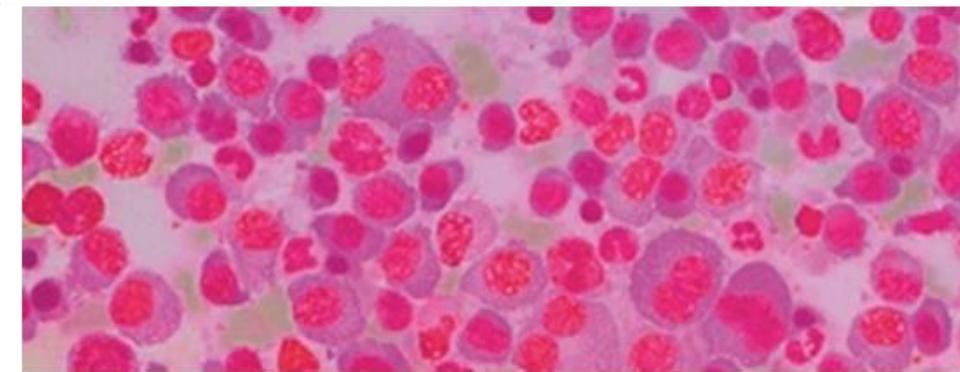
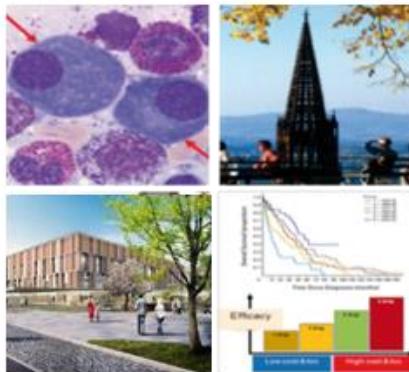


Guideline/Pathway for diagnosis, management and treatment of multiple myeloma (MM) and related plasma cell dyscrasias

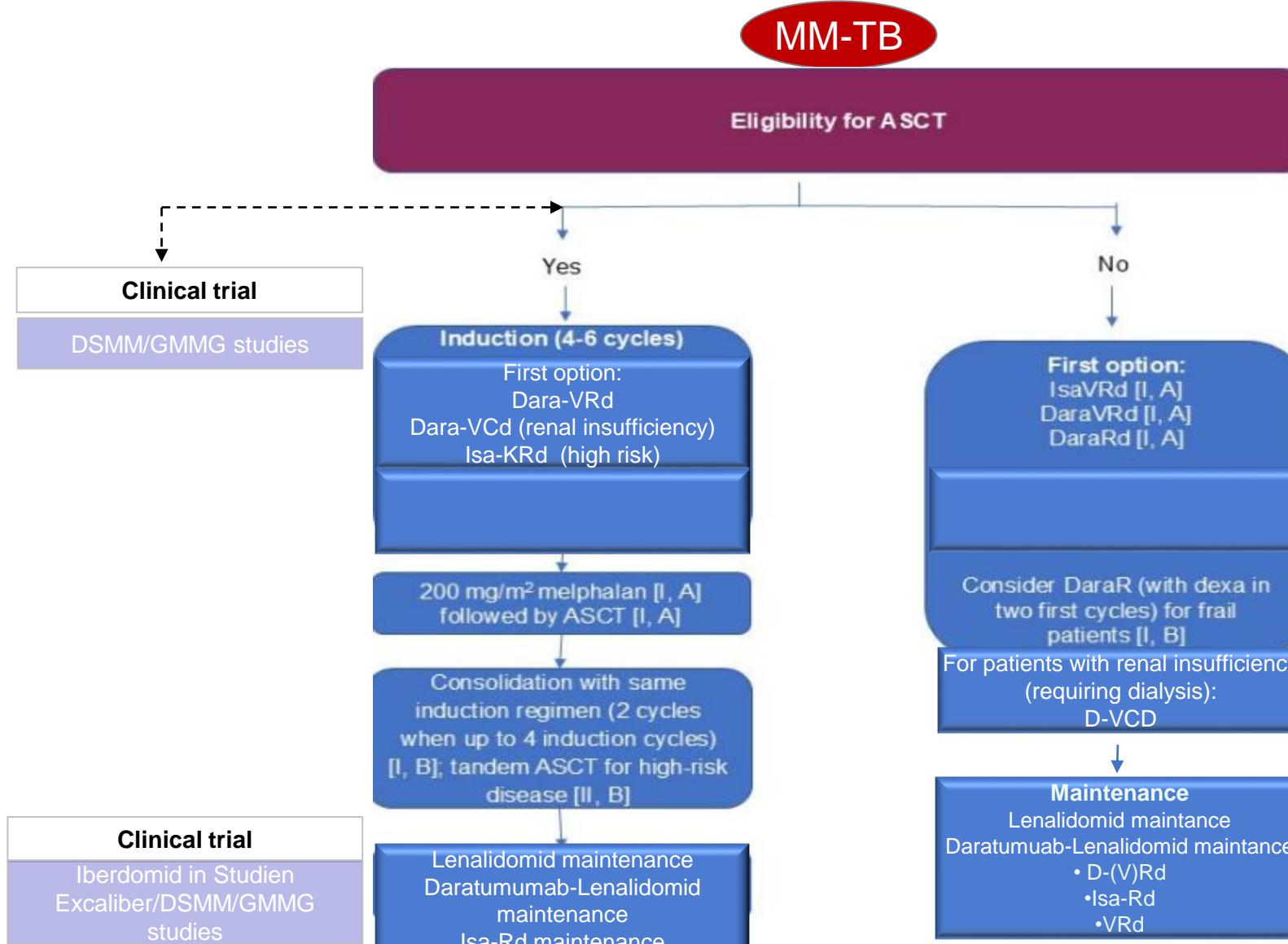


M.Engelhardt, L.Gengenbach, M.Schinke, M.Rassner, M.Niewald, J.Kus, H.Reinhardt, M.Braun, H.Löffler, M.Knützel, A.Egert, D.Marschner, M.Pantic, P.Zart, S.Wenger, M-A.Calba, J.Neubauer, H.Schäfer, G.Herget, R.Wäsch

UKF-Pathway: Newly diagnosed MM

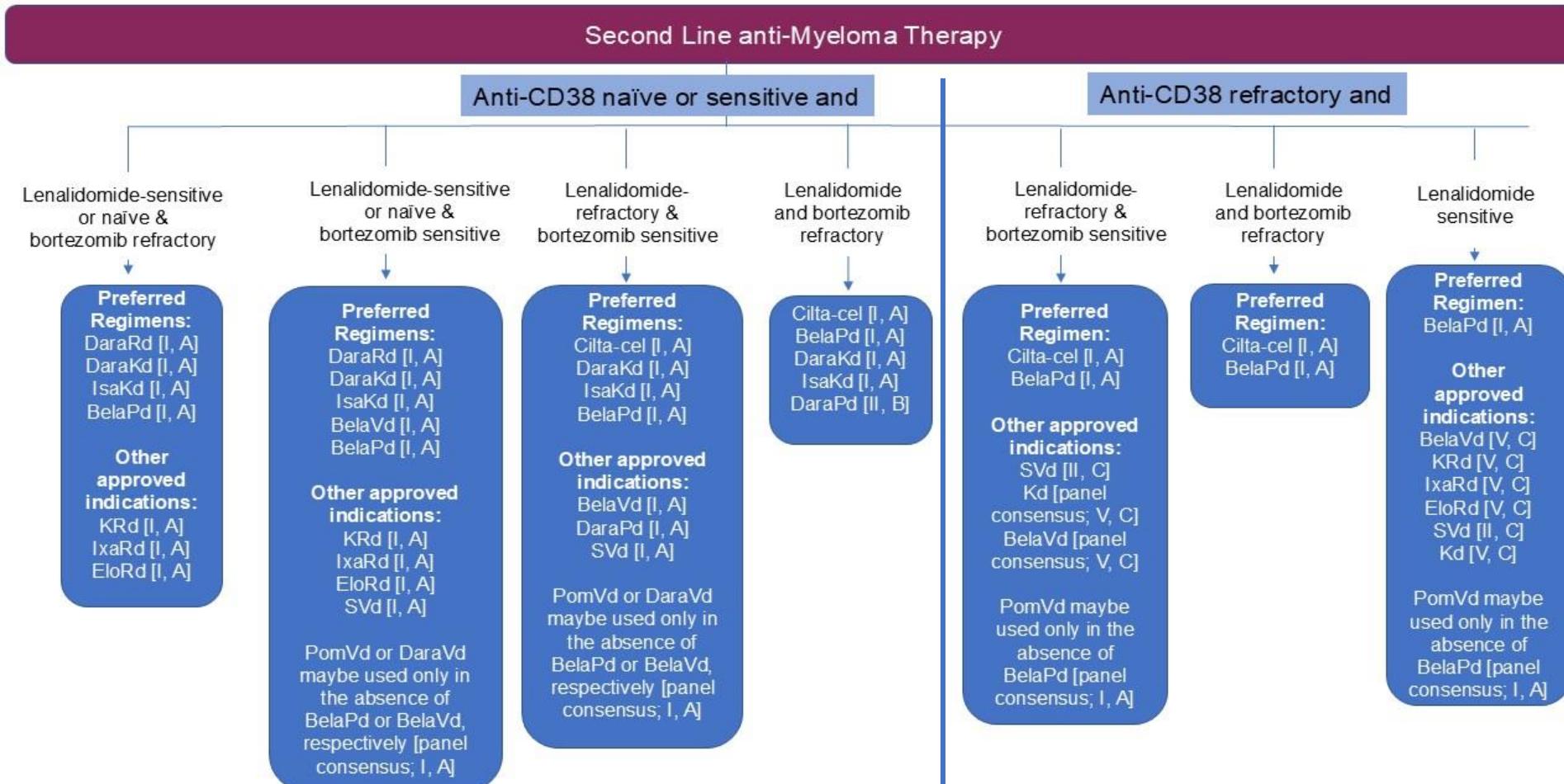
Diagnosis of MM (symptomatic MM)

Assessment: age, comorbidities, ISS, cytogenetics, CRAB criteria. SLIM-CRAB: BM Infiltration $\geq 60\%$, FLC ratio ≥ 100 oder ≤ 0.01 , > 1 lesion (MRI)

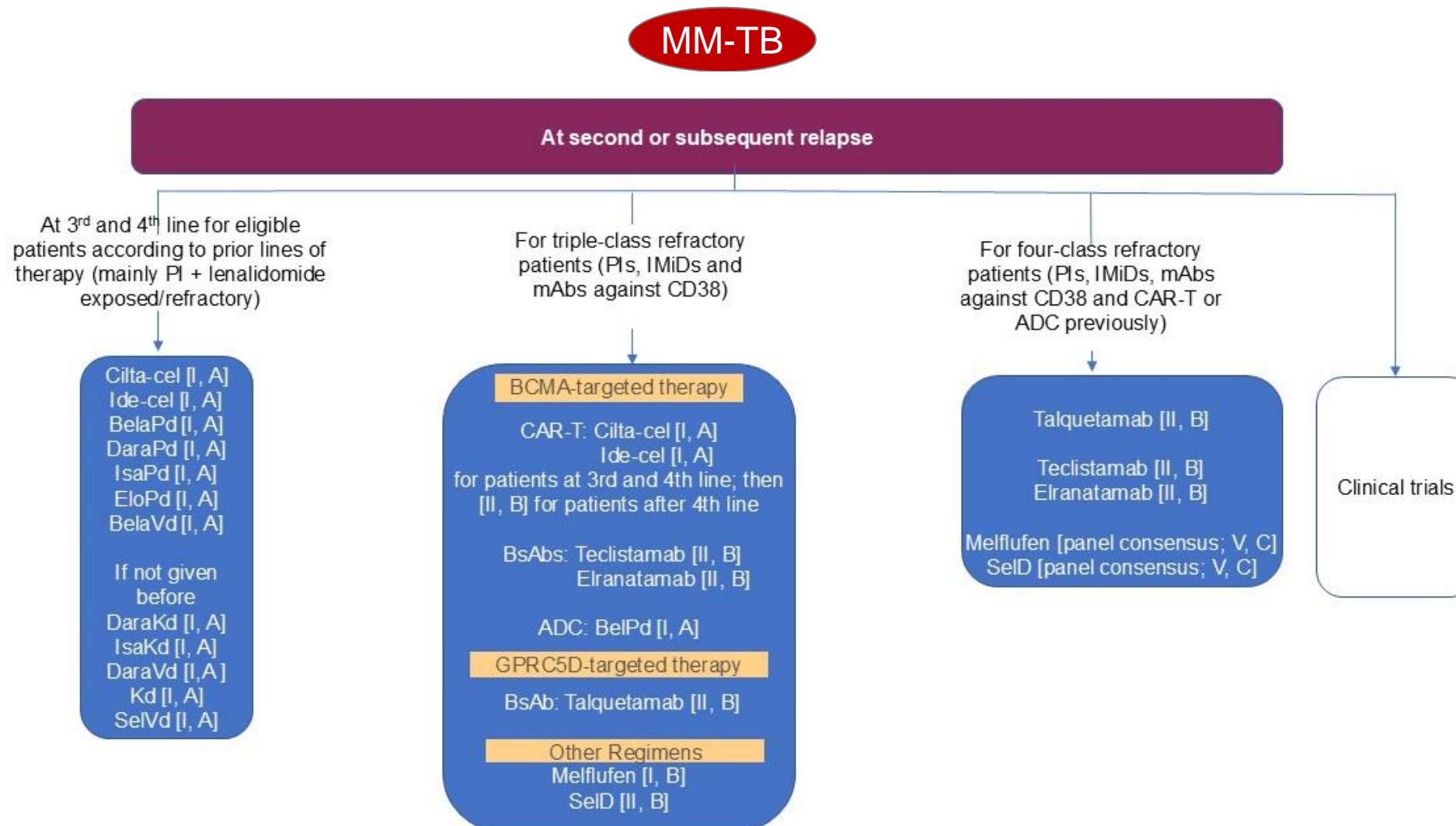


Treatment algorithm for patients with MM at first relapse

MM-TB



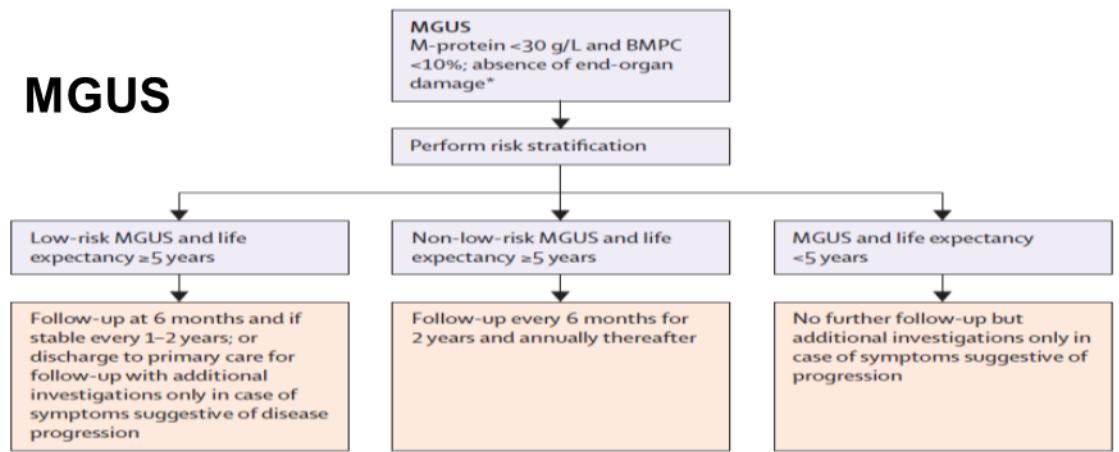
Treatment algorithm for patients with MM at subsequent relapse



Supplements

	slide
• MGUS + SMM	6-7
• CRAB + SLiM-CRAB	8
• Stage disease categories: ISS/R-ISS	9
• Diagnostics	10-13
• RI, Amyloidosis, POEMS	14-19
• Treatment, including BB protocols + clinical trials	20-21
• IOs: CRS-, ICANs-check, step-up, BiTE/CAR-sequence	22-25
• Infection preventions/supports, response, follow-up	26-30

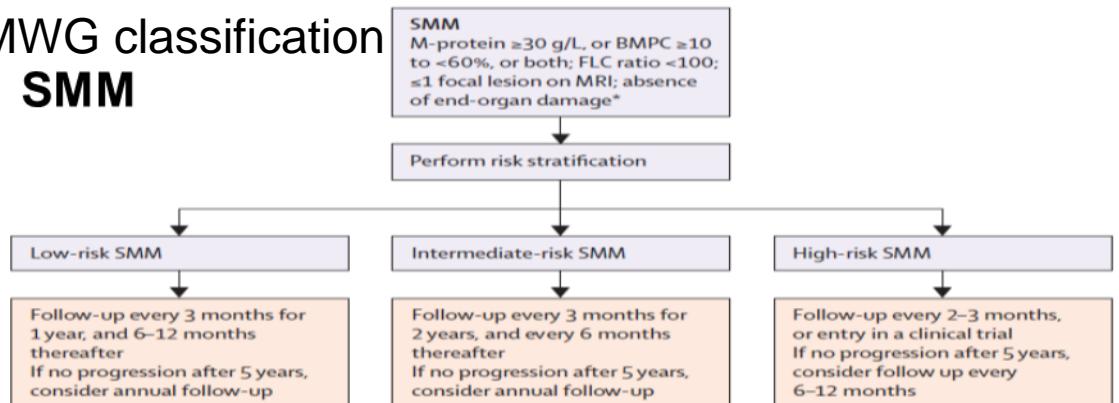
MGUS



Mayo Clinic risk stratification model for MGUS

Number of risk factors	Risk of progression at 20 years	Percentage of total
• M-protein ≥15 g/L		
• Non-IgG subtype		
• Abnormal FLC ratio		
0: low risk	5%	39%
1: low to intermediate risk	21%	37%
2: intermediate to high risk	37%	20%
3: high risk	58%	5%

IMWG classification SMM



20-20-20 scoring system for smoldering multiple myeloma

Number of risk factors	Risk of progression at 2 years	Percentage of total
• Serum M-protein >20 g/L		
• FLC ratio >20		
• BMPC >20%		
0: low risk	5%	37%
1: intermediate risk	17%	27%
2–3: high risk	46%	36%

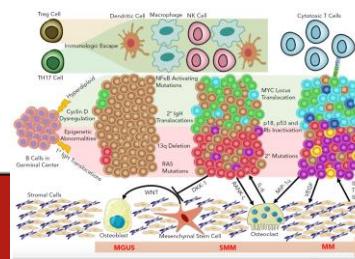
Risk stratification and follow-up MGUS + SMM

Mayo classification

Mayo Clinic study group

# of risks	# of pts (%)	5 year progression (%)
■ BMPCs ≥10%		
■ M-protein ≥3g/dL		
■ FLC-ratio <0.125 or >8		
1	76 (28)	25
2	115 (42)	51
3	82 (30)	76
Total	273 (100)	51

MGUS and associated disorders



Clinical disorders

Monoclonal gammopathies of renal significance

Immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL)
Immunoglobulin heavy-chain amyloidosis (AH)
Immunoglobulin light and heavy chain (ALH)
Type 1 cryoglobulinemia

Type 2 cryoglobulinemia

Immunotactoid glomerulonephropathy (ITG)
Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)
Fanconi syndrome (FS)

Treatment

Fermand JP. Blood 2013;122:3583-90

Stage 1 and II disease: melphalan + dexamethasone
If stage III or severe renal dysfunction: cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone

If plasmacytic IgG or IgA: antimyeloma regimens
If lymphoplasmacytic IgM: rituximab containing regimen

Rituximab-containing regimen
Treat underlying hepatitis C

Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
Successful use of autologous stem cell transplant reported
Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone

Paraproteinemic neuropathy

Distal demyelinating symmetric neuropathy with IgM (DADS-M)
IgG/A axonal neuropathy
IgG/A chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)
Severe and refractory neuropathy

Chaudhry Mayo Clin Proc 2017;92:838-50

IVIG, consider rituximab
Plasmapheresis, IVIG, steroids

Consider clinical trial or antimyeloma regimens
Successful use of autologous stem cell transplant reported

Diagnosis criteria: International Myeloma Working Group

1. Detection of **monoclonal immunoglobuline/paraprotein**
in serum: IgG, IgA, IgD, IgE and/or
in urine: immunglobulin light chains (Bence-Jones-proteinuria)

2. **>10 % plasma cells** within BM

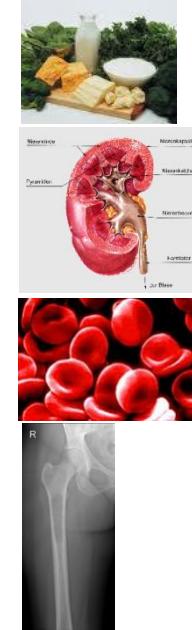
3. **End organ damage** (1 criterion sufficient)

- [C] Hypercalcemia or
- [R] Renal insufficiency (crea >1,4 mg/dl) or
- [A] Anemia (Hb <10 g/dl or 2 g/dl < Norm) or
- [B] Osteolytic lesion(s)

- or** 4. **Revised IMWG criteria** (1 criterion sufficient)

SLIM

- [I] Clonal BM PCs >60%
- [II] Invol/uninv. SFLC ratio >100
- [III] ≥1 focal lesion on MRI /1 focal lesion on CT with BM infiltration >10%
or ≥ 2 focal lesions on CT when BM infiltration <10%



5. **Potential future biomarkers for diagnosis of active MM** (2-y probability of progression)

- Unexplained decrease in creatinine clearance by ≥25% plus rise in urinary M-protein or serum free light chain levels (tbd)
- High BM PC proliferation rate by S-phase assessment on multiparametric flow cytometry (80%)
- Abnormal PC immunophenotype ≥95% plus immunoparesis (50%)
- Cytogenetic subtypes: t(4;14) or del17p (50%)
- High-levels of circulating PCs (80%)
- Evolving type of SMM (65%)

UK Nordic Myeloma Guidelines 2005
Patriaca F.et al. Eur J Haematol 2008

Ludwig et al. Leukemia 2014

Rajkumar V. et al. Lancet Oncol 2014

Caers J,...Engelhardt. The oncologist 2016; 21(3):333-42

ISS, R-ISS, Durie & Salmon

Stadien	International Staging System (ISS)	R-ISS	Durie & Salmon
Stadium I	$\beta2\text{-MG} < 3,5\text{mg/l}$, $\text{Albumin} \geq 3,5\text{ g/l}$	ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(4;14), t(14;16), normale LDH	Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein <ul style="list-style-type: none"> - Hb $> 10\text{ g/dl}$ - Serumkalzium normal ($\leq 12\text{ mg/dl} = \leq 2,75\text{ mmol/l}$) - Bildgebung: maximal eine solitäre Läsion - IgG $< 5\text{ g/dl}$; IgA $< 3\text{ g/dl}$ - Bence-Jones-Proteinurie $< 4\text{ g/24h}$
Stadium II	Nicht ISS I und III	Nicht R-ISS I und III	<ul style="list-style-type: none"> - Befunde weder denen in Stadium I noch III entsprechend
Stadium III	$\beta2\text{-MG} > 5,5\text{mg/l}$	ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH	Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein <ul style="list-style-type: none"> - Hb $\leq 8,5\text{ g/dl}$ - Serumkalzium erhöht ($>12\text{mg/dl} = >2,75\text{ mmol/l}$) - Bildgebung ≥ 2 Osteolysen - IgG $> 7\text{ g/dl}$; IgA $> 5\text{ g/dl}$ - Bence-Jones-Proteinurie $> 12\text{ g/24h}$
			Subklassifikation A Serumkreatinin $< 2\text{ mg/dl}$ B Serumkreatinin $\geq 2\text{ mg/dl}$

Initial and subsequent investigations/diagnostics in MM

	Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
1 Blood	Blood count and blood smear	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Serum electrophoresis and IF	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Serum-free light chain	Obligatory	Obligatory to confirm sCR	Obligatory	Obligatory
	Serum Immunoglobulin levels	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Renal and liver function tests	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Calcium	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Lactate dehydrogenase	Obligatory	Obligatory	Obligatory	Obligatory
	Albumin, β2m	Obligatory	Not required	Optional	Obligatory
	Flow cytometry	Optional	Not required	Not required	Optional
2 Urine	Urine sample from 24h urine collection to check for proteinuria and light-chain proteinuria	Obligatory	Not required	Not required	Obligatory
	Urine electrophoresis and IF	Obligatory	Obligatory	Not required	Obligatory

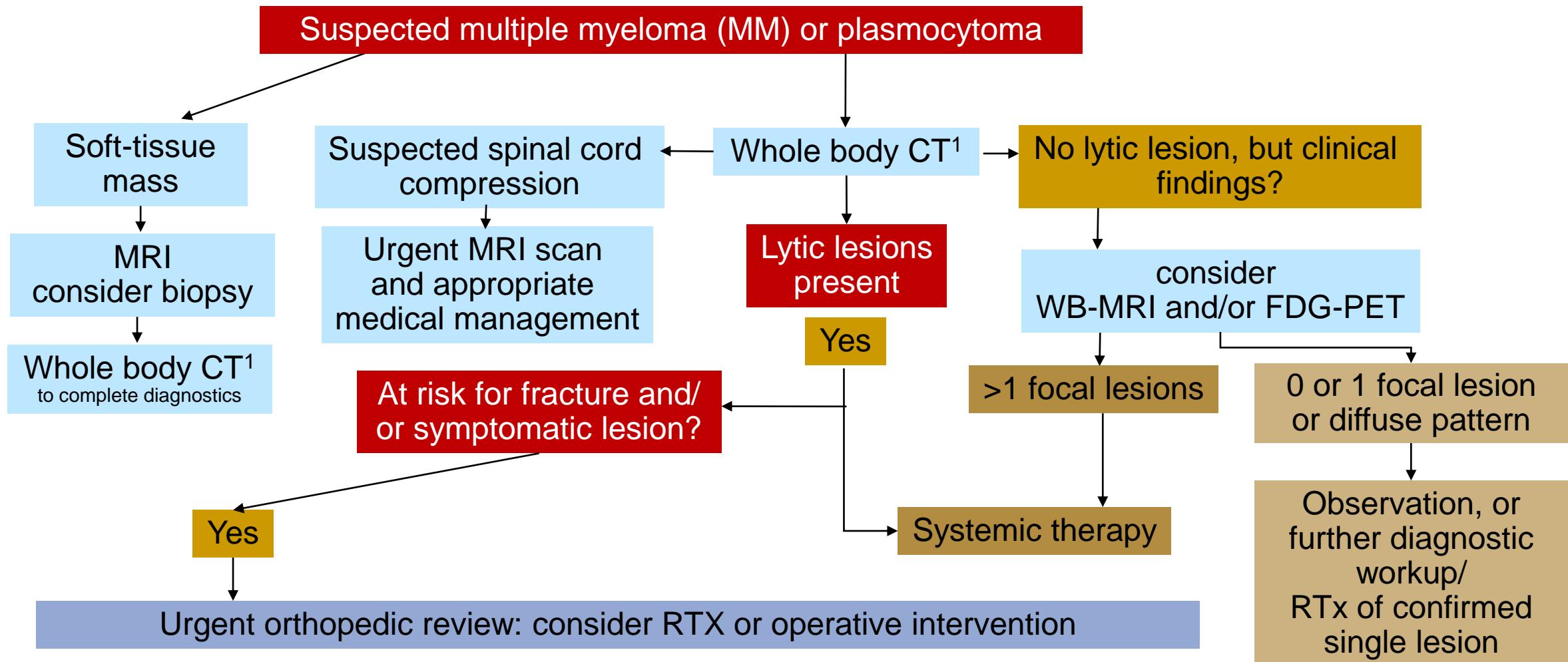
	Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
3 Bone marrow	BM cytology and biopsy to confirm plasmacytosis and monoclonality	Obligatory	Obligatory to confirm CR or for non-secretory MM	Not required	Optional (obligatory for non-secretory disease), often helpful
	NGF or NGS to detect clonal plasma cells	Obligatory	Obligatory to confirm MRD negativity in CR or sCR patients	Every 12 months in MRD-negative patients	Optional
	Cytogenetics: karyotype and FISH for detection of del17p, t(4;14), t(14;16), gain 1q, del1p32, t(11;14).	Obligatory	Not required	Not required	Obligatory for del17p, del1p32, add1q and TP53 mutations
	NGS for TP53 mutations				
	Advanced techniques: GEP, NGS	For clinical trials use only	For clinical trials use only	For clinical trials use only	For clinical trials use only
4 Imaging	WBLD-CT	Obligatory (if PET/CT or DWI-MRI are not available)	Not required	When symptomatic (or CT of the symptomatic area)	Obligatory (if PET/CT or DWI-MRI are not available)
	PET-CT or DWI-MRI	Obligatory	Obligatory to confirm Imaging MRD	Every 12 months in MRD-negative patients	Obligatory (for the detection of intramedullary or extramedullary disease also)

β2m, beta-2 microglobulin; BM, bone marrow; CR, complete response; CT, computed tomography; DWI, diffusion weighted imaging; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; GEP, gene expression profiling; IF, immunofixation; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; MRI, magnetic resonance imaging; NGF, next-generation flow cytometry; NGS, next-generation sequencing; PET, positron emission tomography; sCR, stringent complete response; WBLD-CT, whole-body low-dose computed tomography.

Checkliste für Erstdiagnose MM

- **Labor:** Blutbild mit **diff. BB**, **Elektrolyte** (Natrium, Kalium, korrigiertes Kalzium), **Nierenretentionsparameter** (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff), Gesamteiweiß und **Albumin** im Serum, **Immunglobuline** (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ, **freie Kappa- und Lambda-Leichtketten** im Serum quantitativ inkl. Berechnung des Quotienten, **LDH**, GPT, NT pro-BNP und Troponin bei V.a. kardiale Amyloidose, **beta2-MG im Serum**
- **Serumprotein-Elektrophorese** mit Bestimmung des M-Gradienten
- **Immunfixations-Elektrophorese** in Serum und Urin
- **CT-Multiregion** (Low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie) bei V.a. extramedulläre Manifestationen MRT, Positronenemissionstomographie (PET) bei klinischem V. a. solitäres Plasmozytom
- **Knochenmarkpunktion (Zytomorphologie, Zellmarker-Labor, Molekulare Diagonstik, FISH-Labor, Pathologie ggf. mit Kongorot-Färbung)**
- Zahnstatus klären und evtl. sanieren -> **Bisphosphonat- od. RANK-L-Therapie** einleiten
- **Kreuzblut** an Blutbank bei geplanter Therapieeinleitung mit CD38+ Antikörper
- Bei Therapieeinleitung Start mit **Infektprophylaxen** (Cotrimoxazol, Aciclovir, ggf. IVIG)
- **Antikoagulation** mit ASS unter Therapie mit IMID, bei Risikoprofil LMWH
- **Virologie** (mind. Hepatitis-B-, Hepatitis C und CMV-Serologie)
- **TTE** bei V.a. kardiale Amyloidose und vor intensiver Therapie
- ggf. 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung, inkl. Albumin und Urin-Elektrophorese mit Bestimmung M-Gradienten/Bence-Jones-Proteinurie
- Check AL-Amyloidose (Bauchfett Stanze + -Aspiration, ggf. Studieneinschluss Amyloidose Serum-Proteomik Studie, Anfrage: I.D. Steenbuck)

Algorithm for imaging + bone disease management



¹ WB-CT must include humeri/femura. In particular, the humeri may not be fully visualized on whole-body CT and whole-body MRI in obese patients, in which case supplemental radiographs in 2 planes should be obtained.

Consider PET-CT before and after CAR T cell therapy

Terpos E. et al. Haematologica. 100(10):1254-66, 2015
Rajkumar V. et al. Lancet Oncol 15:e528, 2014

Marshall C et al. AJR 2020;214:1321-34

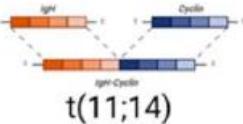
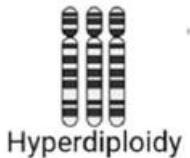
Kanellias N et al. J Clin Med. 2022 May 30;11(11):3088

¹ MM-TB: Prof. Dr. G.Herget, Orthopädie, PD Dr. J.Neubauer, Radiologie UKF

Navigating HR and ultra-HR MM

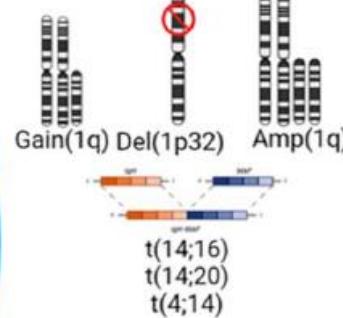
Myeloma Risk

Standard risk
Survival approximately 5-15 years



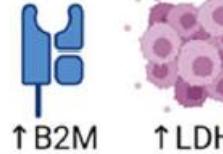
High risk
Survival approximately 36-60 months

Isolated HRCA

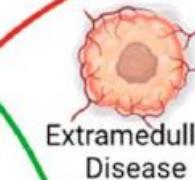


↓ Albumin

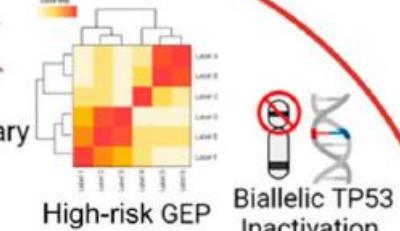
↑ Tumor burden and proliferation



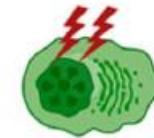
Ultrahigh Risk
Survival approximately 24-36 months



Extramedullary Disease

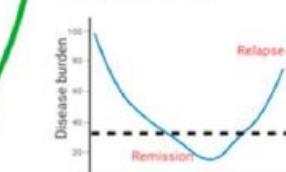


High-risk GEP



- Multihit MM (≥ 2 HRCAs):
 - Del(17p)
 - TP53 mutation,
 - t(4;14), t(14;16), t(14;20)
 - Gain/amp(1q)
 - Del(1p)

$\geq 2\%$ Circulating plasma Cells



Early Relapse (<12-months) or Primary Refractory

Bologna HR definition

del 17p>20%,
TP53 mutation,
biallelic del 1q32,
t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q,
1q gain and monoallelic del 1p32,
 $\beta 2>5.5$ + normal renal function

Induction:

- TE: 4-agents (Isa-KRd, Dara-KRd, Dara-CVRd)
- Continuous treatment
- Tx/Tandem-Tx; doublet maintenance
- CAR-T vs. ASCT in Cartitude-6
- Majes-TEC-4: Tec vs. Tec+R vs. R as maintenance
- **TNE:** triplets-quadruplets
- Cartitude-5: VRd+/-CAR-T vs. R maintenance
- IFM2021-01: Tec+Dara vs. Tec+R
- NGS, immune profiling, T-cell exhaustion
- MRD negativity for extended survival
- Early IO (as in KarMMa-2): CAR-T & BITEs if suboptimal response after ASCT
- Trials in PCL+EM: combo 2 BITEs: BCMA+GPRC5D + trispec.-Ab

Management of RI in MM

1. Adequate hydration:

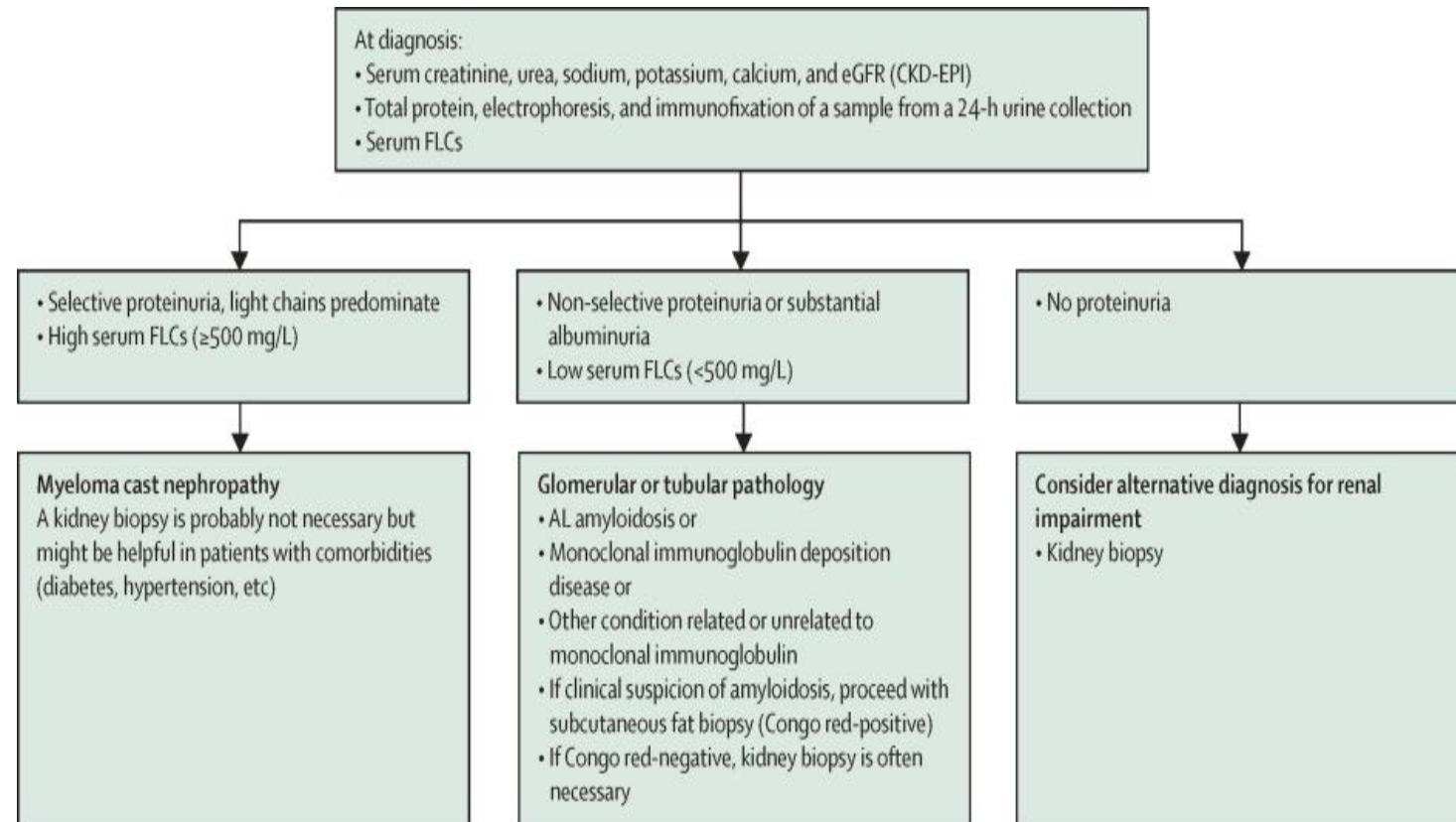
- high fluid intake
- reduction of light chain concentration

2. Supportive care:

- urine alkalinization
- management of hypercalcemia
- early treatment of infection
- avoidance of nephrotoxic agents

3. Immediate anti-MM therapy without nephrotoxic agents

4. Plasmapheresis/HCO-dialysis? w biopsy-confirmed cast, plus chemotherapy (Bortezomib 1.3mg/m² d1,4,8,11, Doxorubicin 9mg/m² dq1-4, HD-Dex 40, Daratumumab-VCd)

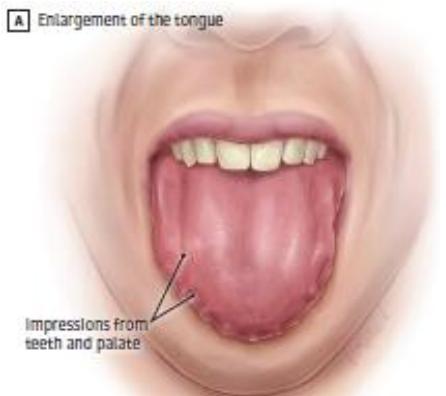


- Dialysis independence is achievable in 43% of NDMM pts without special filters in the era of bortezomib-based regimens, with significant impact on outcome.
- Outcomes remain poor overall for pts who are dialysis-dependent at diagnosis and further evaluation of quadruplet regimens with anti-CD38 antibodies is needed.

AL-Amyloidose-Diagnostik

Bei welchen Patienten?

- Prinzipiell kann bei jedem MGUS AL-Amyloidose bestehen; bevorzugt bei:
 - Paraprotein vom Typ Lambda
 - Zytogenetik t(11;14)
 - Erhöhten freie Leichtketten im Serum



Klinische Symptome?

- Makroglossie, periorbitale Einblutungen, Synkopen, Durchfälle, Herzinsuffizienz, Ödeme, Polyneuropathie

Symptom	Immunoglobulin light chain amyloidosis	Wild-type transthyretin amyloidosis	Variant transthyretin amyloidosis
Atypical MGUS or smoldering myeloma	X		
Dilatolic dysfunction, HFpEF	X	X	X
Proteinuria, nondiabetic	X		
Small fiber neuropathy	X		X
Autonomic dysfunction	X		X
Hepatomegaly, no Imaging defects	X		
Purpura on the face and/or neck	X		
Macroglossia	X		
Bilateral carpal tunnel	X	X	X
Spinal stenosis/pseudoclaudication	X	X	X
Biceps rupture		X	



Welche Diagnostik ist geeignet?

- EKG, NT-Pro-BNP, TropT, Albuminurie, Serum freie Leichtketten
- Echokardiografie, Neurologische Untersuchung, Oberbauch-Sonographie/ Gamma-GT

Diagnostik zum Amyloidosenachweis:

- Bauchhaut-Stanze*, KMP*, Rekto-/Gastroskopie (tiefe+serielle Biopsien), *fat pad Aspirat + KMP erlauben in 85% der Pat., Amyloidose nachzuweisen; Niere+Herz (letztere biopt. Sicherung erfolgt aufgrund Biopsie-Risiko seltener, stattdessen typischer Herzechobefund maßgebend)
- Histopatholog. Nachweis AL-Amyloidose (vs. z.B. ATTR od. senile Amyloidose); Nachweis, dass Amyloid v. Ig-/Paraprotein abstammt obligat; zudem: Serum-/Urin-Paraproteinnachweis, vor anti-MM/AL-Amyloidosetherapie

Major diagnostic tools for amyloidosis

Serum immunofixation

Useful in detecting a monoclonal protein raising suspicion of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis

Urine immunofixation

Useful in detecting a monoclonal protein raising suspicion of AL amyloidosis

Serum immunoglobulin free light chain

Useful in detecting a monoclonal protein raising suspicion of AL amyloidosis

Echocardiography with left ventricular longitudinal strain

Findings of wall thickening, impaired relaxation, and abnormal strain consistent with infiltrative cardiomyopathy amyloidosis; not seen with ischemia or valve disease

Cardiac magnetic resonance imaging

Demonstrates wall thickening; late gadolinium enhancement specific for amyloidosis

Technetium pyrophosphate or methylene diphosphonate scintigraphy (cardiac amyloid transthyretin [ATTR] amyloidosis only)

Uptake in myocardium seen in ATTR amyloidosis; diagnostic if no monoclonal gammopathy (mass spectroscopy is required if there is monoclonal gammopathy and a positive PYP scan)

Subcutaneous fat aspiration for Congo red staining

Least invasive technique to obtain tissue biopsy verification of amyloidosis

Bone marrow biopsy, Congo red staining, and fluorescence in situ hybridization (FISH) genetics

Alternate source of tissue for tissue verification of amyloidosis; required to exclude myeloma in AL amyloidosis; FISH genetics prognostic for outcomes in AL amyloidosis

Lip biopsy for Congo red staining

Alternate noninvasive tissue source for demonstrating amyloid deposits

N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide

Cardiac biomarker used in staging of all forms of amyloidosis

Troponin

Cardiac biomarker used in staging of all forms of amyloidosis

Amyloid typing with tissue mass spectrometry or immunohistochemistry completed by very experienced clinicians

Required for all positive Congo red tissue specimens to verify the subunit protein composition

Germline DNA testing (transthyretin and other rare hereditary amyloid precursor proteins)

Required to distinguish wild-type ATTR from variant ATTR amyloidosis

Diagnostic algorithm for amyloidosis

1 Patient presentation

Cardiac-specific signs of amyloidosis

- Diastolic heart failure
- Heart failure with preserved ejection fraction
- Infiltrative cardiomyopathy

Noncardiac signs of amyloidosis

- Nondiabetic proteinuria
- Nondiabetic neuropathy
- Hepatomegaly and diarrhea
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) neuropathy, atypical MGUS, or smoldering myeloma

2 Methods of amyloid detection

For cardiac-specific signs: technetium pyrophosphate (PYP) or methylene diphosphonate (DPD) scan
Scan results graded from 0 to 3 based on comparison of radionuclide uptake between ribs/sternum and heart

For noncardiac signs: monoclonal immunoglobulin (Ig) screen with serum and urine immunofixation
Presence of monoclonal protein
Abnormal Ig free light chain levels

3 Amyloid detection results

Abnormal Ig detected

AL amyloidosis likely

Confirm with subcutaneous fat aspiration or lip or bone marrow biopsy; stain with Congo red

Positive Congo red stain

- Proceed with typing of deposits using immunohistochemistry or proteomics*
- Conduct staging with troponin, NT-proBNP, or free light chain

*Tissue proof of AL amyloidosis does not distinguish systemic from localized amyloidosis

Negative Congo red stain

- Consider cardiac magnetic resonance imaging
- Perform organ-specific biopsy only if high index of suspicion

Positive biopsy result

- Proceed with typing of deposits using immunohistochemistry or proteomics

Negative biopsy result

- Amyloidosis excluded

Normal Ig with PYP or DPD scan result grade ≥2

ATTR amyloidosis likely

Confirm with echocardiogram findings; eGFR, troponin, and NT-proBNP levels; and germline DNA sequencing

Normal sequence

- Wild-type ATTR amyloidosis confirmed
- Begin therapy

Abnormal sequence

- Variant ATTR amyloidosis confirmed
- Begin therapy and genetic counseling

Normal Ig with PYP or DPD scan result grade <2

Cardiac amyloidosis very unlikely

Amyloidose-Diagnostik + Staging systems

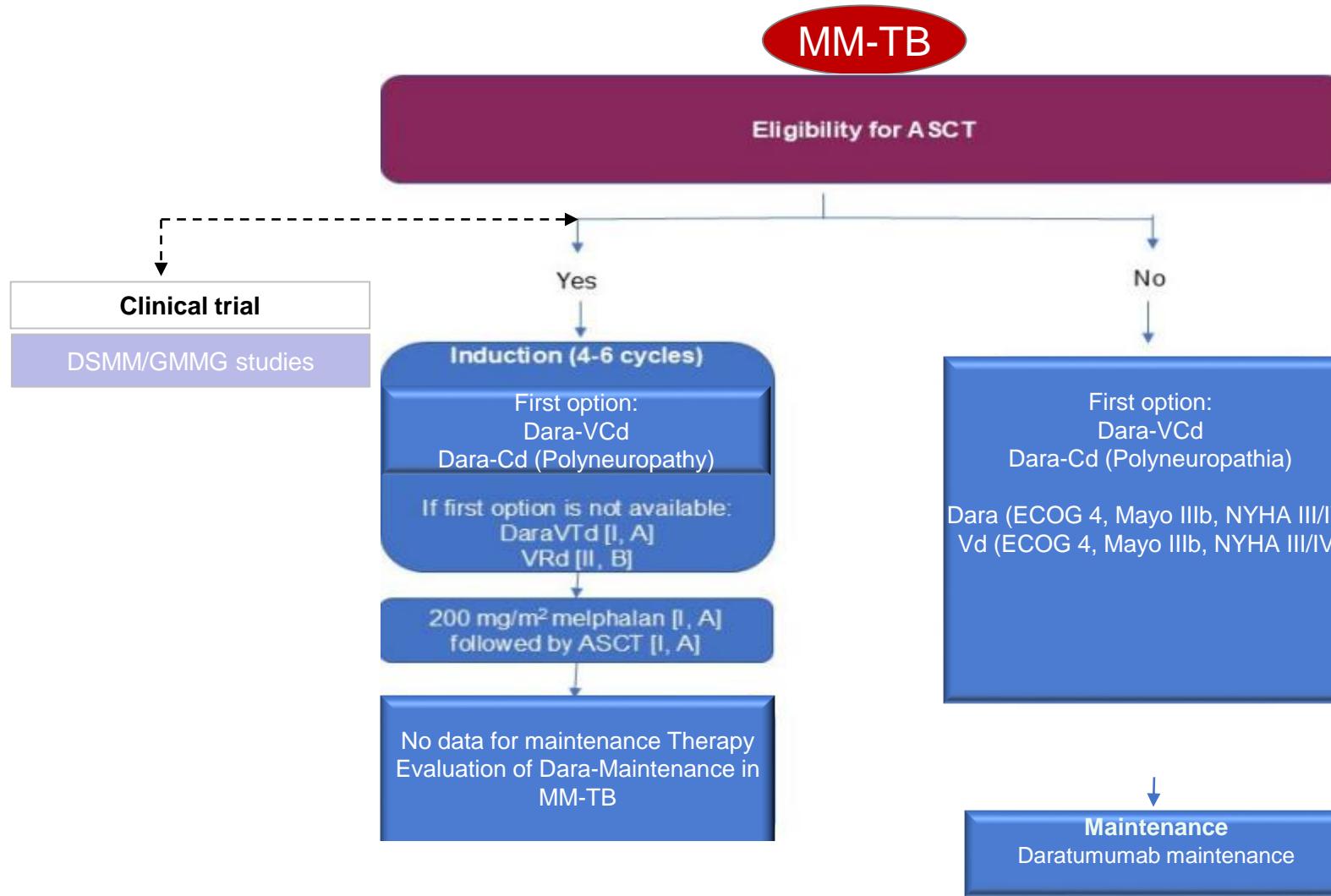
Tabelle 2: Europäische modifizierte kardiale Mayo Clinic Stadieneinteilung

Biomarker	Stadium I	Stadium II	Stadium IIIa	Stadium IIIb
cTnT [ng/ml]	< 0.035	> 0.035	> 0.035	> 0.035
	und	oder	und	und
NT-proBNP (pg/ml)	< 332	> 332	> 332 (aber ≤ 8500)	> 8500
Medianes OS (Mo.)	130	54	24	4

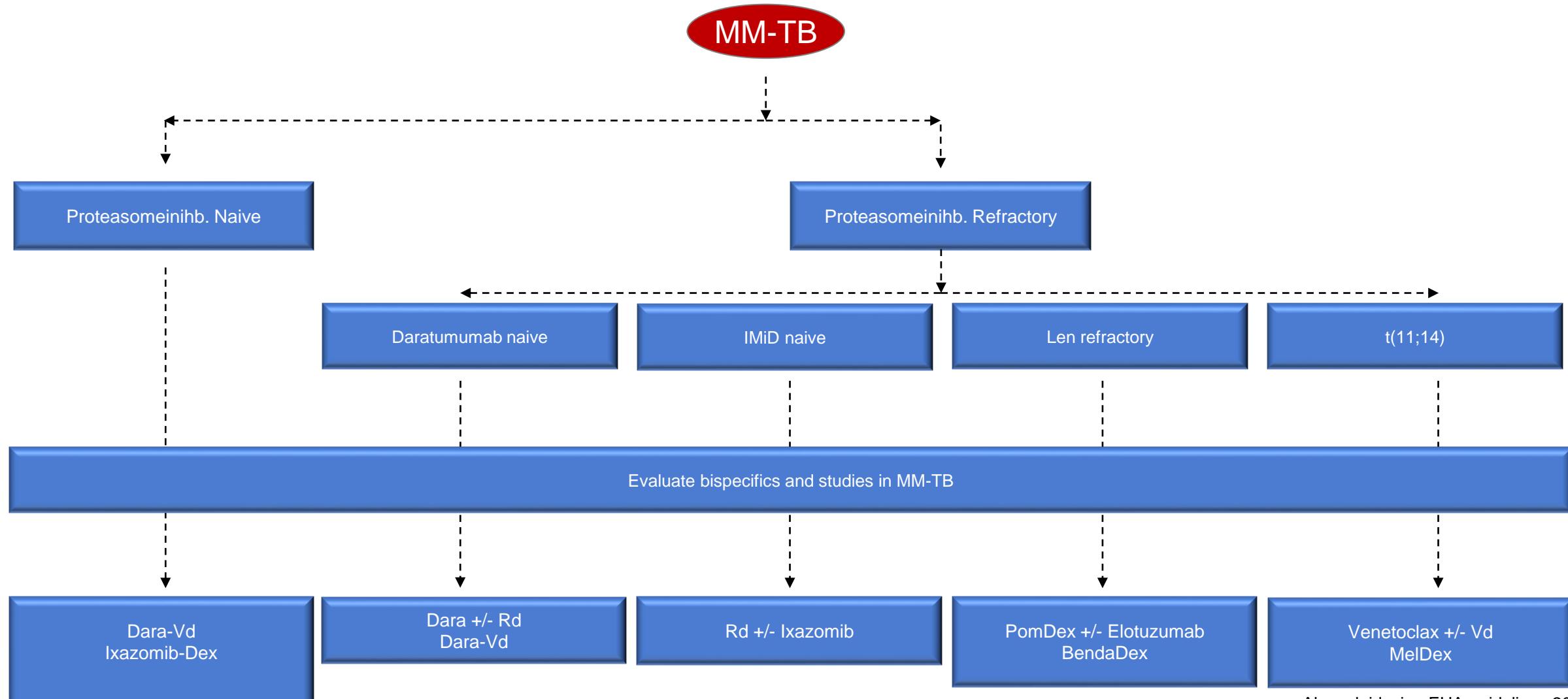
Tabelle 3: Stadieneinteilung bei AL-Amyloidose der Nieren

Biomarker	Stadium I	Stadium II	Stadium III
eGFR [ml/min]	≥ 50	≤ 50	≤ 50
	und	oder	und
Proteinurie [g/24h]	≤ 5	≥ 5	≥ 5
Dialyse nach 3 Jahren	0%	7%	60%

UKF-Pathway: AL-amyloidosis 1. line therapy



UKF-Pathway: AL-amyloidosis relapse therapy



Checkliste POEMS – Syndrom

Für:



Kate-gorien	Diagnostische Kriterien	Diagnostik bzw. Definition des Kriteriums	Ja/ Nein	Summe
Mandatory Mind. 2	Plasmazelldyskrasie / Monoklonale Gammopathie	Serumelektrophorese / Knochenmark-Biopsie		
	Polyneuropathie (PNP) ¹	Fragebogen (siehe Anhang)		
Major Mind. 1	Castleman	Bildgebung: GK-CT nativ, ggf. FDG-PET		
	Osteosklerose	Bildgebung: GK-CT nativ, ggf. FDG-PET		
	VEGF ²	Serumspiegelbestimmung: IMD Labor Berlin: >380 pg/ml im Serum (Grenzwert laborspezifisch)		
Minor Mind. 1	Organomegalie	Klinisch / Bildgebung (s.o.)		
	Extravask. Volumen↑	Klinisch / Bildgebung (s.o.): Ödeme, Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss		
	Endokrinopathie	Gonadal, Adrenerg, Prolactin↑, Gynäkomastie, Galactorrhö, Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus		
	Hautveränderungen (Skin changes)	Hyperpigmentation, Akrozyanose, Plethora, Hämangiome, Teleangiektasien, Hypertrichosis, Verdickung		
	Papillenödem	Ophthalmoskopie / OCT (OCT=Optische Kohärenztomographie)		
	Thrombozytose/Polyzythämie	Blutbild		
Sonstige	<p>Sonstige Symptome können lediglich den Verdacht erhärten, aber gehören nicht zur POEMS-Definition!</p> <p>Gewichtsverlust, pulmonale Hypertonie, Fatigue, Trommelschlegelfinger, restriktive Lungenfunktionsstörung, Hyperhidrose, thrombotische Diathese, Diarrhoe, Vitamin-B-Werte↓</p>			

Interpretation:	POEMS:	Mind. 2+1+1, d.h.: Beide mandatorischen + mind. 1 Major + mind. 1 Minor	
	POEMS möglich:	Maximal ein fehlendes Kriterium in maximal einer Kategorie	
	Kein POEMS:	Alles andere. DD M. Castleman, MG+PNP, SMM, MM etc.	

1 PNP-Fragebogen

Sie können helfen, der 'peripheren Polyneuropathie' vorzubeugen oder mögliche Symptome zu verringern.

Die genaue Selbstbeobachtung auf erste Anzeichen ist von besonderer Bedeutung.

Wenn Sie eine der folgenden Fragen mit „Ja“ beantworten, ist es wichtig, dass Sie sich sofort mit Ihrem Arzt und Pflegekraft in Verbindung setzen.

Datum der Erfassung:

1. Meine Hände oder Füße sind taub oder kribbeln	Ja	Nein
2. Meine Hände oder Füße fühlen sich unangenehm an	Ja	Nein
3. Ich habe Gelenkschmerzen oder Muskelkrämpfe	Ja	Nein
4. Ich höre schlecht oder höre ein Pfeifen oder Brummen	Ja	Nein
5. Ich habe Probleme beim Zuknöpfen, z.B. von Hemden	Ja	Nein
6. Ich habe Probleme, kleine Gegenstände zu ertasten, wenn ich sie in den Händen halte	Ja	Nein
7. Ich habe Probleme beim Gehen	Ja	Nein
Ergebnis / Σ:		

2 VEGF-Bestimmung: Weitere Infos

IMD Berlin MVZ

Nicolaistraße 22
12247 Berlin (Steglitz)

Tel. +49 (0)30 77001-220
Fax +49 (0)30 77001-236

Info@IMD-Berlin.de
IMD-Berlin.de

Material

1 ml abgetrenntes Serum

Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOA) gegeben. Für Selbstzahler (IGeL) kostet die Untersuchung 28,86 €.

Abkürzungen:

GK-CT: Ganzkörper-CT
OCT: Optische Kohärenztomographie
DD: Differentialdiagnose
PNP: Polyneuropathie

MG: Monoklonale Gammopathie
SMM: Smouldering Multiple Myeloma
MM: Multiples Myelom

Blaue Buch-Therapieprotokolle MM/Amyloidose

	NDMM	Mobili-sation	ASCT (allo-SCT)	RRMM	Maintenance	CAR-T	Amyloidosis
Standard Protocols	Dara-VRD Dara-VCD Isa-KRD Dara-RD Dara-VD VCD VRD VD RD Dara-VMP Dara-VTD VMP MPT MP (Alexanian) Mel i.v. Bendamustin Benda/Thal/Pred Benda/Borte/Pred (±Thal) CTD HD-Dex	CE CE- Amyloidosis Cyclo 2g/m ² (1-4g/m ²)	CE Mel 200 Mel 140 Bu-Mel BEAM TEAM BM TM	Dara mono, Dara-RD, Dara-VD, Dara/Pom/Dex, Elo-RD, Elo/Pom/Dex, Elo-VD, Isa/Carf/Dex, Isa/Pom/Dex, Car/Len/Dex, Carf/Cyclo/Dex, Carf/Benda/Dex, Carf/Dex, Carf/Pom/Dex, Carf/Dara/Dex, Ixa/Len/Dex, Ixa/Dex/Benda, Ixa/Pom/Dex, Pom/Dex, Pom-VD, Pom/Cyclo/Dex, VDD, Panobinostat-VD, Venetoclax-VD, Belantamab, Belantamab-VD, Selinexor-Dexa, Sel-VD, Sel/Carf/Dex, Vd-PACE Teclistamab, Talquetamab q2w	Lena, Dara-R, VD, V, CarD, IsaD, TD	FluCy vor CARVYKTY® FluCy vor ABECMA®	VD VCD Dara-VD Dara-VCD MeID
Clinical Trials	DSMM XX (Ph II)			MagnetisMM-32 CERVINO M22-574 SEATTLE	DSMM XX (Ph II) DSMM XVIII EXCALIBER		

Studien(suche) Med.1

Übersicht der rekrutierenden Studien in QuickQueck, Studien Datenbank & Tumorboard

KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
Mitarbeiter
Behandlung und Therapie
Fortbildungen
Forschung
Sektion Klinische Forschung & ECTU
Aufgaben & Strukturen
Klinische Studien
Mitarbeiter*innen

Klinische Studien

→ QuickQueck© Studien-Suche <http://www.quickqueck.de>

→ * Datenbank Klinische Studien <http://10.213.50.159/Frontend/index.html>

*Datenbank ⇒ Übersicht aller laufenden klinischen Studien | Anmeldung ⇒ LDAP-Kennung

Verlinkung der MM-Studien aus QuickQueck mit TOS 3 System

Studien in TOS 3

Anmeldung

Studienempfehlung *)

ja

nein

unklar / Diskussion im TB

Empfehlung / Kommentar *)

Einschluss in Abbvie-Studie, Kontakt: M. Engelhardt/ECTU

Studienrecherche

QuickQueck

*) Pflichtfelder

Rekrutierende MM Studien

Linie	Studie
1-Line	GMMG-HD10 / DSMM-XX: Talquetamab-Dara-Rd Induktion + HD/ASCT + Teclistamab-D- vs. Tal-D-Erhaltung oder SOC Induktion + HD/ASCT + Tal-DR Erhaltung EXCALIBER-Maintenance: Iberdomide vs. Lenalidomid Erhaltug nach autologer SZT in der ersten Therapielinie
	GMMG-HD9/DSMM XVIII: Iberdomib vs. Iberdomid+Isatuximab in der Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation bei neu diagnostiziertem Multiplem Myelom
2-Line	MagnetisMM-32: Elranatamab bei vortherapiertem Multiplem Myelom (inkl. Anti-CD38 AK und Lenalidomid) CERVINO M22-574: Anti-BCMA-BiTE (ABBV-383) Monotherapie vs. SOC in RRMM SEATTLE: Selinexor (SVd) für Patienten mit rrMM
NIS	TRACE: multispezifische T-Zellen gegen CMV, EBV und AdV bei refraktärer Infektion nach alloTx

CAR T-Tox: Cytokine Release Syndrom (CRS)

CART-Team: Oncology: Prof Dr. Wäsch (12-3392, Tel: 270-72890)
PD R. Marks (12-3852, Tel: 270-36190)

Intensivstation Dr. V. Zottmann (+49 0177 / 3513205)
Dr. C. Lang (+49 0157 / 56890770)

Neurologie: Dr. R. Dersch (Funk 12-5390)
Konsiliar (tags: 12-5302, Dienstzeit 12-3225)

Management auf peripheren Stationen / Intensiv

Gradeinteilung und Therapie

Fieber nach Gabe von CAR-T-Zellen oder andere CRS- Symptome (insbesondere an Tag 0-10)



Fokussuche, Entnahme BKs, empirische antibiotische Therapie (analog SOP Fieber in Neutropenie)

Gabe von Flüssigkeit und ggf. Antipyretika
CAVE: Keine Steroide!

Kontaktaufnahme mit MIT (34915)



Hypotension Hypoxie Vigilanzminderung entsprechend CRS >2



Verlegung auf MIT (34915)

Lagerung von Tocilizumab: auf Station Löhr (Tel. Pflege: 34940, Arzt: 34984 / 34980 / 12-3494)

CRS Grad 1

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Keine Hypotonie
Keine Hypoxie

CRS Grad 2

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Hypotonie: Ja, keine Katecholamintherapie erforderlich
Hypoxie: O₂ Flow $\leq 6 \text{ L/min}$ über Nasensonde

CRS Grad 3

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Hypotonie: Katecholamintherapie und/oder
Hypoxie: O₂ Flow $> 6 \text{ L/min}$ über Nasensonde/Maske/High-Flow

CRS Grad 4

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Hypotonie: Mehrere Katecholamine und/oder
Hypoxie: NIV/Intubation erforderlich

Supportive Therapie i.v. Volumen Entnahme Blutkulturen Start Antibiotika

RS CAR T-Team:
Tocilizumab 8mg/kg i.v. über 1h (max. 800mg)
ggf. alle 8h (max. 4 Gaben)

s.o.: ggf. Wdh. Tocilizumab
Dexamethason 10mg i.v. alle 6h Fortsetzung bis CRS Grad 1 erreicht

Hochdosis Methylprednisolon 500 mg alle 12h über 3 Tage
Ggf. Siltuximab

Risikofaktoren für ein schweres CRS: Hohes Fieber innerhalb von <72h, hohe Tumorlast, Komorbiditäten

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

CART-Team: Onkologie: Prof Dr. Wäsch (12- 3392, Tel:270-72890)
PD R. Marks (12- 3852, Tel: 270-36190)

Intensivstation Dr. V. Zottmann (+49 0177/ 3513205)
Dr. C. Lang (+ 49 0157/ 56890770)

Neurologie: Dr. R. Dersch (Funk 12- 5390)
Konsiliar (tags: 12-5302, Dienstzeit 12-3225)

Management auf peripheren Stationen / Intensiv

Kontaktaufnahme mit
MIT (34915)

Nach Gabe von CART-Zellen:
ICE-Score < 9,
Enzephalopathie
(Kopfschmerzen,
Verwirrung, Aphsie)



Schwere und rasche
Vigilanzminderung
oder Krampfanfall
entsprechend ICANS≥2

Sofortige Verlegung
auf MIT (34915)

Ggf. Verlegung auf MIT und Besprechung von

- Neuro-Konsil
- CT /cMRT
- Ggf. Liquorpunktion
- ggf. EEG

ICE-Score:

- Orientierung zu Jahr, Monat, Stadt und Krankenhaus (4 Punkte)
- Drei Objekte benennen (3 Punkte)
- Aufforderungen befolgen (1 Punkt)
- Standardsatz aufschreiben (1 Punkt)
- Von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen (1 Punkt)

Lagerung von Tocilizumab: auf Station Löhr
(Tel. Pflege: 34940, Arzt: 34984 / 34980 / 12-3494)

Gradeinteilung und Therapie

ICANS Grad 1

ICE: 7-9 Pkt.
Spontan erweckbar
Kein Krampfanfall
Keine motorischen Ausfälle
Kein erhöhter ICP/ Kein Hirnödem

Supportive Therapie
RS CART-Team/Neurologie
Falls parallel CRS ≥2:
RS CART-Team: **Tocilizumab**

ICANS Grad 2

ICE: 3-6 Pkt.
Auf Ansprache erweckbar
Kein Krampfanfall
Keine motorischen Ausfälle
Kein erhöhter ICP/ Kein Hirnödem

RS CART-Team/Neurologie
Dexamethason 10mg i.v. alle 6h
bei Ansprechen tapern
ggf. Levetiracetam

ICANS Grad 3

ICE: 0-2 Pkt.
Auf Schmerzreiz erweckbar
Fokal/generalisierter Anfall
Keine motorischen Ausfälle
Fokales/Lokales Hirnödem

Dexamethason 10mg i.v. alle 6h
ggf. Levetiracetam
Weitere Maßnahmen nach RS
Neurologie: ggf. cMRT/LP/EEG

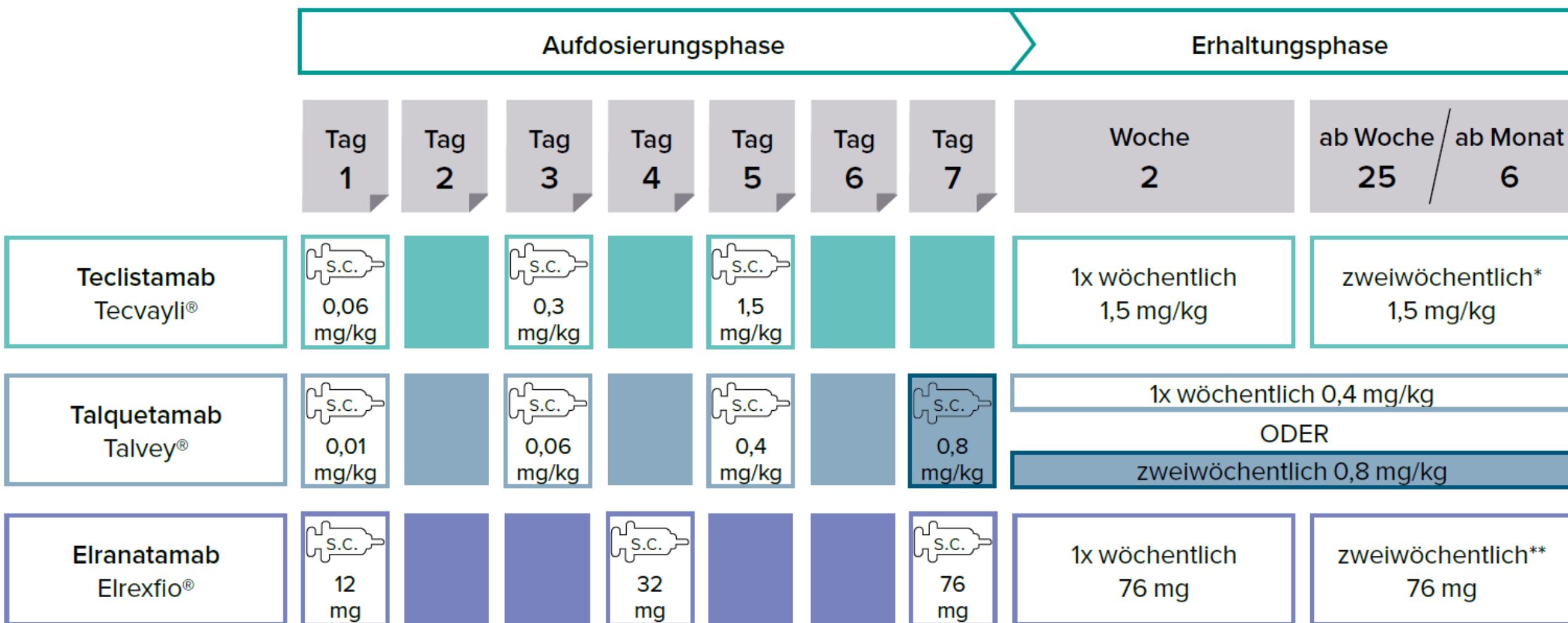
ICANS Grad 4

ICE: 0 Pkt.
Nicht erweckbar (Stupor/Koma)
Prolongierter Krampfanfall (>5 min.)
Hemiparese/Paraparese
Hirnödem

Methylprednisolon 500 mg i.v.
alle 12h
Ggf. Burst-Suppression-Narkose
Ggf. Siltuximab o. Anakrina

Das schwerwiegendste Ereignis (aus ICE-Score/Bewusstseinslage/Krampfanfall/Motorischen Ausfällen/erhöhter ICP, Hirnödem) definiert den Grad der Neurotoxizität

Aufdosierung (Step-up) und Erhaltungstherapie der MM-BiTEs: Teclistamab, Talquetamab + Elranatamab



Use of bispecific antibodies after CAR T therapy

	Teclistamab^{1,2} MajesTEC-1		Teclistamab³ RWE (5 US sites)		Elranatamab^{4,5} MagnetisMM-3		Talquetamab^{6,7} MonumenTAL-1		Bispecific Antibodies⁸ RWE (Mayo clinic)	
	Total population (n=165)	Prior CAR T (n=15)	Total population (n=104)	Prior CAR T (n=33)	Total population (n=123)	Prior CAR T ^a (n=36)	Total population ^b (n=143/145)	Prior CAR T (n=23)	No prior CAR T (n=34)	Prior CAR T (n=28)
ORR	63%	53%	66%	57%	61%	53%	74%/70%	73%	53%	50%
CR	46%	27%	29%	29%	37%	19%	33%/40%	46%	15%	25%

These therapies have not been compared in a head-to-head clinical trial, and direct comparisons should not be made between therapies

Irrespective of prior CAR-T exposure, bispecific antibodies can be clinically active for MM pts

a) Pooled from 4 MagnetisMM Studies b) 0.4 mg/kg SC QW / 0.8 mg/kg SC Q2W c) 77.4% were treated with Teclistamab and 22.6% with Talquetamab

1.Touzeau C, et al. EHA 2022. [Oral S184]. 2. Sidana S, et al. EHA 2023. [Poster #879]. 3. Dima D, et al. ASH 2023. [oral 91]. 4. Mohty M, et al. EHA 2024. [Poster #P932]. 5. Nooka A, et al. EHA 2023. [Poster #870]. 6. Rasche R, et al. EHA, 2024 [Poster #915]. 7.Jakubowiak A, et al. ASH 2023. [Poster #3377]. 8. Bansal R, et al. EHA 2024 [Poster #7520]

Infection mitigation strategies for pts treated with CARTs or BsAb in MM

Pathogen	Intervention	Indication / Duration
Bacterial	IVIG replacement: 0.4g/kg every 4 weeks + vaccinate	Start 2.ms of therapy and continue until end of therapy or serum IgG >400mg/dl and no infections
	Pneumococcus conjugated vaccine	Update vaccination status before starting BsAb
Herpes simplex virus / varicella zoster	Acyclovir 400mg (1 or 2x/d) or valacyclovir 500mg (1-2x/d)	Universal and prolonged prophylaxis, irrespective of vaccination status
CMV	Pharmacologic prophylaxis not recommended	Monitoring of viral load by PCR (if CMV is suspected (colitis, pneumonitis, hepatitis) or unexplained fever/cytopenia
Covid-19, influenza, respiratory syncytial virus	Immunization	Follow health authorities recommendation for immunosuppressed pts
Hepatitis B virus	Entecavir or tenovovir	Pts w HBS ag+ or HepBS ag-, Hep B core antibody IgG pos
Pneumocystis jirovecii	Primethoprim 80/sulfamethoxazole 400mg once daily of 160/800mg 3x/week	Start with BsAb treatment and continue for ist duration or until CD4>200/ μ l

Mohan M, van Oekelen O, Akhtar OS, Cohen A, Parekh S. ASCO edu 2024 JCO 44:e432204

Lancman G et al. Blood Cancer Discovery 2023: 441-51

Das Blaue Buch / ChemoCopile, Springer 2023, 8. Auflage und Das Rote Buch Ecomed 7.Auflage 2023

Supportives + monitoring on induction or salvage therapy

	Type
Infection prophylaxis	Trimethoprim-sulfamethazole (if on steroids) Aciclovir (all pts irrespective of whether on therapy or not)
Vaccination	Seasonal influenza + SARS-CoV-2 vaccine Vaccination against Streptococcus pneumoniae + Haemophilus influenzae, response may be suboptimal Zoster vaccine (Shingrix)
Ulcer/gastritis prophylaxis	If on steroids, PPI or H2-blocker
Deep venous thrombosis (DVT)	LMW heparin (safer alternative than warfarin, particularly in RI) or DOACs (Rivaroxaban/Dabigatran)
Regular blood counts + chemistry	At the time of every infusion of Bortezomib (B) on B-based regimens Initially, every 2 weeks on Lenalidomide-containing regimens Every 2-4 weeks on Dexamethasone- or Thalidomide-containing regimens
Regular clinical evaluation	Every 1-4 weeks to start with based upon regimen Blood pressure and blood sugar monitoring + secondary primary malignancies
Bone mineralization	Bisphosphonates*, Denosumab*, Ca/VitD3, sport activities *oral substitution of min. 500mg Ca+400 IE Vit D3/d

Mehta J. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 116: 2215-23, 2010
 Baden LR, COVE Study Group. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416
 Bauersachs R. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Apr 4;4(4):532-549
 Bosch FTM. Blood Adv. 2020 Oct 27;4(20):5215-5225
 Ludwig H. Lancet hematol 2021:e934-46
 Möller MD. Curr Opin Oncol 2021;33:648-57

MM-Bisphosphonat-Therapie

Wer sollte Bisphosphonate erhalten?

- Symptomatisches MM oder solitäres Plasmozytom, nicht MGUS oder SMM

Welches Bisphosphonat?

- Zoledronsäure 4mg als KI (15 min) alle 4 Wochen oder Pamidronsäure 60-90mg als Infusion über 3-4 Stunden alle 4 Wochen (mit normaler Nierenfunktion)

Bisphosphonattherapie bei Niereninsuffizienz (Creatinin-CI <30ml/min)?

- Ø Pamidronat und Zoledronat
- z.B. Denosumab Xgeva® 120 mg s.c.: alle 4 Wochen

Applikationsdauer der Bisphosphonate?

- Jahr 1 + 2: alle 4 Wochen, ab 3. Jahr gemäß individuellem Remissionsstatus: bei CR 1x jährlich, sonst 1x alle 3 Monate; bei Progress erneut: 1x monatlich

Prophylaxe von Kieferosteonekrosen?

- Vor Beginn und im Verlauf einer BP-Therapie alle 6 Monate: Kontrolluntersuchung beim Zahnarzt.
- Vor Beginn eines zahnärztlichen Eingriffs (Zahnsanierung: Zahncleansing, Extraktionen, Parodontitistherapie): Unterbrechung BP-Therapie 30-60d vor + nach Eingriff; prophylaktische Antibiotika-Therapie (z.B. AmoxiClav 3x1g oder bei Penicillin-Allergien Clindamycin 4 x 300mg über 10 Tage mit Beginn 2 Tage vor dem Eingriff und prolongiert bis zur Fadenentfernung, plastische Deckung der OP Wunde)

Response criteria: International myeloma working group (IMWG)

Response category	Response criteria
Stringent CR (sCR)	CR as defined below plus: normal FLC-ratio, no clonal BM PCs by immunohistochemistry or Flow cytometry
CR	Serum/urine IF-, <5% BM PCs, no soft tissue plasmocytomas
VGPR	Serum/urine IF+, not via electrophoresis or $\geq 90\%$ serum M-protein reduction plus urine M-protein level <100mg/24h
PR	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to <200mg/24h If serum and urine M-protein are unmeasurable, $\geq 50\%$ decrease in difference between involved and uninvolved FLC levels required If serum and urine M-protein are unmeasurable, and SFLC assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in PCs required, provided baseline BM PCs were $\geq 30\%$ If present at baseline, $\geq 50\%$ reduction in soft tissue plasmocytomas
SD	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or PD
PD	Increase of $\geq 25\%$ from baseline in: <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-component and/or • Urine M-component and/or • In pts w/o measurable serum + urine M-protein: difference between involved and uninvolved FLC levels: absolute increase >10mg/dl • BM PCs $\geq 10\%$ • New bone lesions or soft tissue plasmocytomas or increase of existing bone lesions or soft tissue plasmocytomas • Hypercalcemia (corrected serum calcium >11.5mg/dl), attributed solely to MM

Verlaufsdiagnostik nach MM-Therapie

(außerhalb von Studien)

- **Anamnese:** Karnofsky-Index, Infektionen und Begleiterkrankungen
- **Körperlicher Untersuchungsbefund inklusive Größe und Gewicht:** Polyneuropathien?, Infektionen? Schmerzen (Lokalisation, Charakter) ?
- **Laboruntersuchungen (Blut):** Blutbild mit Differentialblutbild, Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Calcium, Kalium, GOT, GPT, g-GT, Bilirubin, LDH, AP, Harnsäure, CRP, β2-MG, Serum-Elektrophorese mit Immunfixation, freier Leichtkettentest (SFLC), eGFR (MDRD), quantitative Immunglobulin-Bestimmung, Immunfixation im Urin
- **Knochenmark-Diagnostik:**

Therapiemodus	Initial	30d	100 d	1 Jahr	Rezidiv
Standard Ø SCT	x	ø	ø	x (post Therapiebeginn)	x
ASCT	x	x	ø	x post ASCT	x
Allo SCT	x	x	x	x post allo SCT	x

- **Bildgebung:** im Verlauf bei klinischer Indikation
- **MM-Patientenvorstellung ED und Rezidiv bzw. bei jeglichem Diskussionsbedarf:** UKF MM-TB-Konferenz, jeden Mo, 15.30h, ITZ Raum 153

Engelhardt. Haematologica 2014
van de Donk. Haematologica 2014
Engelhardt M. et al. Onkologie 3:217-28, 2014+2015 + 2018 + Die Onkologie 2025
Herget, Kälberer...Engelhardt. Leuk Lymphoma 2021
Lin C-M et al. BMC cancer 2023;23:446
Reynolds GK. Crit Rev Oncol/Hematol 2023;192: 104134

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
-	05.2011	1	-	M Engelhardt, J.Udi, J.Waldschmidt, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, E.Kotter, U.Salzer, A. May, R.Voll, R. Wäsch
-	05.2012	2	-	M Engelhardt, J.Udi, J.Waldschmidt, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, E.Kotter, U.Salzer, A. May, R.Voll, R. Wäsch
-	06.2013	3	-	M Engelhardt, J.Udi, J.Waldschmidt, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, E.Kotter, U.Salzer, A. May, R.Voll, R. Wäsch
November 2014 – Dezember 2015	24.11.2014	4		M Engelhardt, J.Udi, J.Waldschmidt, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, E.Kotter, U.Salzer, A. May, R.Voll, R. Wäsch
November 2015 – Dezember 2016	18.11.2015	5	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M Engelhardt, J.Waldschmidt, A.Zober, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, S.Dold, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, Zadeh, F+C.Neubauer, U.Salzer, A.May, R.Wäsch
Dezember 2016 - September 2017	25.02.2017	6	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M Engelhardt, J.Waldschmidt, A.Zober, H.Reinhardt, S.Kaiser, M.Vits, S.Dold, M.Pantic, G.Herget, K.Henne, Zadeh, F+C.Neubauer, U.Salzer, A.May, R.Wäsch

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
September 2017 - Oktober 2018	27.09.2017	7	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, J.Waldschmidt, H.Reinhardt, S.Dold, S.Müller, C.Kiote-Schmidt, M.Pantic, C.Greil, S.Ajayi, M.Vits, H.Schäfer, J.Neubauer, U.Salzer, A.May, M.Boeker, G.Herget, R.Wäsch
Oktober 2018 - November 2019	10.10.2018	8	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, M.Weiß, H.Reinhardt, S.Dold, S.Müller, C.Kiote-Schmidt, M.Pantic, G.Graziani, C.Greil, C.Miething, M.Rassner, S.Ajayi, H.Schäfer, J.Neubauer, A.May, K.Aumann, M.Seidl, G.Herget, R.Wäsch
Novembe 2019 - Januar 2021	15.11.2019	9	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, M.Weiß, H.Reinhardt, J.Hung, C.Kiote-Schmidt, M.Pantic, G.Graziani, C.Greil, C.Miething, M.Rassner, S.Ajayi ,H.Schäfer, J.Neubauer, K.Aumann, G.Herget, R.Wäsch
Januar 2021 – Februar 2022	09.02.2021	10	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	Engelhardt, Rassner, Jung, Waldschmidt, Weiß, Reinhardt, Rösner, Braun, Surlan, Gengenbach, Möller, Pantic, Greil, Miething, Bartsch, Calba, Schäfer, Neubauer, Herget, Wäsch
Februar 2022 – Februar 2023	17.02.2022	11	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	Engelhardt, Jung, Waldschmidt, Rassner, Reinhardt, Rösner, Braun, Pantic, Greil, Miething, Calba, Neubauer, Schäfer, Herget, Wäsch

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
Februar 2023 – März 2024	22.02.2023	12	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, C.Miething, C.Greil, A.Kutilina, M.Schinke, L.Gengenbach, X.Tonnar, G.Mostufi, S.Ganz, J.Zillinger, Z.Brugger, H.Reinhardt, A.Rösner, M.Braun, S.Wenger, M.Pantic, P.Zart, M-A.Calba, J.Neubauer, H.Schäfer, G.Herget, R.Wäsch
März 2024 – März 2025	28.02.2024	13	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, X.Tonnar, J.Kus, A.Weis, H.Reinhardt, M.Braun, H.Wenger, S.Wenger, M.Pantic, P.Zart, M-A.Calba, J.Neubauer, H.Schäfer, G.Herget, C.Miething, C.Greil, R.Wäsch
April 2025 – April 2026	15.04.2025	14	Aktualisierung der Verantwortlichen, Aktualisierung der Folien	M.Engelhardt, L.Gengenbach, M.Schinke, M.Rassner, M.Niewald, J.Kus, H.Reinhardt, M.Braun, H.Löffler, M.Knüttel, A.Egert, D.Marschner, M.Pantic, P.Zart, S.Wenger, M-A.Calba, J.Neubauer, H.Schäfer, G.Herget, R.Wäsch