

# Der Beitrag Klinischer Krebsregister für die Nutzenbewertung – Anforderungen und erste Ergebnisse?

PD Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke

Tumorzentrum Regensburg e.V., Regensburg  
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin

## Aufgaben von klinischen Krebsregistern

Qualitätssicherung und Darstellung der Qualität der gesamten Krebsbehandlung:

- Ergebnisqualität
- Prozessqualität
- Strukturqualität
- Aufdeckung von Verbesserungspotentialen
- Verbesserung der Behandlung

Erfassung der **gesamten** Behandlung des definierten Einzugsgebietes

(Quelle ADT: <http://www.tumorzentren.de/klinisches-krebsregister.html>)

- **KFRG § 65c SGBV seit 4.2013**
- **Flächendeckende Etablierung klinischer Krebsregister seit 1.2014**
- **Ad hoc AG der Länder seit 2013**
- **Gesetzgebungsverfahren in den Ländern**
- **Unterstützung durch ADT, DKG,DKH**

## **Nationaler Krebsplan**

**Aktueller Stand und Perspektiven**

# Wesentliche Regelungen zu klinischen Krebsregistern

Verpflichtung der Länder, klinische Krebsregister einzurichten

- Grundlage ist bundeseinheitlicher Datensatz der ADT und GEKID
- Haben landesbezogene Flächendeckung und Vollständigkeit der Datenerfassung zu sichern
- ...
- QIs der Leitlinien sind abzubilden

## Entwicklung von Förderkriterien GKV Spitzenverband

- Befähigung der Datenannahme, Datenaustausch, Datenanalysen, Datenweiterleitung, Datensätze, Vollzähligkeit, Vollständigkeit, Validität
- Rückmeldung an Leistungserbringer, Verfahren zur Qualitätsverbesserung, Instrumente zur Unterstützung interdisziplinärer Zusammenarbeit

# Förderkriterien

## 1 Anforderungsbereich 1: Sachgerechte Organisation und Ausstattung, einheitliches Datenformat inklusive Datenschnittstellen zur Annahme, Verarbeitung und Weiterleitung

Kriterium 1.01: Verwendung des ADT/GEKID-Datensatzes<sup>1</sup> und seiner Module, Abbildung in der einheitlich definierten Spezifikation

FK-ID	1.01
Definition	Das klinische Krebsregister erfasst alle Meldungen im ADT/GEKID-Basisdatensatzformat und seinen ergänzenden Modulen in den jeweils gültigen und veröffentlichten Versionen und bildet sie in deren einheitlich definierten Spezifikationen ab.
Anmerkungen/Erläuterungen	Ziel des Kriteriums ist es, dass die bundeseinheitliche Basisspezifikation des ADT/GEKID-Basisdatensatzes und seiner Module von allen klinischen Krebsregistern angewendet wird, um eine register- und länderübergreifende Vergleichbarkeit zu garantieren.
Hinweise zur Umsetzung	Für die Umsetzung des Förderkriteriums muss seitens der ADT und GEKID die Definition der Basisspezifikation erfolgen. Die Datensätze und ihre Spezifikationen müssen zitierfähig und frei zugänglich publiziert werden.

## 2 Anforderungsbereich 2: Mindestanforderung an den Grad der Erfassung und an die Vollständigkeit der verschiedenen Datenkategorien sowie an die notwendigen Verfahren zur Datenvalidierung

Kriterium 2.01: Vollständigkeit der Registrierungen von Personen mit Erkrankungen gemäß §65c Absatz 1 SGB V

FK-ID	2.01
Definition	Das wohnortbezogene klinische Krebsregister kann eine vollzählige Registrierung für die in seinem Einzugsgebiet neu aufgetretenen Tumorerkrankungen gemäß §65c Absatz 1 SGB V von $\geq 90\%$ nachweisen.
Anmerkungen/Erläuterungen	Grundlage für diese Schätzung bildet das Verfahren, wie es vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes vorgenommen wird. Der definierte Zielwert von $\geq 90\%$ entspricht einem Durchschnittswert über alle im Krebsregister gemäß §65c Absatz 1 SGB V erfassten Entitäten, für die eine Vollständigkeitsschätzung vorliegt.
Hinweise für die Umsetzung	Voraussetzung für die Erfüllung des Förderkriteriums ist die Einbeziehung aller Patienten, d.h. auch der Nicht-GKV-Versicherten und die Gewährleistung eines register- und länderübergreifenden Datenaustauschs.

# Förderkriterien

Kriterium 2.15:

FK-ID	2.15
Definition	Die im k von max terium 2 geprüft.
Anmerkungen/Erläuterungen	Beinhalt
Hinweise zur Umsetzung	Das För der Date sung be

## 3 Anforderungsbereich 3: Einheitliche Verfahren zur Rückmeldung der Auswertungsergebnisse an die Leistungserbringer

### Kriterium 3.02: Aggregierte Auswertungen für Leistungserbringer

Kriterium 3.01:

FK-ID	3.01
Definition	Das klini des gesa denden l gen tum
Anmerkungen/Erläuterungen	Patienter entschei

FK-ID	3.02
Definition	Das klinische Krebsregister stellt den an der Behandlung beteiligten Leistungserbringern, die Daten an das Register gemeldet haben, aggregierte tumorspezifische Auswertungen regelmäßig zur Verfügung.
Anmerkungen/Erläuterungen	Die Häufigkeit der Rückmeldungen richtet sich nach der Entität und Fallzahl bezüglich der vom jeweiligen Leistungserbringer eingegangenen Meldungen. Leistungserbringer sind in diesem Kontext alle niedergelassenen Ärzte, Zahnärzte und Krankenhäuser, die landesrechtlich vorgesehene Meldungen der zu übermittelnden Daten für Erkrankungen gemäß §65c Absatz 1 Nr. 1 SGB V an das klinische Krebsregister vorgenommen haben.



# Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz

[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 28. April 2014  
BAnz AT 28.04.2014 B2

Seite 1 von 28

---

## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung

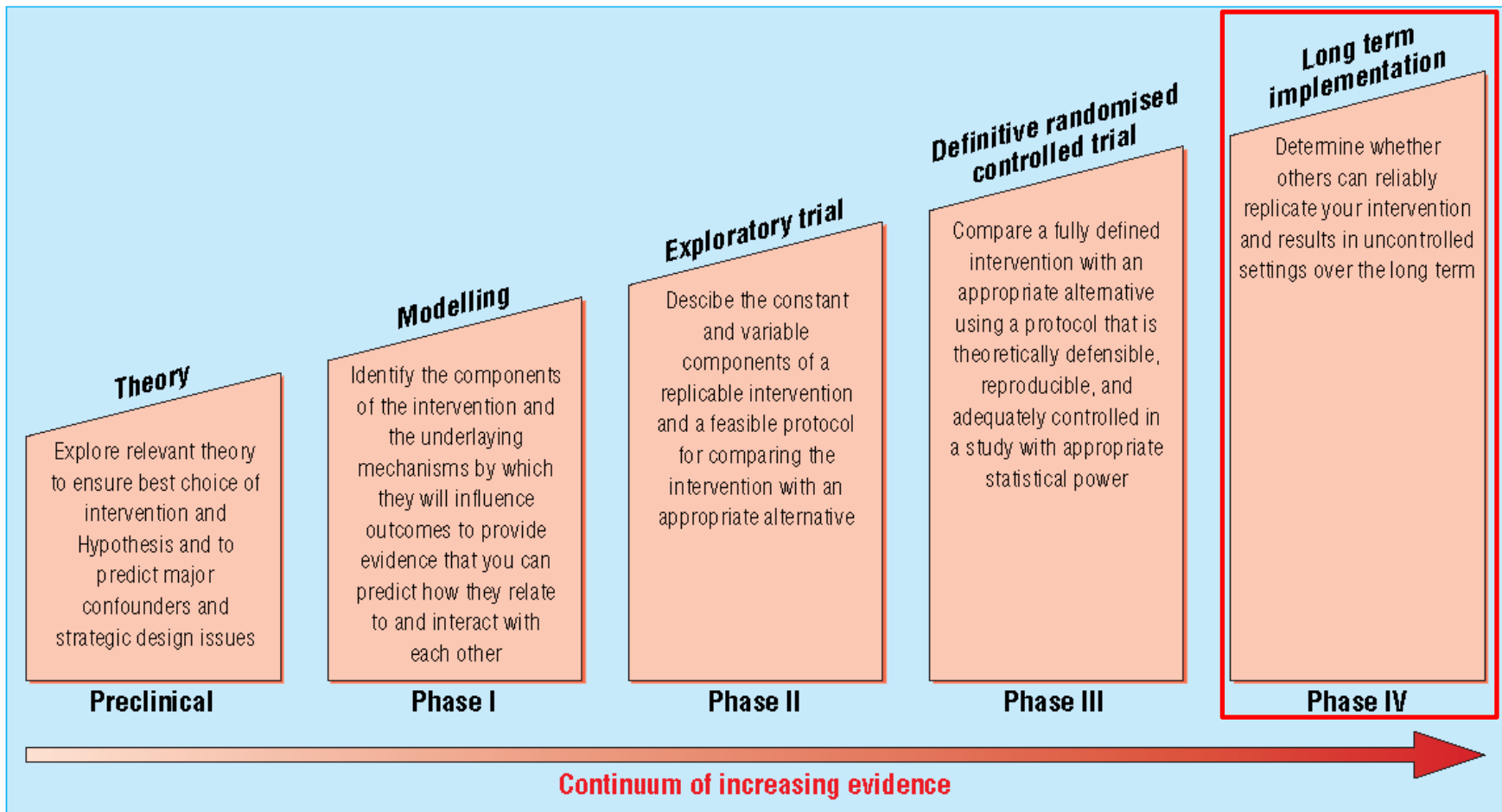
**Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz  
der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)  
und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)**

Vom 27. März 2014

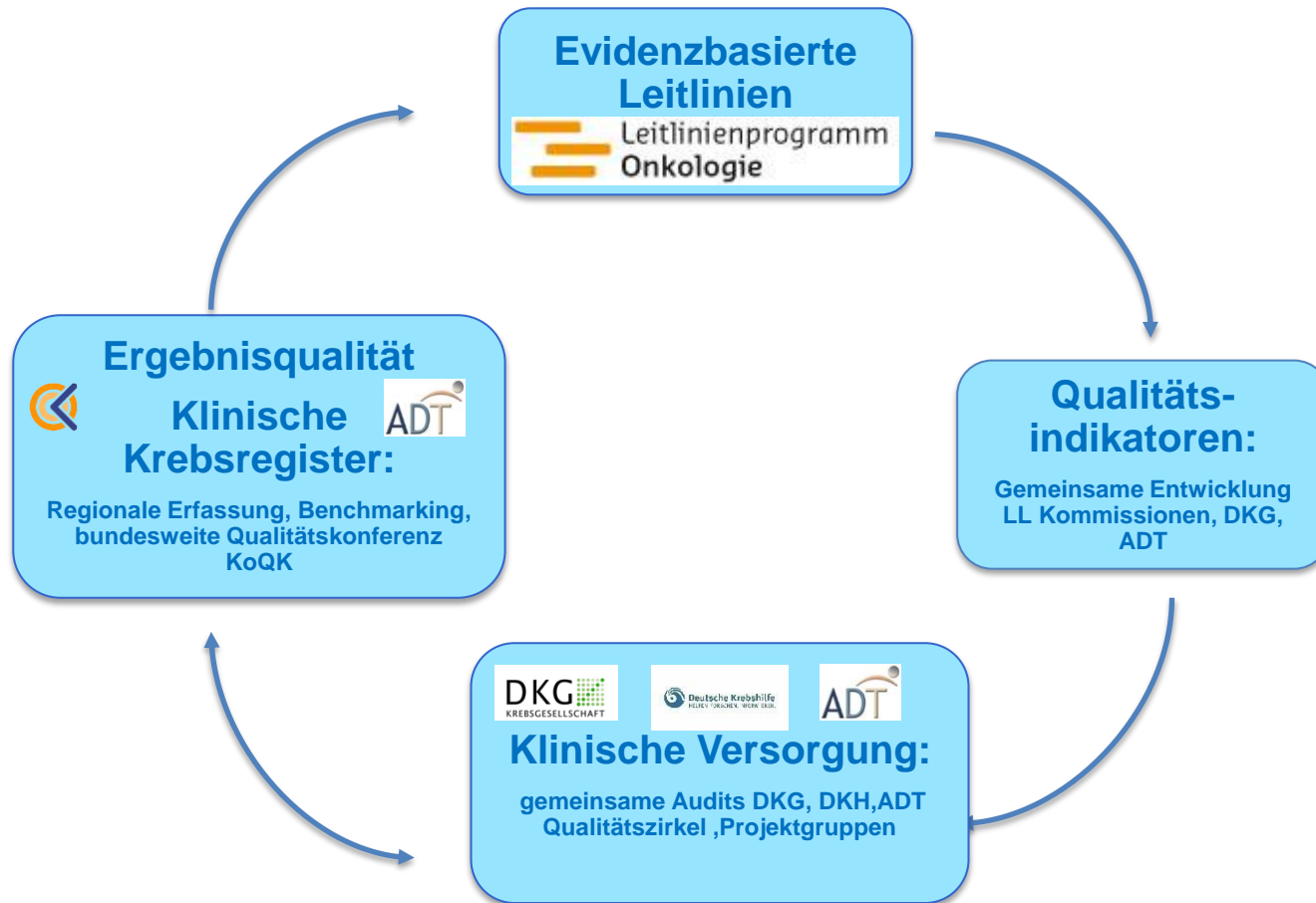


# MRC Health Services and Public Health Research Board. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health.

[www.mrc.ac.uk](http://www.mrc.ac.uk)



# Qualitätsmanagementzyklus Onkologie



# Anforderung

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis

1. der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie
2. unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V).

Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

4. Kapitel § 27 Verfo-GBA  
Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datengrundlage der Bewertung müssen prinzipiell Studien aller Evidenzgrade sein (Prinzip der „bestverfügbaren Evidenz“), da in der Regel nicht zu allen Aspekten einer Fragestellung Daten aus randomisierten Studien vorliegen.

## **Beitrag klinischer Krebsregister für die Nutzenbewertung**

- ❖ Prospektive Erfassung mit Follow up**
- ❖ Retrospektive bevölkerungsbezogene Analyse mit Follow-up**

## Prospektive Erfassung mit Follow up

Feldbezeichnung	<b>Intention der systemischen Therapie</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Intention
Definition	Gibt an, mit welcher Intention die Systemische Therapie durchgeführt wird.
Ausprägungen	<p>K = kurativ</p> <p>P = palliativ</p> <p>S = sonstiges</p> <p>X = keine Angabe</p>

Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Stellung zu operativer Therapie</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Stellung_operative_Therapie
Definition	Gibt an, in welchem Bezug zu einer operativen Therapie die systemische Therapie steht
Ausprägungen	<p>O = ohne Bezug zu einer operativen Therapie</p> <p>A = adjuvant</p> <p>N = neoadjuvant</p> <p>I = intraoperativ</p> <p>S = sonstiges</p>

Feldbezeichnung	<b>Art der systemischen oder abwartenden Therapie</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Therapieart
Definition	Gibt an, welche Art der Therapie bzw. abwartende Strategie durchgeführt wurde
Ausprägungen	<p>CH = Chemotherapie</p> <p>HO = Hormontherapie</p> <p>IM = Immun- und Antikörpertherapie</p> <p>KM = Knochenmarktransplantation</p> <p>WS = Wait and see</p> <p>AS = Active Surveillance</p> <p>ZS = Zielgerichtete Substanzen</p> <p>SO = Sonstiges</p> <p>Mehrfachangaben möglich</p>



Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Protokoll</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Protokoll
Definition	Gibt an, nach welchem Protokoll die Systemtherapie durchgeführt wird.
Ausprägungen	Angabe des Protokollnamens in der üblichen Abkürzung

Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Substanzen</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Substanzen
Definition	Gibt an, mit welchen Substanzen die Systemtherapie durchgeführt wurde.
Ausprägungen	Handelsname oder Wirkstoff

Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Beginn</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Beginn_Datum
Definition	Gibt an, wann die Systemische Therapie begonnen wurde
Ausprägungen	Datum TT.MM.JJJJ

Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Ende</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_Ende_Datum
Definition	Gibt an, wann die Systemische Therapie beendet wurde.
Ausprägungen	Datum TT.MM.JJJJ

Feldbezeichnung	<b>Systemische Therapie Ende Grund</b>
EDV-Bezeichnung/xml-Tag	SYST_End_Grund
Definition	Gibt den Grund an, warum die Systemtherapie beendet wurde.
Ausprägungen	<p>A = Abbruch wegen Nebenwirkungen</p> <p>E = reguläres Ende</p> <p>V = Patient verweigert weitere Therapie</p> <p>R = reguläres Ende mit Dosisreduktion</p> <p>P = Abbruch wegen Progress</p> <p>U = unbekannt</p> <p>S = Abbruch aus sonstigen Gründen</p>

# Leitlinie Kolorektales Karzinom 2014

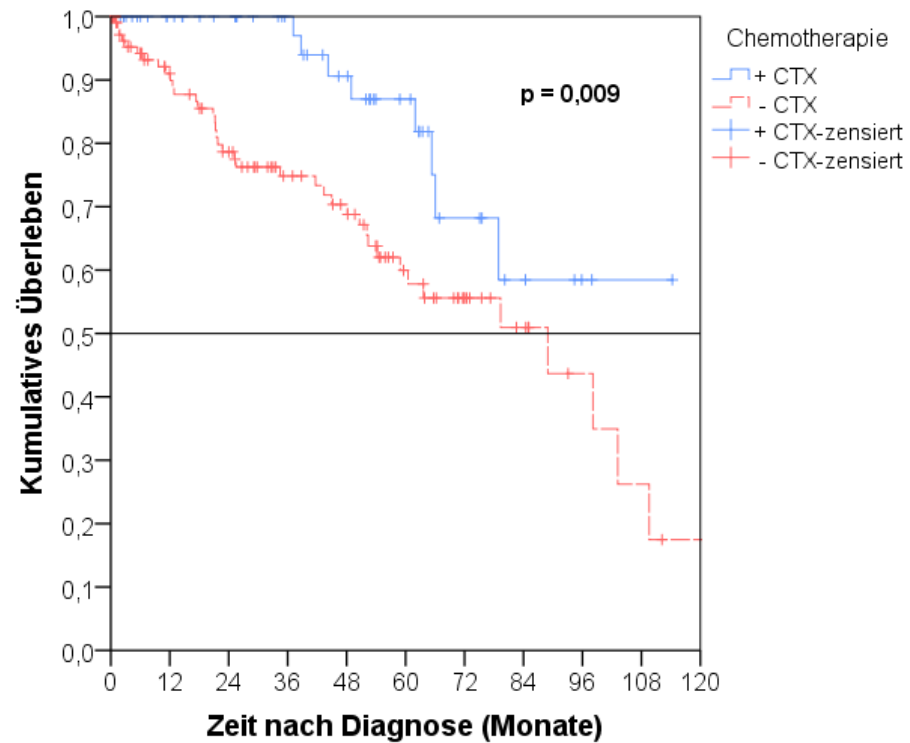
## 1.1.1. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..1.	<b>Empfehlung</b>	<b>2008</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Starker Konsens	

### Hintergrund

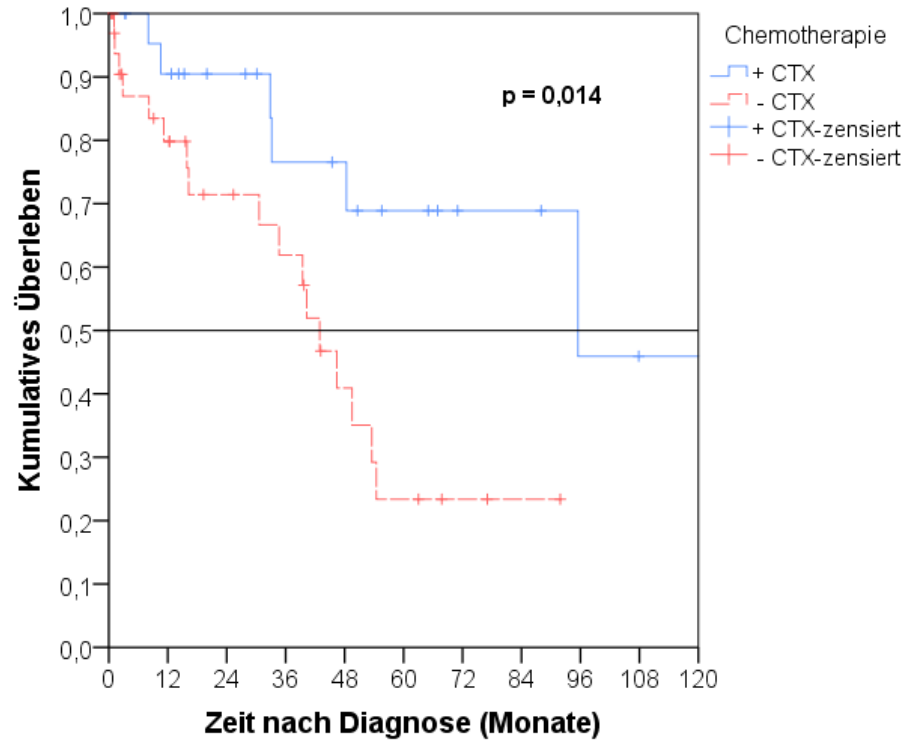
Die oben genannten Faktoren sind als prognostisch ungünstig identifiziert worden. Es erscheint daher denkbar, dass Patienten mit diesen Risikofaktoren auch im Stadium II von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten. Es existieren jedoch keine prospektiven Daten zum Zusammenhang der aufgeführten Risikocharakteristika und dem Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Daher sollen vor Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie auch in dieser Untergruppe mit dem Patienten in einem intensiven Gespräch die Vor- bzw. Nachteile einer adjuvanten Chemotherapie vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage erörtert

Signifikant besseres Überleben mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom T4 UICC II G2



Teufel et al, BMC 2015

Signifikant besseres Überleben mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom T4 UICC II G3



Teufel et al, BMC 2015

## Retrospektive bevölkerungsbezogene Analysen mit Follow up

## Benchmarking Deutscher Krebsskongress 2014

Versorgungsdarstellung der Patienten mit Lungen-, Prostata-, Darm-, Mamma-, Nierenzellkarzinom und Malignem Melanom, eingegangene Datensätze 2014: 1.073.373





## Kolorektales Karzinom Analysekollektiv

### Aktuelle Auswertung 2002-2011

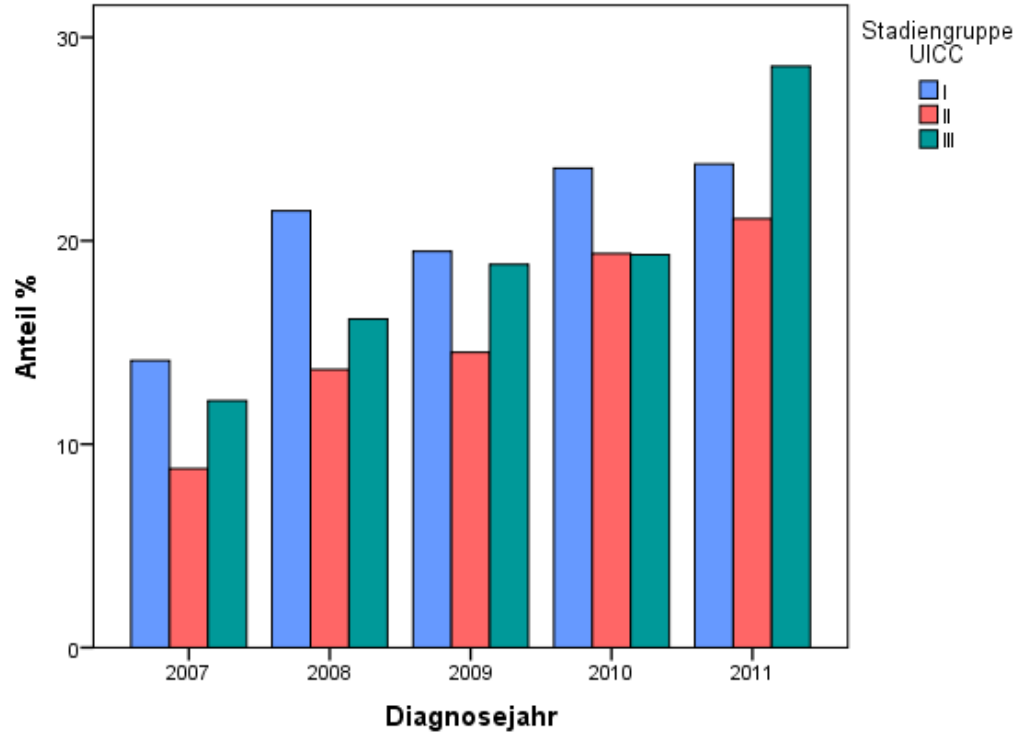
2002 bis 2011: **216.682** Erstdiagnosen  
Beteiligung von 32 Klinischen Registern  
aus 10 Bundesländern

KKR erfasst 2010 **22.014** (ICD-10 C18-20)  
(ca. 35% der erwarteten Neuerkrankungen)



## Anteil der laparoskopisch operierten Patienten nach Stadium I-III und Diagnosejahr

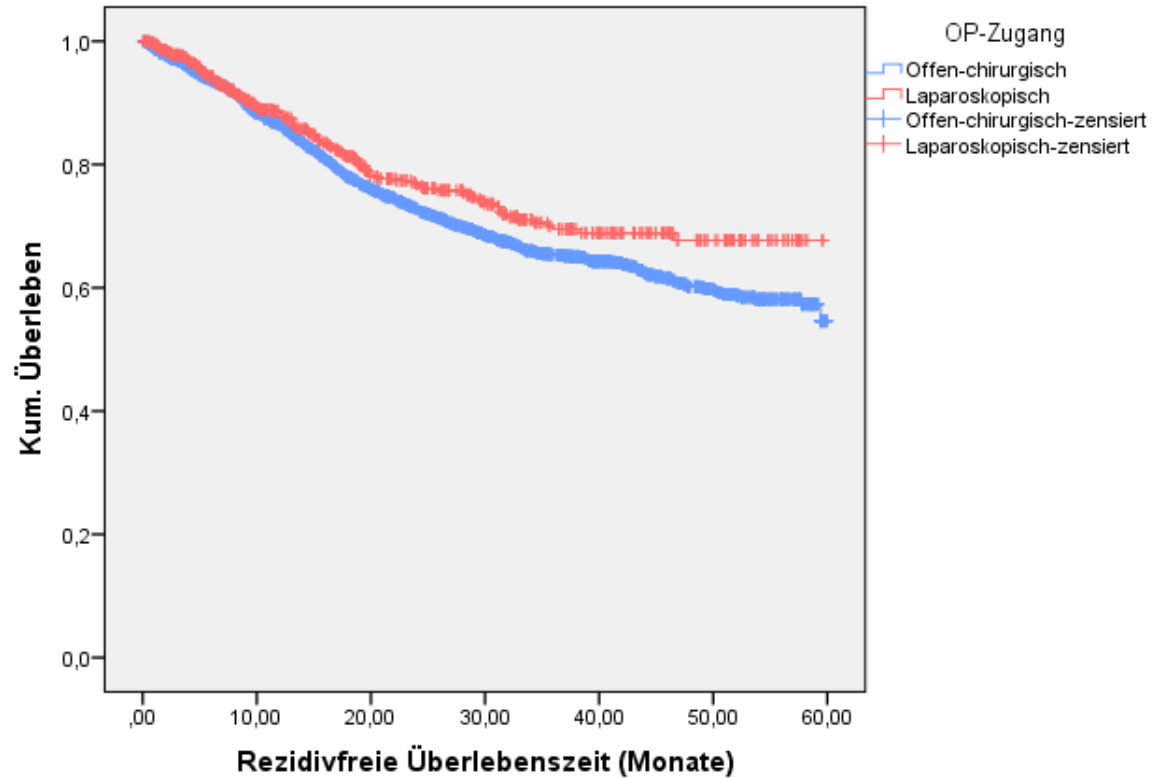
Rektumkarzinom mit Rektumresektion unter Sphinktererhalt, lokal R0



		OP-Zugang					
		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%
Diagnosejahr	2007	1489	88,2%	200	11,8%	1689	100,0%
	2008	1609	82,7%	336	17,3%	1945	100,0%
	2009	1570	82,2%	340	17,8%	1910	100,0%
	2010	1426	79,3%	373	20,7%	1799	100,0%
	2011	1433	75,2%	472	24,8%	1905	100,0%
	Gesamt	7527	81,4%	1721	18,6%	9248	100,0%

## Überlebensfunktionen

Stadiengruppe UICC: III, Operation lokal: 5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt, Residualklassifikation lokal: Lokal R0

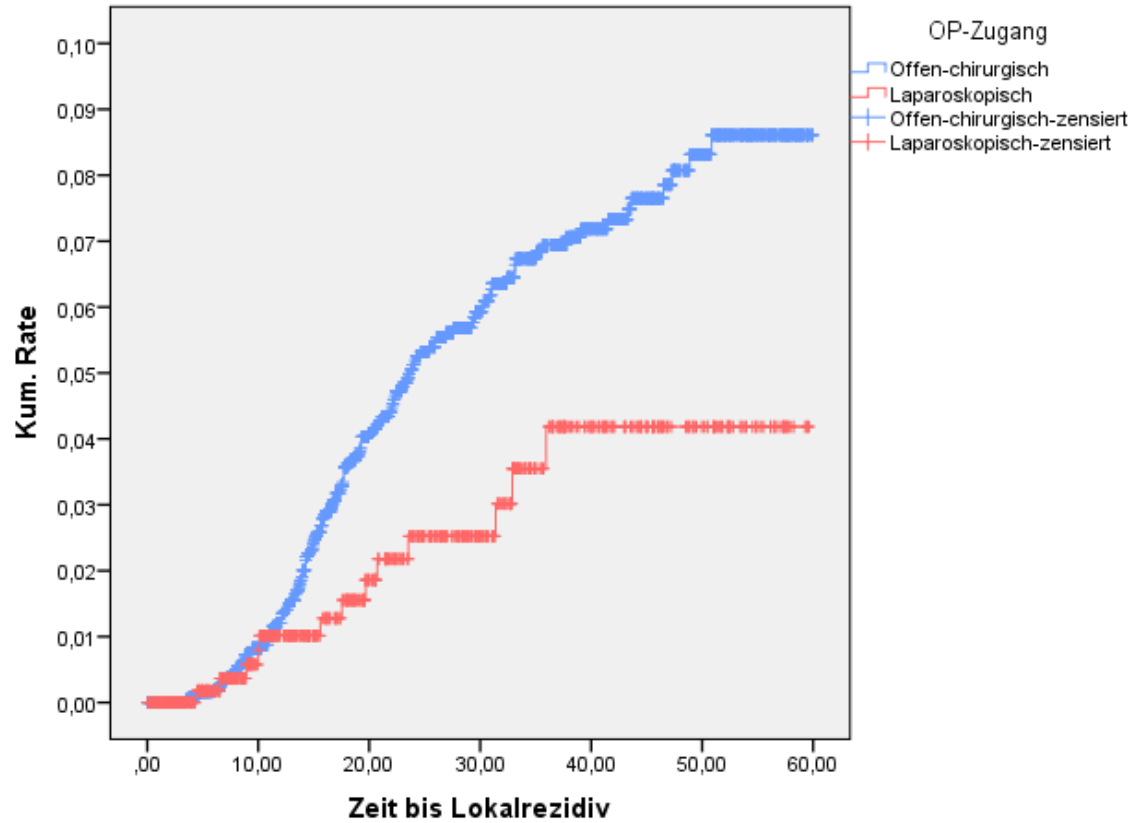


Paarweise Vergleiche <sup>a</sup>					
	OP-Zugang	Offen-chirurgisch		Laparoskopisch	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Offen-chirurgisch			4,677	,031
	Laparoskopisch	4,677	,031		

a. Stadiengruppe UICC = III, Operation lokal = 5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt, Residualklassifikation lokal = Lokal R0

Für die German Cancer Registries Group  
S.Benz, H.Barlag, M.Gerken et al, 2014

**Stadiengruppe UICC: III, Operation lokal: 5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt, Residualklassifikation lokal: Lokal R0**



Paarweise Vergleiche <sup>a</sup>					
	OP-Zugang	Offen-chirurgisch		Laparoskopisch	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Offen-chirurgisch			5,720	,017
	Laparoskopisch	5,720	,017		

a. Stadiengruppe UICC = III, Operation lokal = 5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt, Residualklassifikation lokal = Lokal R0

## Kolorektales Karzinom

Hazard Ratios für Rezidivfreies Überleben nach laparoskopischer vs offen-chirurgischer OP aus unadjustierter und multivariabler Cox-Regression

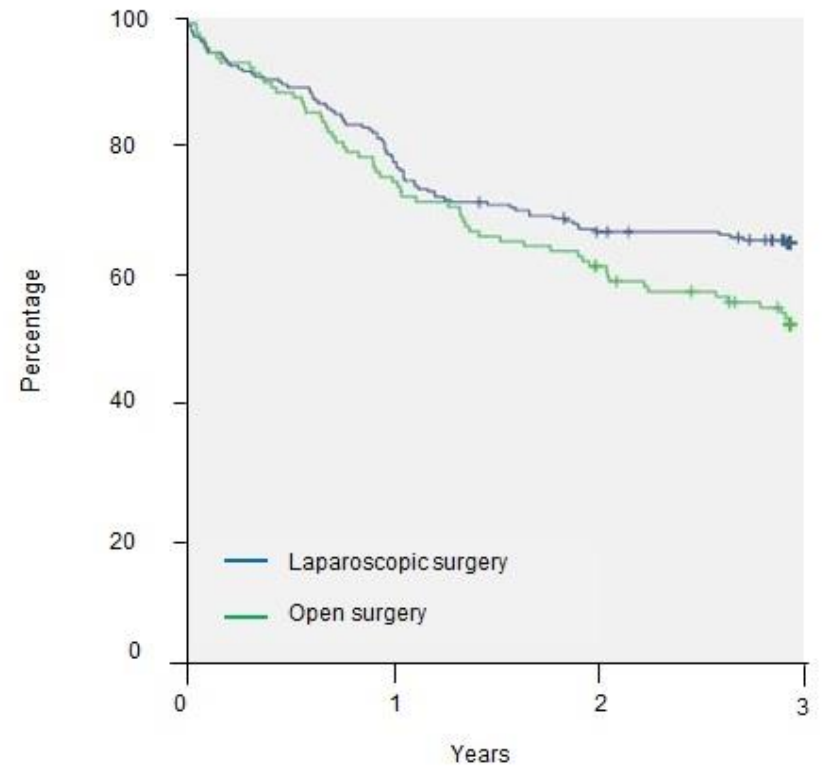
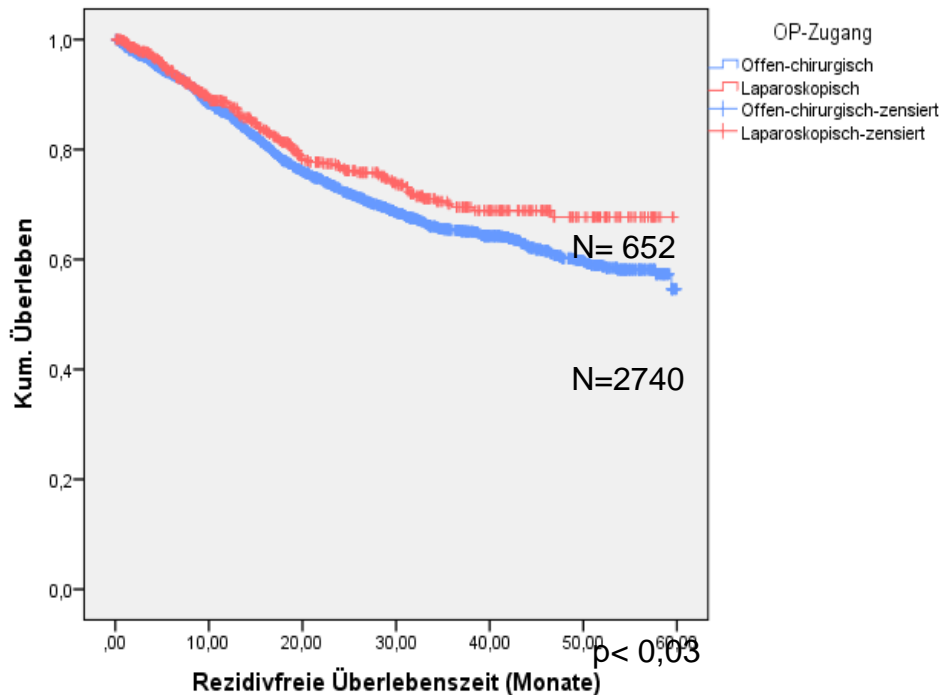
Gruppe	Stadium	unadjustiert adjustiert*	p-Wert	Hazard Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI
KolonCa	I	unadjustiert	0,000	<b>0,609</b>	0,484	0,766
	I	adjustiert	0,029	<b>0,772</b>	0,611	0,974
	II	unadjustiert	0,000	<b>0,625</b>	0,509	0,768
	II	adjustiert	0,001	<b>0,697</b>	0,576	0,857
	III	unadjustiert	0,000	<b>0,588</b>	0,490	0,706
	III	adjustiert	0,000	<b>0,696</b>	0,579	0,835

\* adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Anzahl unters. Lymphknoten (LK-Ratio bei Stadium III), Chemotherapie ja/nein

# Rezidivfreies Überleben Rektumkarzinom

## Vergleich laparoskopische vs offen-chirurgische OP

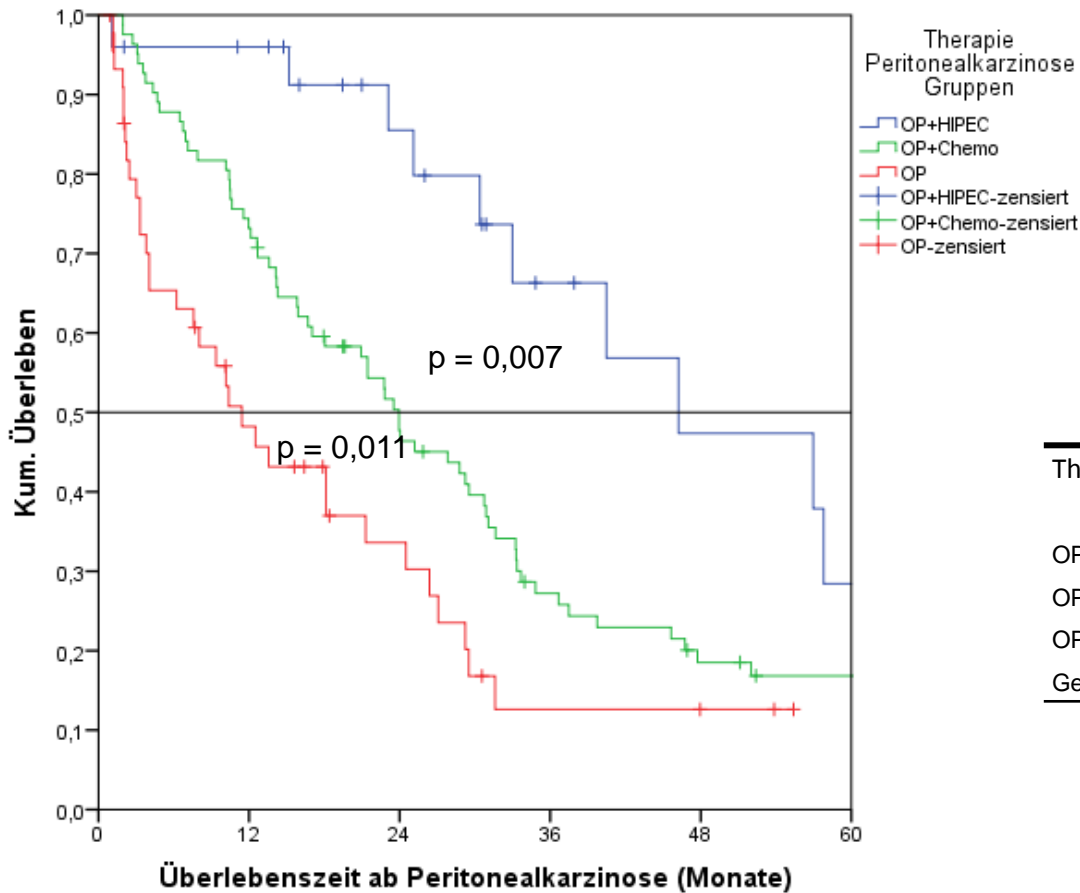
### UICC III



Number at risk				
Laparoscopic surgery	230	181	151	129
Open surgery	124	93	75	57

# Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Operation einer kolorektalen Peritonealkarzinose

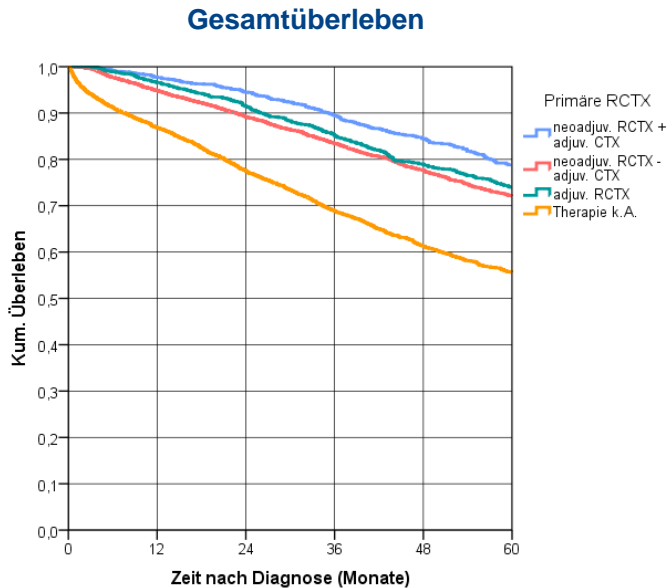
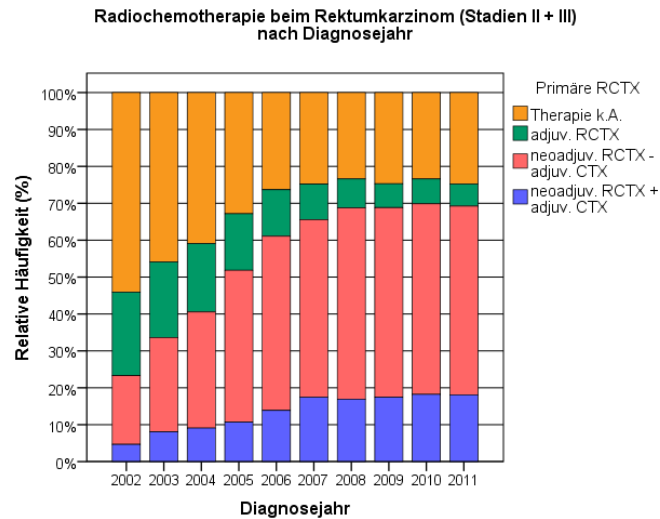
(N=152, synchron und metachron, ohne extraperitoneale Metastasen)



Therapie Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse
OP+HIPEC	25	12
OP+Chemo	82	68
OP	45	33
Gesamt	152	113

## QI 7

# Rektumkarzinom Stadien UICC II-III unteres und mittleres Drittel, Rektumresektion mit/ohne Sphinktererhalt neoadjuvante Radiochemotherapie



(n = 21.278)



## Chemotherapie - Rektum

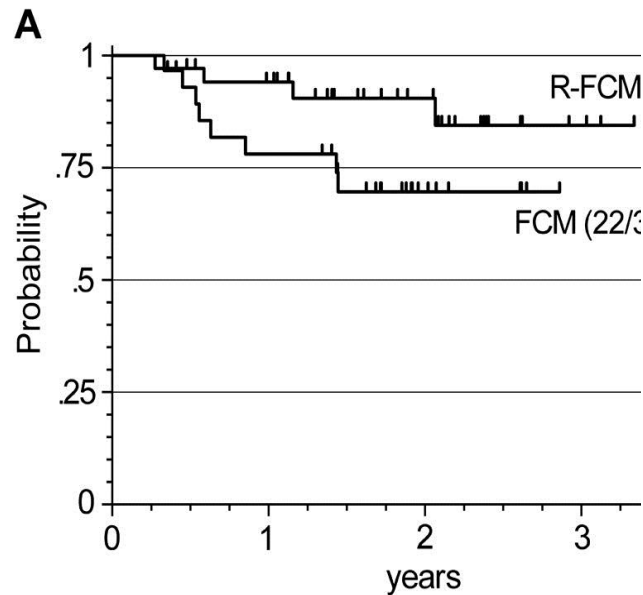
### Chemotherapie \* Stadium UICC Kreuztabelle

Anzahl

		Stadium UICC			Gesamt
		I	II	III	
Chemotherapie	ja	4251	8232	13640	26123
	nein	7004	3048	2801	12853
	kA	5135	2011	1626	8772
Gesamt		16390	13291	18067	47748

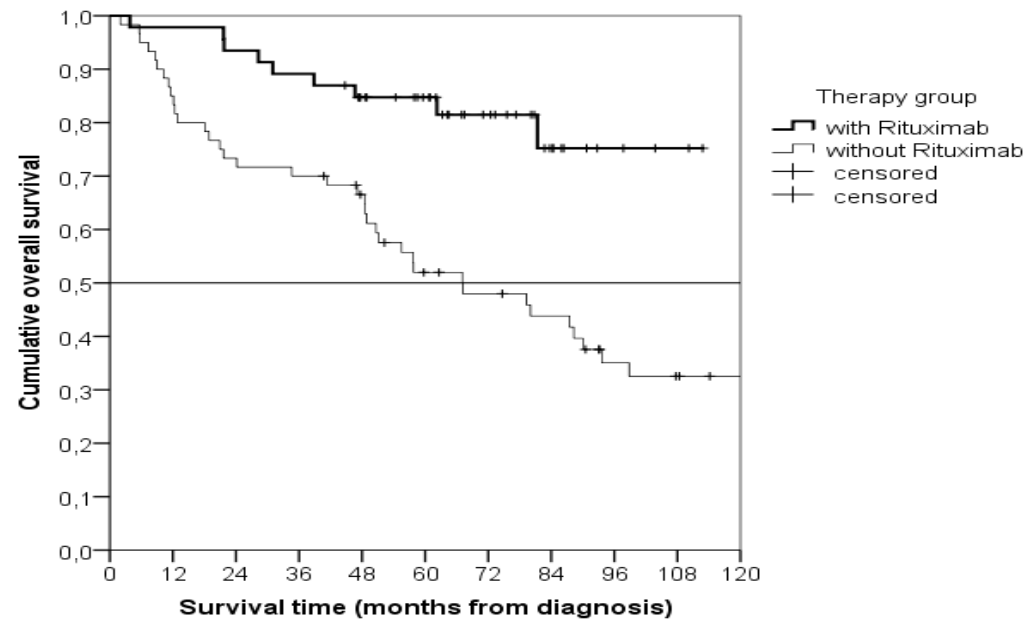
# Systemische Erkrankungen

## Gesamtüberleben mit und ohne Antikörpertherapie beim NHL



$p = 0.0042$

**A** Forstpointner R et al.  
Blood 2004



$p = 0.001$

**B** Krause S et al  
Annals of Haematology 2011

## Outcome: Modell aus 3 Komponenten

### Traditionelle Endpunkte (vom Arzt erhoben):

- Überlebensrate (10/5 Jahre)
- Rezidiv-Freiheit (Zeit)
- Remission (Rate, Dauer)
- Nebenwirkungen
- biochemische Variablen
- Leitlinien-Konformität



### Hermeneutische Endpunkte (von Patientin berichtet):

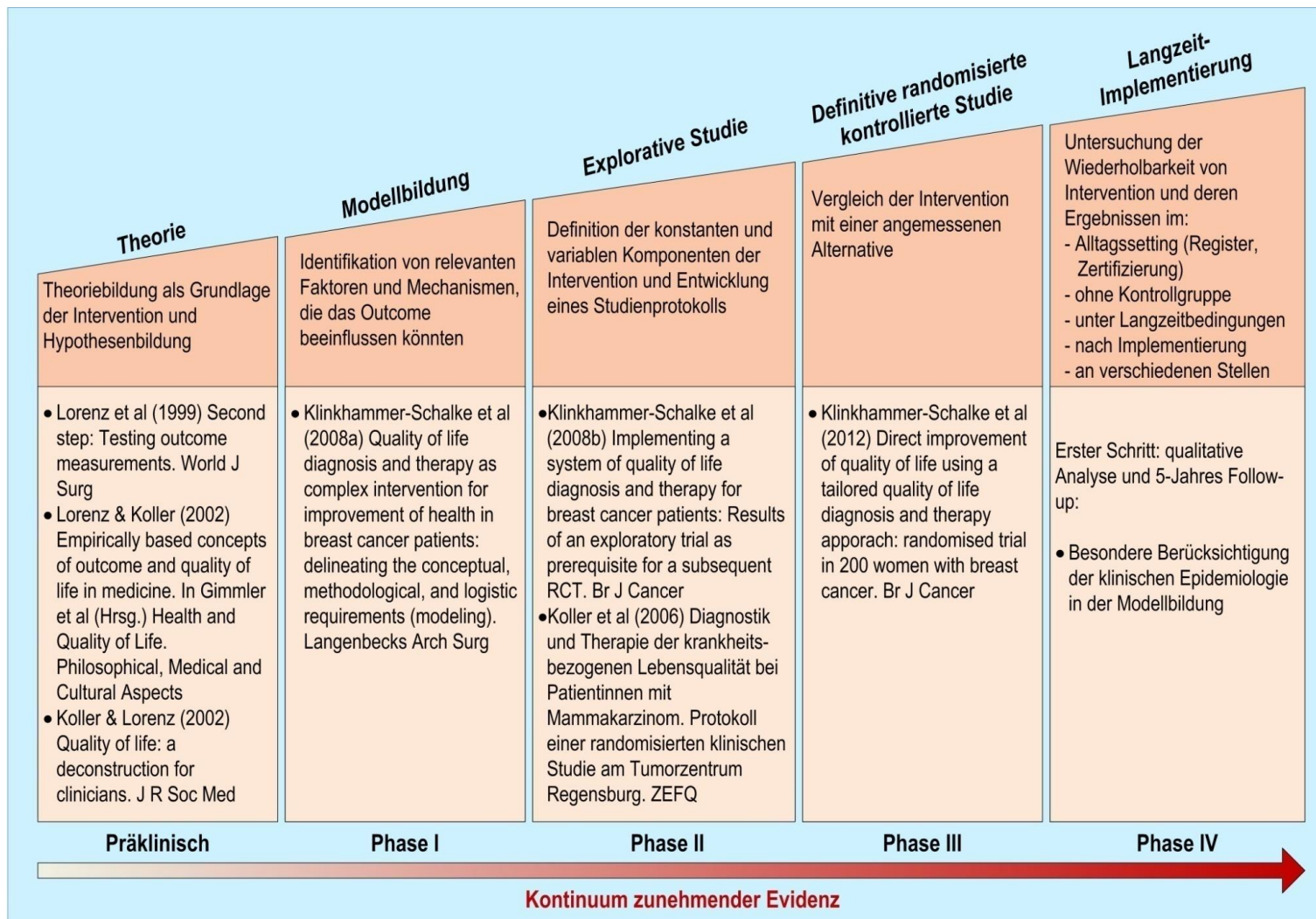
- Lebensqualität
- Erwartungen
- negativer Affekt
- soziales Stigma
- "coping"



Bewertung:

- **Klinische Relevanz**

*(Lorenz & Koller, 2002)*



# Lebensqualität als relevanter Endpunkt in klinischen Studien

## Herausforderungen:

- Auswahl eines geeigneten Messinstruments
- Datenmanagement (Dateneingabe: Aufwand, Übertragungsfehler)
- Datenerhebung (missing values!!)
- Datenauswertung (Transformation in Skalenwerte, Umgang mit missing values, multiples Testen, Interpretation der Ergebnisse)

# Lebensqualität als relevanter Endpunkt in klinischen Studien

## Lösungen:

### 1. Auswahl eines geeigneten Messinstruments:

- objektiv, reliabel, valide (validiert für die Zielpopulation!)
- Nach Möglichkeit ein bereits etabliertes Instrument (internationale Vergleichbarkeit von Studienergebnissen)
- Beispiele im onkologischen Bereich, die Kriterien erfüllen: EORTC QLQ-C30 (ggf. durch tumorspezifisches Zusatzmodul zu ergänzen)

# Lebensqualität als relevanter Endpunkt in klinischen Studien

## 2. Datenmanagement:

- Elektronische Verfahren (z.B. Tablet-basierte Messung) reduzieren den Aufwand für die Dateneingabe und die Gefahr von Eingabefehlern bei der Übertragung, elektronische Umwandlung in Skalenwerte, unmittelbare automatisierte Auswertung

# Lebensqualität als relevanter Endpunkt in klinischen Studien

## 3. Datenerhebung: Vermeidung von missing values

- Patientenaufklärung (konkreter Nutzen der Studie und der damit verbundenen Messungen für den Patienten, aber auch für künftige Patienten)
- Vorab klar definierte Messzeitpunkte (Memofunktion bei fehlendem Dateneingang + SOP für weiteres Vorgehen)
- „Kümmerer“ (Monitoring des Datenrücklauf, Nachgehen fehlender Werte, regelmäßiges Update der Kontaktdaten des Patienten)



# Lebensqualität als relevanter Endpunkt in klinischen Studien

## 4. Datenauswertung:

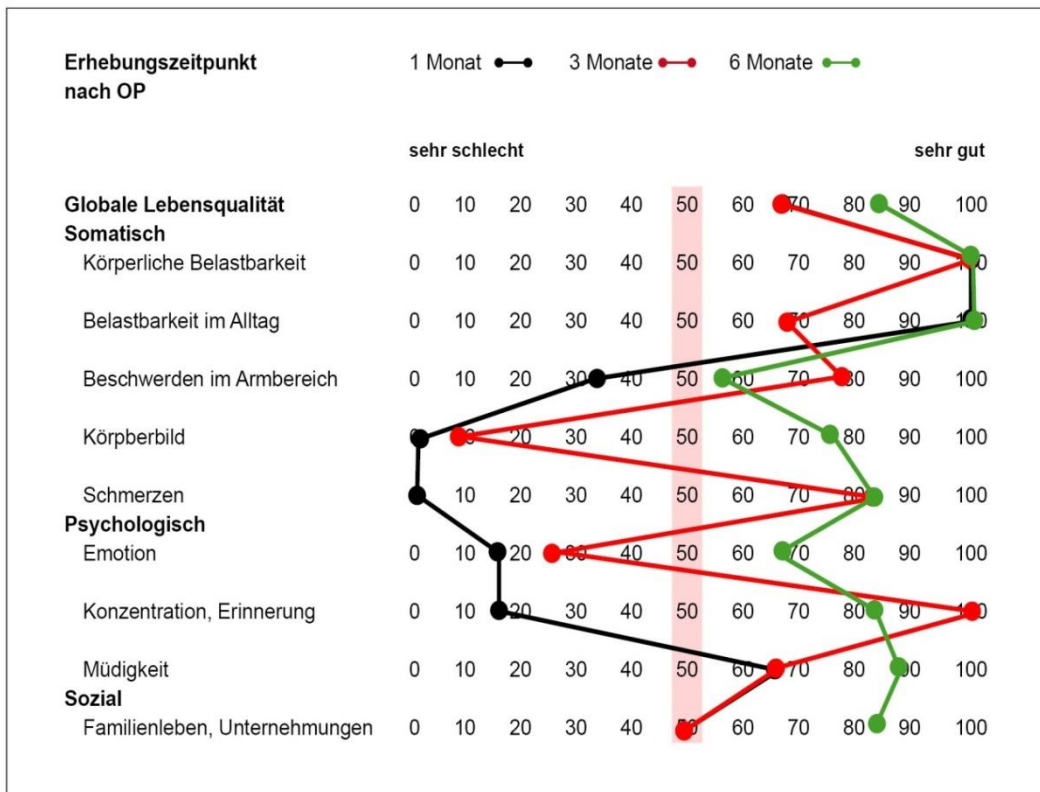
- Multiples Testen: vorab theorie- und hypothesengeleitet Auswahl relevanter Symptom- bzw. Funktionsskalen
- missing values: Ursachenanalyse für Auftreten (missing completely at random, missing at random, missing not at random)

**Primärdiagnose:** 4/2014, Mammakarzinom (pT1c, sN0, M0, G2, ER+, PR+, HER2neu-).

**Therapie:** BET mit Axilla 4/2014. Radiatio abgeschlossen.

**Aktueller Status:** Adjuvante Endokrine Therapie und Psychotherapie laufen.

**Lebensqualitätsmessung am:** 24.11.2014 (Vergleichswerte: 04/2014, 07/2014)



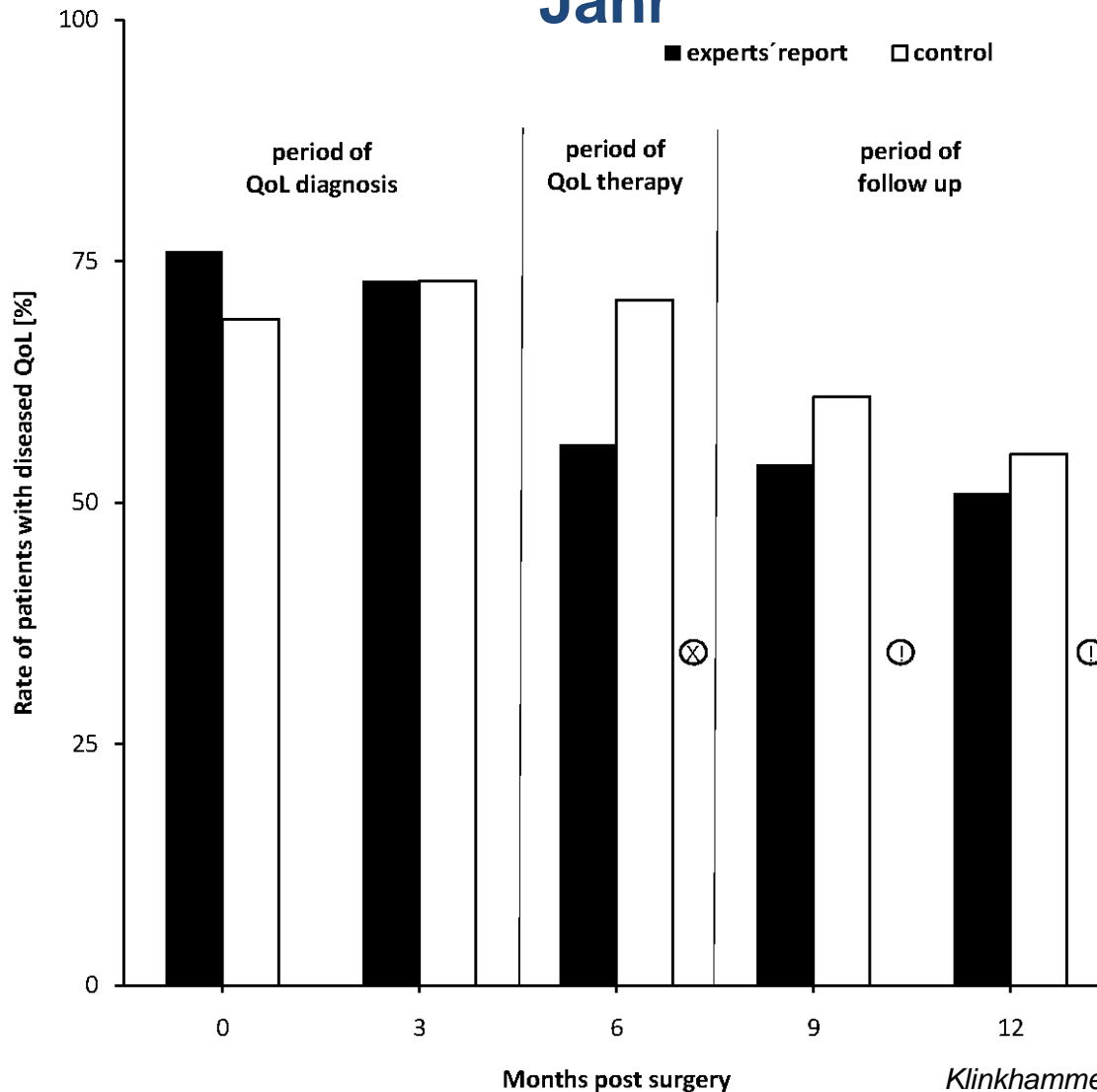
### Gutachten 3: Frau XX (\*1955)

**Befund:** Deutliche Verbesserung der LQ in allen Bereichen.

**Interpretation:** Unter Psychotherapie gute Bewältigung der Situation.

**Empfehlung:** LQ-Kontrolle in 3 Monaten.

# Randomisierte klinische Studie (RCT): Vergleich Gutachten mit Kontrolle im ersten postoperativen Jahr



## Beitrag Klinischer Krebsregister

- Aktuelle transparente sektorenübergreifende Zusammenführung aller Behandlungsdaten
- Populationsbezogene Analysen
- Outcomeforschung neuer Therapieoptionen



# Vielen Dank!

[www.tumorzentren.de](http://www.tumorzentren.de)

[www.koqk.de](http://www.koqk.de)

**SPECIAL REPORT**

**The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials**

Roderick J. Little, Ph.D., Ralph D'Agostino, Ph.D., Michael L. Cohen, Ph.D., Kay Dickersin, Ph.D.,  
Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., John T. Farrar, M.D., Ph.D., Constantine Frangakis, Ph.D.,  
Joseph W. Hogan, Sc.D., Geert Molenberghs, Ph.D., Susan A. Murphy, Ph.D.,  
James D. Neaton, Ph.D., Andrea Rotnitzky, Ph.D., Daniel Scharfstein, Sc.D.,  
Weichung J. Shih, Ph.D., Jay P. Siegel, M.D., and Hal Stern, Ph.D.

**Table 2. Eight Ideas for Limiting Missing Data in the Conduct of Clinical Trials.**

- Select investigators who have a good track record with respect to enrolling and following participants and collecting complete data in previous trials.
- Set acceptable target rates for missing data and monitor the progress of the trial with respect to these targets.
- Provide monetary and nonmonetary incentives to investigators and participants for completeness of data collection, as long as they meet rigorous ethical requirements.<sup>15,16</sup>
- Limit the burden and inconvenience of data collection on the participants, and make the study experience as positive as possible.
- Provide continued access to effective treatments after the trial, before treatment approval.
- Train investigators and study staff that keeping participants in the trial until the end is important, regardless of whether they continue to receive the assigned treatment. Convey this information to study participants.
- Collect information from participants regarding the likelihood that they will drop out, and use this information to attempt to reduce the incidence of dropout.
- Keep contact information for participants up to date.

*Little et al, N Engl J Med, 2012*