



## CML-paed II Register

### Inhaltsverzeichnis

1. Studientitel, Versionsnummer, Versionsdatum .....	2
2. Zusammenfassung des Projekts / Präambel .....	2
3. Verantwortlichkeiten.....	3
4. Wissenschaftlicher Hintergrund.....	4
5. Studienziele.....	4
6. Zielgrößen .....	5
7. Studiendesign.....	5
8. Studienpopulation (Kollektiv) .....	5
9. Studienablauf (Vorgehen).....	5
10. Nutzen-Risiko-Abwägung (Sicherheitsaspekte) .....	7
11. Biometrie .....	7
12. Datenmanagement und Datenschutz .....	7
13. Umgang mit Biomaterialien .....	8
14. Probandenversicherung .....	8
15. Unterschriften.....	8
Anlage: Visitbögen.....	9

## 1. Studientitel, Versionsnummer, Versionsdatum

Protocol for standardized diagnostic procedures, registration, and treatment recommendations in children and adolescents with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML)  
Kurztitel: CML-paed II Register

Revised Version, 27.11.2018

## 2. Zusammenfassung des Projekts / Präambel

Die Behandlung der CML im Kindes- und Jugendalter wurde bis zum 31.12.2015 im CML-paed II Register in Dresden erfasst und anschließend in Dresden als Register weitergeführt. Mit der Emeritierung des bisherigen Studienleiters und der Vergabe des Votums der Fachgesellschaft GPOH zur Weiterführung der Studiengruppe soll die Patientenregistrierung und Referenzbefundung in Erlangen erfolgen.

Die Patienten werden i.d.R. an den GPOH-Zentren (s. Liste) nach Leitlinie diagnostiziert und behandelt. Die Behandlung erfolgt im Rahmen der Zulassung sowohl für Imatinib, als auch inzwischen zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation Dasatinib und Nilotinib. Die Medikamente werden nicht studienbedingt gegeben. Die Patienten sind unabhängig vom Register in Behandlung (bereits davor und danach). Es entstehen durch das Register auch keine Nachteile für aktuelle und zukünftige Therapien.

Die Leitlinien zur Behandlung, Diagnostik und Verlaufsbeobachtung sind publiziert.

### Referenzen:

Onkopedia Leitlinien Chronisch Myeloische Leukämie (CML), Stand Juni 2018  
Andreas Hochhaus, Gabriela M. Baerlocher, Tim Henrik Brümmendorf, Philipp le Coutre, Markus Metzler, Andreas Petzer, Susanne Sauße, Meinolf Suttrop, Dominik Wolf  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml>

Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial.

Suttrop M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, von Neuhoff N, Metzler M, Sedlacek P, de Bont ESJM, Balduzzi A, Lausen B, Aleinikova O, Sufliarska S, Henze G, Strauss G, Eggert A, Kremens B, Groll AH, Berthold F, Klein C, Groß-Wieltsch U, Sykora KW, Borkhardt A, Kulozik AE, Schrappe M, Nowasz C, Krumbholz M, Tauer JT, Claviez A, Harbott J, Kreipe HH, Schlegelberger B, Thiede C. *Leukemia*. 2018 Jun 20. doi: 10.1038/s41375-018-0179-9.

Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients.

Suttrop M, Bornhäuser M, Metzler M, Millot F, Schleyer E. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Mar;11(3):219-231. doi: 10.1080/17512433.2018.1398644.

Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach.

Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttrop M. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392-9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667.

Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions.

Hijjiya N, Millot F, Suttrop M. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):107-19. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.008. Review. PubMed PMID: 25435115.

Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years.

De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttrop M, Millot F; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):33-47. doi: 10.1111/bjh.12977.

#### Dokumente:

Für den Versand der Proben nach Erlangen, sowie die Erklärungen zur Einwilligung sind die neuen Dokumente unter <http://www.uker.de/ok-cml-paed> hinterlegt:

- Patienteninformation für Kinder im Alter bis 7 Jahren
- Patienteninformation für Kinder im Alter von 7 – 12 Jahren
- Patienteninformation für Kinder im Alter von 13 - 15 Jahren
- Patienteninformation für Kinder im Alter ab 16 Jahren
- Patienteninformation für Eltern von Kindern und Jugendlichen mit CML
- Visitenplan
- Diagnostik CML-paed Patienten
- Einwilligungserklärung CML-paed II Register
- Einwilligungserklärung Humangenetik
- Einwilligungserklärung Blut- bzw. Gewebeproben
- Entbindung der Schweigepflicht
- Anforderungsformular BCR-ABL/ABL1 Untersuchung
- Anforderungsformular Imatinib Talspiegelmessung

Zukünftige neue Therapiekonzepte werden im Rahmen einer Folgestudie CMLpaed III vorbereitet und im nächsten Jahr kommuniziert.

### **3. Verantwortlichkeiten**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Markus Metzler  
Universitätsklinikum Erlangen  
Kinder- und Jugendklinik  
Loschgestraße 15  
91054 Erlangen  
Phone: +49 (0) 9131 / 85-33731 (Secretary)  
FAX: +49 (0) 9131 / 85-35742  
E-Mail: [cml-paed@uk-erlangen.de](mailto:cml-paed@uk-erlangen.de)

Beteiligte Einrichtungen / Labordiagnostik\*:  
BCR/ABL/ABL1 Untersuchung und Imatinibspiegelbestimmungen

Universitätsklinikum Erlangen  
Klinisches Labor  
Kinder- und Jugendklinik / B-Bau

Molekularbiologisches Labor  
Kinder- und Jugendklinik / C-Bau  
Loschgestraße 15  
91054 Erlangen

#### Zytogenetik:

Frau Prof. Dr. med. Schlegelberger  
Medizinische Hochschule Hannover  
Ambulanzzentrum Humangenetik  
OE 6300  
Carl-Neuberg-Str. 1  
D-30625 Hannover

#### Histologie:

Herr Prof. Dr. med. Hans Kreipe  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Pathologie  
OE 5110  
Carl-Neuberg-Str. 1  
D-30625 Hannover

\*Untersuchungen nicht an o.g. Labor gebunden. Einsender (Behandler) wählen das Labor für die Diagnostik selbst.

## 4. Wissenschaftlicher Hintergrund

Stand der Forschung mit Ableitung der Fragestellung (Rationale):

Die chronisch myeloische Leukämie (CML) macht 2% aller Leukämien bei Kindern unter 15 Jahren aus und 9% aller Leukämien bei Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren. Die jährliche Neuerkrankungsrate beträgt 1 bzw. 2,2 Fälle pro eine Million in diesen beiden Altersgruppen.

Mit der Einführung der Tyrosinkinasehemmer (TKI) kam es zu einem Paradigmawechsel in der Therapie der CML. Die dauerhafte Behandlung mit einem TKI wurde Standard für erwachsene Patienten mit chronischer CML. Die Indikationen für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT), der einzig etablierten kurativen Behandlung der CML, sind nun sehr limitiert. Inzwischen ist bei einem Teil der Patienten nach längerer Dauer und gutem Ansprechen auf die TKI-Behandlung ein Absetzen der Therapie mit einer anhaltenden Remission (funktionelle Heilung) möglich.

Ein Großteil des Wissens wurde bisher aus der Erwachsenenmedizin übernommen, weil die Erkrankung in dieser Altersgruppe wesentlich häufiger ist. Die Ergebnisse einer Vielzahl biologischer und genetischer Untersuchungen zeigten aber, dass Unterschiede zwischen der CML-Erkrankung im Kindes – und des Erwachsenenalters in Bezug auf das Erscheinungsbild und dem Fortschreiten der Erkrankung bestehen. Deswegen erfassen und koordinieren wir die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit CML im CML-paed II Register.

Die Leitlinien zur Behandlung, Diagnostik und Verlaufsbeobachtung sind publiziert.

### Referenzen:

Onkopedia Leitlinien Chronisch Myeloische Leukämie (CML), Stand Juni 2018  
Andreas Hochhaus, Gabriela M. Baerlocher, Tim Henrik Brümmendorf, Philipp le Coutre, Markus Metzler, Andreas Petzer, Susanne Saußeke, Meinolf Suttrop, Dominik Wolf  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml>

Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial.

Suttrop M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, von Neuhoff N, Metzler M, Sedlacek P, de Bont ESJM, Balduzzi A, Lausen B, Aleinikova O, Sufliarska S, Henze G, Strauss G, Eggert A, Kremens B, Groll AH, Berthold F, Klein C, Groß-Wieltsch U, Sykora KW, Borkhardt A, Kulozik AE, Schrappe M, Nowasz C, Krumbholz M, Tauer JT, Claviez A, Harbott J, Kreipe HH, Schlegelberger B, Thiede C. *Leukemia*. 2018 Jun 20. doi: 10.1038/s41375-018-0179-9.

Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients.

Suttrop M, Bornhäuser M, Metzler M, Millot F, Schleyer E. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Mar;11(3):219-231. doi: 10.1080/17512433.2018.1398644.

Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach.

Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttrop M. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392-9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667.

Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions.

Hijiya N, Millot F, Suttrop M. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):107-19. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.008. Review. PubMed PMID: 25435115.

Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years.

De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttrop M, Millot F; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):33-47. doi: 10.1111/bjh.12977.

## 5. Studienziele

Die Registrierung der pädiatrischen CML Patienten und die Referenzbefundung soll in Erlangen erfolgen. Follow up der Registerpatienten bis 2020.

## 6. Zielgrößen

Parameter, die im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst werden:

- Rate der hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remission zu den relevanten Zeitpunkten
- Therapieunterbrechung (Zeitpunkt/Dauer)
- Zeit bis zum Verlust des Response
- Anteil an Patienten mit Resistenzentwicklung
- Ansprechen nach Wechsel auf 2nd line TKI
- Dokumentation UAWs.
- Forschung: Genetische und funktionelle Veränderungen der Leukämiezellen im Vergleich zu normalen Körperzellen

## 7. Studiendesign

- CML-paed Register: multizentrisch, GPOH Zentren (Liste s. Anhang)
- Nachbeobachtung einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen, prospektiven Studie, die zum 31.12.2015 geschlossen wurde. Danach Weiterführung als Register in Dresden und Wechsel der Leitung ab 01.04.2018 nach Erlangen. Nachbeobachtung bis Ende 2020.
- Studienarme: Keine
- Randomisierung: Keine
- Verblindung: nicht zutreffend
- *graphische Darstellung des Studiendesigns*: siehe Tabelle Diagnostik CML-Patienten

## 8. Studienpopulation (Kollektiv)

### • Einschlusskriterien:

- Neu diagnostizierte Ph+ oder BCR-ABL-positive CML
- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren
- Schriftliche Einwilligungserklärung

### • Ausschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahren

- n = 222 (Stand 28.11.2018); dazu kommen circa 10-15 Neudiagnosen/ Jahr

- Rekrutierungswege und -maßnahmen: Patienten werden i.d.R. an GPOH-Zentren (s. Liste) diagnostiziert und behandelt. Die Meldung erfolgt vom GPOH Zentrum bzw. der behandelnden Klinik an das CML-paed II Register.

## 9. Studienablauf (Vorgehen)

- Patientenaufklärung und Einholung der Einwilligung durch den behandelnden Arzt.

Meldung erfolgt vom GPOH Zentrum bzw. der behandelnden Klinik an das CML-paed II Register.

Vergabe einer Patientenidentifikationsnummer durch die CML-paed Studienzentrale.

- Die Patienten werden an den GPOH-Zentren (s. Liste) nach Leitlinie diagnostiziert und behandelt. Die Behandlung erfolgt im Rahmen der Zulassung sowohl für Imatinib, als auch inzwischen zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation Dasatinib und Nilotinib. Die Medikamente werden nicht studienbedingt gegeben. Die Patienten sind unabhängig vom Register in Behandlung (bereits davor und danach). Es entstehen durch das Register auch keine Nachteile für aktuelle und zukünftige Therapien.

- Erfassung der Zielgrößen (Untersuchungen, Messungen, Datenerhebungen) (s. Tabelle Diagnostik CML-Patienten und Anlage Visitbögen)

- zeitlicher Ablauf (Termine) und Studiendauer für den einzelnen Probanden/Patienten (s. Tabelle Diagnostik CML-Patienten und Anlage Visitbögen)

- Gesamtdauer der Studie: Follow up bis 2020.

## Diagnostik CML-Patienten

Pat.ID: \_\_\_\_\_

Patient: \_\_\_\_\_

Name, Vorname

geb. am

Diagnosedatum

**Molekulargenetik/Spiegelbestimmung:**

Herr Prof. Dr. med. Markus Metzler

**Zytogenetik:**

Frau Prof. Schlegelberger

Diagnostik		Initial	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12	Monat 15	Monat 18	Monat 21	Monat 24	danach alle 3 Monate	Adressen	
<b>BCR-ABL-ABL1</b> Transkriptmessung <sup>1</sup> 9 ml (< 9 Jahre 4,9 ml ) EDTA Blut, ungekühlt		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	Bei guter Remission, d.h. mindestens MMR und stabilem Verlauf optional alle 6 Monate	Herr Prof. Dr. med. Markus Metzler Studienleitung CML-paed Universitätsklinikum Erlangen Kinder- und Jugendklinik Klinisches Labor - Zellbiologie Loschgestr. 15 91054 Erlangen
<b>Imatinib Spiegelbestimmung</b> (optional)		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		
<b>Morphologie:</b> 6 Blutausstriche 6 KM-Ausstriche nativ		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)	( ) <sup>2</sup> HZ (TT.MM.JJ)		
<b>Zusatzdiagnostik (optional)</b> 9 ml (< 9 Jahre 4,9 ml ) EDTA Blut, ungekühlt		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		
<b>Zytogenetik:</b> 5 ml hep. Blut 5 ml hep. KM ungekühlt	<b>Blut</b>	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	Frau Prof. Dr. med. Schlegelberger Medizinische Hochschule Hannover Ambulanzzentrum Humangenetik OE 6300 Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	
	<b>KM</b>	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)	<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		
<b>KM-Histologie</b> 1 KM-Stanze In gepuffertem Formalin		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)				<input type="checkbox"/> HZ (TT.MM.JJ)		Herr Prof. Dr. med. Hans Kreipe Medizinische Hochschule Hannover Institut für Pathologie OE 5110 Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	

<sup>1</sup> Nach Absetzen des TKI Verkürzung des Untersuchungsintervalls auf alle 4 bis 6 Wochen.

<sup>2</sup> Wenn im Vorbefund Ph+Chr. nachweisbar (insofern im Vorbefund keine morphologische Remission vorhanden). Bei optimalem Response keine Morphologie mehr nötig.

HZ = Handzeichen

TT.MM.JJ = Datum der Abnahme

## **10. Nutzen-Risiko-Abwägung (Sicherheitsaspekte)**

Die Daten aus dem CML-paed II Register helfen den Patienten und ihrem behandelnden Arzt, sie und andere Kinder und Jugendliche mit CML besser beraten zu können. Das kann in Form von Empfehlungen zur Therapie sein – z.B. bezüglich der individuellen Dosierung, eines notwendigen Medikamentenwechsel oder eines geeigneten Zeitpunktes für eine Therapiepause.

Durch die Teilnahme am CML-paed II Register ergibt sich keine Änderung gegenüber der sonst üblichen Behandlung. Es entstehen für die Patienten keine Nachteile. Das heißt, es erfolgen keine zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen.

## **11. Biometrie**

Deskriptive Auswertung der Zielgrößen.

## **12. Datenmanagement und Datenschutz**

Dokumentation:

Paul-Robert Binner

Loschgestr.15

91054 Erlangen, Germany

Tel.: +49 (0) 9131 / 85-41722

Fax: +49 (0) 9131 / 85-36873

E-Mail: [Paul-Robert.Binner@uk-erlangen.de](mailto:Paul-Robert.Binner@uk-erlangen.de)

Paediatric Clinical Study Center Erlangen

Loschgestr.15

91054 Erlangen, Germany

Tel.: +49 (0) 9131 / 85-36874

Fax: +49 (0) 9131 / 85-36873

E-Mail: [paed-studienzentrale@uk-erlangen.de](mailto:paed-studienzentrale@uk-erlangen.de)

Verena Hildebrand

Studienärztin CML Paed

Universitätsklinikum Erlangen

Kinder- und Jugendklinik

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Loschgestr. 15

91054 Erlangen

E-Mail: [Verena.Hildebrand@uk-erlangen.de](mailto:Verena.Hildebrand@uk-erlangen.de)

Tel.: 09131/8541322

Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Erlangen

Krankenhausstr. 12

91054 Erlangen

Tel.: 09131/85-46810

E-Mail: [datenschutz@uk-erlangen.de](mailto:datenschutz@uk-erlangen.de)

Weitere Informationen: Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung, CML-paed II Register, Stand: 01-Dez-2018

### **13. Umgang mit Biomaterialien**

Wenn Patient in die Entnahme und Nutzung der Blut- bzw. Gewebeprobe einwilligt, wird die ihm entnommene Blut- bzw. Gewebeprobe der Studienleitung des CML-paed II Registers, Prof. Dr. med. M. Metzler) überlassen. **Die Einwilligung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut- und Gewebeproben ist freiwillig und unabhängig von der Teilnahme am Register.**

Untersucht werden genetische und funktionelle Veränderungen der Leukämiezellen im Vergleich zu den normalen Körperzellen. Es gibt keine individuellen Rückinformationen über die Ergebnisse der Auswertungen Die Blut- bzw. Gewebeprobe ist unter der Verantwortung der oben genannten Institution in verschlüsselter Form (d.h. so, dass eine Zuordnung zur Person nur über weitere Hilfsmittel – etwa eine Referenzliste – möglich ist).

#### Weitergabe an Dritte in spezifischen Fällen:

- Institut für Humangenetik, Hannover, Prof. Dr. B. Schlegelberger
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Prof. Dr. S. Pfister
- MLL Münchner Leukämielabor GmbH, München, Prof. Dr. Dr. T. Haferlach
- Hämatologie / Internistische Onkologie, Universitäts-Tumor-Centrum, Jena, Prof. Dr. A. Hochhaus
- Institut für Tumorbiologie und Experimental Therapie, Frankfurt, Prof. Dr. D. Krause

Alle Informationen: Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben, CML-paed II Register, Stand: 01-Dez-2018

### **14. Probandenversicherung**

Keine Probandenversicherung notwendig, da alle Interventionen und diagnostische Maßnahmen im Rahmen der Standardtherapie.

### **15. Unterschriften**



**Prof. Dr. med. Markus Metzler (Studienleiter)**



## Anlage: Visitbögen



**12) General performance (Lansky performance status):** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> <b>100%:</b> fully active, normal   | <input type="checkbox"/> <b>50%:</b> gets dressed, but lies around much of the day, no active play, able to participate in all quiet play and activities |
| <input type="checkbox"/> <b>90%:</b> minor restrictions in physically strenuous activity                       | <input type="checkbox"/> <b>40%:</b> mostly in bed, participates in quiet activities   |
| <input type="checkbox"/> <b>80%:</b> active, but tires more quickly  | <input type="checkbox"/> <b>30%:</b> in bed, needs assistance even for quiet play  |
| <input type="checkbox"/> <b>70%:</b> both greater restriction of, and less time, spent in active play          | <input type="checkbox"/> <b>20%:</b> often sleeping, play entirely limited to very passive activities  |
| <input type="checkbox"/> <b>60%:</b> up and around, but minimal active play keeps busy with quieter activities | <input type="checkbox"/> <b>10%:</b> no play, does not get out of bed  |
|  | <input type="checkbox"/> <b>0%:</b> unresponsive   |

**13) Examinations at diagnosis:**
**a) Clinical examination:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ height: \_\_\_\_ cm body weight: \_\_\_\_, \_\_ kg

- splenomegaly:  no  yes, \_\_\_\_ cm below costal margin
- hepatomegaly:  no  yes, \_\_\_\_ cm below costal margin
- ultrasound (DD/MM/YYYY) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ → regular  yes  no, give details \_\_\_\_\_
- extramedullary manifestation:  no  yes, location:  lymph nodes  skin
- additional clinical pathological findings: \_\_\_\_\_

**b) Blood count:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Leukocytes / $\mu$ l	
Thrombocytes / $\mu$ l	
Erythrocytes (Mio/ $\mu$ l)	
Hb (encircle [g/dl] or [mmol/l])	
MCV (fl)	

Blasts (%)	
Promyelocytes (%)	
Myelocytes+Meta (%)	
Bands (%)	
Neutrophils (%)	

Eosinophils (%)	
Basophils (%)	
Monocytes (%)	
Lymphocytes (%)	
Reticulocytes ([%] or [%])	
Normoblasts (%)	

**c) Blood chemistry:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

	value	unit
Bilirubin (total)		
ALAT		
ASAT		

	value	unit
Gamma-GT		
LDH		
Uric acid		

	value	unit
Creatinine		
Alkaline Phosphatase		

**d) Bone marrow differentiation:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

(please add photocopy of laboratory result)

Blasts (%)	
------------	--

Promyelocytes (%)	
-------------------	--

Myelocytes + Meta~ (%)	
------------------------	--

**e) Bone marrow biopsy:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

(please add photocopy of laboratory result)

cellularity: \_\_\_\_ % grad of fibrosis: \_\_

**f) Cytogenetic analysis of bone marrow:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory result)

Location of laboratory: \_\_\_\_\_

 method:  G-banding [ interphase;  metaphase]  FISH

→ number of analyzed mitoses _____ <input type="checkbox"/> Ph <sup>+</sup> negative <input type="checkbox"/> Ph <sup>+</sup> positive: → _____% Ph <sup>+</sup> cells	karyotype: _____ _____ additional abnormalities: _____ <input type="checkbox"/> none
--	--

**g) Molecular analysis:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory results )

Location of laboratory: \_\_\_\_\_ material:  bone marrow  blood

→ transcript:  b2a2  b3a2  b2a2+b3a2  variant: \_\_\_\_\_

- qualitative PCR:  BCR-ABL negative  
 BCR-ABL positive [ M-BCR-ABL;  m/M-BCR-ABL;  m-BCR/ABL]
- quantitative PCR: Ratio Control/BCR-ABL: \_\_\_\_\_

**14) HLA-typing has been performed for the patient?**  yes  no

**15) Concomitant medication**  
 Please complete page "Concomitant medication"

**Remarks:**

<b>DATE</b> (DD/MM/YYYY)	<b>NAME</b> (READABLE!)	<b>SIGNATURE</b>	<b>HOSPITAL</b> (STAMP)
_____	_____	_____	

**Reply:**

Prof. Dr. med. Markus Metzler  
 Universitätsklinikum Erlangen  
 Kinder- und Jugendklinik  
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
 Loschgestr. 15 D-91054 Erlangen

In case of questions please contact:

**Study Chair:** Prof. Dr. med. M. Metzler

+49/(0) 9131/ 85-33731 (Secretary)

+49/(0) 9131/ 85-35742 (Fax)

Markus.Metzler@uk-erlangen.de

## Visit 2-4

<input type="checkbox"/> <b>Visit 2</b> (d14)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 3</b> (d28/ 1 month)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 4</b> (2 months after diagnosis)
[only for patients in blastic and accelerated phase]		
(please, complete disease status on date as indicated)		

<b>Patient No.:</b> _____	<b>Date of birth:</b> __. __. ____ (DD/MM/YYYY)	<b>Date of diagnosis:</b> __. __. ____ (DD/MM/YYYY)
<b>Hospital:</b> _____		
Contact person:		
a) treating physician _____	☎ _____/ _____	e-mail: _____
b) study nurse: _____	☎ _____/ _____	e-mail: _____

<b>1) Visit date</b> (DD/MM/YYYY): __. __. ____
<b>2) Patient alive at this visit:</b> <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no → day of death (DD/MM/YYYY): __. __. ____
Cause of death: _____
Patients last visit date (DD/MM/YYYY) :: __. __. ____
<b>3) Therapy continued in another clinic:</b> <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> yes, in: _____

<b>4) Course of disease:</b>	
<input type="checkbox"/> still in 1st Chronic Phase	<input type="checkbox"/> Accelerated Phase on (DD/MM/YYYY) __. __. ____
<input type="checkbox"/> Blastic Phase on (DD/MM/YYYY) __. __. ____	<input type="checkbox"/> in 2nd Chronic Phase since (DD/MM/YYYY) __. __. ____

<b>5) General performance (Lansky performance status):</b> DATE (DD/MM/YYYY): __. __. ____	
<input type="checkbox"/> <b>100%:</b> fully active, normal <input type="checkbox"/> <b>90%:</b> minor restrictions in physically strenuous activity <input type="checkbox"/> <b>80%:</b> active, but tires more quickly <input type="checkbox"/> <b>70%:</b> both greater restriction of, and less time, spent in active play <input type="checkbox"/> <b>60%:</b> up and around, but minimal active play keeps busy with quieter activities	<input type="checkbox"/> <b>50%:</b> gets dressed, but lies around much of the day, no active play, able to participate in all quiet play and activities <input type="checkbox"/> <b>40%:</b> mostly in bed, participates in quiet activities <input type="checkbox"/> <b>30%:</b> in bed, needs assistance even for quiet play <input type="checkbox"/> <b>20%:</b> often sleeping, play entirely limited to very passive activities <input type="checkbox"/> <b>10%:</b> no play, does not get out of bed <input type="checkbox"/> <b>0%:</b> unresponsive

<b>6) Therapy:</b>		<u>DATE (DD/MM/YYYY)</u>	<u>DATE (DD/MM/YYYY)</u>	
Imatinib:	<input type="checkbox"/> no	yes, from __. __. ____	until __. __. ____	dose: _____ mg
		yes, from __. __. ____	until __. __. ____	dose: _____ mg
		yes, from __. __. ____	until __. __. ____	dose: _____ mg
Hydroxyurea:	<input type="checkbox"/> no	yes, from __. __. ____	until __. __. ____	dose: _____ mg
Interferon:	<input type="checkbox"/> no	yes, from __. __. ____	until __. __. ____	dose: _____ mg
Transplantation:	<input type="checkbox"/> yes, scheduled date (DD/MM/YYYY): __. __. ____			
	<input type="checkbox"/> not scheduled (give additional comments by 'Remarks' see end of file)			

**7) Toxicity (maximal grade according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE)**
**Hematological:**
 anemia → grade: \_\_\_\_       neutropenia → grade: \_\_\_\_       thrombocytopenia → grade: \_\_\_\_

**Non hematological:**
 skin rash → grade: \_\_\_\_       nausea → grade: \_\_\_\_       vomiting → grade: \_\_\_\_  
 diarrhoe → grade: \_\_\_\_       edema → grade: \_\_\_\_       muscle cramps → grade: \_\_\_\_  
 headache → grade: \_\_\_\_       liver transaminase elevation → grade: \_\_\_\_  
 infection, specify: \_\_\_\_\_ → grade: \_\_\_\_  
 other, specify (e.g. bone metabolism, hearth function):  
 \_\_\_\_\_ → grade: \_\_\_\_

**8) The following examinations should be done:**
**a) Clinical examination:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_      height: \_\_\_\_ cm      body weight: \_\_\_\_ , \_\_\_\_ kg

- splenomegaly:     no     yes,    \_\_\_\_ cm below costal margin
- hepatomegaly:     no     yes;    \_\_\_\_ cm below costal margin
- ultrasound (DD/MM/YYYY) \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_      → regular     yes     no, give details \_\_\_\_\_
- extramedullary manifestation:     no     yes,    location:     lymph nodes     skin
- additional clinical pathological findings: \_\_\_\_\_

**b) Blood count:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Leukocytes / µl	
Thrombocytes / µl	
Erythrocytes (Mio/µl)	
Hb (encircle [g/dl] or [mmol/l])	
MCV (fl)	

Blasts (%)	
Promyelocytes (%)	
Myelocytes+Meta (%)	
Bands (%)	
Neutrophils (%)	

Eosinophils (%)	
Basophils (%)	
Monocytes (%)	
Lymphocytes (%)	
Reticulocytes ([%] or [%])	
Normoblasts (%)	

**c) Blood chemistry:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

	value	unit
Bilirubin (total)		
ALAT		
ASAT		

	value	unit
Gamma-GT		
LDH		
Uric acid		

	value	unit
Creatinine		
Alkaline Phosphatase		

**d) Molecular analysis:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

(please add photocopy of laboratory results)

→ schedule: only at visit 3 (d28/1 month) and visit 4 (2 month)

 Location of laboratory: \_\_\_\_\_ material:     bone marrow     blood

 → transcript:     b2a2     b3a2     b2a2+b3a2     variant: \_\_\_\_\_

- qualitative PCR:     BCR-ABL negative  
                            BCR-ABL positive    [ M-BCR-ABL;     m/M-BCR-ABL;     m-BCR/ABL]



## Visit 5-12

<input type="checkbox"/> <b>Visit 5</b> (3 months)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 8</b> (12 months)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 11</b> (21 months)
<input type="checkbox"/> <b>Visit 6</b> (6 months)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 9</b> (15 months)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 12</b> (24 months)
<input type="checkbox"/> <b>Visit 7</b> (9 months)	<input type="checkbox"/> <b>Visit 10</b> (18 months)	
(please, complete disease status on date as indicated)		

<b>Patient No.:</b> _____	<b>Date of birth:</b> ____ . ____ . ____ (DD/MM/YYYY)	<b>Date of diagnosis:</b> ____ . ____ . ____ (DD/MM/YYYY)
<b>Hospital:</b> _____		
Contact person:		
a) treating physician _____	☎ _____ / _____	e-mail: _____
b) study nurse: _____	☎ _____ / _____	e-mail: _____

<b>1) Visit date</b> (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____
<b>2) Patient alive at this visit:</b> <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no → day of death (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____ Cause of death: _____ Patients last visit date (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____
<b>3) Therapy continued in another clinic:</b> <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> yes, in: _____

<b>4) Course of disease:</b>	
<input type="checkbox"/> still in 1st Chronic Phase	<input type="checkbox"/> Accelerated Phase on (DD/MM/YYYY) ____ . ____ . ____
<input type="checkbox"/> Blastic Phase on (DD/MM/YYYY) ____ . ____ . ____	<input type="checkbox"/> in 2nd Chronic Phase since (DD/MM/YYYY) ____ . ____ . ____

<b>5) General performance (Lansky performance status):</b> DATE (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____	
<input type="checkbox"/> <b>100%:</b> fully active, normal <input type="checkbox"/> <b>90%:</b> minor restrictions in physically strenuous activity <input type="checkbox"/> <b>80%:</b> active, but tires more quickly <input type="checkbox"/> <b>70%:</b> both greater restriction of, and less time, spent in active play <input type="checkbox"/> <b>60%:</b> up and around, but minimal active play keeps busy with quieter activities	<input type="checkbox"/> <b>50%:</b> gets dressed, but lies around much of the day, no active play, able to participate in all quiet play and activities <input type="checkbox"/> <b>40%:</b> mostly in bed, participates in quiet activities <input type="checkbox"/> <b>30%:</b> in bed, needs assistance even for quiet play <input type="checkbox"/> <b>20%:</b> often sleeping, play entirely limited to very passive activities <input type="checkbox"/> <b>10%:</b> no play, does not get out of bed <input type="checkbox"/> <b>0%:</b> unresponsive

<b>6) Therapy:</b>		<u>DATE (DD/MM/YYYY)</u>	<u>DATE (DD/MM/YYYY)</u>	
Imatinib:	<input type="checkbox"/> no	yes, from ____ . ____ . ____	until ____ . ____ . ____	dose: _____ mg
		yes, from ____ . ____ . ____	until ____ . ____ . ____	dose: _____ mg
		yes, from ____ . ____ . ____	until ____ . ____ . ____	dose: _____ mg
Hydroxyurea:	<input type="checkbox"/> no	yes, from ____ . ____ . ____	until ____ . ____ . ____	dose: _____ mg
Interferon:	<input type="checkbox"/> no	yes, from ____ . ____ . ____	until ____ . ____ . ____	dose: _____ mg



Transplantation:  yes, scheduled date (DD/MM/YYYY): \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_  
 not scheduled (give additional comments by 'Remarks' see end of file)

**7) Toxicity** (maximal grade according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE)

**Hematological:**

anemia → grade: \_\_\_\_  neutropenia → grade: \_\_\_\_  thrombocytopenia → grade: \_\_\_\_

**Non hematological:**

skin rash → grade: \_\_\_\_  nausea → grade: \_\_\_\_  vomiting → grade: \_\_\_\_

diarrhoe → grade: \_\_\_\_  edema → grade: \_\_\_\_  muscle cramps → grade: \_\_\_\_

headache → grade: \_\_\_\_  liver transaminase elevation → grade: \_\_\_\_

infection, specify: \_\_\_\_\_ → grade: \_\_\_\_

other, specify (e.g. bone metabolism, hearth function):  
 \_\_\_\_\_ → grade: \_\_\_\_

**8) The following examinations should be done at regular intervals:**

**a) Clinical examination:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_ height: \_\_\_\_ cm body weight: \_\_\_\_, \_\_ kg

- splenomegaly:  no  yes, \_\_\_\_ cm below costal margin
- hepatomegaly:  no  yes, \_\_\_\_ cm below costal margin
- ultrasound (DD/MM/YYYY) \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_ → regular  yes  no, give details \_\_\_\_\_
- extramedullary manifestation:  no  yes, location:  lymph nodes  skin
- additional clinical pathological findings: \_\_\_\_\_

**b) Blood count:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_

Leukocytes / $\mu$ l		Blasts (%)		Eosinophils (%)	
Thrombocytes / $\mu$ l		Promyelocytes (%)		Basophils (%)	
Erythrocytes (Mio/ $\mu$ l)		Myelocytes+Meta (%)		Monocytes (%)	
Hb (encircle [g/dl] or [mmol/l])		Bands (%)		Lymphocytes (%)	
MCV (fl)		Neutrophils (%)		Reticulocytes ([%] or [%])	
				Normoblasts (%)	

**c) Blood chemistry:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_

	value	unit		value	unit		value	unit
Bilirubin (total)			Gamma-GT			Creatinine		
ALAT			LDH			Alkaline Phosphatase		
ASAT			Uric acid					

**d) Bone marrow differentiation:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_ . \_\_ . \_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory result)

Blasts (%)		Promyelocytes (%)		Myelocytes + Meta~ (%)	
------------	--	-------------------	--	------------------------	--

e) **Bone marrow biopsy:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory result)

→ schedule: only for visit 6, 8, 10 and 12

cellularity: \_\_\_\_ % grad of fibrosis: \_\_

f) **Cytogenetic analysis of bone marrow:** DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory result)

Location of laboratory: \_\_\_\_\_

method:  G-banding [ interphase;  metaphase]  FISH

→ number of analyzed mitoses \_\_\_\_\_

Ph<sup>+</sup> negative

Ph<sup>+</sup> positive: → \_\_\_\_ % Ph<sup>+</sup> cells

karyotype: \_\_\_\_\_

additional abnormalities: \_\_\_\_\_  none

g) **Molecular analysis:** Location of laboratory: \_\_\_\_\_ (please add photocopy of laboratory results)

→ schedule: while Imatinib is given: every 4 – 6 weeks: PCR from peripheral blood for BCR-ABL-analysis

DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

material:  bone marrow  blood

→ rearrangement present:

b2a2,  b3a2,  atypical: \_\_\_\_\_

– qual.: BCR-ABL:  pos. /  neg.

– quantitative result: \_\_\_\_\_

DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

material:  bone marrow  blood

→ rearrangement present:

b2a2,  b3a2,  atypical: \_\_\_\_\_

– qual.: BCR-ABL:  pos. /  neg.

– quantitative result: \_\_\_\_\_

DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

material:  bone marrow  blood

→ rearrangement present:

b2a2,  b3a2,  atypical: \_\_\_\_\_

– qual.: BCR-ABL:  pos. /  neg.

– quantitative result: \_\_\_\_\_

9) **Present response** on imatinib therapy (see criteria in protocol chapter 18.4)

→ DATE (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

a) clinical / hematological response (organomegaly / blood cell count):  partial  complete

b) cytogenetic response (Ph<sup>+</sup>):  0%,  1-34%,  35-65%,  66-95%,  > 95%,  additional chromosomal aberrations

c) molecular response (BCR-ABL):  BCR-ABL-pos  BCR-ABL-reduction  BCR-ABL-neg.

10) **AE/SAE**

Please complete pages “Adverse Event” / “SAE-Report”

11) **Concomitant medication**

Please complete page “Concomitant medication”

**Remarks:****DATE** (DD/MM/YYYY)**NAME** (READABLE!)**SIGNATURE****HOSPITAL** (STAMP)

- - . - - . - - - - -




\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

 **Reply:**

Prof. Dr. med. Markus Metzler  
Universitätsklinikum Erlangen  
Kinder- und Jugendklinik  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Loschgestr. 15 D-91054 Erlangen

Germany

**In case of questions please contact:****Study Chair:** Prof. Dr. med. M. Metzler +49/(0) 9131/ 85-33731 (Secretary) +49/(0) 9131/ 85-35742 (Fax) Markus.Metzler@uk-erlangen.de

## Study completion

(Two years after start of imatinib)

<b>Patient No.:</b> _____	<b>Date of birth:</b> ____ . ____ . ____ (DD/MM/YYYY)	<b>Date of diagnosis:</b> ____ . ____ . ____ (DD/MM/YYYY)
<b>Hospital:</b> _____		
Contact person:		
a) treating physician _____	☎ _____ / _____	e-mail: _____
b) study nurse: _____	☎ _____ / _____	e-mail: _____

<b>1) Date of last imatinib given</b> (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____
--

<b>2) Date of last visit</b> (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____
---

<b>3) Did the patient complete the study?</b>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
If no, please state the primary reason for discontinuation:	<input type="checkbox"/> Withdrawal of written consent <input type="checkbox"/> Refractoriness to imatinib → <input type="checkbox"/> suboptimal response <input type="checkbox"/> Occurrence of (S)AE → Please complete the “Adverse Event” Form <input type="checkbox"/> Patients behaviour is not compliant <input type="checkbox"/> Bone marrow transplantation <input type="checkbox"/> Death, DATE (DD/MM/YYYY): ____ . ____ . ____ <input type="checkbox"/> Lost to follow up <input type="checkbox"/> Other, specify: _____

<b>I have reviewed and found all data pertaining to this patient to be complete and accurate.</b>
---

<b>DATE</b> (DD/MM/YYYY)	<b>NAME</b> (READABLE!)	<b>SIGNATURE</b>	<b>HOSPITAL</b> (STAMP)
_____	_____	_____	_____

☐ Reply:  
 Prof. Dr. med. Markus Metzler  
 Universitätsklinikum Erlangen  
 Kinder- und Jugendklinik  
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
 Loschgestr. 15 D-91054 Erlangen  
 Germany

In case of questions please contact: <b>Study Chair: Prof. Dr. med. M. Metzler</b> ☎ +49/(0) 9131/ 85-33731 (Secretary) ☎ +49/(0) 9131/ 85-35742 (Fax) ✉ Markus.Metzler@uk-erlangen.de
--

