

Klinische Studien in Osteuropa – Beispiel Ungarn

Möglichkeiten und optimierte Aufgabenverteilung

Dr. med. Marianne Frank-Szentgyögyi, Pharnalog Institut für klinische Forschung, München, und Dr. med. Claus Kori-Lindner, Med.-Wiss.-Service, München

Klinische Studien in Osteuropa wurden in der Vergangenheit häufig kritisch gesehen, mit Vorurteilen oder festgefahrenen Meinungen betrachtet und von westlichen Sponsoren nur in speziellen Fällen durchgeführt. Heute hat sich das Bild gewandelt und gefestigt. In Osteuropa durchgeführte Studien aller Phasen (Phase II, III, IV aber auch Phase I) finden heute bei Wissenschaftlern, Fachjournalen und bei Zulassungsbehörden volle Akzeptanz, wenn sie nach den ICH-/GCP-Standards durchgeführt wurden.

Die Einhaltung vorgegebener Standards ist in Osteuropa unproblematisch, die Durchführung erfolgt rasch und zuverlässig, die Dokumentation auch in englischen oder deutschen Patiententbögen bereitet keine Schwierigkeiten mehr.

Einige Merkmale in den Gesundheitswesen Osteuropas erleichtern wesentlich die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und bieten besondere Vorteile, wenn man sie gezielt nutzt, wie z. B. das Bestehen von Zentralregistern für bestimmte Krankheitsbilder und die „Landes-Gesundheitszentren“.

Besonders hervorzuheben ist, daß in Osteuropa Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern für Studien noch verfügbar sind, die im Westen in solcher Ausprägung bereits nicht mehr vorhanden sind.

Ferner ist eine spezifische Verfügbarkeit von Patienten gegeben:

z. B. erhalten im Westen Koronarpatienten so rasch wie möglich einen Bypass; in Osteuropa beträgt die Wartezeit oft 12 Monate, in der die Patienten konservativ, medikamentös behandelt werden und damit für eine Studie zur Verfügung stehen können.

Landes-Gesundheitszentren

Ein besonderes Merkmal in östlichen Ländern sind die sog. „Landes-Gesundheitszentren“ mit spezifischem Aufbau und Zielsetzung. Sie entsprechen in ihrer Funktion



Dr. med. Marianne Frank-Szentgyögyi

Studium an der Semmelweis Universität Budapest, Diplom: Dr. med. Facharztprüfungen: Kinderheilkunde und Kinderkardiologie (in Budapest). Tätigkeit in Krankenhäusern und Kliniken in Ungarn sowie zwischen 1984 und 1990 in Deutschland (Kinderklinik Dortmund). Seit 1990 in der klinischen Forschung, als Projektleiter, Monitor in klinischen Studien mit Schwerpunkt Osteuropa. Seit 1993 bei der Pharnalog Institut für klinische Forschung, Planung und Durchführung klinischer Studien als Projektleiter mit Schwerpunkt Osteuropa.



Dr. med. Claus Kori-Lindner

Nach Assistententätigkeit an Universitätskliniken in Erlangen, anschließend 30 Jahre Tätigkeit in der Pharmazeutischen Industrie (Klinische Forschung, Medizinische Information, Arzneimittelsicherheit und Marketing). Über 12 Jahre Bundesvorsitzender der DGPharMed (früher FÄPI) heute im Vorstand für Presse und Öffentlichkeit. Seit 15 Jahren Herausgeber von DGPharMed News. Heute selbständig, als Leiter eines Büros für Medizinisch-Wissenschaftlichen Service.

weitgehend unseren früheren Polikliniken. Der Unterschied hierzu ist, daß diese überregionale Gesundheitszentren sowohl zur Neuaufnahme von Patienten als auch zur Dauerbehandlung in der staatlichen Patientenversorgung nach differenzierten Krankheitsbildern organisiert sind. Die Patienten sind in Zentralregistern erfaßt. Die Gesundheitszentren verfügen über eine Ambulanz, wo einerseits bei Neuerkrankungen unmittelbar nach Erkennung die Diagnoseabklärung durchgeführt werden kann, andererseits die chronischen Fälle regelmäßig kontrolliert werden können. Den Einrichtungen stehen sehr große stationäre Einheiten (bis zu ca. 800 Betten) mit allen notwendigen, modernen Geräten zur Verfügung, womit auch komplizierte Untersuchungen, die normalerweise in einer Praxis nicht durchgeführt werden können, möglich sind (Biopsien, Eingriffe mit kleinen Narkosen etc.). Allerdings kann bei speziellen Anforderungen an eine Studie das spezielle Equipment fehlen und muß in Einzelfällen zur Verfügung gestellt werden.

In den Gesundheitszentren sind Ärzte und Personal für die Krankenbehandlung hoch spezialisiert und arbeiten nach festgelegten Standards (Abb. 1).

Benefits

- Hohe Arzt-Kompetenz (Ausbildung ist dem Westen gleichwertig)
- Optimale Ausstattung (Labor/ Geräte) mit gleich ausgebildetem Personal.
- Großer, rasch verfügbarer Patientenpool.

Diese Faktoren ermöglichen eine exakte Zeitplanung bei rascher Patienten-Verfügbarkeit. Es besteht eine hohe Patienten-Compliance, und die gewonnene Datenqualität ist optimal.

Ungarn

Das System kann an Ungarn beispielhaft dargestellt werden und ist weitgehend auch auf Polen, Tsche-

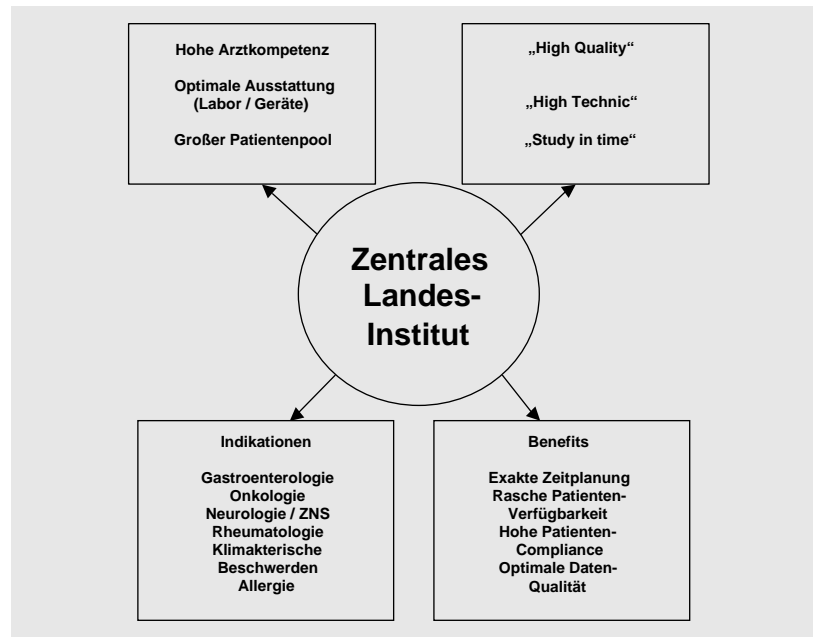


Abb. 1: Studien in Ost-Europa in zentralen „Landes-Gesundheitszentren“.

chien u. a. östliche Länder übertragbar.

Ungarn ist ca. 600 km lang und ca. 150 km breit. Die Hauptstadt Budapest mit den Landesgesundheitszentren liegt ca. in der Landesmitte. Das heißt, die Patienten sind meistens auf ihr Gesundheitszentrum in der Hauptstadt konzentriert und haben als maximalsten Anfahrtsweg 300 km. Darüber hinaus leben ca. 1/5 der Bevölkerung von 10 Mio. Einwohnern in der Hauptstadt.

In Ungarn sind für bestimmte Indikationsgebiete und Diagnosen die jeweiligen Patienten nach Krankheitsbildern den zentralen Gesundheitszentren zugeordnet. So gibt es Gesundheitszentren u. a. für gastroenterologische, onkologische, neurologische (ZNS), rheumatologische, allergische Erkrankungen sowie für klimakterische Beschwerden. Im Sinne eines „Care Systems“ sind die meisten Patienten zentral erfaßt, um sie optimal mit hohem medizinischen Standard zu betreuen. Der Vorteil für eine Studienplanung ist, daß praktisch auf „Knopfdruck“ die mögliche Zahl der für die Studie in Frage kommenden Patienten genannt werden kann und die Patienten nach ihrem

Krankheitsstatus, nach Vorbehandlung, Dauer der Erkrankung, Komplikationen etc. auswählbar sind. Da die Patienten zur Nachbetreuung regelmäßig einbestellt werden, ist auch eine Einbestellung für eine klinische Studie unproblematisch, da gewohnt.

Besonders geeignet ist dieses System für Studien bei chronisch Kranken wie Diabetes, Asthma, Rheuma und Karzinomen, da sie nach Neuaufnahmen und unterschiedlichen Krankheitsstadien erfaßt sind. Dies hat eine optimierte Aufgabenteilung bei der Studienplanung und Durchführung in Osteuropa zur Folge (Tab. 1).

Studienvorbereitung

Alle Zulassungsstudien (dezentrale und zentrale) sowie nationalen und multinationalen Studien sollten zentral in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) geplant und die Studiendokumentationen zentral erstellt werden. Dies gilt auch dann, wenn eine Studie ausschließlich in Osteuropa als singuläre Studie durchgeführt wird. Auch wenn die Planung generell zentral in der BRD erfolgt, ist die Prüfung der Praktikabilität vor Ort mit dem im Lande

Tab. 1: Studien in Ungarn (Beispiele vom Pharmalog Institut, München).

Indikation	Anzahl Studien	Patientenzahl	Rekrutierungs-Phase/Monate	Studienabschluß/Monate
Rheuma	10	80–300	3–9	6–12
Sportverletzung	10	120–240	4–8	5–9
Gastroenterologie	3	60–180	3–9	6–12
Kardiologie	3	100–300	6–10	10–22
Gynäkologie (HRT)	3	50–400	3–10	14–23
Kinderheilkunde (Nabelkolik)	1	180	12	15

Verantwortlichen bereits in der Planungsphase unbedingt erforderlich.

Alle Unterlagen können in englisch (bzw. in einigen Ländern auch in deutsch) vorliegen. Bei den qualifizierten Prüfungsleitern und Prüfärzten verursacht englisch

Tab. 2: Studienvorbereitung zentral in der Bundesrepublik Deutschland.

	Vorteil	Nachteil	Probleme
Planung	Zulassungskonform		Wenig praxis- und arztgerechte Unterlagen
Investigator-Broschüre	Möglich in englischer oder deutscher Sprache, GCP-, FDA-Standards sind bekannt und akzeptiert		
Aufklärung und Einwilligungs-Erklärung		Nur in Landessprache möglich Autorisierte Übersetzung notwendig	Korrekte Inhalte der Information erfordert Übersetzer mit medizinischem und landessprachlichen Hintergrund
Dokumentationsbogen (CRF)	Möglich in englischer oder deutscher Sprache		Ärzte haben keine Probleme, Personal kann nur selten eingesetzt werden
Übersetzung der Unterlagen	Nicht notwendig bis auf: Patienten-Information, -Einwilligung, Prüfmuster-Etikett	Patienten-Tagebuch muß übersetzt werden	

Tab. 3: Studiendurchführung in Osteuropa (mit regionalen Country-Managern/Monitore).

	Vorteile	Nachteile	Probleme
Durchführung	Studie wird in spezifischen Gesundheitszentren durchgeführt Feasibility gut prüfbar, schnelle Rekrutierung, gute Patienten-Compliance	Möglicher Zentren-Bias	Die Studienüberwachung ist praktisch nur mit regionalen Monitoren möglich Krankenhauspersonal, Telefonzentrale haben keine Fremdsprachenkenntnisse Bestimmte Unterlagen sind in Landessprache notwendig
Prinzipal Investigator	Medizinischer Direktor ist gleichzeitig Vorgesetzter der Prüfärzte Studienkoordinatoren sind sehr in der Kollegenrekrutierung engagiert	Abhängigkeit vom Leiter des Gesundheitszentrums Prüfleiter will zumeist persönlich auswählen (Cave: bei zu intensiver Empfehlung oder Ablehnung!)	
Prüfärzte • Gesundheitszentrum • Externe Ärzte	Gleiche Standards Gleiches Personal Arbeiten nach Vorgaben des Zentrums	Mißverständnisse/Fehler vielfältigen sich	Frühzeitiges Erkennen von Mißverständnissen/Fehlverhalten ist notwendig
Prüfärztetreffen • Organisation • Teilnahme • Interesse	• Einfach • Gesichert • Groß	Im Vordergrund des Interesses steht zumeist die persönliche Kontaktpflege untereinander und zum Sponsor	Wegen der Landessprache ist die Kommunikation über „Nativspeaker“ effektiver
Patienten- • Rekrutierung • Compliance	Gezielte Selektion • Rasch • Sehr gut	Pillcounting oft schwierig, da die Patienten die Restmedikation nicht zurückgeben wollen (und verwenden)	Kommunikation und Anweisungen nur in der Landessprache möglich Patientenunterlagen in der Landessprache
Untersuchungen	Im Gesundheitszentrum sind nahezu alle Untersuchungen möglich Standards können festgelegt Neue (gesponserte) Geräte werden von allen genutzt	Jede Stelle im Gesundheitszentrum rechnet einzeln nach Leistung ab Honorierung ist trotz Vertrag oft wenig überschaubar	Standards der Labors: keine Zertifizierung, selten sind Normwert-Tabellen/ SI-Einheiten verfügbar und müssen eingeführt werden

(oder deutsch) heute keine Probleme. Die Patientenaufklärungs-Informationen und -Einwilligungserklärungen müssen jedoch in der Landessprache von versierten Übersetzern mit medizinischem und landessprachlichem Hintergrund erstellt werden, damit die Informationen korrekt wiedergegeben und allgemein verständlich sind (Tab. 2).

Studiendurchführung

Die generellen Rahmenbedingungen zur Durchführung sind in Osteuropa mit denen im Westen vergleichbar. Es bestehen keine qualitativen Unterschiede – im Gegenteil: die Ärzte- und Patienten-Compliance sind aus historischen Gründen unübertroffen gut. Spezifische Details sind jedoch zu beachten.

Der Studienkoordinator oder „Principal Investigator“ (einen Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) nach AMG gibt es nicht) sollte aus dem Lande stammen, da er im Allgemeinen ein großes persönliches Interesse an der korrekten Studiendurchführung hat (wissenschaftliche Reputation im und außerhalb des Landes, Kontakt mit Kollegen und Pharmaunternehmen aus dem

Tab. 4: Patientenrekrutierung, Studienbedingungen.

Osteuropa	Vorteil	Nachteil	Kommentar
Studienzentren	Große Fallzahlen	Zentren-Bias	Persönliche Kontakte erforderlich
Indikationsgebiete	Zentralisiert		Einheitliche, standardisierte Abläufe

Tab. 5: Studiendurchführung in West- und Osteuropa.

Durchführung	Osteuropa	Westeuropa	Kommentar
Studienzeit	Längere Vorbereitung, kürzere Studienzeit	Kurze Vorbereitung, längere Studienzeit	Patienten bestimmter Krankheitsbildern stehen in Westeuropa oft nicht mehr für Studienzwecke zur Verfügung
Studienkosten	Niedriger Investitionen (spezielle Geräte, Equipments) ev. notwendig	Höher Investitionen selten notwendig	Gezielte Zentrenauswahl, persönliche Kontakte sind notwendig, Monitore aus dem Land sind vom Vorteil
Studienqualität	Sehr gut Insbes. exakte Patienten-Einbestellung und -Compliance Gute Teamarbeit bei der Durchführung, Vorgaben sind einheitlicher durchsetzbar	Gut Patienten-Einbestellung und -Compliance problematischer Vorgaben sind in den vielen Praxen nicht immer exakt einzuhalten	In Osteuropa sind die Prüfer-treffen und engmaschiges Monitoring von Vorteil, Qualitätsproblemen mit Labors (keine oder veraltete Zertifikate, oft keine aktuelle Normwert-Tabellen)
Studienmöglichkeiten	Abhängig von der Bevölkerungsgröße der Länder Große multizentrische Studien möglich Hochwissenschaftliche Fragestellung möglich Länger laufende Studien (Behandlungsdauer über 1 Jahr) sind wg. der guten Patienten-Compliance und teils autoritären Patientenführung leichter durchführbar Krankheitsbilder, die im Westen nicht mehr für Studien vorhanden sind Für „einfachere“ Studien sind lokale Meinungsbilder als „principal investigator“ einzusetzen	Studien mit kürzerer Behandlung Studien mit hochwertigen Equipment Länger laufende Studien (Behandlungsdauer über 1 Jahr oft wegen der Patienten-Compliance und motivationsorientierten Patientenführung oft problematisch Manche Krankheitsbilder sind für Studien nur noch schwer verfügbar	Das anders geartete Gesundheitswesen in Osteuropa bietet Möglichkeiten, die in bestimmten Fällen Studien teils erst ermöglichen oder zumindest erleichtern
Studienphasen	Alle Studienphasen	Alle Studienphasen	
Akzeptanz der Studienergebnisse	International gut Bei Zulassungsbehörden heute keine Probleme	International gut Bei Zulassungsbehörden keine Probleme	

Westen, Möglichkeit einer Kongreßteilnahme etc.). Er ist bei der Prüfärzterekrutierung unerlässlich, da er die Stärken/Schwächen, Kompetenz und Studienerfahrung ihrer Fachkollegen genau kennt und es ihm sehr daran gelegen ist, den wissenschaftlichen Kontakt mit den Kollegen zu pflegen (Tab. 3).

Good Clinical Practice und Prüfertreffen

Die Prinzipien der GCP sind bekannt und anerkannt. Man bemüht sich sehr diese einzuhalten. Allerdings ist – wie auch im Westen – eine große Vorarbeit notwendig.

Diese wird mit den beliebten Prüfärzte-Treffen sehr erleichtert. Das Prüfärzte-Treffen ist wichtig für die persönlichen Kollegenkontakte und direkten Kontakte ganz besonders zum Sponsor aus dem Westen und dient nicht nur der Vermittlung der Studieninformationen und Einführung in die Unterlagen, sondern auch zur spezifischen Fortbildung. Deshalb wollen alle aktiv teilnehmen und nehmen sich hierfür Zeit.

Es ist in Osteuropa heute kein Problem z. B. eine Studie an 40 bis 60 Diabetikern im Alter von 20 bis 40 Jahren in einem Diabetes-Gesundheitszentrum zu erfassen, da das entsprechende Gesundheits-

zentrum auf mehrere Tausende, namentlich erfaßte Diabetiker im Lande, zurückgreifen kann.

Ist der ärztliche Direktor des krankheitsspezifischen Gesundheitszentrums der wissenschaftliche Studienberater, hat man die Garantie, daß alle Patienten – ob stationär oder ambulant – nach den gleichen Standards mit den gleichen Geräten und gleich instruierten Ärzten / Personal untersucht, betreut, behandelt und die Ergebnisse auch gleich dokumentiert werden. Die Kommunikation und der Erfahrungsaustausch erfolgen auf dem kürzesten Wege.

Tab. 6: Zusammenarbeit mit Behörden, Ethik-Komitees, Import-Behörden (mit regionalen Country-Managern in Osteuropa).

	Vorteil	Nachteil	Probleme
Studienkoordinator	Verhandelt direkt mit Behörden und Ethik-Kommissionen		Keine
Genehmigungsbearbeitung	In den meisten osteuropäischen Ländern werden die Studien durch zentrale Behördenstellen genehmigt, die übersichtliche Struktur und einheitliche Vorgaben haben	Zeitvorgaben seitens der Behörde werden oft nicht eingehalten (Überlastung, Ferienzeiten) Genehmigung wird in der Landessprache ausgegeben, muß übersetzt werden	Landessprachlicher Fragebogen zur Genehmigung Spezielle Anforderung in Ungarn: Prüfmuster muß mit eingereicht werden
Lokale Ethik-Voten	Sogenannte akkreditierte Ethik-Kommissionen in den Krankenhäusern mit flexibler Zeit/Sitzungsplanung	Zeitvorgaben werden oft nicht eingehalten Genehmigung wird in der Landessprache ausgegeben, muß übersetzt werden	

Tab. 7: Patientenrekrutierung.

Patienten	Osteuropa	Westeuropa
Verfügbarkeit	Über die Zentralregister leicht zu erfassen und in Gesundheitszentren verfügbar Zumeist Einbestellungen möglich, gewohnter Vorgang	Müssen individuell in den Praxen gesucht werden Wegen negativer Presse u. ä. Faktoren nicht immer einfach Einbestellung aus Termingründen oft schwierig
Rekrutierung	Zentral, im allgemeinen schnell	Vom Prüfärzt abhängig Kleinere Fallzahlen
Einwilligung	Auch bei Placebo-kontrollierten Studien einfach	Vom Prüfärzt abhängig benötigt Überzeugungskraft
Eigeninteresse	Wegen hoher Medikamentenpreise groß	Nicht besonders groß – intensive Motivation notwendig
Teilnahme-Compliance	Sehr gut auch bei Langzeitstudien	Schwierig bei Langzeitstudien
Einnahme-Compliance	Gut, Rückgabe der Medikation nicht immer gewährleistet	Vom Prüfärzt abhängig benötigt Motivationskraft

Patientenrekrutierung, Studienbedingungen, Studiendurchführung

Bestimmte Krankheitsbilder sind in so genannten staatlichen Gesundheitszentren zusammengefaßt. Ferner besteht eine zentrale Registrierung von Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern (Tab. 4).

Studiendurchführung in West- und Osteuropa

Die Studiendurchführung erfordert eine sorgfältige Vorbereitung (inkl. Prüfertreffen), die Studienzeit selbst ist jedoch exakter planbar und erheblich kürzer als in Westeuropa. Die historisch begründete, hervorragende Ärzte- und Patienten-Compliance schlägt sich in der großen Zahl abgeschlossener Patienten bei der Studie und in einer exakten Dokumentation nieder (Tab. 5 u. 6).

Patientenrekrutierung

Aufgrund des anderen Gesundheitswesens mit „Landes-Gesundheitszentren“ für bestimmte Indikationen/Krankheiten sowie der Historie ist die Patientenrekrutierung (s. o.) einfacher als in Westeuropa (Tab. 7).

Allgemeine Literaturhinweise

Zum Thema „Klinische Studien in Osteuropa“ hat diese Zeitschrift 1996/97 eine Artikelfolge veröffentlicht auf die ergänzend hingewiesen werden soll. Die Beiträge sind erschienen in Pharm. Ind. **58**, Nr. 3, S. 216, Nr. 4, S. 269, Nr. 6, S. 496, Nr. 10, S. 870 (1996) und **59**, Nr. 1, S. 18 (1997).

Außerdem wurden interessante Erkenntnisse zusammengefaßt in einer Broschüre zur Schriftenreihe „pharmind – Serie Dokumentation“ unter dem Titel „Clinical Research in the Border Re-

gions of Germany, the Czech Republic and Poland“, E. Mutschler u. P. U. Witte (Hrsg.), ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (1998) (das Buch ist vergriffen).

Anmerkung: Der Artikel ist in gekürzter Textfassung erschienen in „DGPharm-Med-News“ Nr. 3/2000.

Korrespondenz:

Dr. med. Marianne Frank-Szentgyögyi,
Pharmalog Institut für klinische
Forschung,
Hermann-Schmidt-Str. 10,
80336 München (Germany),
e-mail: frank@pharmalog.com