

**Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung
bei pädiatrisch-onkologischen Patienten**

(Version vom 08.06.2006)

0.	Präambel	2
0.1	Die Aufgaben der Fachgesellschaft.....	2
0.2	Arbeitsauftrag zur Erstellung des Positionspapiers	3
1.	Begriffsdefinitionen.....	5
2.	Arbeitsgruppen, die sich mit Aspekten der (Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge beschäftigen	6
2.1	Beschreibung der studien- und diagnoseübergreifend tätigen Arbeitsgruppen (Ist-Zustand)	6
2.2	Beschreibung diagnosespezifischer Arbeitsgruppen (Ist-Zustand).....	8
2.3	Daten- und Informationsaustausch	9
2.4	Arbeitsteilung	11
3.	Grundsätze zur Durchführung von Forschungsvorhaben unter Einbeziehung von (Langzeit-)Überlebenden.....	13
3.1	Bestehende Grundsätze.....	13
3.2	Forschungsausschuss Langzeitfolgen.....	14
4.	Prinzip der Trennung zwischen Strukturvorhaltung im Sinne von Qualitätssicherung und wissenschaftlicher Forschung	16
5.	Schlussbemerkung.....	17
Glossar¹	18
Schematische Darstellung der (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung.....		20

¹ Alle im Text *kursiv* geschriebenen Abkürzungen und Begrifflichkeiten sind im Glossar erläutert.

0. Präambel

Mit der immer größer werdenden Gruppe der (*Langzeit-*)Überlebenden nach Krebs im Kindesalter (Creutzig et al. 2003²) treten Fragen im Hinblick auf mögliche *Spätfolgen*, sekundäre maligne Erkrankungen oder zur Lebensqualität und Lebenssituation zunehmend in den Vordergrund. Zur Beantwortung dieser Fragen sind Studien unter Einbeziehung von (*Langzeit-*)Überlebenden notwendig und erhalten damit einen besonderen Stellenwert.

In den Ländern, die in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (*GPOH*) repräsentiert sind, richten sich diese Fragestellungen auf ehemalige Patienten aus dem Behandlungszeitraum der letzten drei Dekaden, was in etwa der Zeitspanne der Entstehung der Therapieoptimierungsprotokolle für die Behandlung bösartiger Erkrankungen in der Kinderonkologie entspricht. Innerhalb dieses Zeitraums wurden die Therapien dem Stand des Wissens stetig angepasst, so dass auch entsprechende Veränderungen im Spätfolgenprofil im Zeitverlauf zu erwarten sind. Ebenfalls innerhalb dieses Zeitraumes haben sich in der Pädiatrischen Onkologie neben den Therapieoptimierungsstudien (*TOS*) auch andere Strukturen gebildet, die im Bereich der Spätfolgenforschung arbeiten. Erkenntnisse, die sich daraus bereits ergeben haben, sind bei der Gestaltung neuerer Therapien berücksichtigt worden.

Weiterhin besteht mit der größer werdenden Zahl der (*Langzeit-*)Überlebenden jetzt die Möglichkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen an definierten Risikogruppen in ausreichend großer Fallzahl zu erfassen sowie die Reintegration in die Gesellschaft zu evaluieren. Die Beantwortung dieser Fragestellungen findet ebenso zunehmend Eingang in die *TOS*.

Die unter dem Begriff Quality of Survival subsumierten Parameter, die den Gesundheitszustand des Patienten und seine Reintegration in die Gesellschaft bezeichnen, erlangen proportional zu der Zahl der Langzeitüberlebenden zusätzlich zu den individuellen Aspekten auch eine sozioökonomische Bedeutung.

0.1 Die Aufgaben der Fachgesellschaft

Die satzungsgemäßen Aufgaben der *GPOH* sind „die Erforschung von Wesen, Diagnostik und Therapie von Tumor- und Blutkrankheiten des Kindes- und Jugendalters sowie die Verbesserung der erforderlichen Strukturen“ (Satzung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V., Fassung vom 22.11.2003).

² Creutzig U, et al. Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dt Ärztebl 100, A842-852, 2003.

Neben der Weiterentwicklung der Diagnostik und der Therapieoptimierung dienen auch die *Nachbeobachtung* und *Nachsorge* der Erfüllung der satzungsgemäßen Aufgaben. Hierzu zählen auch die Erkennung von Rückfällen sowie die Erhebung krankheits- und therapieassoziiierter *Spätfolgen* sowie das Auftreten sekundärer maligner Neoplasien (*SMN*) und nicht-maligner Folgeerkrankungen (z.B. Osteoporose, Niereninsuffizienz, Herz-Kreislaufkrankungen, Infertilität). Die Beeinflussung der psychosozialen Reintegration der Patienten durch krankheits- und therapieassoziierte Spätfolgen ist ebenfalls zu evaluieren.

Unter der Führung der Fachgesellschaft GPOH sind für die deutschsprachigen Länder Strukturen, die diese Fragestellungen bearbeiten können, bereits geschaffen worden. Zu nennen sind hier die teilweise mehr als zwei Jahrzehnte bestehenden *TOS* der *GPOH*, das für Deutschland seit 1980 etablierte Deutsche Kinderkrebsregister (*DKKR*) und andere Arbeitsgruppen wie das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen (*RISK*), das Late Effects Surveillance System (*LESS*) und die Arbeitsgruppe Lebensqualität (*AG Lebensqualität*).

Für die Betrachtung der verschiedenen von den genannten Strukturen bearbeiteten Aspekte sind die Begriffe, die die Inhalte der (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* und (*Langzeit-*)*Nachsorge* beschreiben, bisher nicht definiert. Eine genaue Abgrenzung dieser Begriffe für dieses Positionspapier ist notwendig. Ebenso bedarf es der Definition und expliziten Festlegung der entsprechenden Zuständigkeiten und der Inhalte, die durch *TOS*, Register und Projekte (*im hier gemeinten Kontext arbeitende Arbeitsgruppen*) zu bearbeiten sind.

0.2 Arbeitsauftrag zur Erstellung des Positionspapiers

Durch die zunehmende Anzahl von Förderungsanträgen in diesem *Kontext* entstand die Notwendigkeit für die *GPOH*, sich mit der Aufgabenabgrenzung der diversen Arbeitsgruppen ebenso wie mit den Möglichkeiten von Synergieentwicklungen eingehender zu befassen. Der *GPOH*-Vorstand hat Frau Dr. Calaminus und Herrn Dr. Kaatsch damit beauftragt, eine mögliche Koordinations- und Vernetzungsstruktur der *im hier gemeinten Kontext arbeitenden Arbeitsgruppen* zu beschreiben und ein Positionspapier der *GPOH* zu (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* und (*Langzeit-*)*Nachsorge* von pädiatrisch-onkologischen Patienten vorzubereiten.

Dieser Arbeitsauftrag berücksichtigt auch eine Anfrage der Deutschen Kinderkrebsstiftung, die den Bereich der *Nachsorge* als einen förderwürdigen Bereich definiert hat und die Projektanträge aus diesem Bereich zur Förderung erhält. Die Deutsche Kinderkrebsstiftung hat die *GPOH* gebeten, einen Überblick zu geben, welche Strukturen und Projekte in dem *Kon-*

text der *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* aus Sicht der GPOH erforderlich und wünschenswert sind, um einen Entscheidungsrahmen für die Deutsche Kinderkrebsstiftung zu bilden.

Eine wesentliche Vorarbeit zu diesem Positionspapier bestand in der Sichtung und Beschreibung der an der *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* beteiligten *Arbeitsgruppen*. Namentlich sind dies in Bezug auf die in den *TOS* gestellten Fragestellungen zu *Spätfolgen* die *TOS* selbst, das *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* und studienübergreifend die Gruppe Late Effects Surveillance System (*LESS*), das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen (*RISK*), die Arbeitsgruppe Lebensqualität (*AG Lebensqualität*) und das Deutsche Kinderkrebsregister (*DKKR*).

Zur Abstimmung des Vorgehens mit allen Beteiligten fanden im Vorfeld drei Treffen von Vertretern der *GPOH* und der *TOS*, von Leitern behandelnder Kliniken sowie von Vertretern von *LESS*, *RISK*, der *AG Lebensqualität*, dem *DKKR* und dem *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* in verschiedenen Zusammensetzungen statt³.

Die auf der Grundlage dieser Treffen entstandene Version des Positionspapiers wurde im Rahmen der gemeinsamen Struktur- und Jahrestagung der *GPOH* und des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (*KPOH*) (30.3.2006, Hannover) vorgestellt, diskutiert und überarbeitet. Es beschreibt u.a. die Strukturen zur Erfassung, Erforschung und Prävention von Spätfolgen für alle Patienten innerhalb der *(Langzeit-)Nachbeobachtung*. Dabei entscheidet die jeweilige *TOS*, ab welchem Zeitpunkt nach Therapiebeginn die *(Langzeit-)Nachbeobachtung* und die *Spätfolgenerfassung* zentral und im Sinne einer Servicefunktion durchgeführt wird.

³ An den Gesprächen/Besprechungen (6.10.2005 Düsseldorf, 16.12.2005 Mainz, 13.02.2006 Hannover) waren insgesamt beteiligt: Herr Beck, Erlangen; Herr Biskup, Düsseldorf; Frau Blettner, Mainz; Herr Bölling, Münster; Frau Calaminus, Düsseldorf; Frau Creutzig, Hannover; Frau Debling, Mainz; Herr Dörffel, Berlin; Herr Graf, Homburg; Herr Jürgens, Münster; Herr Kaatsch, Mainz; Herr Klingebiel, Frankfurt; Herr Langer, Erlangen; Herr Lauten, Freiburg; Frau Möricke, Hannover; Frau Niemeyer, Freiburg; Herr Schellong, Münster; Herr Schrappe, Kiel; Herr Schuck, Münster

1. Begriffsdefinitionen

Der Wortzusatz *Langzeit* definiert eine unbefristete Phase, die entweder mit Abschluss des in den *TOS* definierten Nachsorgezeitraums oder mit Abschluss der Betreuung durch die Kliniken beginnt.

(Langzeit-)Nachsorge (Long-term follow-up)

Unter *(Langzeit-)Nachsorge* versteht man die ärztliche und psychologische Betreuung nach Beendigung der Therapie durch die behandelnde Klinik, eine ihr angeschlossene Ambulanz oder niedergelassene Ärzte entsprechend den Nachsorgeempfehlungen der *TOS* (dazu gehören auch Kontrolluntersuchungen, die die Beantwortung klinischer und psychosozialer Fragestellungen erlauben).

Spätfolgen (Late effects)

Spätfolge ist definiert als therapie- oder krankheitsbedingte Komplikation oder Veränderung, die nach der Beendigung der Behandlung persistiert oder auftritt.

Spätfolgenerhebungen dienen dem Zweck, *Spätfolgen* der Erkrankungen oder bestimmter Therapien zu ermitteln und wenn nötig und möglich Empfehlungen für deren Behandlung und für die *(Langzeit-)Nachsorge* zu geben. Die Spätfolgenerhebung richtet sich dabei auf die drei Teilaspekte „Erfassung“, „Erforschung“ und „Prävention“ von *Spätfolgen*.

(Langzeit-)Nachbeobachtung (Long-term surveillance)

Mit *(Langzeit-)Nachbeobachtung* ist die zeitlich unbefristete *Nachbeobachtung* für möglichst alle ehemaligen pädiatrisch-onkologischen Patienten in dem Sinne gemeint, Minimalangaben über den Gesundheitszustand und den aktuellen Wohnort vorzuhalten. Dies führt das *DKKR* bereits als Serviceleistung durch (bisher als Langzeit-Follow-up bezeichnet)⁴. Die *(Langzeit-)Nachbeobachtung* ist damit klar von einer *Spätfolgenerhebung* zu differenzieren.

⁴ Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H. Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. *Klin Pädiatr* 217(3):169-75, 2005.

2. Arbeitsgruppen, die sich mit Aspekten der (Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge beschäftigen

2.1 Beschreibung der studien- und diagnoseübergreifend tätigen Arbeitsgruppen (Ist-Zustand)

Die in diesem Kapitel genannten Arbeitsgruppen stellen studienübergreifend Strukturen bereit und haben damit insbesondere Servicecharakter. Die vier genannten Arbeitsgruppen werden im weiteren Text als *studienübergreifende Strukturen* bezeichnet.

Register zur Erfassung strahlentherapiebedingter Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RISK; N.Willich, A.Schuck, Münster, initiiert 2002)

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Radioonkologen (*APRO*) baut ein Register zur Erfassung radiogener *Spätfolgen* bei Kindern und Jugendlichen auf. Angestrebt wird ein Konzept zur studienübergreifenden, prospektiven und flächendeckenden Erfassung von radiogenen *Spätfolgen* im Rahmen der *TOS*, das zum Ziel hat, die Therapierichtlinien der künftigen *TOS* hinsichtlich der Strahlentherapie und ihrer Wechselwirkung mit anderen Therapiemodalitäten zu optimieren. *RISK* erhält die patientenspezifischen Bestrahlungsinformationen im Wesentlichen aus den Strahlenkliniken. Der von der *RISK*-Arbeitsgruppe entwickelte Nachsorgebogen wurde jeweils für einzelne Organe erstellt, d.h. die Bögen sind grundsätzlich strahlenlokalisations-spezifisch ausgerichtet. Im Vordergrund steht die patientenspezifische Dokumentation der strahlentherapeutischen Belastung. Qualitätssicherung ist derzeit nicht Zielsetzung. Alle *TOS*, bei denen die Radiotherapie eine Rolle spielt, sind prinzipiell in *RISK* miteinbezogen.

Late Effects Surveillance System (LESS; JD. Beck, Th. Langer, Erlangen, initiiert 1990)

Das Late Effects Surveillance System ist ein System zur studienübergreifenden Erhebung relevanter *Spätfolgen* nach pädiatrisch-onkologischer Chemotherapie (außer den *SMN*). *LESS* hat das Ziel, *Spätfolgen* zu erkennen, wenn nötig und möglich Behandlungskonzepte zu erarbeiten (Intervention) und durch Empfehlungen an die *TOS* *Spätfolgen* in Zukunft zu minimieren (Prävention). Die *LESS*-Gruppe arbeitet studienübergreifend mit nationalen und internationalen Partnern und kooperiert mit mehreren *TOS*. Die *LESS*-Arbeitsgruppe entwickelt Nachsorgekonzepte und führt insbesondere für die Sarkom-Patienten eine systematische Erfassung von *Spätfolgen* durch.

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR; J. Michaelis, P. Kaatsch, Mainz, initiiert 1979)

Das seit 1980 arbeitende *DKKR* wird von den Gesundheitsministerien von Bund und Ländern finanziert. Es hat eine Vielzahl von Aufgaben. Unter anderem hat das *DKKR* auch die Möglichkeit, Studien unter Einbezug von (*Langzeit*-)Überlebenden nach Krebs im Kindesalter auf großer Datenbasis langfristig und repräsentativ für Deutschland zu unterstützen. Das publizierte 3-Phasen-Modell der (*Langzeit*-)*Nachbeobachtung* des *DKKR* bietet dazu eine Grundlage⁴.

Zu den am *DKKR* erfassten Verlaufsinformationen gehören lediglich: letztes bekanntes Lebensdatum, *SMN* (Art und Datum), gegebenenfalls Sterbedatum und Todesursache, jeweils aktuelle Wohnadresse. Darüber hinaus werden die datenschutzrechtlich erforderlichen Einwilligungen eingeholt. Das *DKKR* bietet damit eine logistische Voraussetzung zum langfristigen *Nachbeobachten* der Patienten. Das *DKKR* erfasst außer *SMN* keine Arten von *Spätfolgen*. Im Hinblick auf eine möglichst vollzählige Erfassung der *SMN* wird ein regelmäßiger Datenaustausch mit den Landeskrebsregistern realisiert.

Gemäß den Vereinbarungen mit den finanzierenden Ministerien beschränkt sich das *DKKR* noch nach wie vor auf die deutschen Kinder, deren Erkrankung vor Vollendung des 15. Lebensjahres diagnostiziert wurde (Registerpopulation). Die Altersbeschränkung ist im Hinblick auf den *hier gemeinten Kontext* nicht ideal. Mit der Ausdehnung der Registerfunktion des *DKKR* auf ältere Patienten könnte Abhilfe geschaffen werden. Das *DKKR* entwickelt derzeit ein Konzept, unter welchen Voraussetzungen und mit welchen konkreten Zielsetzungen eine Erweiterung der Registerpopulation insbesondere im Hinblick auf die (*Langzeit*-)*Nachbeobachtung* möglich ist und sinnvoll vollzogen werden kann.

Arbeitsgruppe Lebensqualität (AG Lebensqualität; G. Calaminus, Düsseldorf, initiiert 1998)

Die *AG Lebensqualität* der *GPOH* führt Erhebungen zur Lebenssituation und Lebensqualität bei pädiatrisch-onkologischen Patienten durch. Die so gewonnenen Daten verstehen sich als ergänzende Informationen zu den Überlebensdaten. Ziel der Untersuchungen ist es, Gruppen mit besonderen Risiken bezüglich Einschränkungen der Lebensqualität während und nach Therapie zu identifizieren, um diesen gezielt zusätzliche Unterstützung zukommen lassen zu können. Die *AG Lebensqualität* arbeitet studienübergreifend und erhebt in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen multizentrischen *TOS* Daten zur Lebensqualität. Darüber

hinaus entwickelt die Arbeitsgruppe eigene Projekte mit unterschiedlichen Kooperationspartnern zu spezifischen Fragestellungen sowohl innerhalb von *TOS* als auch mit anderen Gruppen.

Die Arbeitsgruppen sind in ihren unterschiedlichen Aufgaben klar voneinander abgrenzbar, da jeweils verschiedene Zeiträume, Expositionen und Zielvariablen zugrunde liegen.

2.2 Beschreibung diagnosespezifischer Arbeitsgruppen (Ist-Zustand)

Die Therapieoptimierungsstudien (TOS)

Insgesamt gibt es innerhalb der *GPOH* zurzeit etwa 25 *TOS*. Eines der Ziele der Therapieoptimierung ist es, durch Anpassung der Therapie an evidenzbasierte Ergebnisse eine weitere Verbesserung für das Überleben der erkrankten Patienten zu erreichen.

Dies ist möglich durch eine risikoadaptierte Behandlung, die zum Beispiel bei Hochrisikopatienten durch Einführung neuer Medikamente oder intensiverer Therapien das Überleben verbessert und für Patienten mit niedrigem Risiko eine Therapiereduktion zulässt.

Die Therapiestratifizierung ist immer auch mit dem Blick auf mögliche Folgen der Therapie im Sinne von Akut- und *Spätfolgen* zu betrachten. So können entsprechende Fragestellungen als Protokollbestandteil der *TOS* definiert sein.

Die *TOS* können studienbegleitende Projekte selbst oder z.B. gemeinsam mit den genannten *Arbeitsgruppen* initiieren. Daraus ergeben sich Schnittstellen zwischen den involvierten *Arbeitsgruppen*.

Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt (G. Schellong/ W. Dörffel, Münster/Berlin)

Im Sinne der Beschreibung des Ist-Zustandes ist an dieser Stelle auch das *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* zu nennen. Es ist insofern als eine Ausnahme zu sehen, als bereits bei der ersten Studie zu dieser Krankheitsentität (HD-78) die Untersuchung von *Spätfolgen* ein wichtiges Studienziel darstellte und dies zu einem von den früheren Studienleitungen 1999 initiierten *Spätfolgenprojekt* führte. Dieses Projekt dient als Beispiel für eine strukturierte langfristige Erhebung von *Spätfolgen*. Die Behandlung des Morbus Hodgkin ist seit vielen Jahren durch eine hohe Heilungsrate gekennzeichnet. Belastet ist die Behandlung nach den frühen Therapieprotokollen durch das Auftreten von *SMN* und anderen *Spätfolgen*, die zum Teil erst

viele Jahre nach Therapieende auftreten und die nur durch eine langfristige *Nachbeobachtung* der ehemaligen Patienten erfasst werden können. Das *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* stellt keine *studienübergreifende Struktur* dar und ist daher als *Forschungsvorhaben* innerhalb des *hier gemeinten Kontextes* einzuordnen.

2.3 Daten- und Informationsaustausch

Informationsgewinn für TOS und Kliniken durch personenbezogene Rückmeldungen („Reportsystem“)

Grundsätzlich sollten von den *studienübergreifenden Strukturen* Rückmeldungen sowohl an die *TOS* als auch an die Kliniken erfolgen. Hierbei ist im Sinne eines patientenorientierten „Warnsystems“ gemeint, dass diese Rückmeldungen direkt dann erfolgen, wenn für einen einzelnen Patienten ein konkretes individuelles Risiko besteht.

Die Gestaltung dieses *Reportsystems* und die Umsetzung durch die *studienübergreifenden Strukturen*, leiten sich von den bearbeiteten Inhalten ab. Folgende Rückmeldungssysteme sind entweder schon etabliert oder angedacht:

- Im Rahmen von *RISK* könnte eine solche Rückmeldung Risikopatienten identifizieren (namentliche Nennung), bei denen z.B. eine Strahlendosis erreicht oder überschritten wurde, die von der *RISK*-Gruppe als kritisch im Hinblick auf das Auftreten möglicher *Spätfolgen* gesehen wird. Eine weitere Rückmeldung der *RISK*-Gruppe könnte beispielsweise erfolgen, wenn chronische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 auftreten, was bei einigen wenigen der *RISK*-Arbeitsgruppe bekannten Patienten bereits der Fall ist. Derzeit ist ein solches *Reportsystem* noch nicht etabliert.
- Im Rahmen von *LESS* wäre die Rückmeldung über chemotherapieassoziierte Toxizitäten zum Beispiel bei Überschreiten von Schwellendosen wünschenswert. Derzeit ist ein solches *Reportsystem* noch nicht etabliert.
- Bezogen auf die Lebensqualitätserhebung ist bereits in den Kooperationsvereinbarungen zu den verschiedenen Projekten eine Rückmeldung der Ergebnisse der Gesamtauswertungen an die Patienten in einer entsprechend aufbereiteten Form geplant. Die Kliniken erhalten Mitteilung über die Ergebnisberichte zur studienassoziierten Lebensqualitätsforschung in den Newslettern der Studien. Individuelle Ergebnisse werden nicht mitgeteilt.

- Das *DKKR* erstellt regelmäßig patientenbezogene Reports an Kliniken und *TOS* (z.B. bei der Rückmeldung über Einwilligungen bei Herangewachsenen, über das Auftreten von *SMN*, über fortgeschriebene Verlaufsinformationen).

Die übergreifenden Systeme müssen nicht unbedingt alle *TOS* abdecken und sollten so flexibel sein, dass sie sich den jeweils an die *TOS* herangetragenen oder von Ihnen selbst formulierten aktuellen Anforderungen anpassen können. Die innerhalb der *studienübergreifenden Strukturen* gewonnenen Informationen sollen an alle Stellen rückgemeldet werden, für die die gewonnenen Erkenntnisse über die (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* der ehemaligen Patienten wichtig sind (ehemalige Patienten, *TOS*, Kliniken, *GPOH*, Förderer). Die Reportfunktion soll in einem jährlichen Turnus wahrgenommen werden und kann auf verschiedene Arten erfolgen (z.B. Newsletter, Jahresberichte, Vorträge).

Vertikale Vernetzung im Sinne des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH)

Das *KPOH* hat u.a. zur Aufgabe, die Kooperation zwischen Kliniken und Forschungseinrichtungen zu fördern mit dem Ziel, die Gesundheitsversorgung krebskranker Kinder und Jugendlicher zu optimieren. Das *KPOH* dient der Vernetzung von Einrichtungen der Grundlagenforschung, der klinischen und epidemiologischen Forschung, der Spitzenversorgung und der *Nachsorge* im Zusammenwirken mit niedergelassenen Ärzten und externen Wissenschaftlern.

Auch die gewonnenen Informationen zu *Spätfolgen* und Überlebensqualität oder *Nachsorgeempfehlungen* sollen im Rahmen der im *KPOH* festgeschriebenen *vertikalen Vernetzung*⁵ aufbereitet und der interessierten Allgemeinheit zur Verfügung gestellt werden (s.o.).

Das *KPOH* sollte die Reportfunktion und den Informationsaustausch der *studienübergreifenden Strukturen* mit den Kliniken und *TOS* bis hin zu den niedergelassenen Ärzten soweit wie möglich unterstützen.

Ergebnisse des *Reportsystems* können die Patienten und andere Interessierte prinzipiell auf unterschiedlichen Wegen erreichen. Sie können z.B. als konkrete *Nachsorgeempfehlungen* an die betreuenden niedergelassenen Ärzte oder durch das Informationsportal www.kinderkrebsinfo.de übermittelt werden.

⁵ „Vertikale Vernetzung“ steht für den Transfer von Informationen über Erkrankung, Behandlung und *Nachsorge* pädiatrisch onkologischer Erkrankungen zu den betreuenden Ärzten außerhalb und innerhalb der Kliniken, die die Patienten nach Ende der pädiatrisch-onkologischen *Nachbeobachtung* behandeln. Die *vertikale Vernetzung* soll auch den Patienten selbst und einem interessierten Fachpublikum die Möglichkeit geben, sich über die Themenbereiche zu informieren.

Eine effiziente Sammlung der gewonnenen Informationen für die *Nachsorge* und Aufbereitung für Fachpublikum und Laien ist als ein wichtiger Aspekt der Qualitätssicherung sicherzustellen.

2.4 Arbeitsteilung

Entsprechend den z.B. im Masterprotokoll der Deutschen Krebsgesellschaft festgelegten Regularien ist die studienspezifische *Nachsorge* verbindlicher Bestandteil des Studienprotokolls einer *TOS* und bleibt durch die nachstehend beschriebene Arbeitsteilung unberührt. Das Aufgabenspektrum der *TOS* bezogen auf die *Nachsorge* wird durch das Studienprotokoll definiert.

LESS, *RISK* und *AG Lebensqualität* erheben fortschreitend Daten innerhalb der *Spätfolgenforschung* (z.B. Erhebungszeitpunkte bis 5 oder 10 Jahre nach Therapieende) und können *Nachsorgeempfehlungen* geben. Dies muss in Abstimmung mit den *TOS* beziehungsweise innerhalb von Kooperationsprojekten erfolgen.

Wege zur Beantwortung von Fragestellungen, die *im hier gemeinten Kontext* über das hinausgehen, was im Studienprotokoll als *Nachsorge* definiert ist, gilt es zu finden (s. Kap. 3.2).

TOS-Studienleitungen befragen Betroffene grundsätzlich nicht selbst, es sei denn im Studienprotokoll ist eine solche Befragung innerhalb eines Begleitprojektes geplant und in der Einwilligungserklärung bereits mit vorgesehen. Hierbei ist auch ein eventueller europäischer und internationaler Forschungskontext der jeweiligen *TOS* mit zu berücksichtigen.

Befinden sich die Patienten noch in der aktiven Betreuung oder der *Nachsorgephase* durch die Klinik, sind Befragungen in der Regel über die behandelnde Klinik durchzuführen. Befragungen nach dem Ende der *Nachsorge* in der Klinik sollen in Abstimmung mit dem *DKKR* erfolgen, das die Wohnadressen aller (ehemaligen) pädiatrisch-onkologischen Patienten vorhält und pflegt. Eine Ausnahme stellt derzeit noch das *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* dar, in dem Wohnadressen direkt vorgehalten werden.

Die vom *DKKR* durchgeführte (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* erfordert einen hohen logistischen Aufwand, um eine für Deutschland repräsentative Vollzähligkeit der in der *Nachbeobachtung* befindlichen (*Langzeit-*)Überlebenden zu erhalten. Der Aufwand für eine solche (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* ist von den *TOS* vermutlich schwer langfristig zu bewerkstelligen (Einholen von Einwilligungen der ehemaligen Patienten, Durchführung von Einwohnermeldeamtsrecherchen, von Statusabfragen, von mit diesen Aktionen in Verbindung stehenden

Erinnerungsverfahren etc.). Sinnvollerweise kann diese Aufgabe vom *DKKR* gebündelt als Serviceleistung für die *GPOH* wahrgenommen werden.

3. Grundsätze zur Durchführung von Forschungsvorhaben unter Einbeziehung von (Langzeit-)Überlebenden

Vorhaben unter Einbeziehung von (*Langzeit-*)Überlebenden setzen im Allgemeinen die direkte Kontaktierung der Betroffenen voraus. Die pragmatische Umsetzung dieser Kontaktierung ist Inhalt dieses Kapitels.

Die Kontaktaufnahme ist zeitlich nach der durch die behandelnde Klinik durchgeführten Nachsorgephase angesiedelt. Über die Kliniken ist sie zu diesem Zeitpunkt oft kaum mehr möglich, da aktuelle Verlaufsinformationen dort nicht mehr vorliegen oder keine Kontaktmöglichkeiten mehr gegeben sind. Im Zusammenhang mit Forschungsvorhaben zu den (*Langzeit-*)Überlebenden häufen sich Anfragen z.B. an das *DKKR* mit der Bitte, zu Betroffenen Kontakt herzustellen.

Für eine längerfristige Etablierung der (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* innerhalb der *GPOH* und für die Durchführung von *Forschungsvorhaben* unter Einbeziehung von (*Langzeit-*)Überlebenden stehen übergreifende Ziele im Vordergrund. Diese sind unter anderem:

- Minimierung der Belastung der Betroffenen durch Vermeidung von zu häufigen Befragungen ehemaliger Patienten;
- Vermeidung von Interessenskonflikten. An der Durchführung von Studien mit Kontaktaufnahme zu den Betroffenen besteht von vielen Seiten Interesse. Es wird vorgeschlagen, in einer zentral geführten Datenbank für jeden einzelnen (*Langzeit-*)Überlebenden, d.h. in direktem Personenbezug, zusätzlich die Information darüber vorzuhalten, in welche *Forschungsvorhaben* er persönlich einbezogen worden ist.
- Effizienzsteigerung durch Bündelung von Aktivitäten und durch Entlastung der *TOS* von logistischen Aufgaben. Für viele Fragestellungen erscheint es sinnvoll, möglichst alle ehemals in Deutschland erkrankten Patienten nach definierten Einschlusskriterien für ein entsprechendes *Forschungsvorhaben* erreichen zu können.

3.1 Bestehende Grundsätze

Der *GPOH*-Vorstand hat im Jahr 2004 fünf Grundsätze zur Realisierung der (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung* beraten und verabschiedet:

1. Es wird in mehrjährigen zeitlichen Abständen brieflicher Kontakt zu den (*Langzeit-*)Überlebenden gehalten.

2. Aktualisierte Wohnadressen werden vorgehalten.
3. Einzelne Vorhaben, die mit der Kontaktierung der ehemaligen Patienten einhergehen, sind aufeinander abzustimmen, um Mehrfachbefragungen zu vermeiden.
4. Die *(Langzeit-)Nachbeobachtung* wird zentral und vom *DKKR* aus durchgeführt (im Sinne der Erhebung von minimalen Verlaufsinformationen).
5. Bei *Forschungsvorhaben*, die sich mit dem Thema der *(Langzeit-)Nachsorge und (Langzeit-)Nachbeobachtung* beschäftigen, wird der erste Kontakt zu den ehemaligen Patienten, die nicht mehr über die Kliniken erreichbar sind, ausgehend vom *DKKR* und gemeinsam mit den Leitern der *Forschungsvorhaben* erfolgen. Dies gilt auch bei *Forschungsvorhaben*, die sich als neue Fragestellung aus einer *TOS* heraus entwickeln.

Diese Grundsätze sind überwiegend im Sinne von Strukturmaßnahmen bzw. *Strukturvorhalten* zu sehen.

Die Überlebenden stellen für die Pädiatrische Onkologie eine wichtige Gruppe dar, da sich in ihr der Erfolg der Therapieoptimierung der letzten 25 Jahre widerspiegelt. Deshalb ist es wichtig, Vorhaben, die diese Patientengruppe betreffen, nicht nur im Hinblick auf Mehrfachbefragungen, sondern auch unter methodischen, ethischen, datenschutzrechtlichen und inhaltlichen Gesichtspunkten zu überprüfen.

Die Person des Patienten steht dabei im Vordergrund. Daher sind Patienten- und/oder Elternvertreter in die Planung und Durchführung der verschiedenen Aktivitäten mit einzubeziehen.

Die Betroffenen sollen bereits während der klinischen Betreuungsphase darauf vorbereitet werden, dass im Rahmen der *(Langzeit-)Nachbeobachtung* ein direkter Kontakt vom *DKKR* an den/die Betroffene/n erfolgen kann.

3.2 Forschungsausschuss Langzeitfolgen

Zur Umsetzung der oben geschilderten Ziele und Grundsätze benötigt die *GPOH* ein Gremium im Sinne eines *Forschungsausschusses Langzeitfolgen*. Geplante *Forschungsvorhaben* mit Kontaktierung von *(Langzeit-)Überlebenden* sollen dort geprüft und ggf. zur Durchführung und zur Begutachtung empfohlen werden. Betroffen sind alle Untersuchungen, die nicht als Begleitprojekte der *TOS* ausgewiesen und dort im entsprechenden Studienprotokoll definiert sind.

Ein solches Gremium zur Koordination der Aktivitäten und Vernetzung der *studienübergreifenden Strukturen* der *Langzeitfolgenforschung* fehlt bislang. Vorgeschlagen werden folgende Eckpunkte für die Arbeit des zu gründenden Ausschusses:

- Der Ausschuss nimmt Studienanfragen entgegen, die sich mit wissenschaftlichen Fragestellungen beschäftigen, die nicht innerhalb der Studienprotokolle definiert wurden, aber (*Langzeit-*)*Nachbeobachtung und/oder -Nachsorge* der pädiatrisch-onkologischen Population als Forschungsziel haben. Dies ist unabhängig davon, ob für das angedachte Vorhaben eigens Fördermittel beantragt werden.
- In diesem Ausschuss sind folgende Gruppen vertreten: *GPOH* (Benennung durch den Vorstand, z.B. je eine Person für Hirntumoren, extrakranielle solide Tumoren, für systemische Erkrankungen, für Fragen der *Spätfolgen/Nachsorge*), *DKKR* und ein Vertreter aus dem psychosozialen Bereich.
- Der *Forschungsausschuss Langzeitfolgen* trägt dafür Sorge, dass die behandelnden Kliniken und die *TOS* über die Durchführung entsprechender Vorhaben grundsätzlich informiert werden, u.a. um auf Fragen von (ehemaligen) Patienten vorbereitet zu sein. Die *studienübergreifenden Strukturen* sollen ebenfalls über anstehende *Forschungsvorhaben* informiert werden. Darüber hinaus werden im Internetportal (<http://kinderkrebsinfo.de>) Informationen über die durchgeführten Forschungsvorhaben vorgehalten.
- Der *Forschungsausschuss* kann sich bei seinen Entscheidungen beraten lassen. Er kann auch Patienten- und/oder Elternvertreter bei der Planung und Durchführung verschiedener Vorhaben mit einbeziehen. Die Patienten- und/oder Elternvertreter werden von der Deutschen Kinderkrebsstiftung benannt.
- Grundlage für die Sichtung und Beurteilung von Anfragen zu Forschungsprojekten ist ein von der Planungsgruppe des jeweiligen Vorhabens einzureichender „*Letter of Intent*“. Der „*Letter of Intent*“ folgt einer fest vorgegebenen Struktur (die Erarbeitung obliegt dem *Forschungsausschuss*).
- Der *Forschungsausschuss* erarbeitet Kriterien für die Prüfung der an ihn herangetragenen Anfragen.

4. Prinzip der Trennung zwischen Strukturvorhaltung im Sinne von Qualitätssicherung und wissenschaftlicher Forschung

Die Vielfalt der *im hier gemeinten Kontext* angestrebten Überlegungen legt eine Trennung zwischen *Strukturvorhaltung* und wissenschaftlicher Forschung nahe. Dies zeigt sich in mehreren Punkten:

- Die in den vorangegangenen Kapiteln dieses Positionspapiers beschriebenen *Strukturen* und Strukturmaßnahmen sind die Stützpfiler, auf denen das gesamte hier vorgeschlagene Konzept der *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* basiert. Alle *Strukturvorhaltungen* sind aktuellen Fragestellungen immer wieder anzupassen. Ein solches Vorgehen trägt auch Schwankungen in der Finanzierung Rechnung.
- Von den Maßnahmen zur *Strukturvorhaltung* sind Projekte zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen zu *(Langzeit-)Überlebenden (wissenschaftliche Forschungsvorhaben)* logisch abzugrenzen. Solche Vorhaben können auch von Dritten, die nicht aus der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie stammen, an die *GPOH* herangetragen werden.
- Bei wissenschaftlichen *Forschungsvorhaben* in Kooperation mit den *TOS*, Kliniken, anderen strukturübergreifenden Bereichen oder Dritten sind Leistungsumfang und Durchführung in separaten Kooperationsvereinbarungen zwischen den Partnern festzuschreiben.
- Die Trennung zwischen strukturvorhaltenden Maßnahmen und wissenschaftlichen *Forschungsvorhaben* berücksichtigt auch förderungspolitische Aspekte. Die *studienübergreifenden Strukturen (LESS, RISK, AG Lebensqualität, DKKR)* tragen generell zur Verbesserung der Therapie und Lebensqualität der Patienten und damit auch zur Qualitätssicherung innerhalb der *(Langzeit-)Nachbeobachtung* nach Krebserkrankungen im Kindesalter bei. Die Förderung strukturbildender und -erhaltender Maßnahmen stellt *im hier gemeinten Kontext* einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung dar.

5. Schlussbemerkung

Dem Positionspapier ist eine Grafik beigelegt, in der veranschaulicht wird, dass bei künftigen Vorhaben differenziert werden soll, ob es sich

- (a) um Prävention, Erfassung oder Erforschung,
- (b) um studienübergreifende oder studienspezifische und
- (c) um strukturvorhaltende Maßnahmen (Qualitätssicherung) oder wissenschaftliche Forschungsvorhaben

handelt.

Das existierende System der *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* innerhalb der Fachgesellschaft *GPOH* zeichnet sich durch seine Flexibilität aus und bedarf deshalb einer Lenkung, die nicht in eine Überregulation einmünden darf. Ob die im Positionspapier dargelegten Zielsetzungen umsetzbar sind, ist abzuwarten. Unabhängig hiervon ist das System der *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* in angemessenen Zeitintervallen zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen. Diese Intervalle sind vom Vorstand der *GPOH* festzuschreiben.

Version vom 8.6.2006

vorgelegt von Gabriele Calaminus und Peter Kaatsch im Auftrag der *GPOH*

(mit redaktioneller Unterstützung von Desiree Debling)

Glossar⁶

- *APRO* Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Radioonkologen
- *AG Lebensqualität* Arbeitsgruppe Lebensqualität
- *Arbeitsgruppen (im hier gemeinten Kontext arbeitende Arbeitsgruppen)* alle TOS, Arbeitsgruppen, Register, Projekte, die sich im weitesten Sinne mit Fragestellungen zum hier beschriebenen Kontext beschäftigen
- *DKKR* Deutsches Kinderkrebsregister
- *Forschungsausschuss Langzeitfolgen* von der GPOH einzurichtendes Gremium, in dem Forschungsvorhaben mit Kontaktierung von (Langzeit-)Überlebenden geprüft und ggf. zur Durchführung und zur Begutachtung empfohlen werden
- *Forschungsvorhaben* Dieser Begriff ist abzugrenzen von dem Begriff *Strukturvorhaltung*.
- *GPOH* Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- *Kontext (im hier gemeinten Kontext)* alle Aktivitäten im Rahmen der (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung
- *KPOH* Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- *Langzeit* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *(Langzeit-)Nachbeobachtung* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *(Langzeit-)Nachsorge* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *(Langzeit-)Nachbeobachtung und (Langzeit-)Nachsorge* umfassende Bezeichnung für die in Kapitel 1 des Positionspapiers erwähnten Begrifflichkeiten
- *Late effects* engl. Begriff für *Spätfolgen*
- *LESS* Late Effects Surveillance System
- *Letter of Intent* strukturierte Vorhabensbeschreibung für die Sichtung und Beurteilung durch den Forschungsausschuss Langzeitfolgen
- *Long-term follow-up* englischer Begriff für (Langzeit-)Nachsorge
- *Long-term surveillance* englischer Begriff für (Langzeit-)Nachbeobachtung

⁶ Die im Glossar aufgeführten Abkürzungen und Begrifflichkeiten werden im Text *kursiv* wiedergegeben.

- *Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt* Projekt der Studienleiter von HD78 bis HD95. Überlebende Studienpatienten werden kontinuierlich bis weit in das Erwachsenenalter hinein kontaktiert. Dies erfolgt zunächst über die an der Studie teilnehmenden behandelnden Kliniken, später - nachdem die Patienten den Kontakt zu der behandelnden Klinik verloren haben - durch direkte Befragung der Patienten durch die frühere Studienleitung (nach Absprache mit dem DKKR).
- *Nachbeobachtung* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *Nachsorge* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *Reportsystem* System der studienübergreifenden Strukturen zur personenbezogenen Rückmeldung an die Kliniken und TOS (u.a. im Sinne eines Warnsystems)
- *RISK* Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen
- *SMN* sekundäre maligne Neoplasien
- *Spätfolgen* siehe Kapitel Begrifflichkeiten
- *Strukturvorhaltung* Dieser Begriff ist abzugrenzen von dem Begriff *Forschungsvorhaben*.
- *Studienübergreifende Strukturen* LESS, RISK, die AG Lebensqualität und das DKKR sind in diesem Positionspapier als studienübergreifende Strukturen zusammengefasst.
- *TOS* Therapieoptimierungsstudie
- *Vertikale Vernetzung* Die vertikale Vernetzung wurde im Rahmen des *KPOH* festgeschrieben. „Vertikale Vernetzung“ steht für den Transfer von Informationen über Erkrankung, Behandlung und Nachsorge pädiatrisch onkologischer Erkrankungen zu den betreuenden Ärzten außerhalb und innerhalb der Kliniken, die die Patienten nach Ende der pädiatrisch-onkologischen Nachbeobachtung behandeln. Die vertikale Vernetzung soll auch den Patienten selbst und einem interessierten Fachpublikum die Möglichkeit geben, sich über die Themenbereiche zu informieren.

Schematische Darstellung der (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung:

