

3. Durchführung des Langzeit-follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie

Einleitung

Die Datenbasis des Kinderkrebsregisters stellt eine ideale Grundlage dar, um Studien mit Langzeitüberlebenden durchführen zu können. Aussagen über 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten oder verallgemeinerungsfähige Risikoabschätzungen für die Entwicklung einer zweiten malignen Erkrankung nach Krebs im Kindesalter (vgl. Kap. 5), sind bereits jetzt schon möglich. Aber auch Fragen nach dem Auftreten von anderen Spätfolgen, wie etwa mögliche Auswirkungen auf die Fertilität, oder die Durchführung von Studien, in denen die Nachkommen von im Kindesalter an Krebs erkrankten Vätern und Müttern auf gesundheitliche Risiken hin untersucht werden, sind Beispiele für weitere Forschungsmöglichkeiten.

Hier besteht in der Bundesrepublik wie auch weltweit Forschungsbedarf. International gibt es hierzu erst wenige ausreichend große Untersuchungen. So untersuchten Sankila et al. 1996 knapp 15.000 Überlebende von Kinderkrebsfällen aus allen skandinavischen Krebsregistern seit 1940 im Hinblick auf das Risiko einer kindlichen Krebserkrankung bei ihren Nachkommen (10). Außer für Erkrankungen mit bekannt hereditärer Komponente (v.a. Retinoblastom) fanden sie kein eindeutig erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung bei den Nachkommen. Eine amerikanische Studie befragte 340 ehemalige Patientinnen aus den Jahren 1964-1988 zu ihren eigenen Schwangerschaften und fand keine erhöhten Wahrscheinlichkeiten für Aborte und Fehlbildungen, aber beispielsweise ein vermindertes Geburtsgewicht und erhöhtes perinatales Sterberisiko der Kinder der Patientinnen (11). Dieses steht in Beziehung zur vorangegangenen therapeutischen Strahlendosis im Rumpfbereich der Mutter. Erwähnt sei auch eine amerikanische Studie, in der das Sterberisiko von Kinderkrebspatienten mindestens 5 Jahre nach Diagnose ab einem Alter von mindestens 20 Jahren untersucht wurde (12). Zur Verfügung standen Daten von knapp 11.000 ehemaligen Patienten aus den Jahren 1945-74. Es erwies sich, dass auch das nicht direkt auf den Tumor zurückzuführende Sterberisiko höher war als bei einer Vergleichsgruppe. Das Risiko stieg mit der Intensität der Primärtherapie an. Die Children's Cancer Study Group in Großbritannien (UKCCSG) beschäftigt sich auch intensiv mit Strategien für das Langzeit-follow-up von an Krebs erkrankten Kindern. Aus dieser Gruppe ist eine Reihe von Veröffentlichungen über Langzeitüberlebende erschienen, die in einem aktuellen Review zusammenfassend dargestellt sind (13).

3. Long-term-follow-up in Paediatric Oncology in Germany

Introduction

The data collected in the German Childhood Cancer Registry will eventually be an ideal basis for studies concerning long-term survivors of childhood cancer. So far we can make statements on 15-year-survival probabilities and we can provide representative data on the risk of second malignancies after primary malignancies in childhood (see Chapter 5). Further follow-up will enable us to investigate other late effects, such as fertility studies or offspring studies.

Such questions are of interest nationally and internationally. So far, only few large studies have been conducted. Sankila et al. investigated about 15,000 survivors of childhood cancer from all Scandinavian registries with respect to childhood cancer in their offspring (10). Except for diseases with known hereditary aetiology, (especially retinoblastoma) no increased risk was found for childhood cancer in the offspring. An American study questioned 340 female former patients from the years 1964-1988 with respect to their pregnancies and did not find an increased risk for abortions and malformations, but they did find a reduced birth weight and an increased risk of perinatal death in the patients' children (11). The risk is related to the previous therapeutic abdominal radiation dose in the mother. An American study investigated the risk of death of former patients, whose diagnosis was at least 5 years past and who were at least 20 years old (12). They had data available from patients diagnosed in 1945-74. The risk of death, even excluding directly tumour related risks, was higher than in a comparison group. The risk increased by intensity of the primary therapy. In Europe, the UK Children's Cancer Study Group (UKCCSG) works intensely on strategies for long-term follow-up of childhood cancer cases. They recently reviewed a number of publications on long-term survivors (13).

Mit den bereits etwa 12.000 am Kinderkrebsregister bekannten überlebenden Patienten (von insgesamt über 31.800 Registrierten), die bereits mindestens 5 Jahre unter Beobachtung sind und von denen gut die Hälfte mittlerweile über 18 Jahre alt ist, sind derartige Studien auch in Deutschland durchführbar.

Eine wesentliche Voraussetzung für solche Studien ist ein zeitlich möglichst unbefristetes Follow-up von im Kindesalter an Krebs erkrankten Patienten. Dazu sollte die Zahl der aus der Beobachtung herausfallenden Patienten (Lost-to-follow-up) möglichst klein gehalten werden und der aktuelle Aufenthaltsort der Betroffenen sollte bekannt oder leicht recherchierbar sein. Idealerweise sollten die Betroffenen auch darüber Kenntnis haben, dass sie gegebenenfalls irgendwann um Teilnahme an einer entsprechenden Studie gebeten werden.

Das Kinderkrebsregister hat von Anfang an darauf hin gearbeitet, dass die Voraussetzungen für ein optimales Langzeit-follow-up geschaffen werden. Da wir im Gegensatz zu den skandinavischen Registern aus Gründen des Datenschutzes nicht die Möglichkeit eines passiven Follow-up über regelmäßige Abgleiche der gemeldeten Fälle mit Sterberegistern und Auswanderungsmeldungen haben, ist es erforderlich, ein aktives Follow-up durchzuführen. Ein kryptografierter Abgleich mit den allgemeinen Krebsregistern in den deutschen Bundesländern, die überwiegend in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre ihre Arbeit aufgenommen haben und bis auf wenige Ausnahmen noch nicht vollzählig und teilweise auch nicht flächendeckend sind, wird derzeit erprobt und soll regelmäßig zusätzlich zu den im Weiteren beschriebenen Maßnahmen durchgeführt werden. Auf diesem Wege können ergänzend vor allem Angaben zu Zweittumoren und Krebstodesfällen gewonnen werden.

Der hier vorliegende Beitrag beschreibt die zugrunde liegende Methodik zur Durchführung des Langzeit-follow-up aus der Sicht des Kinderkrebsregisters und gibt einen Überblick über die Zahl der sich in diesem Langzeit-follow-up befindenden ehemaligen kindlichen Patienten.

Am Kinderkrebsregister gespeicherte Minimalinformationen zum Verlauf

In den letzten Jahren wurden die mit dem aktiven Langzeit-follow-up im Zusammenhang stehenden Tätigkeiten zunächst stärker strukturiert, systematisiert und vereinfacht. Dieser Prozess dauert an. In einem ersten Schritt wurde die Zahl der am Kinderkrebsregister gespeicherten Verlaufsinformationen auf ein längerfristig handhabbares Mindestmaß reduziert. Es verbleiben:

In Germany we may eventually be able to conduct such studies as well. We currently know about 12,000 surviving children (out of 31,800 registered cases) with at least 5 years of follow-up. About half of those are currently over 18 years old.

The most important prerequisite for such studies is an open-end follow-up of childhood cancer patients. The number of patients lost-to-follow-up should be kept low and their address should be known or easily found out. At best, the persons should be informed beforehand that they may eventually be asked to participate in such a study.

The German Childhood Cancer Registry has been working on making such a long-term follow-up possible since it was founded. Scandinavian registries are able to perform passive follow-up by regularly matching their data to death registries and emigration registries. For reasons of the data privacy legislation, we cannot do this; it is thus necessary to perform an active follow-up. We are currently working on establishing a regular encrypted data exchange with the general German registries, which mostly took up their work in the late 90ies. With a few exceptions these are not yet complete and not all cover the whole area of their respective state. Their data will especially help to add death information and information on second malignancies. This data exchange will be conducted in addition to our own efforts described below.

The following contribution describes the methods used for the long-term follow up from the point of view of the German Childhood Cancer Registry and presents an overview over the number of childhood cancer cases currently under observation.

The Follow-up Data at the German Childhood Cancer Registry

In recent years we have begun to bring a more stringent structure into our follow-up data. This continuing process will enable a simpler and more systematic active long-term follow-up. As a first step, we reduced the follow-up information to a set per patient, which we will be able to handle indefinitely:

- Letztes bekanntes Lebenddatum
- Datum des ersten Ereignisses
- Zweittumor (Art und Datum)
- Sterbedatum und Todesursache

Als Zusatzinformation werden, sofern vorliegend, das Datum der ersten Remission und das Datum der letzten medizinischen Untersuchung in einer kooperierenden Klinik gespeichert. Die Speicherung und der Abgleich von weiteren Ereignissen als nur dem ersten, von sporadisch gemeldeten Spätfolgen oder von mehrfachen Remissionen und Teilremissionen für alle Patienten hatte sich als nicht handhabbar erwiesen. Die genannten Merkmale werden regelmäßig mit den Leitungen der GPOH-Therapieoptimierungsstudien (Studienleitungen) abgeglichen.

Mit diesen reduzierten Angaben konzentrieren wir uns jetzt darauf, möglichst viele Patienten möglichst lange nach zu beobachten. Im Rahmen zusätzlicher Erhebungen, zum Beispiel bei der am Kinderkrebsregister ebenfalls angesiedelten systematischen Erfassung sekundärer maligner Neoplasien (vgl. Kap. 5), werden natürlich noch sehr viel differenziertere Daten erhoben.

Einwilligungen zur Datenspeicherung als notwendige Voraussetzung für ein Langzeit-follow-up

Im wesentlichen sind für ein langfristiges, d.h. für ein weit in das Erwachsenenalter hineingehendes Follow-up, zwei Einwilligungen erforderlich. Für die Übermittlung der Daten eines neu erkrankten Kindes von der behandelnden Klinik an das Kinderkrebsregister und die dortige Datenspeicherung ist zunächst die Einwilligung der Betroffenen (in der Regel der Sorgeberechtigten) erforderlich. Für einen anonym mit minimalen Angaben gespeicherten Patienten, für den die Einwilligung der Betroffenen nicht einholbar war oder für den sie explizit verweigert wurde (insgesamt < 1 %), ist ein Follow-up grundsätzlich nicht möglich, er gilt mit dem Tag der Diagnose als lost-to-follow-up.

Bei heran gewachsenen Patienten (im allgemeinen spätestens ab dem 16. Lebensjahr) ist die ursprünglich von den Eltern gegebene Einwilligung zur Datenspeicherung nicht mehr ausreichend. Die Patienten müssen dann ihre Einwilligung grundsätzlich selbst geben. Diese einzuholen erfordert einen erheblichen logistischen Aufwand. Wir haben dies im Jahr 2002 für 3307 Patienten, die 16 Jahre oder älter waren, durchgeführt. Gemeinsam mit der behandelnden Klinik haben wir deren Eltern angeschrieben mit der Bitte, ein Einwilligungsformular, versehen mit entsprechendem Informationsmaterial, an die heran gewachsenen Kinder weiter zu leiten. Zum Teil liegt die Diagnosestellung dieser Patienten 10 Jahre

- Last known follow-up date
- Date of the first event
- Second malignancy (type and date)
- Date and cause of death

If available, we additionally record the date of the first remission and the date of the last clinical examination at a paediatric oncology unit. Originally we used to store more than one event per case as well as any incidental report of multiple remissions, partial remissions, and late effects. Experienced showed that this could not be handled in the long run. The minimal set described above can be regularly matched to the therapy optimization studies' datasets by a semi-automated procedure.

Given this reduced set, we now concentrate on observing as many patients as possible for as long as possible. For some subsets of patients and for special purposes, such as the systematic registration of second malignancies (see Chapter 5), we do make efforts to obtain more detailed data beyond what the general long-term follow-up requires.

Informed Consent to Data Storage in Open Form is a Prerequisite for Long-term-follow-up

For an open-end follow-up of childhood cancer cases well into adulthood, consent to data storage is required twice: When the case is newly diagnosed, the clinic requires informed consent from the persons concerned (usually the parents), to pass the data on to the German Childhood Cancer Registry in open form. If the consent is explicitly refused or cannot be obtained (less than 1% of all cases), the clinic may pass on some minimal information anonymously. These patients cannot be followed and are formally lost-to-follow-up on the date of diagnosis.

If parental consent was obtained and the patient has grown up, the original parental consent needs to be renewed by his personal consent, usually in the 16th year of life. It requires a considerable logistic effort to obtain this personal consent. In 2002 we have contacted 3307 patients at age 16 or older. Together with their respective paediatric oncology unit we contacted the parents, asking them to pass on a consent form, together with information material, to their grown up child. In some cases the diagnosis of these patients was 10 or more years ago, so that a considerable fraction of these letters (26.9 %) came back because of an invalid address. We are currently researching current addresses for these families.

oder länger zurück, so dass ein wesentlicher Teil der Unterlagen (26,9 %) wegen veralteter Adressangaben postalisch nicht ohne weiteres zustellbar war. Adress-Recherchen bei den Einwohnermeldeämtern wurden veranlasst.

Von den übrigen 2419 ehemaligen Patienten haben 81 % (n=1962) ihre Einwilligung gegeben, nur wenige (n=60; 2,5 %) haben sie explizit verweigert und bei 2 % (n=55) war die Tatsache, dass der Patient mittlerweile verstorben war, noch unbekannt gewesen. Die übrigen 342 (14 %) waren Ende Oktober 2002 noch im Erinnerungsverfahren. Für die auch hierbei nicht antwortenden Patienten müssen die Daten anonymisiert werden, diese Patienten würden dann ebenfalls als lost-to-follow-up gelten.

Zukünftig wird jährlich eine solche Aktion für die Patienten erfolgen, die jeweils im laufenden Jahr ihren 16. Geburtstag begehen. Das Ergebnis („Einwilligung gegeben“ oder „Anonymisierung erforderlich“) wird patientenbezogen den behandelnden Kliniken sowie den Studienleitungen mitgeteilt werden.

Neben diesen beiden datenschutzrechtlich geforderten Einwilligungen versuchen wir - eher aus ethischen Gründen - noch ein weiteres Einverständnis einzuholen, das uns erlaubt, irgendwann die Eltern direkt vom Kinderkrebsregister aus anzuschreiben (z.B. wenn die Klinik keinen Kontakt mehr zur Familie hat). Näheres dazu wird im folgenden Abschnitt im Rahmen der Beschreibung der dritten Phase des Langzeit-follow-up ausgeführt.

Drei Phasen des Langzeit-follow-up

Es besteht grundsätzlich ein enger Informationsverbund zwischen den behandelnden Kliniken, den Studienleitungen und dem Kinderkrebsregister (14). Dies gilt auch für das Langzeit-follow-up, an dem die Studienleitungen und das Kinderkrebsregister gleichermaßen interessiert sind.

Das Langzeit-follow-up erfolgt prinzipiell in drei zeitlich aufeinander folgenden Phasen, deren einzelne Dauer sehr unterschiedlich sein kann. Die Phasen lassen sich kurz so charakterisieren (Abb. 6): In der ersten Phase fragt die Studienzentrale (Studienleitung) regelmäßig bei den behandelnden Kliniken nach dem aktuellen Verlauf. In der zweiten Phase wird die Verlaufsabfrage bei den Kliniken durch das Kinderkrebsregister durchgeführt. In der dritten Phase (wenn die Klinik keinen Kontakt mehr zum Patienten oder dessen Eltern hat) befragt das Kinderkrebsregister direkt die Eltern oder die heran gewachsenen Patienten. In jeder Phase erfolgt (im allgemeinen jährlich) ein Datenabgleich zwischen Studienleitungen und Kinderkrebsregister.

From the 2419 families, who received their letter, 81 % former patients (n=1962) gave their consent, few patients (n=60; 2.5 %) explicitly refused their consent and for 2 % (n=55) we had not previously been informed of the child's death. The remaining 342 families (14 %) are currently being reminded again. If we do not receive an answer at all, we will have to anonymize the patient's identification data and to consider them lost-to-follow-up.

We are planning to conduct this annually for the patients, who will turn 16 in a given year. The results of this ("consent was obtained" or "anonymized and lost-to-follow-up") will be passed on to the respective clinical oncology unit and the relevant therapy optimization study per patient.

Data protection laws require this type of consent. For rather more ethical reasons we also try to obtain explicit permission to contact the patient or the family directly in the future (for example after the clinic loses contact to the family, more on this in the following paragraph).

Three Step Long-term-follow-up

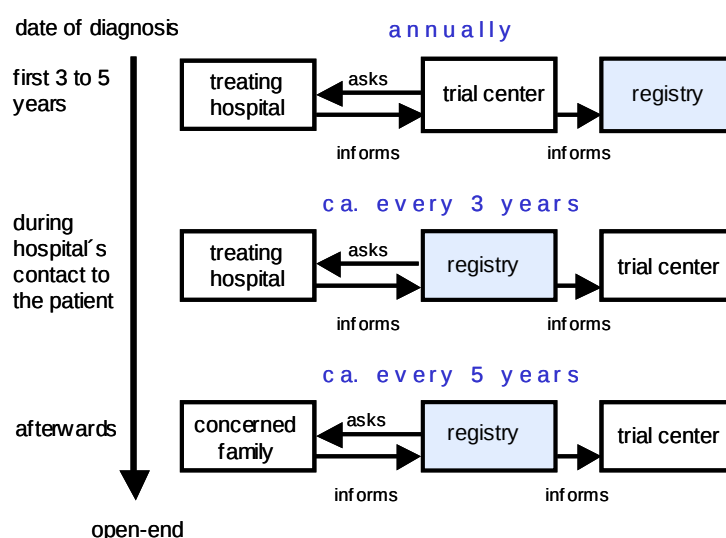
The German Childhood Cancer Registry, the clinics and the therapy optimization studies cooperate closely by data exchange (14). This includes the long-term follow-up, in which the therapy optimizations studies are interested as much as the German Childhood Cancer Registry.

The long-term follow-up is set up in three basic steps, which can be of varying duration. In brief (Figure 6): In the first step the clinical trial centre is in regular contact with the paediatric oncology hospitals regarding the patient's status. As the second step, the German Childhood Cancer Registry keeps the contact with the hospitals. As the third step, when the hospital is no longer in contact with the patient or his family, the German Childhood Cancer Registry contacts the parents or adult patients directly. In each step, the clinical trial centres and the German Childhood Cancer Registry exchange data regularly (usually annually).

Dieses Drei-Phasen-Modell spiegelt den Ablauf für den Großteil der Patienten wider und kann bei einzelnen Patientengruppen, besonders im zeitlichen Ablauf, davon abweichen. So entfällt natürlich bei nicht einer Therapieoptimierungsstudie zugeführten Patienten die erste Phase. Auch bei Patienten, die zwar einer Studie zugeführt wurden, jedoch für das Kinderkrebsregister nicht relevant sind (z.B. Patienten aus dem Ausland), läuft das Follow-up anders.

These three steps apply to the majority of the patients, but it can deviate for some groups. A non-trial patient enters the second step immediately. Children who are not of primary interest for the German Childhood Cancer Registry, such as children resident outside of Germany, are not included in the follow-up efforts of the German Childhood Cancer Registry.

Abbildung 6: Ablauf des 3-phasigen aktiven, unbefristeten Langzeit-follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie
The three steps of the active, open-end long-term-follow-up in German Paediatric Oncology



Phase 1: Studienzentrale befragt behandelnde Klinik

Um den Behandlungserfolg der im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie erarbeiteten Therapieempfehlung bewerten zu können, haben die Studienleitungen originäres Interesse an den Verlaufsinformationen der behandelten Kinder. Für die Entscheidungsfindung im Rahmen der Therapieprotokollanpassung ist unter anderem die 5-Jahres-Überlebensrate (bzw. das ereignisfreie Überleben) eine wichtige Zielgröße. Man kann davon ausgehen, dass dies auch etwa der Zeitraum ist, innerhalb dessen die Therapiestudienleitung besonders am Follow-up interessiert ist. Darüber hinaus sind auch Fragen zu eventuellen therapiebedingten Spätfolgen für die Studienleitungen von besonderem Interesse, jedoch sind Aussagen hierzu oft erst nach deutlich längerem Beobachtungszeitraum möglich.

Der Zeitraum, innerhalb dessen die Studienleitung regelmäßig (z.B. einmal jährlich) Verlaufsanfragen an die behandelnde Klinik durchführt,

Step 1: Clinical trial centre asks hospitals

The clinical study centres have considerable interest in patient status information for evaluating their therapy concept. The 5-year survival probability (mostly event-free survival) is a major criterion for therapy optimization. So the clinical trial centre is interested in patient status for at least 5 years. For some malignancies and subgroups of patients, late-effects are of interest, which require a considerably longer observation time.

The clinical trial centres contact the clinics regularly (usually once a year), but they do this for very different time periods, and sometimes

ist für einzelne Studienleitungen unterschiedlich lang, und teilweise auch für verschiedene Patientengruppen innerhalb einer Studie (z.B. für Protokoll- und Beobachtungspatienten) von einander abweichend. Ein Teil der Lymphom-, Leukämie-, Neuroblastom-, Knochentumor- und Keimzell-tumorpatienten aus den frühen 80er Jahren wird noch heute von der jeweiligen Studienleitung aktiv nachbeobachtet. Dabei ist meist nicht nur das Überleben an sich, sondern auch weitere Details über den Gesundheitszustand des Patienten Bestandteil des Follow-up. Viele Studienleitungen sind jedoch personell oder infrastrukturell nicht in der Lage, oder teilweise auch nur wenig daran interessiert, ein unbefristetes Follow-up für alle jemals der Studie zugeführten Patienten durchzuführen.

Solange die Studienleitung das Follow-up durchführt, fragt das Kinderkrebsregister natürlich nicht bei den Kliniken nach Verlaufsdaten, um eine Doppeldokumentation in den behandelnden Kliniken zu vermeiden. Das Kinderkrebsregister übernimmt aber im Rahmen des jährlich mit der Studienleitung stattfindenden Datenabgleichs die zuvor genannten Verlaufsdaten (zumindest: letztes Lebenddatum, Datum des ersten Ereignisses, Zweittumor- und Sterbeinformationen).

Phase 2: Kinderkrebsregister befragt behandelnde Klinik (Kliniks-Verlaufsnachfragen)

In die Kliniks-Verlaufsnachfragen gelangen Patienten aus verschiedenen Gründen:

1. Nicht einer Studie zugeführte Patienten sind von Anfang an in der Zuständigkeit des Kinderkrebsregisters.
2. Die Studienleitung übergibt uns explizit benannte Patienten(-gruppen) zum Follow-up (z.B. gesteuert über eine entsprechend gesetzte Variable im Rahmen des regelmäßigen Datenaustausches oder festgelegt durch eine Kooperationsvereinbarung). Dies können beispielsweise Patienten sein, deren Erkrankung weit zurückliegt, Beobachtungspatienten aus zurückliegenden Studien oder Patienten, die mittlerweile ein bestimmtes Alter erreicht haben. Diese Übernahme der Patienten für das weitere Follow-up ist jedoch nur für die für unser Register relevanten Patienten möglich.
3. Patienten, die an einer abgeschlossenen Studie teilnahmen, auf die keine Nachfolgestudie folgt und für deren Nachbeobachtung sich keine Studienleitung mehr zuständig erklärt, werden von uns generell in das Follow-up übernommen. Beispiele hierfür sind die frühen Wilms-tumor- oder einige Hirntumorstudien.
4. Ein einer Studie zugeführter Patient, der uns nicht explizit zur Durchführung des Follow-up übergeben wurde, von dem aber seit 5 Jah-

differently for subgroups of patients (e.g. for protocol patients and observational patients). Some of the lymphoma patients, leukaemia patients, neuroblastoma patients, bone tumour patients, and germ cell tumour patients from the early 80ies are still actively under observation from the respective trial centre. These are interested not only in survival time as such, but in further detail regarding patient status. Many clinical trials, however, are unable in terms of personnel or infrastructure to conduct an open-end follow-up for all patients, even if they were interested.

As long as the clinical trial centre is actively interested in a patient, the German Childhood Cancer Registry does not contact the respective hospital about this patient, in order to avoid double documentation in the hospital. During the annual data exchange we do update our information with theirs, as far as we are interested (see above: at least last known follow-up date, date of the first event, second malignancy, and death).

Step 2: The German Childhood Cancer Registry asks the paediatric oncology unit

This step is applied to certain groups of patients:

1. Non-trial patients are included in the efforts of the German Childhood Cancer Registry right from diagnosis onwards.
2. The clinical trial centre explicitly asks us to do the follow-up for certain study patients (e.g. by setting an indicator variable in the annual data exchange or by a cooperation agreement). These may be patients, whose diagnosis was very far back, observational patients, patients beyond a certain age. We do conduct the follow-up for these patients as far as they fall into the group of patients of interest for the registry.
3. Patients from a therapy optimization trial are included in the German Childhood Cancer Registry follow-up, when the clinical trial group ceases to exist and no other clinical trial group is interested in these patients. This is the case for a few early Wilms' tumour and brain tumour studies.
4. Patients, who were not explicitly passed into our follow-up, but for whom the last known follow-up date is five years back or older, are

ren keine aktuellen Informationen mehr durch die Studienleitung bereitgestellt wurden, wird ebenfalls in die Verlaufsnachfragen des Kinderkrebsregisters übernommen. Hierbei handelt es sich möglicherweise um Beobachtungs- oder Ausschlusspatienten, die nicht im primären Interesse der jeweiligen Studienleitung standen. Es ist möglich, dass Patienten aus dieser Gruppe wieder aus unserer Zuständigkeit herausgenommen werden, wenn von der Studienleitung neue Informationen eintreffen.

Die Tabelle 10 zeigt für verschiedene Erkrankungszeiträume die Anteile der Patienten, für die jeweils noch die Studienleitung das Follow-up durchführt und bei den Übrigen, aus welchem Grund das Follow-up vom Kinderkrebsregister übernommen wurde. Über alle betrachteten Jahre hinweg führen die Studienleitungen noch für knapp zwei Drittel aller erkrankten Kinder das Follow-up durch (n=14.062; 63,3 %). Für die übrigen 8.142 zwischen 1981 und 2000 erkrankten, noch lebenden Patienten erfolgt es durch das Kinderkrebsregister (36,7 %).

included in the German Childhood Cancer Registry-follow-up. These may be observation patients or non-protocol patients the clinical study centre is not primarily interested in. When new information on these patients becomes available from the trial centres, they are passed back to the trial centre for follow-up.

Table 10 presents the fractions of patients in the different follow-up groups for different diagnosis periods. On average, two thirds of all patients are under follow-up from the clinical trial (n=14,062; 63.3 %). For the remaining 8,142 patients diagnosed between 1981 and 2000 and not reported dead, the German Childhood Cancer Registry conducts the follow-up (36.7 %).

Tabelle 10: Verantwortlichkeit für das Follow-up (nach Erkrankungsjahren)
Responsibility for follow-up by patient subgroups and by years of diagnosis

Year of diagnosis	1981-1985 (n=3273)	1986-1990 (n=4265)	1991-1995 (n=6679)	1996-2000 (n=7987)	1981-2000 (n=22204)	hospitals are asked every
Follow-up by clinical trial centre	584 17.8%	1813 42.5%	4681 70.1%	6984 87.4%	14062 63.3%	
Follow-up by German Childhood Cancer Registry	2689 82.2%	2452 57.5%	1998 29.9%	1003 12.6%	8142 36.7%	
Non-trial patients	813 24.8%	912 21.4%	619 9.3%	686 8.6%	3030 13.6%	3 years
No more trial centre exists	336 10.3%	324 7.6%	613 9.2%	259 3.2%	1532 6.9%	5 years
Clinical trial centre passed patient to GCCR for follow-up	1268 38.7%	736 17.3%	426 6.4%	16 0.2%	2446 11.0%	3 years
Trial patient, but most recent date was 5 years ago	272 8.3%	480 11.3%	340 5.1%	42 0.5%	1134 5.1%	5 years

Diese letzte Zahl setzt sich folgendermaßen zusammen: 13,6 % der erkrankten Kinder wurden erst gar keiner der Therapieoptimierungsstudien zugeführt, für 6,9 % existiert mittlerweile keine zuständige Studienleitung mehr. 11,0 % der Kinder wurden explizit dem Kinderkrebsregister von den Studienleitungen zur weiteren Durchführung des Follow-up übergeben. Weitere 5,1 % sind nach unseren Informationen zwar einer Studienleitung zugeführt worden, jedoch wurden von dort - trotz regelmäßig angestoßenen Datenabgleichs - keine aktuellen Verlaufsdaten an das Kinderkrebsregister übermittelt.

These fall into the following groups: 13.6 % were non-trial patients, 6.9 % are from now non-existent therapy optimization trial groups, 11.0 % were explicitly passed into our follow-up. Another 5.1 % are currently officially under observation in their respective clinical therapy trial group, but we have not received any new information on them in the regular data exchange.

Diese prozentuale Verteilung ist stark abhängig davon, wie weit die Erkrankungsfälle zurückliegen. So fällt die Durchführung des Follow-up von den in den Jahren 1996-2000 erkrankten Kindern nur bei 12,6 % in den Zuständigkeitsbereich des Kinderkrebsregisters, da mittlerweile fast alle neu erkrankten Patienten (91 %) in einer der Studien betreut werden und nur sehr wenige in dem bisher kurzen Beobachtungszeitraum aus dem Studien-follow-up herausgefallen sind.

Dagegen erfolgt von den frühen Erkrankungsfällen aus den Jahren 1981-1985 das Follow-up für nur noch 17,8 % der Patienten durch eine der Studienleitungen und für 82,2 % durch das Kinderkrebsregister. Mehr als ein Drittel der in diesem Zeitraum diagnostizierten Kinder (38,7 %) wurden dem Kinderkrebsregister explizit durch die zuständige Studienleitung zum Follow-up übergeben.

Die Kliniks-Verlaufsnachfrage durch das Kinderkrebsregister erfolgt jährlich einmal:

Dazu erhalten die seinerzeit behandelnden Kliniken Listen mit Patienten, von denen seit einigen Jahren am Register keine aktualisierten Verlaufsdaten vorliegen. Wie viele Jahre seit der letzten Information über den einzelnen Patienten vergangen sein müssen, um in eine entsprechende Anfrage aufgenommen zu werden, ist der letzten Spalte der Tabelle 10 zu entnehmen: Bei gar nicht einer Studien zugeführten Patienten sowie bei den uns von der Studienleitung zur Nachbeobachtung übergebenen Patienten setzen wir sie auf die Liste, sobald das letzte uns bekannte Datum 3 Jahre zurückliegt. Für die übrigen Patienten wird erst nach 5 Jahren nachgefragt.

Sollte die Klinik zu einem auf der Liste enthaltenen Patienten keine Rückmeldung geben, wird dieser Patient auf die Liste des folgenden Jahres nochmals aufgenommen. Wir fragen pro Patient maximal zweimal hintereinander nach, liegt dann noch immer keine aktualisierte Verlaufsinformation vor, so beenden wir für diesen Patienten die Kliniks-Verlaufsnachfrage. (Bei über 25-jährigen ehemaligen Patienten und bei Patienten mit einer mehr als 8 Jahre zurückliegenden letzten Verlaufsinformation wird die Klinik nur ein einziges Mal nach neuen Informationen gefragt.) Teilt die Klinik eine aktuellere Verlaufsinformation als die am Register bekannte mit, so erfolgt die nächste Verlaufsabfrage für den entsprechenden Patienten - abhängig vom mitgeteilten Verlaufsdatum und im Idealfall - erst wieder nach 3 oder 5 Jahren (entsprechend den Angaben in Tabelle 10).

Die Kliniks-Verlaufsnachfragen in dieser zeitlichen Abfolge sind im Jahre 2000 angelaufen, und machen sich mittlerweile durch einen hohen Anteil über das Jahr 1995 hinausgehender, aktuellerer Verlaufsinformationen bemerkbar. Die ersten

This distribution has changed considerably by study period. Of the most recent cases (diagnosed 1996-2000) only 12.6 % are followed by the German Childhood Cancer Registry, as almost all new cases (91 %) are included in a therapy optimization trial and the trials are still interested in them.

For patients diagnosed as far back as 1981-1985, the clinical trials are interested in only 17.8 % of the patients, while the German Childhood Cancer Registry performs follow-up for 82.2 % of them. More than a third of the patients diagnosed in these years (38.7 %) have so far been explicitly passed on to us for follow-up.

We run an annual request for follow-up data in the hospitals:

The clinics are sent a list of patients with no recent date. The last column in Table 10 shows the periods in question for the subgroups: Non-trial patients and patients explicitly passed into our follow-up are followed after 3 years, the remaining ones after 5 years.

If we do not receive an update from the clinic for a given patient, we ask once again in the following year. As soon as we asked twice in a row without receiving new data, we end step 2 for this patient (if the patient is over 25 or his diagnosis was more than 8 years ago, we consider it futile to ask more than once). If we do receive an update, the next request follows three or five years after that date, depending on which group the patient belongs to then (see Table 10).

We started these systematic hospital contacts in 2000 and have received many new dates. Our follow-up now reaches very often until 1995 and beyond. The first lists we sent out were very long, as they contained many patients from very far back,

versandten Listen der Kliniks-Verlaufsnachfrage waren sehr lang, mit der kontinuierlichen Durchführung werden sie jedoch zusehends kürzer und besonders für die Kliniken handhabbarer.

Phase 3: Kinderkrebsregister fragt betroffene Eltern oder heran gewachsene Patienten (wenn Klinik keinen Kontakt mehr zu den betroffenen Familien hat)

Im Rahmen der Kliniks-Verlaufsnachfragen wird dem Kinderkrebsregister oft mitgeteilt, dass ein Patient bereits aus der Nachsorge der Klinik entlassen wurde oder, weil mittlerweile erwachsen, nicht mehr in der Kinderonkologie betreut wird. Teilt uns die Klinik auf diese Weise mit, dass sie keinen Kontakt mehr zum Patienten oder seinen Eltern hat, so beenden wir die Kliniks-Verlaufsnachfrage und versuchen selbst mit den Betroffenen Kontakt aufzunehmen. Dies gilt auch, wenn die Klinik nicht in der Lage ist, die eventuell zeitlich schon weit zurückliegenden Patienten-Unterlagen herauszusuchen (hier genügt eine kurze Mitteilung der Klinik an das Register). Die Nachfrage bei den Betroffenen selbst erfolgt in Abständen von etwa 5 Jahren; dies ist am Kinderkrebsregister jedoch noch nicht in der Routine etabliert.

Eine Erlaubnis zur direkten Kontaktaufnahme liegt uns von knapp 40% der Eltern vor (bezogen auf Erkrankungen der letzten 10 Jahre). Sie wird uns in der Regel beim Ausfüllen des Elternfragebogens gegeben, der den Eltern im Zusammenhang mit Diagnose und Meldung der Erkrankung vorgelegt wird. Weiterhin erbitten wir auch im Zusammenhang mit anderen Kontakten zu den Betroffenen, zum Beispiel bei der Einholung der notwendigen Einwilligung der mittlerweile erwachsenen Patienten sowie anlässlich der Teilnahme an epidemiologischen oder anderen Studien, die Erlaubnis zur direkten Kontaktaufnahme. Sollte eine solche Bereitschaft von den Betroffenen explizit abgelehnt worden sein, so wird der Patient nicht in diese dritte Phase des Follow-up aufgenommen; er wird nach Ende der 2. Phase zum Lost-to-follow-up-Patienten.

Die Kontaktaufnahme mit den Familien oder den Patienten erfordert ein hohes Maß an Pflege der Adressdaten und in vielen Fällen Einwohnermeldeamts-Recherchen. Das Ergebnis einer Einwohnermeldeamtsrecherche selbst geht, wenn verwertbar, ebenfalls in das Follow-up ein ("Patient lebt"). Bei erfolgloser Adressrecherche muss ein Patient in dieser Phase ebenfalls „lost-to-follow-up“ gesetzt werden.

Das Kinderkrebsregister hat im Laufe seiner langjährigen Arbeit, unter anderem mit einer Vielzahl epidemiologischer und anderer Vorhaben, in die die betroffenen Familien (z.B. im Rahmen von Befragungen) persönlich einbezogen wurden, ein

but as the process continues they become shorter and easier to handle for the hospitals.

Step 3: The German Childhood Cancer Registry asks the families or the grown-up patients (after the hospital loses contact)

Quite frequently the clinic tells us they have lost contact to a patient, because he no longer needs them or because he is no longer a paediatric patient. For another number of cases the clinics are no longer able to access the files on patients treated very far back (it is sufficient to briefly notify us of this). We then finish asking the clinics and take up contact with the patient himself. We contact patients about every 5 years; we are currently establishing a routine for this process.

The permission for direct contact is currently given by about 40 % of the parents (for cases from the last 10 years). It is usually requested in the voluntary parental questionnaire, which is handed out at the time of diagnosis. If we contact families for other reasons, for example when we ask for the renewed consent of grown-up patients, or when we conduct an epidemiological study, we always ask for permission of further contact, too. If it is explicitly refused, the patient is not included in step 3 and is lost-to-follow-up at the end of step 2.

Contacting patients or families directly requires considerable maintenance of address data and frequent research at municipal address registrations. If the result of the research of address is relevant for follow-up ("Patient is alive"), we also include this into the database. If the research is unsuccessful, we have to consider the patient as "Lost-to-follow-up".

In the years since 1980 and over several epidemiological studies conducted in this time, the German Childhood Cancer Registry has been able to establish a fairly good reputation with the families concerned. We have done our best to

gutes Vertrauensverhältnis zu den Betroffenen aufbauen können. Und wir denken, dabei ein gutes Fingerspitzengefühl entwickelt zu haben, wie die Betroffenen angesprochen werden können. Im Fall des nur ab und zu geäußerten Wunsches, von weiteren Anfragen Abstand zu halten, akzeptieren wir dies endgültig und ohne Nachfrage.

Fazit

Es gibt gute Gründe, die Nachbeobachtung von Kinderkrebspatienten unbefristet durchzuführen. Als eines der größten und mittlerweile lange existierenden Kinderkrebsregister mit hoher Vollständigkeit und aufgrund der engen Verzahnung mit den Therapieoptimierungsstudien, fühlen wir uns verpflichtet, die Voraussetzungen zur Beantwortung von Fragestellungen zu Langzeitüberlebenden durch die Realisierung eines aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeit-follow-up zu schaffen.

Da die Nachbeobachtung in Deutschland passiv nur unzureichend möglich ist, muss das Follow-up aktiv erfolgen. Dazu verfolgen wir das Konzept eines schrittweisen Vorgehens, bei dem wir zunächst institutionelle Datenquellen (Therapiestudie, Klinik) so lange wie möglich nutzen und dann die Patienten persönlich ansprechen.

Voraussetzung ist die namentliche Speicherung der Daten und der direkte Kontakt zu den Patienten. Das Deutsche Kinderkrebsregister genießt offenbar das hierfür erforderliche Vertrauen der Betroffenen und ist sehr bemüht, dies vor allem durch Sorgfalt und eine eher restriktive Handhabung schützenswerter Daten aufrecht zu erhalten.

Sind diese Voraussetzungen gegeben, so ist die Nachbeobachtung vor allem eine Sache aufwändiger Logistik für Kliniksnachfragen, Datenabgleiche, zur Einholung der Erlaubnis zur Kontaktaufnahme, zur Aktualisierung der von den Eltern gegebenen Einwilligungen, von Adressrecherchen und sorgfältiger Bearbeitung eingegangener Rückläufe.

Generell übermitteln wir aktuell gewonnene Informationen im Rahmen von regelmäßigen Datenabgleichen an die Studienleitungen zurück.

develop a sense for an appropriate way of addressing these families. In case a family asks to be left alone, which happens rarely, we accept this immediately without further questions.

Conclusions

There are good reasons for conducting an open-end follow-up of childhood cancer patients. As we are one of the largest registries with a high completeness and working more than twenty years, and because we have such good contact to the therapy optimization studies, we feel obliged to create a basis for addressing questions regarding long-term survivors by establishing an active-open-end long-term follow-up.

As the conditions in Germany do not permit proper passive follow-up, it needs to be active. We have worked out a stepwise procedure by first obtaining data from institutions (clinical trial centres, hospitals) as long as possible, and then addressing the patients themselves.

The prerequisite is storing data in open form and direct contact to the patients. The German Childhood Cancer Registry seems to be sufficiently trusted by the patients. We make any effort to justify this trust and are very restrictive about passing on data, even for scientific purposes.

If we have consent, follow-up is mostly hard work with mainly logistic effort: clinic data requests, data exchange, obtaining permission for further contact, renewed consent for data storage of grown-up patients, address research, and careful registration of any information that comes in.

All information is passed back to the clinical trial centres as part of the regular data exchange.