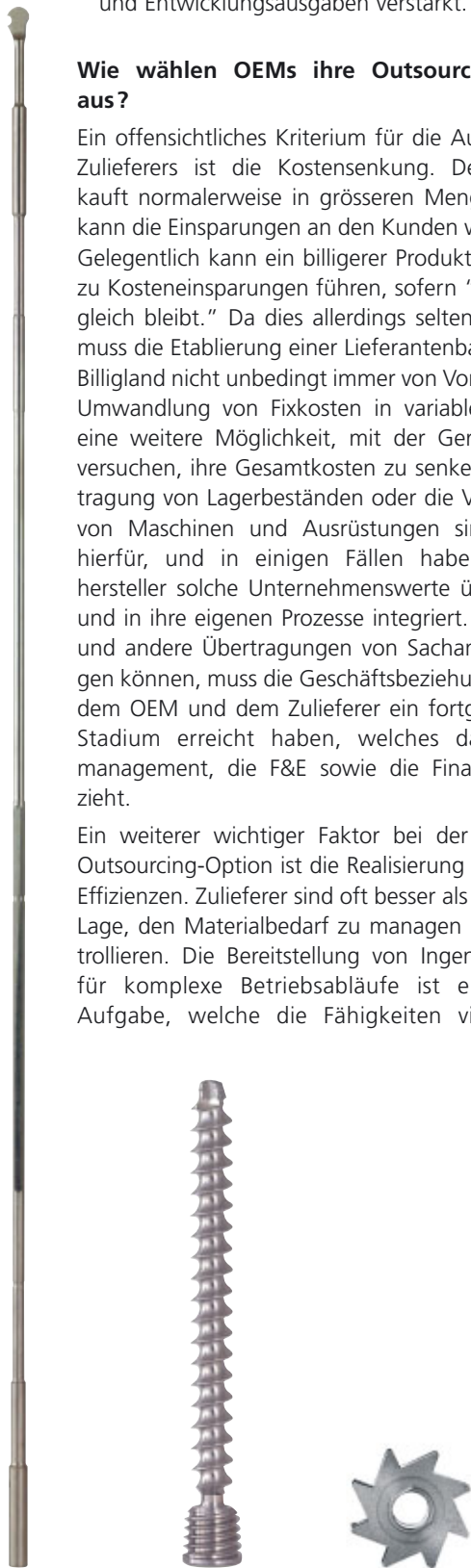
Für einen Zulieferer ist es wichtig, zu wissen, inwieweit der OEM die oben genannten Aspekte beherrscht und inwieweit eine gemeinsame Strategie möglich ist, die das Geschäftsrisiko für den OEM minimiert. Zulieferer sollten sich auch darüber im Klaren sein, dass Wagniskapitalgeber ihre eigene Philosophie haben, wenn es darum geht, bis zu welchem Grad die OEMs die Kontrolle über ihre verschiedenen Geschäftsprozesse behalten sollten, und auf der Basis dieser Philosophie treffen sie dann meist auch ihre Finanzierungsentscheidungen.

Ein umstrittener Aspekt des Outsourcings sind Forschung und Entwicklung, die in der Vergangenheit immun gegen die Auslagerung waren, in jüngster Zeit jedoch zunehmend als eine Möglichkeit betrachtet werden, Ressourcen freizusetzen und die Aufnahme neuer Produkte in die Pipeline zu beschleunigen.

Stentherstellung

Genauere Zahlen über die Anzahl der verschiedenen Stentmodelle auf dem Markt liegen zwar nicht vor, man kann jedoch davon ausgehen, dass ausserhalb der USA etwa 100 und in den Vereinigten Staaten noch einmal genauso viele produziert und vermarktet werden. Die Klassifikationen beruhen gewöhnlich auf Krankheitsursachen, wie z.B. bei koronaren und peripheren Stents, doch sie bieten keinen Rahmen für die Herstellung der Produkte. Die folgende Übersicht basiert auf einer Klassifikation von Stoeckel et al.¹, die eine genauere Analyse der verwendeten Materialien, Herstellungsverfahren, Geometrien und Verbesserungen ermöglicht. Zulieferer müssen alle diese Elemente des Endprodukts kennen, wenn sie sich mit ihren Angeboten an OEMs wenden. Wenn ein OEM zur Abgabe eines Angebots auffordert, werden einige oder alle der genannten Aspekte spezifiziert.

¹ A Survey of Stent Designs, D. Stoeckel, C. Bonsignore and S. Duda, in Minimal Invasive Therapy and Allied Technologies, 2002: 11(4) 137-147



Bearbeitung

Die Prozesse bei der Herstellung von Stents hängen wesentlich von dem zu bearbeitenden Material sowie von der Machart des Produktes ab. Die meisten Stents, sowohl Koronar- als auch periphere Gefäßstents, werden durch Laserschneiden hergestellt, meist mit Hilfe von Nd:YAG-Lasern, die Schnittfugenbreiten von weniger als 20 Mikrometer ermöglichen. Ballonexpandierbare Stents werden normalerweise im gekrimpten Zustand geschnitten und müssen daher vor allem nach dem Schneiden oberflächenbehandelt werden. Selbstexpandierende Nitinol-Stents können unexpandiert oder expandiert geschnitten werden und müssen in beiden Fällen entgratet werden.

Da das Laserstrahlschneiden eine Wärmezone entlang der Schnittkante erzeugt, wird als alternatives Schneidverfahren das Wasserstrahlschneiden eingesetzt. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Stents ist photochemisches Ätzen.

Das Mikrospritzgießen ist als Verfahren zur Herstellung von Kunststoffteilen mit Mikrostrukturen auf dem Vormarsch. Spritzgießer produzieren diese Teile seit langem, indem sie ihre Prozesse und Maschinen laufend empirisch optimieren. Mikroskalierte Strukturen mit hohen Seitenverhältnissen erfordern fortschrittliche Techniken der Formwerkzeugherstellung. Zu diesen Techniken zählen unter anderem die Mikrobearbeitung, die Mikro-EDM, die Mikrostereolithographie und die Laserabtragung. Geringe Toleranzen für Kunststoffteile mit Mikrostrukturen erfordern hochmoderne Mess-technologien. Die Auflösung und Genauigkeit der Messgeräte sollte die Erkennung von Abweichungen einzelner Teile im Bereich eines Mikrometers ermöglichen. Zur hochgenauen Vermessung von Teilen sind bildgeführte Kontaktmesssysteme erforderlich. Kontaktmessgeräte mit Kontaktsondengrößen im Mikrometerbereich werden zur Teileprüfung benötigt. Verfahren der statistischen Prozessregelung mittels Sensortechnologie sollten eingesetzt werden, um die Inspektion von Qualität in das Teil zu minimieren. Für diesen Zweck werden Prüfverfahren mittels Nanoindenting und Rasterkraftmikroskopie evaluiert.

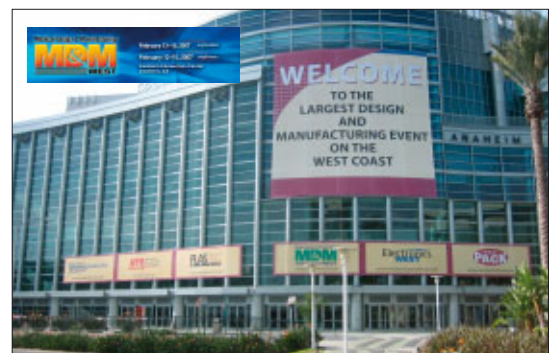
Die Nanotechnologie wird auch in die Stent-/Katheterentwicklung Einzug halten, vor allem bei der Beschichtung des Substrats. 2005 erhielt das Unternehmen I-Flow Corp. die FDA-Zulassung für seine ON-Q SilverSoaker Regionalanästhesiekatheter. Die Katheter werden mit SilvaGard behandelt, einer nanotechnologischen Silberbeschichtung von AcryMed (Beaverton, OR). Das Nanosilber macht die Katheter unempfindlich für infektionsverursachende Bakterien. Die FDA prüft zurzeit noch viele Fragen im Zusammenhang mit der Anwendung der Nanotechnologie bei Medizinprodukten, die sich auch auf das Geschäft der Zulieferer auswirken, und die Verfolgung dieser Entwicklungen wird wichtig für die Wettbewerbsfähigkeit vieler Zulieferer sein, die sich auf den Medizinproduktemarkt konzentrieren.

Bei der Kanülenherstellung waren bislang ungefloch-

tene oder geflochtene Kunststoffmaterialien oder Metallkanülen die erhältlichen Ausführungen, doch keine dieser Kanülen vereint all die Qualitäten, die sich der Konstrukteur erwünscht.

Empfehlungen

Um ihre Wettbewerbsfähigkeit auch in Zukunft aufrechtzuerhalten, müssen Zulieferer bereit sein, eng mit Beschichtungsspezialisten zu kooperieren, um stets auf dem neuesten Entwicklungsstand der Nanobeschichtungsverfahren und der sich wandelnden FDA-Regelungen auf diesem Gebiet zu bleiben. Ausserdem müssen Zulieferer bei der Weiterentwicklung von MRT-kompatiblen Werkstoffen und Stentdesigns kooperieren; über Expertenwissen in Bezug auf die Eigenschaften von Stentwerkstoffen einschliesslich ihrer Bearbeitbarkeit verfügen; in der Lage sein, OEMs bereits in der Anfangsphase der Entwicklung über mögliche Fallstricke bei der Auswahl von Materialien oder Designs, die Fertigungsprobleme aufwerfen können, zu beraten; schliesslich brauchen sie ihr eigenes Know-how in der Computersimulation zur Herstellung von Prototypen. Die Unterscheidung zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten verwischt sich zunehmend, und Technologien, die beides miteinander verbinden, sind die Richtschnur, an der sich Zulieferer orientieren müssen. Auch Messen wie z.B. die Medical Design & Manufacturing in den



Vereinigten Staaten haben die Bedeutung dieser Verschmelzung erkannt und geben diesen Technologien immer mehr Raum.

Lehren für und aus dem Präzisionsdrehen

Es ist kein Wunder, dass Qualität und Innovation zwei der wichtigsten Aspekte medizinischer Anwendungen sind. Beide stellen die Stentindustrie und auch alle anderen Bereiche der Medizinindustrie vor immer höhere Anforderungen. Mit genau diesen Trends zur verstärkten Qualitätskontrolle und Auslagerung an Unternehmen, die sich auf die Bearbeitung konzentrieren oder über spezielles Know-how verfügen, war die Branche der Präzisionsdreher auch auf anderen Tätigkeitsgebieten, wie z.B. in der Automobilindustrie, konfrontiert.

Es gibt vielversprechendes Potenzial für jeden Präzisionsdreher.