

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie,
Sektion Wirbelsäulenchirurgie

Retrospektive Analyse der chirurgischen
Behandlung von Patient:innen mit multiplm
Myelom unter Beteiligung der Wirbelsäule an zwei
Universitätskliniken.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Sebastian Schulz

Hamburg 2023

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.08.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Frau Prof. Dr. med. Katja Weisel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Herr Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Herr PD Dr. Dr. Tim Rolvien

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Beteiligung der Wirbelsäule bei multiplem Myelom	8
1.2	Pathophysiologische und anatomische Grundlagen	8
1.3	Risikofaktoren, Epidemiologie und Prognose	14
1.4	Diagnostik	16
1.4.1	Anamnese und klinische Manifestation	16
1.4.2	Diagnostische Kriterien	16
1.4.3	Bildgebende Verfahren	19
1.4.4	Stagingsysteme und Prognose	21
1.5	Therapieverfahren	23
1.5.1	Medikamentöse Therapie	23
1.5.2	Strahlentherapie	24
1.5.3	Chirurgische Therapie	24
1.6	Zielsetzung	26
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Material	27
2.2	Methoden	28
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Demographische Daten	35
3.2	Klinisch-onkologische Daten	36
3.3	Ergebnisse Auswertung bildgebender Verfahren	40
3.4	Ergebnisse Auswertung operative Behandlung	46
3.5	Verteilung onkologische und strahlentherapeutische Behandlung	53

	4
3.6 Ergebnisse Abschlussdaten	54
4 DISKUSSION	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	66
6 LITERATURVERZEICHNIS	68
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	83
8 DANKSAGUNG	87
9 LEBENSLAUF	88
10 EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG	89

Abkürzungsverzeichnis

BCN	Klinik für Neurochirurgie der Charité Berlin
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
C	cervikale Wirbelkörper
CRAB	Akronym für "hypercalcaemia" (Hyperkaziämie), "renal failure" (Nierenversagen), „anaemia“ (Anämie) und „bone lesion“ (Knochenläsion)
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DKK-1	Dickkopf-1
DS	Durie & Salmon
EDM	extramedullary disease
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisation
FLC	free light chain
g/dl	Gramm pro Deziliter
g/l	Gramm pro Liter
HWK	Halswirbelkörper
IgA	Immunglobuline A
IgG	Immunglobuline G
IMiDs	Immunmodulatoren
IMWG	International Myeloma Working Group
IL-6	Interleukin-6
ISS	International Staging System
KP	Kyphoplastie
KPS	Karnofsky Performance Scale
L	Lumbale Wirbelkörper
LC	Leichtketten
LDH	Laktatdehydrogenase
LWK	Lendenwirbelkörper
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance

mikromol/l	mikromol pro Liter
MM	Multiples Myelom
mm	Millimeter
MMBD	multiple myeloma related bone disease
mmol/l	millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
ODI	Oswestry Disability Index
OPG	Osteoprotegerin
PET-CT	Positronenemissionstomografie
PMMA	Polymethylmethacrylat
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B Ligand
R-ISS	Revised Internation Staging System
S	Sakrale Wirbelkörper
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SE	standard error (Standardfehler)
Sig.	Signifikanz
SINS	Spinal Instability Neoplastic Score
SMM	smouldering multiple myeloma
SRE	skeletal-related-events
T	Thorakale Wirbelkörper
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
u.a.	unter anderem
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLA-4	very late antigen 4
VP	Vertebroplastie
Wnt	wingless and integration 1
%	Prozent

1 Einleitung

Das multiple Myelom ist eine maligne Entartung der Plasmazellen des Knochenmarks, das zu lokalisierter oder diffuser Infiltration des Knochenmarks mit einer Destruktion der ortständigen Knochenstruktur und einer Verdrängung der normalen Blutbildung führt.

Von der Erkrankung betroffen sind vorwiegend ältere Erwachsene im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt (Niethard et al. 2017). Es wird postuliert, dass das Myelom mit rund 15 Prozent der häufigste auftretende maligne Tumor der Wirbelsäule ist (Kehrer et al. 2017). Dabei sollen 80 bis 90 Prozent der Patienten:innen mit der Diagnose multiples Myelom im Verlauf der Erkrankung von einer osteolytischen Knochenläsion betroffen sein (Silbermann, Roodman 2013). Aufgrund des demografischen Wandels und der Alterung der Gesellschaft wird mit einer Zunahme der Diagnosen des multiplen Myeloms um 30 Prozent bis 2040 in Deutschland gerechnet (Wörmann et al. 2018).

Aktuell gibt es bezüglich der chirurgischen Versorgung der Patienten:innen keine Analysen größerer Kohorten (>200 Patienten:innen). Um eine Aussage zur Versorgungsqualität und zu den Ergebnissen der Behandlungen zu treffen.

Für die chirurgische Behandlung der Patienten:innen mit Beteiligung der Wirbelsäule gibt es unterschiedliche Parameter, die zur Therapieplanung benutzt werden.

Mithilfe einer Datenbank sollen für zwei universitäre Zentren in Deutschland retrospektiv Daten zur Erkrankung, der Manifestation an der Wirbelsäule und dem Verlauf der Therapie, analysiert werden. Die Verwendung des Spinal Instability Neoplastic Score soll dabei an beiden Zentren verglichen werden.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet: „Trotz uneinheitlicher Therapieempfehlungen zur chirurgischen Therapie des multiplen Myeloms mit Affektion der Wirbelsäule zeigen sich keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsstrategie an zwei Universitätskliniken.“

Zur Einführung in den aktuellen Stand der Versorgung folgen einige klinisch-wissenschaftliche Grundlagen.

1.1 Beteiligung der Wirbelsäule bei multiplen Myelom

Das multiple Myelom ist eine onkologische Systemerkrankung mit Beteiligung des Skeletts bei 80 bis 90 Prozent der Patienten:innen (Palumbo, Anderson 2011). 20 Prozent der Patienten:innen präsentieren pathologische Frakturen bei Diagnose, 40% entwickeln eine Fraktur im Verlauf des ersten Jahres der Erkrankung und 60% entwickeln eine Fraktur im gesamten Verlauf der Erkrankung (Silbermann, Roodman 2013). Die Angaben zur Inzidenz von osteolytischen Läsionen der Wirbelsäule bei Patient:innen mit multiplen Myelom variieren zwischen 50% und 70% (Silbermann, Roodman 2013, Audat et al 2016, Patel et al 2018). Häufig treten im Verlauf der Erkrankung Frakturen einer oder mehrerer Wirbelkörper auf (Audat et al 2016, Patel et al 2018, Guzik 2017, Milasavec et al 2020). Das multiple Myelom ist der häufigste maligne Tumor der Wirbelsäule (Lecouvet et al. 1997, Jacobs et al. 2006). Es sind häufig Knochen mit einem hohen Anteil an rotem Knochenmark wie Wirbelkörper, Schädel und Rippen betroffen (Matzdorf et al. 2018, Hiasa et al. 2021). Die Läsionen können sich auf die gesamte Wirbelsäule verteilen. Bartl und Bartl sprechen im Zusammenhang mit dem multiplen Myelom von einer generalisierten Knochenkrankheit mit folgenschwerer Skelettdestruktion (Bartl R, Bartl C 2021). Dabei ist es möglich, dass das Tumorgewebe die Knochengrenzen überwindet und als sogenannte extramedulläre Läsion die Weichteile oder den Spinalkanal beeinträchtigt. Vorrangig betroffen sind die Wirbelkörper der Brustwirbelsäule, seltener die Lendenwirbelsäule und am seltensten die Wirbelkörper der Halswirbelsäule (Lecouvet et al. 1997, Melton et al. 2005, Chi et al. 2008, Zhang et al. 2014, Guzik 2017, Burks et al. 2021). Der thorako-lumbale Übergang ist bei Patient:innen mit multiplen Myelom besonders häufig von osteolytischer Destruktion beeinträchtigt (Bilsky, Azeem 2008).

1.2 Pathophysiologische und anatomische Grundlagen

Die Ursachen des multiplen Myeloms sind unklar. Die Transformation der naiven B-Zelle soll durch eine abnorme Reaktion auf einen antigenen Stimulus verursacht werden (Hemminki et al. 2021). Jede:r Patient:in zeigt einzigartige chromosomale Veränderungen der Tumorzellen. Dabei kann zwischen zwei Hauptgruppen unterschieden werden. Die tumor-initiiierenden Aberrationen passieren auf Grundlage von Trisomien oder von Translokationen (Sawyer 2011, Rasche et al. 2019). Die

chromosomalen Veränderungen und zusätzliche somatisch-genetische Ereignisse führen in einer förderlichen Umgebung zu einer klonale Expansion der Plasmazellen (Hemminki et al. 2021). Die Entstehung und Ausdehnung des multiplen Myeloms wird durch Interaktionen im Microenvironment des Knochenmarks über Zytokine und direkte Zellkontakte beeinflusst (Wörmann et al. 2018). Die Transformation der naiven B-Zellen in klonale Plasmazellen findet im Knochenmark statt. Die Spongiosa der Wirbelkörper enthält große Mengen an rotem, blutbildendem Knochenmark (Wurzinger 2020). Die Spongiosa des Wirbelkörpers ist somit eine der Lokalisationen der Proliferation der Plasmazellen. Die Wirbelkörper werden von strukturbildender Spongiosa ausgekleidet. Deren mineralisierten kollagenen Fasern richten sich nach Belastung aus und bilden eine schwammähnliche Struktur. Die Grundstruktur dieser Kollagene bilden Proteoglykane und Glykosaminoglykane, verzweigte Verbindungen aus Proteinen und Zuckern, die über die Bindung von Wasser Elastizität generieren können. Die Spongiosastruktur wird nach außen von der Kortikalis und dem Periost begrenzt, nach innen ist sie vom Endost überzogen. Die Spongiosa bildet mit ihrer Trabekelstruktur die Markhöhlen für Knochenmarkszellen und Fett. Die Entwicklung des knöchernen Gewebes wird durch Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten organisiert (van den Berg 1999, Platzer 2009). Zur Versorgung des Knochens und der zellulären Prozesse durchtreten die Arteriae nutriciae das Periost und verzweigen sich innerhalb des lamellären Aufbaus der Compacta in Havers- und Volkmann-Kanäle bis in den spongiösen Knochen u.a. zur Versorgung des Knochenmarks. Die Halswirbelkörper werden über die Arteriae nutriciae aus den Arteriae cervicales versorgt. Diese entspringen der beidseitig verlaufenden Aa. vertebrales. Die arteriellen Endäste (Arteriae nutriciae) zur Versorgung der Wirbelkörper von Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule werden aus den Rami dorsales der Segmentarterien, Arteriae intercostales posteriores, Arteriae subcostales und Arteriae lumbales mit Blut versorgt. Sie entspringen als direkte Äste aus der Aorta thoracica. Im Bereich des Sakrums erfolgt die Versorgung über die Arteriae sacrales, ebenfalls eine Segmentarterie der Aorta, und über Arteriae iliolumbales aus den Arteriae iliacaе internaе (Wurzinger 2020).

In die Koordination der Prozesse von Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten greifen Myelomzellen ein und induzieren osteolytische Läsionen. Diese Komplikation des multiplen Myeloms wird als Myeloma-related bone disease (MMBD) bezeichnet. Bei der Erkrankung des multiplen Myeloms sind davon hauptsächlich die Knochen

betroffen, die noch im Erwachsenen blutbildendes Knochenmark tragen. Also Wirbelkörper, die proximalen Anteile der langen Röhrenknochen (Femur und Humerus) sowie Rippen, Beckenknochen, Sternum, Schädel und Schulterblatt (Silbermann, Roodman 2003, Hiasa et al. 2021, Bartl, Bartl 2021a).

Die Abbildungen 1 und 2 geben einen Überblick über die strukturelle und zelluläre Organisation innerhalb des Knochens.

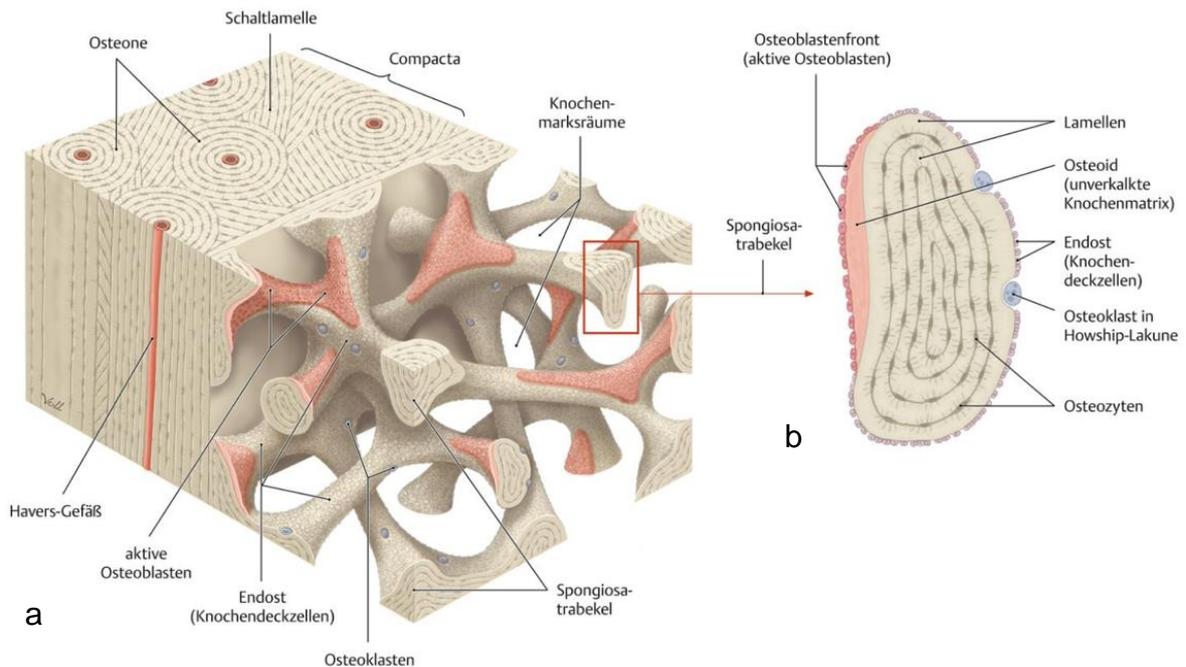


Abbildung 1: Wachstum- und Umbauvorgänge innerhalb der Spongiosa eines Lamellenknochen a räumliche Darstellung des Knochengewebes, b Ausschnitt aus a Darstellung Umbau Spongiosatrabekel (Schünke et al. 2022, mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags).

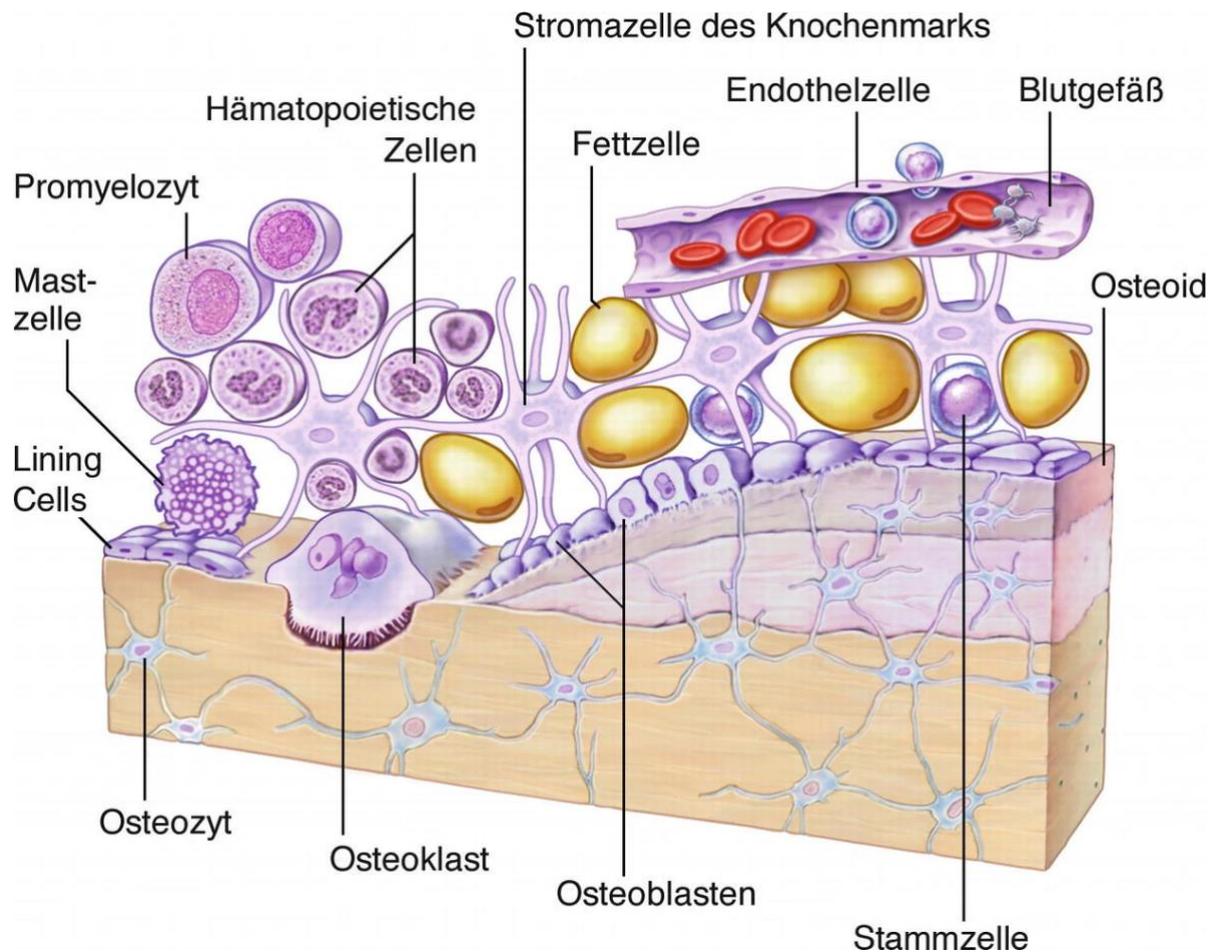


Abbildung 2: Das Knochen-Knochenmark-System – eine strukturelle und funktionelle Einheit von Zellen und Strukturen des Knochens (Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten, Lining Cells, Knochenmaterial) sowie von Zellen und Gefäßen des Knochenmarks (Hämatopoese, Stammzellen, Stromazellen, Immunzellen, Adipozyten, Gefäßsystem) (Bartl, Bartl 2021b, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature).

Direkte und indirekte Interaktionen zwischen Myelomzellen und der Umgebung des Knochenmarks sind verantwortlich für die Pathogenese der MMBD. Die Pathogenese osteolytischer Läsionen ist vielfältig. Die Grundlage der Läsionen bildet die Aktivitätssteigerung der Osteoklasten und die Unterdrückung der Funktion der Osteoblasten über verschiedene Signalwege oder Substanzen. Ein Signalweg, der die Reifung von Osteoklasten induziert, ist RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) – RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B Ligand) – Signalweg. Osteoblasten und Stromazellen des Knochenmarks regulieren diesen Signalweg unter physiologischen Bedingungen mithilfe von Osteoprotegerin (OPG, löslicher Rezeptor der TNF-Familie, der RANKL bindet) und limitieren damit die Reifung von Osteoklasten (Nakashima et al. 2011). Durch den Untergang der Osteoblasten wird das Verhältnis von RANKL und OPG gestört. Die vermehrte Aktivierung des Signalwegs in MMBD

steigert die Entwicklung der Vorläuferzellen in reife Osteoklasten. Der RANK/RANKL-Signalweg wird für die übermäßige Aktivierung von Osteoklasten als Hauptgrund verstanden (Boyle et al. 2003). Er wird durch weitere Substanzen (z.B. Activin A, TNF-alpha, Interleukine 3 und 6) und Signalwege (Notch-Signalweg) befördert (Terpos et al. 2018). Mit der Einführung des humanisierten monoklonalen Antikörpers Denosumab wurde der RANKL als Teil des RANK/RANKL-Signalwegs therapeutisch erfolgsversprechend adressiert (Gavriatopoulou et al. 2017, Terpos et al. 2018).

Die direkte zelluläre Adhäsion von Zellen des multiplen Myeloms und Stromazellen des Knochenmarks über die Verbindung VCAM-1 und VLA-4 steigert die Proliferation der Zellen und unterstützt die Ausbildung der Osteoklasten (Mori et al. 2004, Terpos et al 2018).

Als weiterer Faktor für die Pathogenese des MMBD wird die vermehrte Angiogenese erwähnt. Die Sekretion von vascular endothelial growth factor (VEGF) durch Stromazellen des Knochenmarks und Zellen des multiplen Myeloms ist dafür verantwortlich. Das Ergebnis ist eine vermehrte Aufnahme von Vorläuferzellen der Osteoklasten. Die immunmodulierenden Substanzen wie Lenalidomid oder Pomalidomid sollen einen Teil ihres therapeutischen Nutzens über die Unterdrückung von VEGF generieren (Anagrou et al. 2008, Hiasa et al. 2021).

Die Ausreifung der Osteoblasten wird hauptsächlich über den Wnt (wingless and integration 1) – Signalweg gesteuert. Der Wnt-Signalweg ist ein essenzieller Regulator des Knochenmetabolismus. Er reguliert die Proliferation, Differenzierung und das Überleben der Osteoblasten. Dieser Signalweg aktiviert intrazellulär beta-catenin, das als Transkriptionsfaktor die Expression von Genen begünstigt, die die Knochenbildung fördern. In osteolytischen Knochen wird dieser Signalweg über Sclerostin und Dickkopf-1 (DKK-1) antagonisiert, indem beide die extrazelluläre Domäne des Rezeptors besetzen (Giuliani et al. 2006, Kim et al. 2013, Qiang et al. 2016). Durch Unterbrechung der Ausbildung von Stromazellen des Knochenmarks in reife Osteoblasten entsteht ein unterhaltender Kreislauf. Unreife Stromazellen sekretieren Interleukin-6 (IL-6). Dieses IL-6 führt zum Wachstum von Myelomzellen, die DKK-1 produzieren (Tian et al. 2003, Roodman 2011, Hiasa et al. 2021). Die Osteozyten sind Osteoblasten, die nach Bildung von Knochen nicht in die Apoptose gegangen sind. Sie formen ein Netzwerk innerhalb der knöchernen Matrix und sind verbunden mit anderen Osteozyten, den Osteoklasten und Osteoblasten an der Knochenoberfläche (Hiasa et al. 2021). Sie produzieren einige der Regulatoren des Knochenstoffwechsels wie

fibroblasten growth factor 23, Sclerostin und RANKL. Die Interaktion von Osteozyten und Zellen des multiplen Myeloms führt über den Notch-Signalweg zur Proliferation von Zellen des multiplen Myeloms. Über TNF-alpha wird eine Apoptose der Osteozyten induziert, gleichzeitig kommt es zur erhöhten Produktion von RANKL und Sklerostin, die den Mechanismus der Knochendestruktion fortführen (Eda et al. 2016, Hiasa et al. 2021).

Die Abbildungen 3 und 4 veranschaulichen die vielfältigen zellulären Interaktionen bei osteolytischen Läsionen im multiplen Myelom.

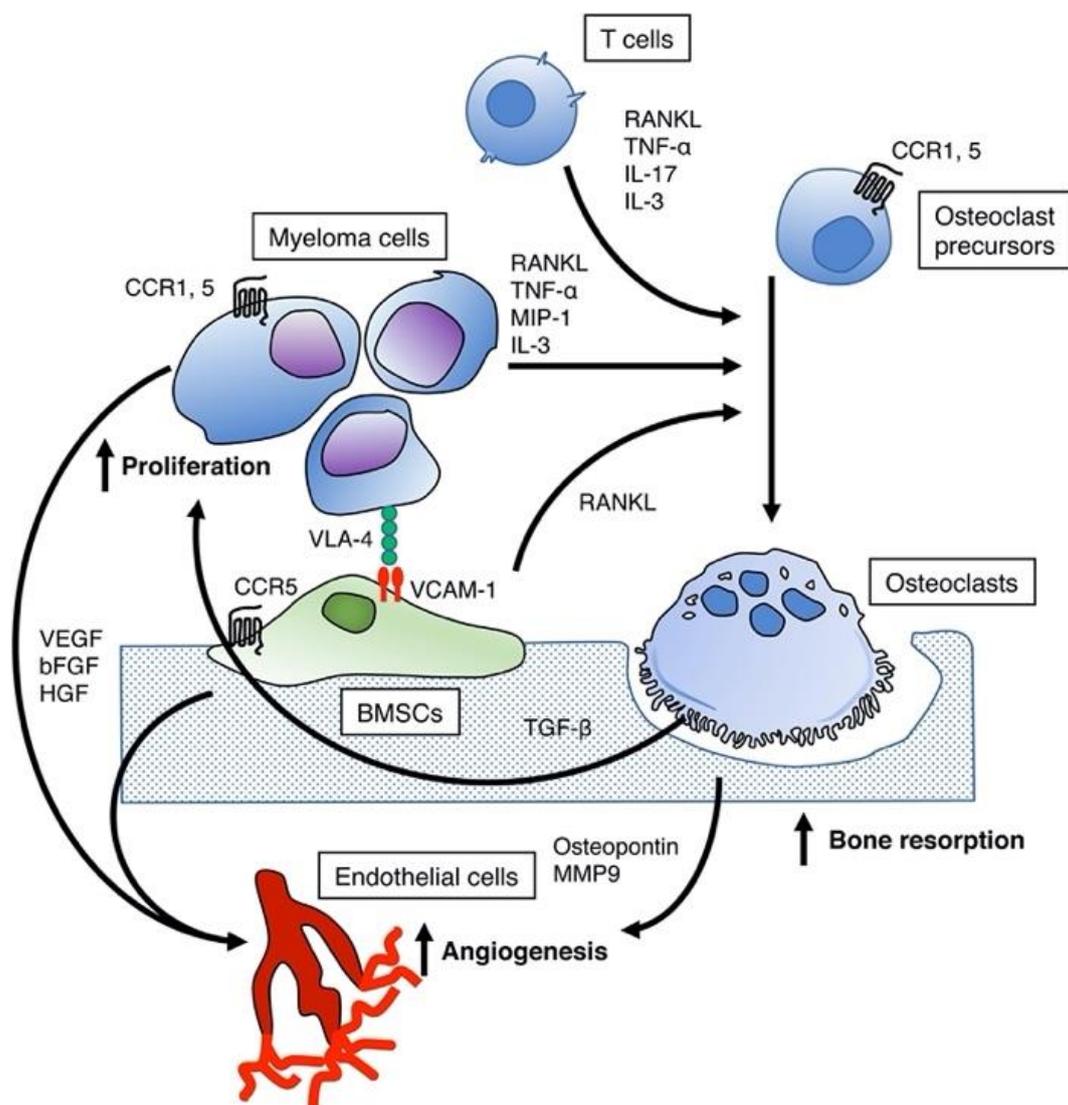


Abbildung 3: Einflüsse für eine gesteigerte Aktivierung der Osteozyten in MMBD (Hiasa et al. 2021, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

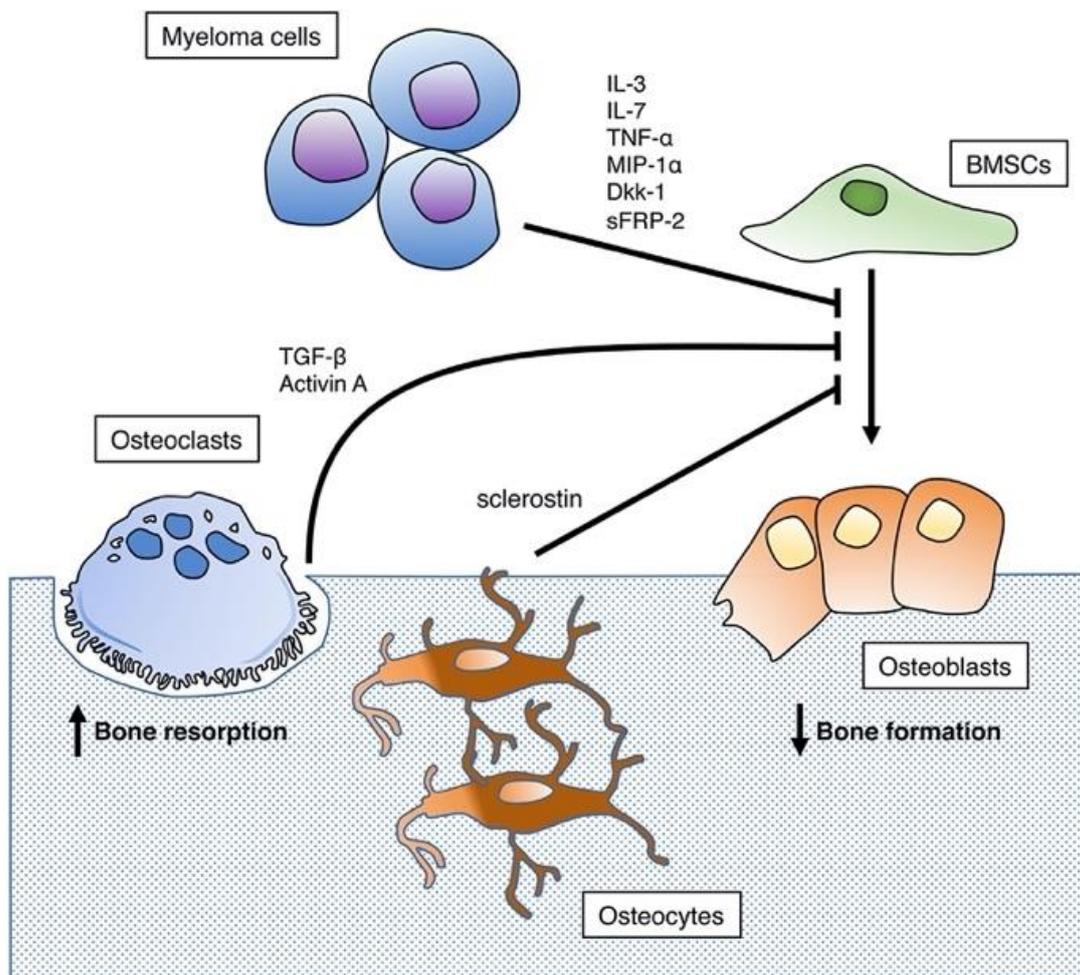


Abbildung 4: Einflüsse für die Hemmung der Osteoblasten in MMBD (Hiasa et al. 2021, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

1.3 Risikofaktoren, Epidemiologie und Prognose

Das multiple Myelom gilt als multifaktorielle Krankheit. Bekannte Risikofaktoren sind Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht und eine Erkrankung bei Verwandten ersten Grades. Eine annähernde Verdoppelung der Inzidenz wurde für die schwarze Bevölkerung im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung festgestellt. Außerdem gilt die Exposition gegenüber Pestiziden und Stoffen der Petrochemie als Risikofaktor. Die Wechselwirkungen und spezifischen Mechanismen zwischen diesen Faktoren sind schwer fassbar. Die Exposition gegenüber bekannten Risikofaktoren beeinflusst die genetische Prädisposition zur Entwicklung eines multiplen Myeloms. (Sergentanis et al. 2015, Wörmann et al. 2018, Jurczynszyn, Suska 2020, Padala et al. 2021).

Die Inzidenz des multiplen Myeloms liegt bei 2,2 Fällen pro 100.000 Personen weltweit. Die Inzidenzen variieren zwischen den Regionen. Die höchste Inzidenz hat die Region

Australien/Ostasien mit 5,9 Fällen pro 100.000 Personen. Es folgen Nordamerika und Nordeuropa mit Inzidenzen von 5,7 Fällen pro 100.000 Personen bzw. 4,7 Fällen pro 100.000 Personen (World Health Organization 2020, Cowan et al. 2018). Für Deutschland wird eine Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 Personen angegeben (Schmidt et al. 2022). Bezüglich der Neuerkrankungsraten von 2017 bis 2018 sind die Bundesländer Schleswig-Holstein und Hamburg als potenzielle Wohnorte für Patient:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf führend. Eine Übersicht der Verteilung für die deutschen Bundesländer ist in Abbildung 5 dargestellt.

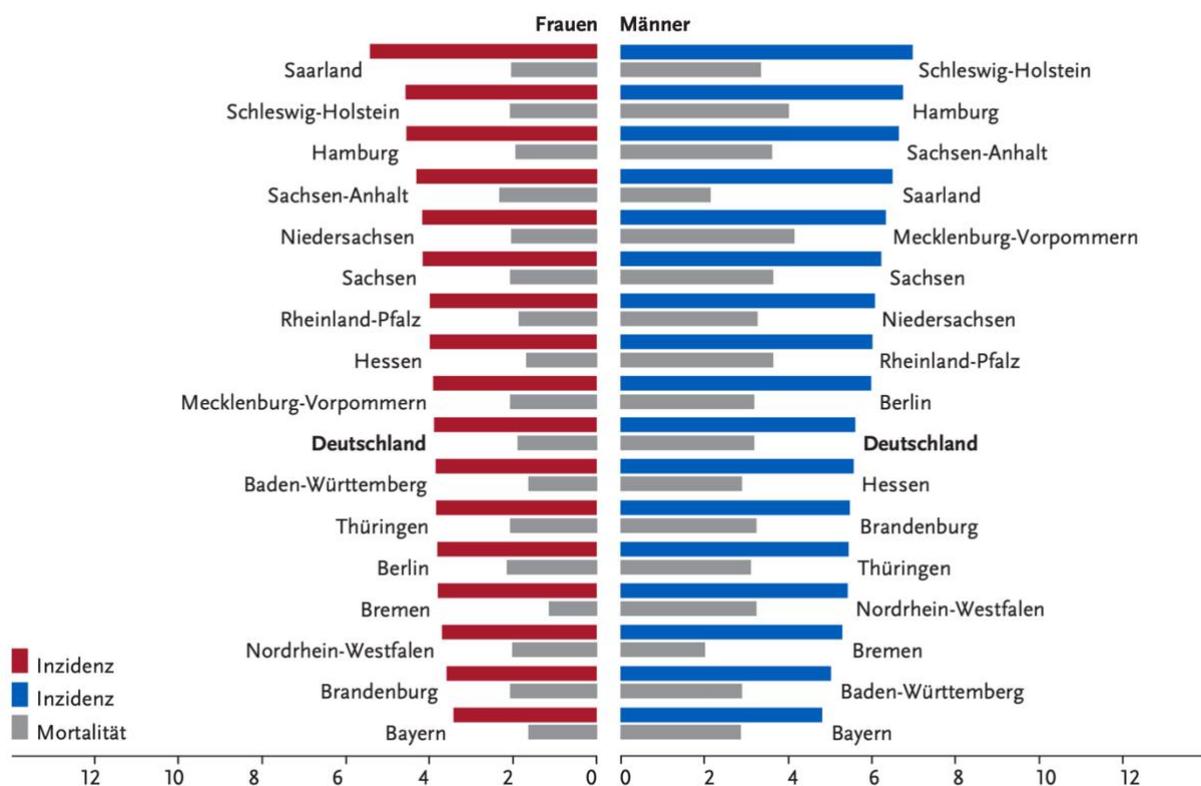


Abbildung 5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate in den Bundesländern nach Geschlecht für den ICD-10 C90, 2017 bis 2018 je 100.000 (alter Europastandard) (Multiples Myelom (2022) in Krebs in Deutschland, mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut).

Die Mortalität beträgt weltweit 1,1 Todesfälle pro 100.000 Personen (WHO 2020). In Deutschland lag die Mortalität für Frauen im Jahre 2019 bei 1,8 Todesfällen pro 100.000 Personen und für Männer bei 2,8 Todesfällen pro 100.000 Personen (Zentrum für Krebsregisterdaten 2020).

Das Multiple Myelom hatte für 2017 bis 2018 eine relative Fünf-Jahres Überlebensrate von 55 Prozent. Die relative Zehn-Jahres-Überlebensrate lag bei 38 Prozent. (Krebs in Deutschland 2022).

Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt in Deutschland je nach Geschlecht bei 72 bis 74 Jahren (Wörmann et al. 2018, Fenk 2021). 60 Prozent aller Erstdiagnosen werden im Alter zwischen 65 und 74 Jahren gestellt (Jurczyszyn und Suska 2020).

Die Mortalität der Erkrankung geht im Verlauf der letzten Jahre trotz steigender Inzidenzen zurück (Padala et al. 2021, Cowan et al. 2018). Die Gründe für den Anstieg der Inzidenzraten sind das Wachstum der Bevölkerung und die steigende Lebenserwartung (Cowan et al. 2018). Für Deutschland wird ein Anstieg der Neuerkrankungen um 30 Prozent bis 2040 erwartet (Wörmann et al. 2018).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Anamnese und klinische Manifestation

Die klinische Manifestation des multiplen Myeloms wird häufig erst durch das Auftreten einer Komplikation symptomatisch. 20 Prozent der Patient:innen sind bei Diagnosestellung asymptomatisch (Kyle R et al. 2003, Fenk 2021). Eine Präsentation unspezifischer Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit/Schwäche, Gewichtsverlust und/oder Schmerzen, wird beobachtet (Kyle et al. 2003, Matzdorf et al. 2018, Kehrer et al. 2019, Fenk 2021). Am häufigsten sind Knochenschmerzen (60 Prozent der Patient:innen) gefolgt von Müdigkeit, Gewichtsverlust und Infektneigung. Hyperkalziämie ist selten, aber in 10 Prozent der Fälle die diagnostisch relevante Symptomatik (Kyle et al. 2003). Knochenschmerzen im Bereich der Wirbelsäule, eine Anämie und eine starke Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (>100mm in einer Stunde) sollten zur Verdachtsdiagnose multiples Myelom führen (Matzdorf et al. 2018).

1.4.2 Diagnostische Kriterien

“Myeloma is unique as a cancer because basic diagnostic testing includes only a complete blood cell count with differential, basic metabolic panel; serum calcium, serum and urine protein electrophoresis; and osseous survey, all of which should be accessible in low- and middle-income countries.” (Cowan et al. 2018)

Die Kriterien für die Diagnostik eines symptomatischen multiplen Myeloms wurden von der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert. Diese Kriterien sind:

- klonale Plasmazellen im Knochenmark größer oder gleich 10 % oder
- ein feingeweblich gesichertes Plasmozytom des Knochens oder
- einer extramedullären Manifestation (Rajkumar et al. 2014).

Zusätzlich ist der Nachweis mindestens eines CRAB-Kriteriums notwendig. Das Akronym CRAB setzt sich zusammen aus „hypercalcaemia“, „renal failure“, „anaemia“ und „bone lesion“.

Für diese Kriterien sind folgende Werte definiert:

- Nachweis einer Hyperkalziämie mit einem Serumkalzium $> 0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normbereiches oder $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) und/oder
- Nachweis einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 40 ml/min oder einem Serumkreatinin > 177 mikromol/l und/oder
- Nachweis Anämie mit einem Hämoglobinwert $> 2,0$ g/dl unterhalb des unteren Normbereichs oder < 10 g/dl und/oder
- Nachweis einer oder mehrerer Knochenläsion mittels Röntgenaufnahme, Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomografie (PET-CT).

Für das multiple Myelom gibt es zwei Vorstufen: die monoklonale Gammopathie ohne Signifikanz (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) und das schwelende multiple Myelom (smouldering multiple myeloma, SMM). Das MGUS gilt als Präkanzerose für das multiple Myelom. Diese Gammopathie präsentiert sich ohne symptomatische Endorganschäden bezogen auf die Diagnostik mithilfe der CRAB-Kriterien (Landgren et al. 2009, Weiss et al. 2009). Von den über 50-Jährigen sind rund 3 bis 4 Prozent von einer MGUS betroffen, wobei rund ein Prozent sich zu einem multiplen Myelom entwickeln (Bladé 2006, Dispenzieri et al. 2010, Turesson et al. 2014). 10 Prozent der SMM-Betroffenen entwickeln im Verlauf von fünf Jahren ein multiples Myelom (Kyle et al. 2007). In der Tabelle 1 sind die diagnostischen Kriterien der IMWG für MGUS, SMM, Multiples Myelom (MM) dargestellt.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien nach IMWG

	MGUS	SMM	MM
Plasmazellanteil im Knochenmark	< 10%	10% bis 60%	≥ 10%
M-Protein im Serum	< 30 g/l	≥ 30 g/l	nachweisbar im Serum und/oder Urin
Endorganschäden (CRAB)	nein	nein	vorhanden

Zur Prävention der Entwicklung von Endorganschäden aus einem SMM wurden von der IMWG weitere Biomarker identifiziert, die zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Der Nachweis folgender Parameter bei Patient:innen mit Verdacht auf multiples Myelom oder nachgewiesenem SMM geht mit einer erhöhten Progressionsgefahr einher, d.h. Nachweis von 60 Prozent oder mehr klonalen Plasmazellen im Knochenmark, ein Verhältnis von größer 100 zwischen involvierten und nicht involvierten Leichtketten (free light chain, FLC) und mindestens eine fokale Läsion in einer Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT), die größer ist als 5 mm (Rajkumar et al. 2014). Damit erweiterte sich das diagnostische/symptomatische Akronym zu SLiM – CRAB. Das „S“ für den Grenzwert der Plasmazellen im Knochenmark („more than sixty percent“), „Li“ für das Verhältnis der Leichtketten („Light chains ratio involved/uninvolved > 100“) und das „M“ für das Auffinden mindestens einer fokalen Läsion in der Magnetresonanztomografie („MRI focal lesion“).

Das Verhältnis der Leichtketten zeigt eine Überproduktion durch die klonalen Plasmazellen an. Durch die übermäßige und unvollständige Produktion von Immunglobulinen kann im Serum ein gestörtes Verhältnis von kappa zu lambda Leichtketten detektiert werden (Kyrtsolis et al. 2007). Jeder der „SLiM-Biomarker“ wird mit einem etwa 80-prozentigen Risiko des Fortschreitens zu symptomatischen Endorganschäden in Verbindung gebracht (Rajkumar 2019).

1.4.3 Bildgebende Verfahren

Die konsensbasierte Empfehlung der S3-Leitlinie Multiples Myelom vom Februar 2022 ist die Durchführung eines Ganzkörper-CT zum Zeitpunkt der Diagnose des symptomatischen multiplen Myeloms. Diese Bildgebung soll das Ausmaß der Skelettschädigung erfassen (Delorme et al. 2022). Es konnte gezeigt werden, dass die Ganzkörper-CT eine statistisch signifikant höhere Sensitivität bei der Erkennung von osteolytischen Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom aufweist als Röntgenaufnahmen (Wolf et al. 2014, Hinge et al. 2016, Hillengass et al. 2017). Röntgenaufnahmen können weiterhin als diagnostische Bildgebung genutzt werden, wenn keine Möglichkeit auf ein CT oder MRT besteht (Hillengass et al. 2019). Eine Bildgebung mittels PET-CT oder MRT kann die Möglichkeit bieten, die Krankheitsaktivität und die Tumorlast einzuschätzen (Hillengass et al. 2019). Die Detektion fokaler Läsionen gelingt im PET-CT besser als im MRT, während das MRT bei der Darstellung diffuser Infiltration des multiplen Myeloms dem PET-CT in puncto Sensitivität überlegen ist (Zamagni et al. 2006). Ein negativer Befund im Ganzkörper-CT sollte mithilfe einer Untersuchung im Ganzkörper-MRT überprüft werden, um das Vorhandensein osteolytischer Läsionen auszuschließen. Das PET-CT kann als Alternative zum Ganzkörper-CT in der Diagnostik eingesetzt werden (Hillengass et al. 2019, Delorme et al. 2022).

Für die Befundung einer Ganzkörperbildgebung wird in der S3-Leitlinie Multiples Myelom von 2022 u.a. empfohlen für axiale Knochen den größten und hinsichtlich Stabilität relevantesten Herd einzuschätzen.

Weiterhin sollte die bildgebende Diagnostik genutzt werden, um eine mögliche extraossäre Ausdehnung des multiplen Myeloms abzubilden. Aktuell fehlt es an einer einheitlichen Definition für die sogenannte extramedulläre Erkrankung (extramedullary disease, EDM) bei multiplen Myelom. Laut einer Arbeit von Bladé et al. existieren für ein multiples Myelom außerhalb des Knochenmarks, je nach Erscheinung die Begriffe, extramedulläre Erkrankung, paraskellettales Plasmozytom oder solitäres Plasmozytom. Die Arbeitsgruppe definiert eine EDM als Verbreitung des multiplen Myeloms auf andere Organsysteme über eine hämatogene Aussaat von Zellen und schließen eine Beteiligung von knöchernem Gewebe oder Knochenmark damit aus. Myelomzellen, die aus dem Knochenmark heraus die Knochengrenzen überschreiten werden als paraskellettale Plasmozytome bezeichnet (Bladé et al. 2021, Rosinol et al.

2021). Solitäre Plasmozytome sind „eine einzelne Masse klonaler Plasmazellen (im Knochen oder extramedullär) ohne oder mit minimaler Plasmozytose im Knochenmark und ohne andere Symptome als die, die von der primären Läsion herrühren“ (Bladé et al. 2021).

Bansal et al. schließen für die Begrifflichkeit EDM eine knöcherne Beteiligung nicht aus. Sie benutzen die Begriffe knochen-assoziiertes EDM, knochen-unabhängiges EDM und organinfiltrierendes EDM.

Für die Diagnostik einer extramedullären Beteiligung, ob mit Verbindung zu knöchernen Strukturen oder ohne, wird das PET-CT empfohlen (Bladé et al. 2021). Zur Sicherung der Diagnose sollten mit einer Biopsie oder Knochenmarksaspiration Plasmazellen gewonnen werden (Caers et al. 2018). Das Auftreten von EDM oder Plasmozytomen kann anhand des Zeitpunktes unterschieden werden. In der Literatur wird unterschieden zwischen dem Auftreten bei Diagnosestellung des multiplen Myeloms und dem Auftreten einer oder beider Entitäten im Falle eines Wiederauftretens des multiplen Myeloms nach onkologischer Behandlung. Für paraskellettale Plasmozytome werden Inzidenzen zwischen 6 Prozent und 34 Prozent bei Diagnose und bei Wiederauftreten angegeben (Varettoni et al. 2010). Die Inzidenzen für eine EDM liegen für die genannten Zeitpunkte zwischen knapp 2 Prozent und 10 Prozent (Gagelmann et al. 2018, Rosinol et al. 2022). Die häufigsten Lokalisationen für paraskellettale Plasmozytome sind die Wirbelkörper, die Rippen, der Schädelknochen, das Becken und das Sternum (Rosinol et al. 2022). In Form einer EDM gibt es auch paramedulläre Zellen ohne Verbindung zu den Wirbelkörpern (Rosinol et al. 2022). Bei Diagnosestellung des multiplen Myeloms sind von einer EDM hauptsächlich die Haut, Pleura, Lymphknoten und/oder die Leber betroffen. (Gagelmann et al. 2018, Beksac et al. 2020, Rosinol et al. 2022). Bei einem Wiederauftreten des multiplen Myeloms sind im Falle einer EDM häufig die Leber, die Pleura und die meningealen Strukturen (Arachnoidea und Pia mater) des zentralen Nervensystems betroffen (Bhutani et al. 2020). Beide Formen, sowohl das EDM als auch das paraskellettale Plasmozytom, haben eine schlechtere Prognose als eine Myelomerkrankung ohne diese Formen der Ausbreitung (Usmani et al. 2012, Pour et al. 2014). Generell ist die Prognose für Patient:innen mit einer EDM schlechter als für Patient:innen mit einem paraskellettalen Plasmozytom (Bhutani et al. 2020).

1.4.4 Stagingssysteme und Prognose

Das erste Klassifizierungssystem für das multiplen Myeloms wurde 1975 von Durie und Salmon entwickelt. Das Durie & Salmon (DS) Staging diente zur Abschätzung der Prognose mittels gemessener Myelomzellmasse. Dafür setzt es die wichtigsten klinischen Parameter mit der Gesamtzahl der Myelomzellen im Körper in Beziehung. Die verwendeten Parameter sind: Hämoglobingehalt, Serumkalzium, Nachweis osteolytischer Läsionen mittels Röntgenaufnahme, M-Gradient mittels Serumelektrophorese und Darstellung des Leichtketten-Gradienten mittels Elektrophorese des 24h-Sammelurins. Anhand dieser Parameter erfolgte die Einteilung in drei Gruppen. Die Messung des Serumkreatinins dient als Nachweis der Nierenfunktion zur Subklassifikation (Durie BGM 2021a).

Greipp et al. definierten 2005 das International Staging System (ISS) mit ebenfalls drei Stufen zur Einschätzung der Krankheitsprognose. Anhand von Serum-beta2-Mikroglobulin konnte die Tumorlast und Reduktion der Nierenfunktion abgebildet werden und das gemessene Serumalbumin diente zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (Palumbo et al. 2015). Das ISS löste DS Staging ab. In Tabelle 2 sind die einzelnen Stufen des ISS inklusive Parameter/Kriterien und deren Prognose dargestellt.

Tabelle 2: International Staging System (Greipp et al. 2005)

Stage	Kriterien	Medianes Überleben in Monaten
I	Serum-beta2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serumalbumin ≥ 3,5 g/dL	62
II	weder Stage I oder III	44
III	Serum-beta2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/L	29

Mithilfe von Fluoreszenz in-situ Hybridisation (FISH) konnte chromosomale Abweichungen, die für einen schweren Verlauf des multiplen Myeloms verantwortlich gemacht werden, in die Klassifizierung integriert werden. Das aktuell geläufige Revised International Staging System (R-ISS) bildet diese Veränderungen ab. Für das R-ISS wurden Chromosomenaberrationen und Grenzwerte für die im Serum gemessene Laktatdehydrogenase (LDH) als wichtige prognostische Parameter ergänzt. Für die Veränderung der Chromosomen wurde die Deletion eines Teil des kurzen Armes von Chromosom 17 (del(17p)) und die Translokationen t(4;14) und t(14;16) als hochriskant (high-risk disease) definiert. Außerdem wurde eine Erhöhung der LDH mit einer verstärkten Proliferation der Myelomzellen in Verbindung gebracht (Palumbo et al. 2015). Eine Übersicht über die Klassifizierung des multiplen Myeloms mittels R-ISS und die damit verbundene Prognose bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Revised International Staging System (Palumbo et al. 2015)

R-ISS Stage	Kriterien	5-Jahres-Überleben
I	ISS I und Standardrisiko und normale LDH	82%
II	weder R-ISS I oder III	62%
III	ISS III oder entweder Hochrisiko-Chromosomenveränderung oder LDH-Erhöhung	40%

Hochrisiko-Chromosomenveränderungen: Vorliegen einer del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16) in der FISH.

Standardrisiko: keine der Hochrisiko-Chromosomenveränderungen in der FISH.

1.5 Therapieverfahren

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung des MM gibt es diverse Regime und diese entwickeln sich ständig weiter. Für die Therapieindikation wurden die SLiM-CRAB-Kriterien von der International Myeloma Working Group definiert. Die Therapie sollte an das Risikoprofil und die Begleiterkrankungen angepasst werden (John 2022, Rajkumar 2022). Als Erstlinientherapie gilt die autologe Stammzelltransplantation und Hochdosistherapie im Anschluss an eine Induktionstherapie als effektivste Variante (Su et al. 2018, Dhakal et al. 2018). Aktuell werden Dreifachkombinationen aus Bortezomib oder Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason zur Therapie eines neudiagnostizierten multiplen Myeloms empfohlen (Durie et al. 2017, Facon et al. 2019). Bortezomib gehört zur Gruppe der Proteasom-Inhibitoren. Weitere Therapeutika dieser Gruppe zur Behandlung des multiplen Myeloms sind Carfilzomib und Ixazomib. Die Hemmung des Proteasoms führt über die Behinderung des NF-kappa-B Signalwegs (nuclear factor „kappa light chain enhancer“ of activated B-cells) zur Apoptose der Tumorzellen (Bönisch 2016a). Zur Gruppe der Immunmodulatoren (IMiDs) gehören Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid. Diese Gruppe wirkt apoptotisch auf Myelomzellen, behindert deren Angiogenese und blockiert die Interaktion von malignen Plasmazellen und den Stromazellen des Knochenmarks (Culman 2019). Bortezomib, Lenalidomid und das langwirksame Glukokortikoid Dexamethason wirken synergistisch antiinflammatorisch über die Blockierung des NF-kappa-B Signalwegs (Durie et al. 2017).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der auf ein Oberflächenprotein abzielt, das auf Myelomzellen und anderen hämatopoetischen Zelltypen exprimiert wird (Palumbo et al. 2016). Daratumumab hat eine direkte und indirekte Antitumoraktivität über verschiedene Wirkmechanismen (de Weers et al. 2011, Palumbo et al. 2016). Dieser Antikörper ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Alternative zur Kombination mit Bortezomib (Facon et al. 2019). Zur Prophylaxe von sogenannten skelettalen Komplikationen („skeletal-related-events, SRE) wird die medikamentöse Osteoprotektion mit Bisphosphonaten oder dem RANKL-Antikörper Denosumab empfohlen (Hohloch 2022). Das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen konnte durch die Gabe von Bisphosphonaten signifikant reduziert werden (Mhaskar et al. 2017). Bezüglich des Auftretens von SRE ist

Denosumab dem Bisphosphonat Zoledronat nicht unterlegen und kann als Therapeutikum, insbesondere bei Patient:innen mit Einschränkung der Nierenfunktion, eingesetzt werden (Raje et al. 2018).

1.5.2 Strahlentherapie

Die Behandlung von Knochenschmerzen und/oder einem neurologischen Defizit kann mithilfe der Strahlentherapie behandelt werden. Strahlentherapeutische Verfahren konnten für Patient:innen mit einer Kompression des Rückenmarks aufgrund eines multiplen Myeloms gute Ergebnisse zeigen (Rades et al. 2016). Eine analgetische Therapie von myelombedingten Knochenschmerzen kann ebenfalls mittels Strahlentherapie erfolgen (Matuschek et al. 2015). Im Falle einer spinalen Instabilität oder drohender Instabilität ist ein operatives Verfahren zu bevorzugen (Semrau 2022).

1.5.3 Chirurgische Therapie

Laut der aktuellen S3-Leitlinie soll die Behandlung der ossären Komplikation, je nach klinischer Dynamik und knöcherner Instabilität, interdisziplinär abgestimmt werden (Semrau 2022). Schmerzhaftes Wirbelkörperfrakturen können chirurgisch mithilfe von minimalinvasiven Techniken wie Vertebroplastie (VP) oder Kyphoplastie (KP) behandelt werden. Grundlegendes Ziel dieser Techniken ist die Stabilisierung bzw. Wiederherstellung der Wirbelkörperhöhe(n) unter anderem zur Schmerzreduktion. Dabei wird im Falle einer VP Polymethylmethacrylat (PMMA) in den betroffenen Wirbelkörper injiziert, um die Wirbelkörperhöhe zu erhalten. Bei einer KP kann mithilfe eines aufblasbaren Ballons ein Teil der Wirbelkörperhöhe wiederhergestellt werden. Die durch den Ballon entstandene Höhle wird im Anschluss ebenfalls mit PMMA aufgefüllt. Dieses Verfahren reduziert das Austreten des Zements in die Umgebung des behandelten Wirbelkörpers zur signifikanten Reduktion im Vergleich zur Vertebroplastie (Phillips et al. 2002).

Eine myelombedingte Einengung des Spinalkanals bzw. eine Beteiligung der Wirbelkörperhinterkante mit potenzieller Bedrängung des Rückenmarks erfordert umfangreichere chirurgische Interventionen. Dabei steht der Schutz des Rückenmarks vor einer Kompression bzw. die Beseitigung einer Kompression des Rückenmarks im Vordergrund. Eine mögliche spinale Instabilität kann ebenfalls nicht mit VP oder KP

behandelt werden. Dabei ist die Begrifflichkeit der spinalen Instabilität nicht klar definiert. Die Spine Oncology Study Group definiert Wirbelsäuleninstabilität als Verlust der Integrität der Wirbelsäule infolge eines neoplastischen Prozesses, der mit bewegungsbezogenen Schmerzen, symptomatischer oder fortschreitender Deformität und/oder neurologischer Beeinträchtigung unter physiologischer Belastung einhergeht (Fisher et al. 2010). Eine Instabilität ist von mehreren Faktoren abhängig und eine Unterscheidung zwischen Instabilitäten auf Grundlage von neoplastischen Prozessen ist von traumatischen Verletzungen zu unterscheiden. In vielen Fällen ist nach Dekompression des Spinalkanals oder bei drohender segmentaler Instabilität eine Stabilisierung des Alignments der Wirbelsäule mittels Schrauben-Stabsystem notwendig. Dafür stehen unterschiedliche Implantate zur Verfügung. Die posteriore Stabilisation mittels Schrauben-Stabsystemen bietet Stabilisation in alle Bewegungsrichtungen, jedoch nicht gegen Druckbelastungen. Mithilfe von Implantaten, die von vorne (anteriore Systeme) zwischen die Wirbelkörper eingesetzt werden, können Probleme der axialen Druckbelastung adressiert werden. Sie dienen außerdem der Wiederherstellung der Höhe des Segments und wirken stabilisierend. Zur zusätzlichen Stabilisierung des Segments in Extension und zur Verhinderung der Dislokation des Implantats werden anteriore Platten und Schrauben-Stabsysteme genutzt (Pitzen 2012). Eine mehrsegmentale schlechte Knochenqualität kann auch bei monosegmentaler Instabilität eine Stabilisierung mehrerer Segmente zur Lastverteilung notwendig machen (Bartl R, Bartl C 2021c).

Die operative Therapie einer spinalen Beteiligung des multiplen Myeloms konnte mehrere positive Ergebnisse zeigen. Einerseits profitierten Patient:innen mit neurologischen Defiziten von dekomprimierenden und stabilisierenden chirurgischen Interventionen (Zeifang et al. 2005, Shen et al. 2018, Tzagozis, Bauer 2019). In diversen Arbeiten konnten postoperativ Verbesserungen der funktionellen Belastbarkeit mittels Karnofsky Performance Scale (KPS) oder Oswestry Disability Index (ODI) nachgewiesen werden (Lane et al. 2004, Kasperk et al. 2012, Guzik 2017). Als wichtigste Ziele der operativen Therapie gelten die Schmerzreduktion und Prävention einer neurologischen Symptomatik. Beide Ziele können durch operative Verfahren erreicht werden (Dudeney et al. 2002, Pflugmacher et al. 2006, Guzik 2017, Shen 2018).

1.6 Zielsetzung

Mithilfe einer gemeinsamen Datenbank für die Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sollen retrospektiv anhand verschiedener Parameter die Behandlungen der Patienten:innen mit multiplen Myelom analysiert werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den chirurgischen Interventionen bei Beteiligung der Wirbelsäule für diese Patienten:innen. Die Diversität der Wirbelsäulenaffektionen aufgrund des multiplen Myeloms sowie deren Versorgung an zwei Universitätskliniken soll dargestellt und verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten:innen mit multiplem Myelom mit Beteiligung der Wirbelsäule. Die Patienten:innen wurden im Zeitraum von 2007 bis 2021 in der Klinik für Neurochirurgie der Charité Berlin (BCN) oder im Spine Center der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) zur Behandlung aufgenommen.

Die Durchführung dieser medizinisch-wissenschaftlichen Arbeit wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg als retrospektive Datenerhebung genehmigt (2022-300151-WF).

Patient:innen mit den ICD-Codes (international statistical classification of Diseases and Related Health problems) C90.00 (Multiples Myelom) oder C90.30 (Solitäres Plasmozytom) und einer zusätzlichen ärztlichen Betreuung durch die Wirbelsäulenchirurgie des UKE wurden in die Datenbank aufgenommen

Im UKE wurden in dem betrachteten Zeitraum 227 Patient:innen mit entsprechender Diagnose identifiziert. 17 Patient:innen wurden aufgrund unzureichender Dokumentation der zu erhebenden Parameter nicht in die Datenbank aufgenommen.

Für die Aufnahme in die Datenbank waren eine gesicherte Diagnose der onkologischen Grunderkrankung mit Klassifizierung des Multiplen Myeloms, eine Bildgebung der gesamten Wirbelsäule mittels Computertomographie, eine Dokumentation der operativen Therapie sowie eine Dokumentation des postoperativen oder konservativen Therapieverlaufs notwendig. Zur Analyse wurden uns die Daten von 200 Patient:innen aus Berlin zur Verfügung gestellt.

Die Datenbank „Spinal Myeloma“ wird mit dem Programm Research Electronic Data Capture (REDCap®) geführt. Die Daten wurden der elektronischen Patientenakte (Soarian©, Cerner) des stationären Aufenthalts, der ambulanten Akte und den Pflegeberichten entnommen.

Die Daten zur Manifestation der Erkrankung im Bereich der Wirbelsäule wurden anhand der CT-Bildgebung mit dem ZeroFootPrint Viewer GE analysiert. Der Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) konnte mithilfe der Bildbefunde und den klinischen Angaben retrospektiv erhoben werden.

2.2 Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Erfassung von Daten zur Behandlung von Patient:innen mit multiplen Myelom mit Affektion der Wirbelsäule. Um eine gute Vergleichbarkeit, der verschiedenen Kollektive an den zwei unterschiedlichen Universitätskliniken zu ermöglichen, erfolgte die Erhebung verschiedener Daten wie im Folgenden aufgeführt.

Demographische Daten

Als demographische Daten wurden Alter, Geschlecht, das Datum der Aufnahme erhoben und das Datum der Erstdiagnose des multiplen Myeloms erfasst.

Klinische und onkologische Daten

Die Erhebung dieser Daten erfolgte zur Typisierung der Grunderkrankung sowie zur Einordnung anhand der bekannten Klassifizierungen. Die Einschätzungen wurde den Arztbriefen entnommen. Die Quantifizierung des klinischen Zustandes der Patient:innen erfolgte mittels Karnofsky Performance Scale (KPS).

Zu den erkrankungsspezifischen Daten gehörten:

- Myelomtyp / Subtyp
- Vorhandensein von CRAB-Kriterien
- Klassifikation nach Durie-Salmon Staging
- Klassifikation nach International Staging System (ISS)
- Klassifikation nach Revised International Staging System (R-ISS)
- Wert KPS bei Aufnahme
- Schmerzsymptomatik bei Diagnose wurde in der Datenbank anhand Dokumentation in den Arztbriefen mit „JA“, „NEIN“ oder „keine Angabe“ erfasst.
- Lag eine Schmerzsymptomatik vor, wurde die Akuität des Schmerzes wie folgt vermerkt:
 - Akut: Schmerzen seit 1 Stunde bis 2 Tage
 - Subakut: Schmerzen seit 3 bis 7 Tagen
 - Nicht-akut: Schmerzen seit mehr als 7 Tagen
 - Keine Angabe zum zeitlichen Verlauf der Schmerzen

- Einschätzung des neurologischen Status zum Zeitpunkt der Aufnahme, falls neurologischen Defizite vorlagen, wurden diese entsprechend gruppiert in
 - Vegetative Defizite oder
 - Sensorische Defizite oder
 - Motorische Defizite oder
 - Kombinationen aus diesen Qualitäten.

Die Einschätzung der funktionellen-neurologischen Klinik erfolgte retrospektiv mit Hilfe der McCormick-Klassifikation anhand folgender Definitionen:

- Grad I: neurologisch intakt, geht normal, kann minimale Dysästhesie haben
- Grad II: leichte motorische oder sensorische Defizite; der Patient bleibt funktionell unabhängig
- Grad III: mäßiges Defizit, Funktionseinschränkung, unabhängig mit externer Hilfe
- Grad IV: schwere motorische oder sensorische Defizite, Funktionseinschränkung bei einem abhängigen Patienten
- Grad V: Querschnittsgelähmte oder Tetraplegiker, auch wenn geringste Bewegungen möglich sind.
- Keine Angabe

Daten aus bildgebenden Verfahren

Mithilfe der retrospektiven Beurteilung der Bildbefunde der Untersuchungen mindestens einer Ganzkörpercomputertomographie und deren radiologischer Befundung wurden spinale Läsionen dokumentiert. Als Kennzeichnung myelomtypischer Läsionen im CT wurden Herde mit muskeläquivalenten Dichtewerten innerhalb des vorwiegend fetthaltigen Knochenmarks und/oder umschriebene Destruktionen der Spongiosa mit muskeläquivalenten Dichtewerten und ohne Randsklerose angewandt. Für jeden Wirbelsäulenabschnitt von cervikal 0 (C0) bis sakral 3 (S3) wurde der Befund eingeschätzt. Im Falle einer Läsion wurde nach den Kriterien des Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) Punkte vergeben. Dieser Score soll einen Punktwert zur Einschätzung der Stabilität des entsprechenden Wirbelsäulensegments liefern. Es werden drei Gruppen unterschieden: stabil, potenziell instabil, instabil. Die Gruppe der stabilen Läsionen ist für die Punktwerte 0

bis 6 definiert, potenziell instabil sind Läsionen mit Punktwerten zwischen 7 und 12 und eine instabile Läsion hat einen Punktwert von mindestens 13 Punkten. Die maximal möglichen 18 Punkte des SINS werden mithilfe von 6 Untergruppen vergeben/eingeschätzt (Fisher et al. 2010).

Die Kriterien dieses Scores sind in Tabelle 4 dargestellt. Außerdem wurden Dokumentationen weiterer spinaler Läsionen im Verlauf nach gleichem Schema und extraspinale Läsionen erfasst.

Tabelle 4: Spinal Neoplastic Injury Score (Fisher et al. 2010)

Spinal Neoplastic Injury Score (SINS) Parameter	Punktwerte
Lokalisation der Läsion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übergänge (Occiput–C2, C7–T2, T11-L1, L5-S1) ▪ Mobile Wirbelsäulenabschnitte (C3-C6, L2-L4) ▪ Halbstarre Wirbelsäulenabschnitte (T3-T10) ▪ Starre Wirbelsäulenabschnitte (S2-S5) 	 3 2 1 0
Vorkommen von Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbesserung bei Inaktivität, Verschlechterung bei Bewegung und axialer Last (mechanischer Schmerz) ▪ Gelegentliche Schmerzen, keine mechanische Komponente ▪ Keine Schmerzen 	 3 1 0
Art der knöchernen Läsion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteolytisch ▪ Gemischt ▪ Osteoblastisch 	 2 1 0
Ausrichtung der Wirbelsäule in der Bildgebung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subluxation/Translation ▪ Neuaufgetretene Deformität (Skoliose oder Kyphose) ▪ Keine Auffälligkeiten 	 4 2 0
Ausmaß des Kollapses des Wirbelkörpers <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50% ▪ < 50% ▪ Kein Kollaps, aber mehr als 50 % des Wirbelkörpers sind von der Läsion betroffen ▪ Keine Auffälligkeiten 	 3 2 1 0
Beteiligung der posterioren Säule des Wirbelkörpers <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilateral ▪ Unilateral ▪ Nicht betroffen 	 3 1 0

Die Erfassung spinaler Läsion/en als Übersicht:

Lokalisation/en

Verteilung der Läsionen auf die Wirbelsäulenabschnitte cervical 0 (C0) bis sakral 3 (S3)

Punktwerte des SINS für den/die betroffenen Wirbelsäulenabschnitt/e

Dokumentation einer neuen spinalen Läsion im Verlauf

Die Erfassung extraspinaler Läsionen erfolgte in den Gruppen:

Läsion/en der Rippen und/oder

des Sternums und/oder

des Schädels und/oder

der Röhrenknochen

Behandlungsspezifische Daten

Für die Therapie wurden folgende Parameter erfasst und aus den Akten entnommen.

Behandelte Läsion/en	Analog zur Angabe der spinalen Läsionen waren die Wirbelsäulenabschnitte C0 bis S3 auswählbar
Die Indikation/en zur operativen Therapie	Schmerzen und/oder Akutes neurologisches Defizit und/oder spinale Instabilität
Die Einschätzung der funktionellen-neurologischen Klinik	Retrospektive Erhebung des prä- und postoperativen McCormick-Scores
Operatives Vorgehen	Kyphoplastie/Vertebroplastie Dekompression Posteriore Fusion Anteriore Fusion 360° Fusion Korpektomie
Dauer der Operation	in Minuten

Komplikation/en Es wurden die unmittelbaren Komplikationen erfasst, die im Verlauf des stationären postoperativen Aufenthalts dokumentiert wurden.	Wundinfektion Hämatom Instrumentationsfehler internistische Komplikation oder andere Komplikation notwendige operative Revision
Weitere Eingriffe im Verlauf	Tumorrekurrenz gleiches Segment Deformität operierte/s Segment Materialversagen Neue Läsion im Verlauf
Ergebnisse operative Therapie Für diese Einschätzungen wurden die Einschätzungen aus den Entlassungsbriefen verwendet.	Verbesserung der Schmerzen und/oder Verbesserung der Neurologie keine Veränderung oder Verschlechterung der Symptomatik
Weitere Therapie/n	Strahlentherapie Systemisch-onkologische Therapie Osteoprotektive Therapie

Abschlussdaten

Als Abschlussparameter wurde das Datum der letzten Konsultation erfasst. Daraus errechnete sich die Dauer der Nachverfolgung (follow up).

Klinisch-funktionelle Parameter	Karnofsky Performance Status (KPS) McCormick-Score Vorhandensein von Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule
Grad der Erkrankung des multiplen Myeloms	Komplette Remission Stabile Erkrankung Progressive Erkrankung

Datenverarbeitung

Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv ausgewertet und tabellarischer und grafischer Form dargestellt. Die Prüfung der Patientendaten auf statistische Unterschiede erfolgte mittels Chi-Square und Fisher exact Test. Mittelwertvergleiche wurden mit dem t-Test überprüft. Vergleiche der Mittelwerte von 3 oder mehr Gruppen erfolgten mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Die Vergleiche von Rängen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ angesetzt. Die statistische Auswertung mit Microsoft® Excel für Mac, Version 16.66.1 (Copyright 2022 Microsoft) und SPSS, Version 27 (IBM SPSS Statistics, SPSS Inc.).

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt erfüllen 410 Patienten:innen die Einschlusskriterien, 210 am UKE und 200 an der Charité. Davon sind 153 (37,3%) weiblich und 257 (62,7%) männlich. Das mediane Alter bei Vorstellung lag bei 67 Jahren. Die Altersgrenzen zur Aufnahme waren zwischen 35 Jahren und 85 Jahren.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose des multiplen Myeloms beträgt 65 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.

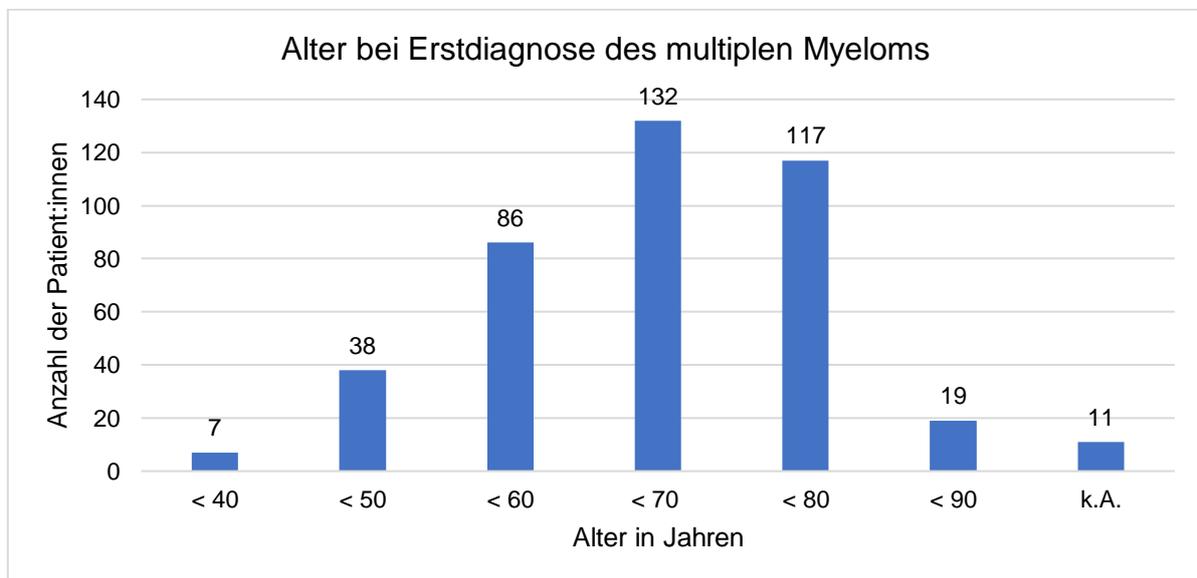


Abbildung 6: Ergebnisse Altersverteilung der Patient:innen bei Erstdiagnose des multiplen Myeloms.

In Abbildung 7 ist die Verteilung von Frauen und Männern zum Zeitpunkt der Erstaufnahme zur Behandlung des multiplen Myeloms unter Beteiligung der Wirbelsäule dargestellt. Die Grafik zeigt einen Anstieg der Behandlungen von n=25 im Jahr 2005 auf n=51 im Jahr 2020.

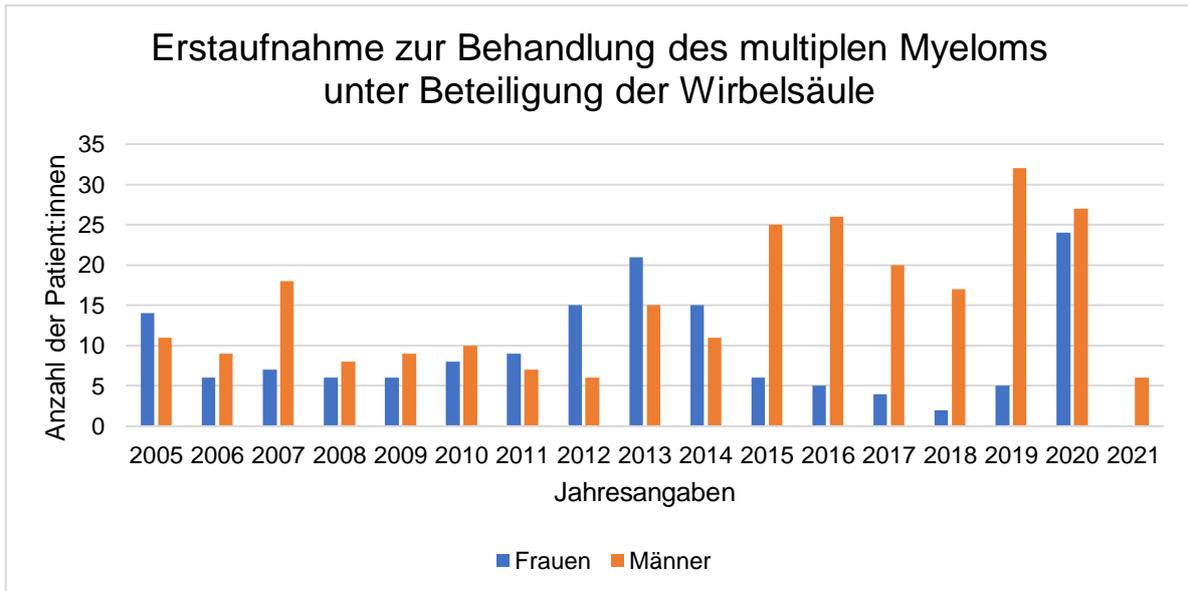


Abbildung 7: Ergebnisse Verteilung von Frauen und Männern zum Zeitpunkt der Erstaufnahme zur Behandlung des multiplen Myeloms unter Beteiligung der Wirbelsäule.

3.2 Klinisch-onkologische Daten

Myelomtypen / Subtypen

Die Einteilung erfolgt anhand der Vermehrung der bösartigen Plasmazellen im Knochenmark. In der vorliegenden Kohorte bildet die Gruppe der Immunglobuline G (IgG) mit 53% die größte Gruppe. Es folgen die Gruppe der Leichtketten (LC) mit 21% und die Gruppe der Immunglobuline A (IgA) mit 19%. Die Gruppen der Plasmazellen können anhand ihrer Leichtketten nochmal in die Subtypen kappa (κ) und lambda (λ) unterschieden werden. In dem vorliegenden Datensatz fehlen bei einigen Patient:innen Angaben zum Myelomtyp bzw. zum Subtyp; diese wurden als unbekannt gekennzeichnet. Die Gruppe beinhaltet 29 Patient:innen ohne Angabe des Plasmazelltyps, sowie jeweils zwei Patient:innen des Plasmazelltyps der Immunglobulinklassen (Ig) M und D. Die Verteilung wird in Tabelle 5 und Abbildung 8 grafisch dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse Verteilung Myelomtypen und Subtypen innerhalb der Kohorte.

Myelomtyp	Subtyp	n=410	Prozent (%)
IgG		216	53
IgG	κ	134	
IgG	λ	52	
IgG	unbekannt	30	
IgA		77	19
IgA	κ	41	
IgA	λ	24	
IgA	unbekannt	12	
LC		84	21
LC	κ	49	
LC	λ	22	
LC	unbekannt	13	
Andere		31	7

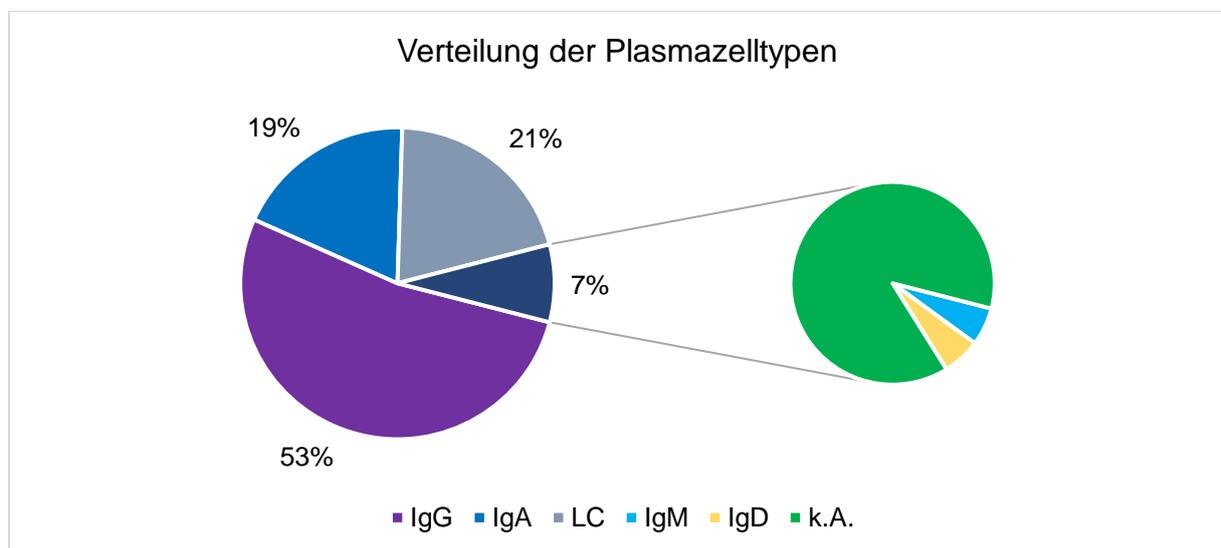


Abbildung 8: Ergebnisse Verteilung der Plasmazelltypen bei multiplem Myelom innerhalb der Kohorte.

Klassifizierungen des multiplen Myeloms, der Scoringsysteme und des prätherapeutischen Status

Es wurden die Daten zu den Klassifizierungen ISS und R-ISS erhoben. Dabei machen die Gruppen II jeweils den größten Anteil aus. Es erfolgte ebenfalls eine Einteilung mittels Durie-Salmon Staging System. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse Einschätzungen International Staging System (ISS) und Revised International Staging System (R-ISS) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

	ISS (n=)	%	R-ISS (n=)	%
I	88	21	61	15
II	109	27	90	22
III	66	16	39	9
Keine Angabe	147	36	220	54

Tabelle 7: Ergebnisse Verteilung nach Durie-Salmon Staging.

Stage	n	%
IA	14	4
IB	0	0
IIA	66	16
IIB	9	2
IIIA	167	41
IIIB	38	9
k.A.	115	28

A: normale Nierenfunktion mit Serumkreatinin < 2,0 mg/dL, B: eingeschränkte Nierenfunktion mit Serumkreatinin > 2,0 mg/dL

Zur Einschätzung einer Behandlungsindikation bei Diagnose des multiplen Myeloms werden Parameter zur Einschätzung des Serumcalciumwertes, der Nierenfunktion, des Hämoglobinhaushaltes und das Vorliegen einer osteolytischen Läsion erhoben (CRAB-Kriterien). Die Daten zeigen, dass 340 Patient:innen, d.h. 83% der Kohorte, bei Diagnose der Erkrankung mindestens eine Behandlungsindikation vorwiesen. Davon

zeigten 243 Patient:innen (59%) bei Diagnosestellung eine osteolytische Läsion des Achsenskeletts.

Es konnte bei 309 Patient:innen (75%) nachvollzogen werden, dass eine Schmerzsymptomatik zur Diagnosestellung führte, die nach Akuität differenziert wurde. Mit dem Ergebnis, dass über die Hälfte (241 Patient:innen, 59%) keine akute oder subakute Schmerzsymptomatik aufwies, d.h. diese Gruppe berichtete über Schmerzen seit mehr als sieben Tagen. Die Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.

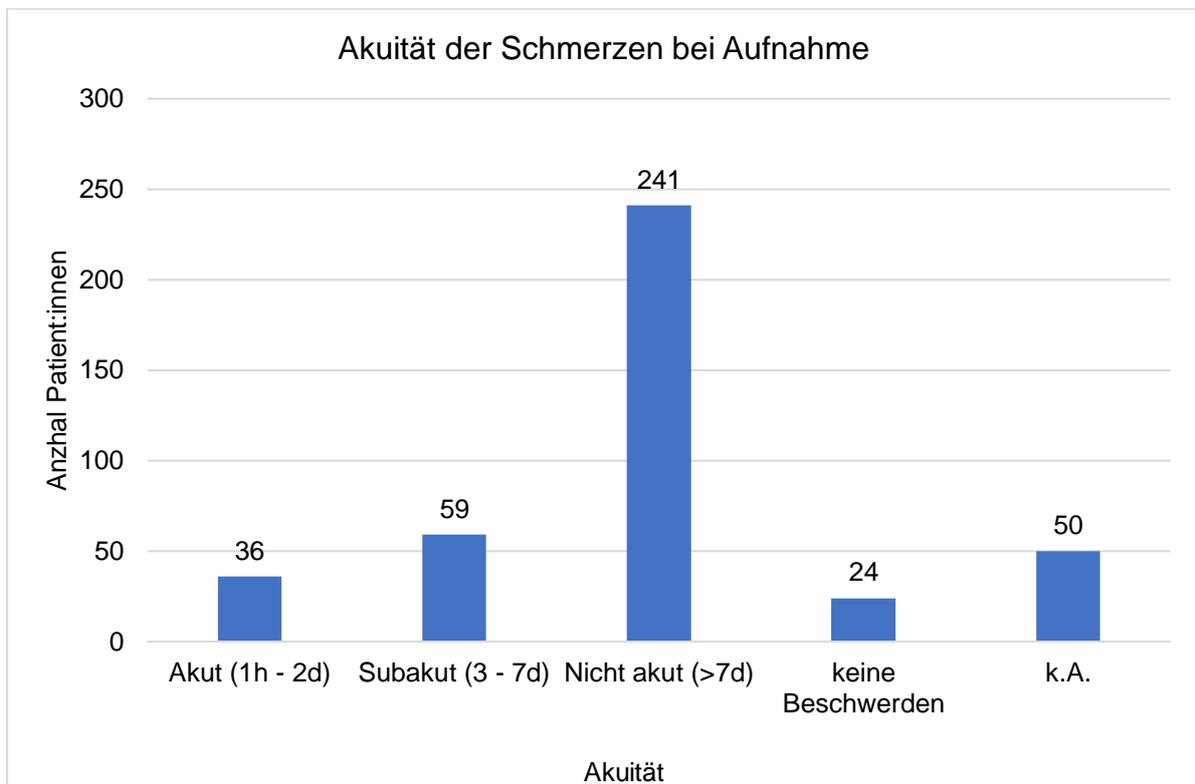


Abbildung 9: Ergebnisse Patientenverteilung der Akuität der Schmerzsymptomatik bei Aufnahme.

59 Patient:innen (14%) weisen bei Aufnahme mindestens ein neurologisches Defizit auf, davon sind 41 Patient:innen von mindestens zwei Störungen der vegetativen, sensorischen und/oder motorischen Funktionen betroffen.

Die Einschätzung des neurologischen Status anhand der McCormick-Klassifikation zeigt, dass die größte Gruppe, also 221 Patient:innen (54%), als neurologisch normal (entspricht McCormick I) eingeschätzt wurden. 74 Patient:innen waren trotz sensomotorischen Defiziten weitestgehend unabhängig (McCormick II). Zusammen entsprechen diese beiden Gruppen 75% der gesamten Kohorte. In Gruppe III nach McCormick wurden 16 Patient:innen (4%) eingruppiert. Besonders schwer

(McCormick IV) und somit rollstuhlgebunden sind 6 Patient:innen (1%) bei Aufnahme. Bei 93 Patient:innen (23%) gab es keine Angaben zu dieser Einschätzung. Mit einem Karnofsky Performance Scale (KPS) von > 50 sind 328 Patient:innen (80%) bei Aufnahme größtenteils selbstständig. 244 Patient:innen (60%) sind mit KPS-Werten von 80, 70 oder 60 eingeschränkt durch die Erkrankung. Eine Übersicht über die Verteilung zum Zeitpunkt der Aufnahme liefert Abbildung 10.

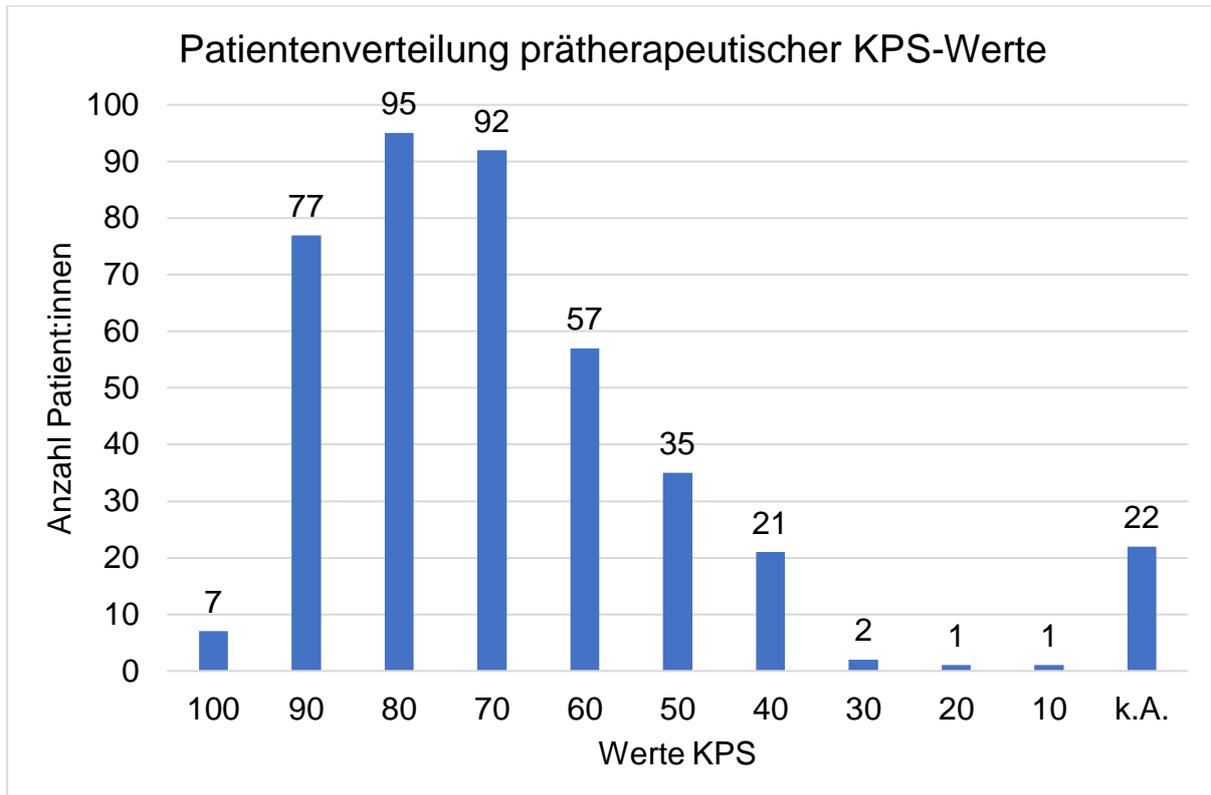


Abbildung 10: Ergebnisse Patientenverteilung Werte Karnofsky Performance Scale bei Aufnahme.

3.3 Ergebnisse Auswertung bildgebender Verfahren

Die bildgebende Diagnostik wurde mittels CT durchgeführt. Der Krankheitsverlauf wurde ebenfalls mittels CT-Bildgebung kontrolliert. 328 Patient:innen (80%) bekamen im Verlauf eine weitere Bildgebung, davon erlitten 52 Patient:innen (13%) eine weitere Läsion im Verlauf der Erkrankung, die bei 6 Patient:innen operative behandelt wurde. Mithilfe der bildgebenden Diagnostik wurden bei 259 Patient:innen extraspinale Läsionen festgestellt. Es kam bei 51 Patient:innen (12%) zu Läsionen der Rippen, bei 5 Patient:innen (1%) zu einer Läsion des Sternums, Osteolysen der Schädelknochen traten bei 19 Patient:innen (5%) auf und 21 Patient:innen (5%) waren von Läsionen der

Röhrenknochen betroffen. Bei 163 der 259 Patient:innen mit extraspinalen Läsionen wurden zwei oder mehr als zwei Läsionen festgestellt. Insgesamt wurden davon 90 als symptomatische extraspinale Läsionen dokumentiert. 151 Patient:innen (37%) waren nicht von extraspinalen Läsionen betroffen.

Die spinalen Läsionen wurden nach Lokalisationen in cervikale, thorakale, lumbale und sakrale Wirbelsäulenabschnitten unterschieden. Dabei zeigten 11 Patient:innen (3%) Läsionen in cervikalen Wirbelsäulenabschnitten, 89 Patient:innen (22%) Läsionen der thorakalen Wirbelsäulenabschnitten, 41 Patient:innen (10%) Läsionen der lumbalen Wirbelsäulensegmenten und 7 Patient:innen (2%) Läsionen in sakralen Wirbelsäulenabschnitten. Der überwiegende Teil der Patient:innen, d.h. 193 (47%), war von Läsionen in zwei oder in mehr als zwei Wirbelsäulenabschnitten betroffen. 52 Patient:innen (13%) waren von Läsionen in allen Abschnitten der Wirbelsäule betroffen. Insgesamt wurden bei 410 Patient:innen 3.456 Läsionen dokumentiert. Eine Auflistung der Häufigkeiten der entsprechenden Wirbelsäulenbereiche findet sich in Abbildung 11.

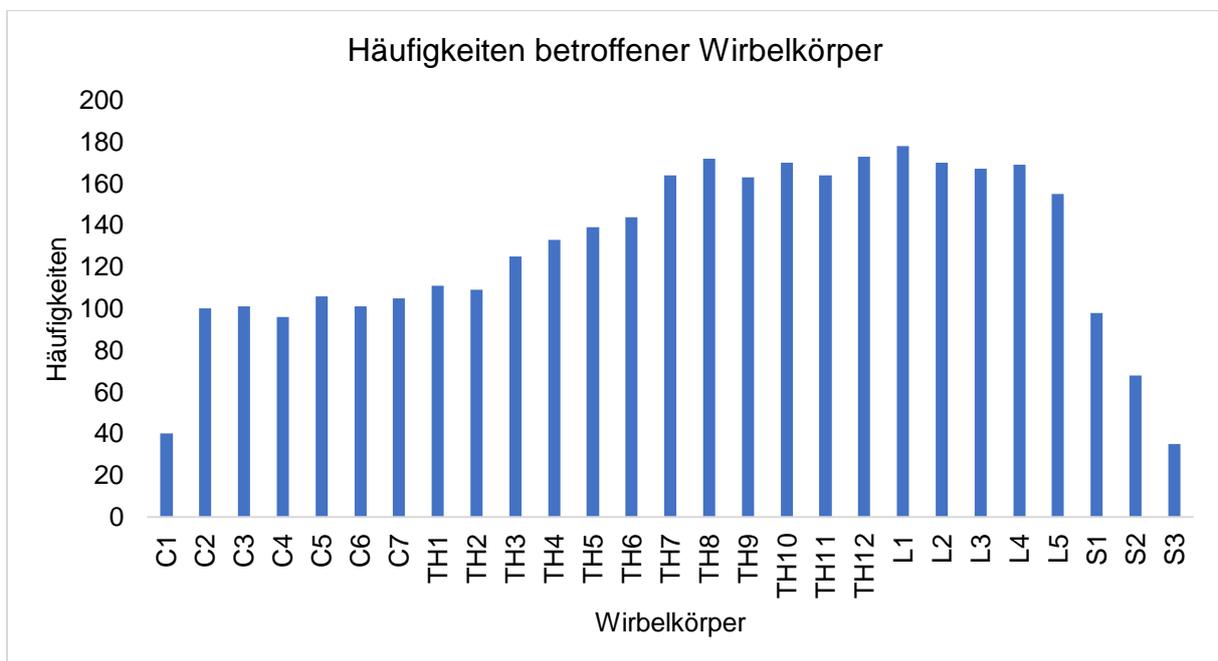


Abbildung 11: Ergebnisse Häufigkeiten der Läsionen aufgetragen nach den betroffenen Wirbelkörpern.

In Abbildung 12 ist die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper pro Patient:in dargestellt. Darauf wird sichtbar, dass 177 Patient:innen (43%) von Läsionen in sechs oder mehr Wirbelkörpern betroffen sind.

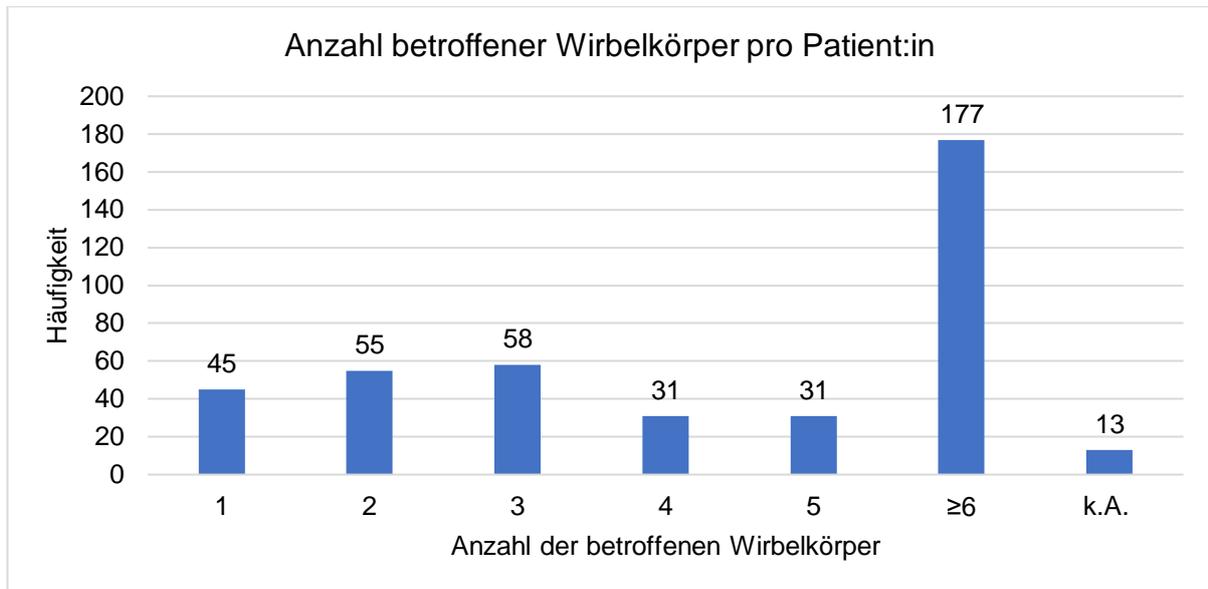


Abbildung 12: Ergebnisse Häufigkeitsverteilung Anzahl betroffener Wirbelkörper pro Patient:in.

Die durchschnittliche Schwere der Läsion, dargestellt durch den SINS, ergab, dass sich die Wirbelkörper des thorako-lumbalen Übergangs (TH11, TH12 und L1) mit SINS-Werten um zehn Punkte durchschnittlich am schwersten betroffen waren. In Abbildung 13 ist der durchschnittliche SINS-Wert für jeden Wirbelkörper dargestellt.

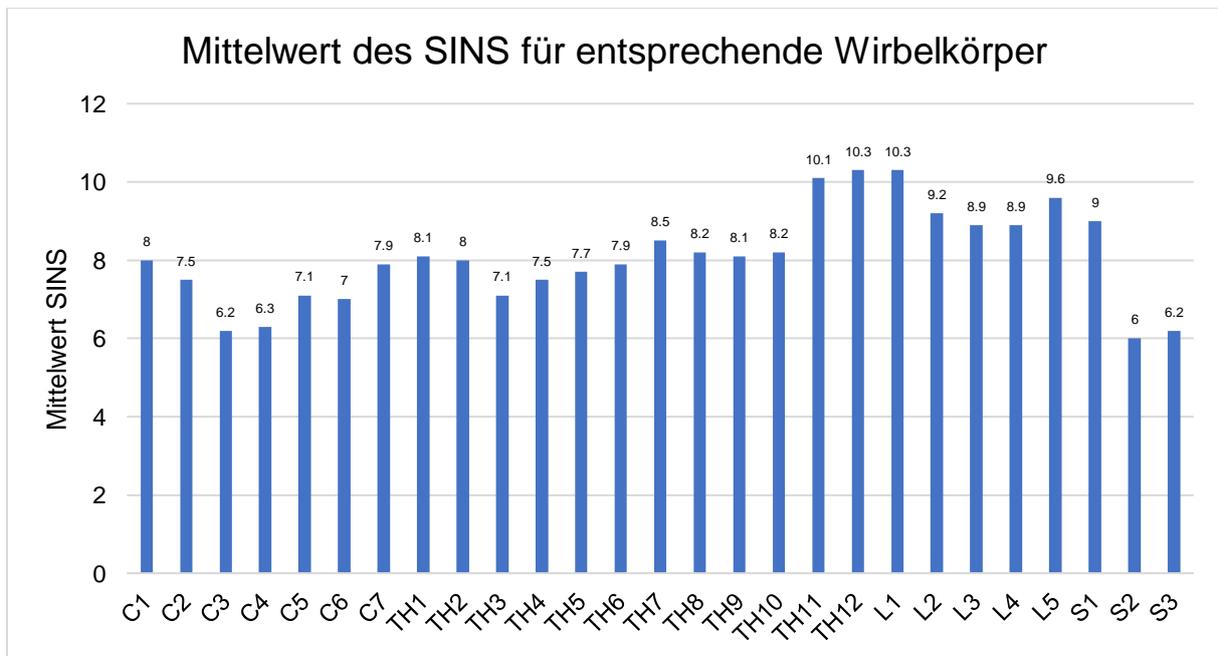


Abbildung 13: Ergebnisse Darstellung der durchschnittlichen SINS-Werte der betroffenen Wirbelkörper.

Zur weiteren Differenzierung der Beteiligung der Wirbelsäule bei der Grunderkrankung des multiplen Myeloms wurden die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper erhoben. Zusätzlich wurde die Schwere der Läsion(en) mittels SINS eingeschätzt. Zur Vergleichbarkeit wurden dabei die durchschnittlichen SINS-Punktwerte verglichen. Der Vergleich erfolgte zwischen der Gruppe konservativ behandelter Patient:innen und der operativ behandelten Patient:innen und als Vergleich zwischen den beiden behandelnden Zentren in den Gruppen UKE operativ (Kohorte mit Behandlung im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, n=161) versus BCN operativ (Kohorte mit Behandlung in der Charité Universitätsmedizin Berlin, n=148) sowie UKE konservativ (n=49) versus BCN konservativ (n=52).

Es handelt sich im Folgenden um Vergleiche für alle betroffenen Wirbelkörper.

Die Schwere der operativ behandelten Wirbelkörper wird bei den Ergebnissen für die chirurgische Therapie für andere Subgruppen verglichen.

Die Gruppen operativ und konservativ behandelte Patient:innen unterscheiden sich nicht signifikant in der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper (t-Test, $p=0,460$). Dabei sind in der operativen Gruppe im Mittel acht Wirbelkörper betroffen und in der konservativen Gruppe neun. Es gibt außerdem keinen signifikanten Unterschied bezüglich des durchschnittlichen SINS-Punktwertes der betroffenen Wirbelkörper (t-Test, $p=0,142$). Der Unterschied in den Mittelwerten des SINS der Gruppen operativ (10,7) und konservativ (10,2) beträgt 0,5 Punkte. Eine Übersicht bieten die Tabellen 8 und 9.

Tabelle 8: Ergebnisse Deskriptive Statistik und p-Wert für die Anzahl betroffener Segmente aufgeteilt nach operativ und konservativ behandelten Patient:innen.

Betroffene Segmente / Gruppen	n	MW	SD	SEM	Sig. (p-Wert)
operativ	309	8,45	8,11	0,46	
konservativ	94	9,17	8,92	0,92	
					0,460

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

Tabelle 9: Ergebnisse Deskriptive Statistik und Signifikanz für die Mittelwerte des SINS der betroffenen Segmente aufgeteilt nach operativ und konservativ behandelten Patient:innen.

Mittelwert SINS / Gruppen	n	MW	SD	SEM	Sig. (p- Wert)
operativ	309	10,67	3,74	0,21	
konservativ	94	10,20	3,89	0,42	
					0,284

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

Es zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper und für die durchschnittlichen SINS-Werte zwischen den Zentren UKE und BCN in der operativen und in der konservativen Gruppe.

Die Anzahl der betroffenen Wirbelkörper und deren durchschnittlichen SINS-Punktwerte sind dargestellt in den Tabellen 10 bis 13, aufgeteilt für die Gruppen UKE operativ, konservativ und BCN operativ, konservativ dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse Deskriptive Statistik und p-Wert für den Vergleich der Gruppen UKE operativ und BCN operativ bezüglich Anzahl der betroffenen Segmente.

Betroffene Segmente/ Gruppen	n	MW	SD	SEM	Sig. (p- Wert)
UKE operativ	161	12,74	9,10	0,72	
BCN operativ	148	3,77	2,32	0,19	
					<0,005

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

Tabelle 11: Ergebnisse Deskriptive Statistik und p-Wert für den Vergleich der Gruppen UKE operativ und BCN operativ bezüglich der Mittelwerte des SINS.

Mittelwert SINS / Gruppen	n	MW	SD	SE	Sig. (p-Wert)
UKE operativ	161	7,77	2,23	0,18	
BCN operativ	148	13,84	2,16	0,18	
					<0,005

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

Tabelle 12: Ergebnisse Deskriptive Statistik und p-Wert für den Vergleich der Gruppen UKE konservativ und BCN konservativ bezüglich Anzahl der betroffenen Segmente.

Betroffene Segmente/ Gruppen	n	MW	SD	SEM	Sig. (p-Wert)
UKE konservativ	49	14,00	9,39	1,34	
BCN konservativ	52	3,48	4,09	0,57	
					<0,005

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

Tabelle 13: Ergebnisse Deskriptive Statistik und p-Wert für den Vergleich der Gruppen UKE konservativ und BCN konservativ bezüglich der Mittelwerte des SINS der betroffenen Wirbelkörper.

Mittelwert SINS Gruppen	n	MW	SD	SEM	Sig. (p-Wert)
UKE konservativ	49	6,98	1,47	0,22	
BCN konservativ	52	13,81	2,22	0,34	
					<0,005

MW=Mittelwert, SD=standard deviation (Standardabweichung), SE=standard error (Standardfehler), Sig.=Signifikanz

3.4 Ergebnisse Auswertung operative Behandlung

309 Patient:innen (75%) unterzogen sich einer operativen Therapie der vorliegenden spinalen Läsion(en). Bei 47 Patient:innen (11%) wurde außerdem eine operative Behandlung einer extraspinalen Läsion dokumentiert. Hauptindikationen für ein operatives Vorgehen waren Schmerzen, als alleinige Indikation oder in Kombination mit anderen Indikationen. Insgesamt wurden 74% der Patient:innen aufgrund einer Schmerzsymptomatik operativ behandelt. Die zweithäufigste Indikation war eine Instabilität bei 68% der Patient:innen. Eine Übersicht über die Indikationen zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Ergebnisse Häufigkeiten Indikationen für operative Therapie für die gesamte Kohorte und aufgeteilt nach Behandlungszentren.

Indikation operatives Verfahren	Gesamte Kohorte (n=309)	UKE (n=161)	BCN (n=148)
Schmerz	32	10	22
Akutes neurologisches Defizit	1	0	1
Instabilität	20	15	5
Histologische Analyse	8	8	0
Schmerz und Instabilität	166	103	63
Schmerz und Instabilität und akutes neurologisches Defizit	24	19	5
Schmerz und akutes neurologisches Defizit	7	4	3
Instabilität und akutes neurologisches Defizit	1	1	0
Keine Angabe	50	0	50

Zum Vergleich der Vorgehensweise an beiden Zentren wird die operativ behandelte Kohorte in die Gruppen UKE und in die Gruppe BCN aufgeteilt.

In der Gruppe UKE wurden 161 Patient:innen operativ behandelt, in der Gruppe BCN wurden 148 Patient:innen operativ behandelt.

Die operative Versorgung der Patient:innen erfolgte an beiden Zentren mittels Kyphoplastie/ Vertebroplastie, anteriorer Fusion, posteriorer Fusion, 360° Fusion, Dekompression und/oder Korpektomie. Dabei wurden bei 91 Patient:innen (22%) als operative Therapie eine Kyphoplastie (KP) oder Vertebroplastie (VP) durchgeführt. Diese Gruppe teilt sich auf in 31 KP/VP für die Gruppe UKE zu 60 KP/VP für die Gruppe BCN. Die operative Dekompression erfolgte bei 122 Patient:innen (122/309 = 43%), davon wurden 72 dekomprimiert und 50 wurden mit den Maßnahmen Dekompression und Korpektomie behandelt. Diese 122 Patient:innen verteilen sich auf die Gruppen UKE mit 80 Patient:innen zu BCN mit 42 Patient:innen. 109 Patient:innen dieser 122 Patient:innen (89%) wurden zusätzlich mit einem stabilisierenden Verfahren (anteriore Fusion, posteriore Fusion oder 360° Fusion) versorgt. Aus dieser Gruppe erhielten 23 Patient:innen zusätzlich zum dekomprimierenden und stabilisierenden Verfahren eine Kyphoplastie oder Vertebroplastie eines betroffenen Wirbelkörpers. 48 von 309 Patient:innen (15%) wurden zusätzlich zu dem stabilisierenden und/oder dekomprimierenden Verfahren mit einer Kyphoplastie oder Vertebroplastie versorgt.

Tabelle 15: Ergebnisse Überblick operative Prozedere insgesamt und aufgeteilt in die Gruppen UKE und BCN.

Operatives Prozedere	Gesamt	%	UKE	BCN
Kyphoplastie/Vertebroplastie	91	29	31	60
Dekomprimierendes Verfahren	13	4	6	7
Dekomprimierendes und stabilisierendes Verfahren	109	35	74	35
Stabilisierende Verfahren	57	18	31	26
Wirbelkörperersatz	6	2	0	6
Wirbelkörperersatz und stabilisierendes Verfahren	20	7	10	10
Biopsie	8	3	8	0
k.A.	5	2	0	5

Bei 63% der operierten Patient:innen (194/309) wurden mehr als eine Läsion operativ behandelt. In der gesamten operativen Kohorte wurden durchschnittlich 2,56 Wirbelkörper pro Patient:in (SD: 1,87) operativ behandelt.

Tabelle 16: Ergebnisse Häufigkeitsverteilung der Anzahl operierter Läsionen insgesamt und aufgeteilt in die zwei Gruppen UKE und BCN.

Anzahl operierter WK	Anzahl Patient:innen n=309	%	Anzahl Patient:innen UKE n=161	Anzahl Patient:innen BCN n=148
1	105	34	92	13
2	71	23	40	31
3	45	15	14	31
4	25	8	5	20
5	35	11	4	31
6	8	3	3	5
>6	10	3	3	7
k.A.	10	3	0	10

In Zusammenhang mit den retrospektiv erhobenen SINS-Werten wurde der durchschnittliche SINS-Wert für die entsprechende(n) operierte(n) Läsion(en) ermittelt. Der durchschnittliche SINS-Wert der operierten Läsion(en) in der Gruppe UKE beträgt neun Punkte. In der Gruppe BCN beträgt dieser Wert durchschnittlich elf Punkte. Eine detaillierte Verteilung der durchschnittlichen SINS-Werte nach Anzahl der operierten Läsionen ist in der Abbildung 14 dargestellt. Diese zeigt, dass die Punktwerte des SINS mit der Anzahl der operierten Läsionen sinkt. Für die gesamte operativ behandelte Kohorte von elf Punkten bei einer operativ versorgten Läsion auf acht Punkte bei mehr als fünf operativ versorgten Läsionen.

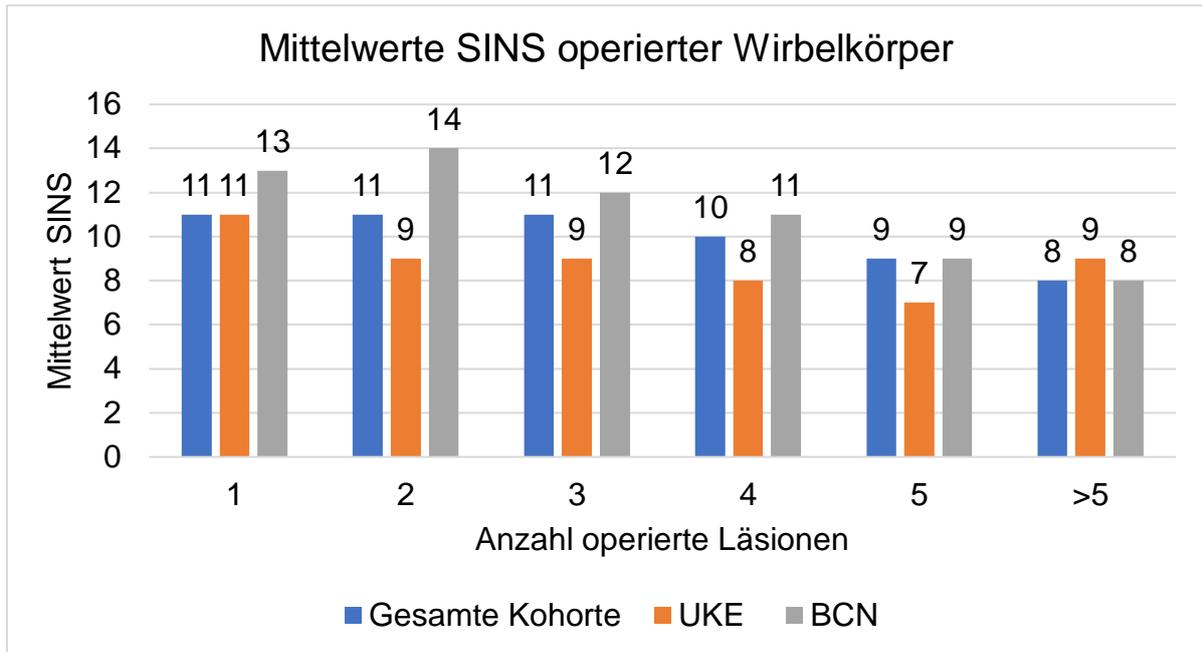


Abbildung 14: Ergebnisse Verteilung Durchschnittliche SINS-Werte auf operierte Wirbelkörper aufgeteilt in die Gruppen gesamte Kohorte, UKE und BCN.

Die operativen Eingriffe hatten eine mediane Dauer von 180 Minuten, je nach Komplexität betragen die minimale Dauer 15 Minuten und die maximale Dauer 770 Minuten. Dabei existiert kein signifikanter Unterschied zwischen den bei Zentren bezüglich der durchschnittlichen Dauer der Eingriffe (t-Test, $p=0,076$).

Mit 95% konnte ein Großteil der Patient:innen einzeitig versorgt werden, 17 Eingriffe wurden zweizeitig durchgeführt.

Die chirurgischen Komplikationen wurden aufgeteilt nach:

- chirurgische Wundinfektion (SSI=surgical site infection)
- Nachblutung/Hämatom
- Materiallockerung/ -dislokation
- internistische Komplikationen und / oder
- andere Komplikationen.

Insgesamt gab es 19 Komplikationen, wobei die chirurgische Wundinfektion mit 47% (9/19) fast die Hälfte ausmacht. 13 dieser 19 Komplikationen bedurften einer operativen Revision. Eine Übersicht der Verteilung zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Ergebnisse Verteilung chirurgische Komplikationen

Komplikation	UKE (n=17)	BCN (n=2)
Chirurgische Wundinfektion	8	1
Nachblutung	4	0
Materiallockerung/ -dislokation	2	1
internistische Komplikationen	1	0
andere Komplikationen	2	0
Operative Revision	11	2

Es mussten 56 Patient:innen (18%) aufgrund einer weiteren Läsion versorgt werden. Ein Progress der Erkrankung im Sinne einer weiteren spinalen Läsion war in dieser Gruppe die häufigste Indikation für eine weitere Operation. Eine Rekurrenz des Tumors in einem bereits operierten Wirbelsäulensegment indizierte bei fünf (1,6%) Patient:innen einen weiteren Eingriff. Acht Patient:innen wurde aufgrund von Materialversagen und/oder Deformität erneut operiert. Insgesamt waren im Verlauf der Nachsorge 72 weitere operative Eingriffe notwendig.

Weiterhin wurden Daten zur prä- und postoperativen Versorgung der Patient:innen erfasst. Es gibt keinen Unterschied für die prä- oder postoperative onkologische Behandlung zwischen beiden Gruppen. Dabei wurden 28 Patient:innen in der Gruppe UKE und 38 Patient:innen in der Gruppe BCN präoperativ onkologisch behandelt (Chi-Square, $p=0,08$).

Postoperativ verteilen sich 258 onkologische Behandlungen auf 139 in der Gruppe UKE und 119 in der Gruppe BCN (Chi-Square, $p=0,08$).

Bezüglich der strahlentherapeutischen Versorgung gibt es einen signifikanten Unterschied in der präoperativen Behandlung (Chi-Square, $p=0,001$) bei 15 Patient:innen in der Gruppe UKE und 34 Patient:innen in der Gruppe BCN.

Die Anzahl der postoperative mittels Strahlentherapie behandelten Patient:innen unterscheidet sich nicht signifikant (Chi-Square, $p=0,10$). Eine postoperative

Strahlentherapie bekamen in der Gruppe UKE 62 Patient:innen und in der Gruppe BCN 50 Patient:innen.

Die beiden Gruppen UKE und BCN unterscheiden sich signifikant in ihrer präoperativen Einteilung anhand der McCormick-Klassifikation (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,0005$). Der signifikante Unterschied zwischen diesen Gruppen besteht außerdem in den Werten der McCormick-Klassifikation bei Aufnahme (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,0005$) und bei Entlassung (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,0005$). Die postoperativ erhobenen Werte ergeben keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,249$).

Grad I der McCormick-Klassifikation ist zu allen Messzeitpunkten die häufigste Angabe. Über alle Messzeitpunkte sind mindestens 50% und maximal 64% der Patient:innen als Grad I eingeschätzt worden. Die Patient:innen mit Grad 3 und 4 reduzieren sich von präoperativ 25 (8%), davon 19 in der Gruppe UKE und 6 in der Gruppe BCN, auf 16 (5%) in der postoperativen Betrachtung der McCormick-Klassifikation. Diese 16 Patient:innen verteilen sich mit 12 auf die Gruppe UKE und 4 auf die Gruppe BCN. Eine Übersicht über die Entwicklung des McCormick bietet die Tabelle 18.

Tabelle 18: Ergebnisse Häufigkeitsverteilung Werte McCormick-Score 1 bis 4 für die operativ behandelten Patient:innen der Gruppen UKE und BCN an vier Messzeitpunkten.

	McCormick I		McCormick II		McCormick III		McCormick IV		Keine Angabe	
	UKE	BCN	UKE	BCN	UKE	BCN	UKE	BCN	UKE	BCN
Bei Aufnahme	84	80	50	11	9	3	5	1	13	53
Präoperativ	75	79	60	16	9	5	10	1	7	47
Postoperativ	118	81	25	14	8	3	4	1	6	49
Bei letzter Konsultation	75	80	44	11	11	4	11	1	20	52

Als weiteres Ergebnis der operativen Behandlung wurden die Angaben Verbesserung der Schmerzsymptomatik, Verbesserung der neurologischen Symptomatik, keine Veränderung und Verschlechterung der Schmerzsymptomatik und/oder neurologischen Symptomatik erhoben. Die entsprechenden Häufigkeiten sind in Abbildung 15 dargestellt.

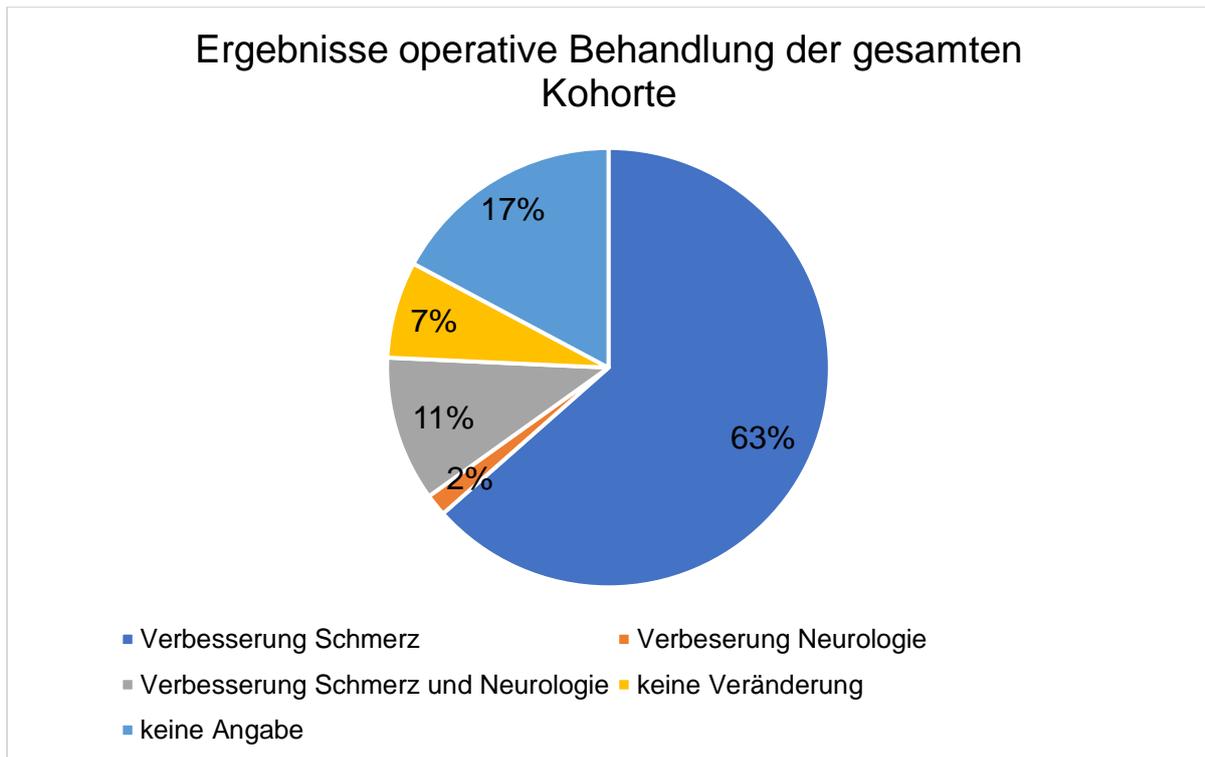


Abbildung 15: Ergebnisse Prozentuale Verteilung der Ergebnisse der operativen Behandlung für die gesamte operative Kohorte (n=309).

Eine Aufteilung der Ergebnisse in die Gruppen ist in Tabelle 19 dargestellt. Bei 74% der operierten Patient:innen kommt es zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Dabei unterscheiden sich die Gruppen UKE und BCN signifikant (Chi-Square, $p < 0,005$) bezüglich der Verbesserung der Schmerzsymptomatik mit 136 Patient:innen (44%) in der Gruppe UKE versus 93 Patient:innen (30%) in der Gruppe BCN.

Tabelle 19: Ergebnisse Häufigkeitsverteilung der operativen Ergebnisse für die gesamte Kohorte und die Gruppen UKE und BCN.

Ergebnisse OP	Gesamte Kohorte (n=309)	Gruppe UKE (n=161)	Gruppe BCN (n=148)
Verbesserung der Schmerzen	196	113	83
Verbesserung der neurologischen Symptomatik	5	4	1
Verbesserung der Schmerzen und neurologischen Symptomatik	33	23	10
Keine Veränderung	22	21	1
Keine Angabe	53	0	53

3.5 Verteilung onkologische und strahlentherapeutische Behandlung

182 Patient:innen (44%) erhielten im Verlauf eine strahlentherapeutische Behandlung. Für 87% der Kohorte ist eine systemisch medikamentöse Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms dokumentiert worden. 269 Patient:innen (66%) wurden mit einem osteoprotektiven Arzneimittel (Bisphosphonate oder Anti-RANKL-Antikörper) behandelt.

Die Tabelle 20 zeigt die nicht-chirurgischen Behandlungsparameter aufgeteilt nach Behandlungsverfahren und Behandlungszentren.

Tabelle 20: Ergebnisse Verteilung Strahlentherapie, systemisch-medikamentöse Therapie und osteoprotektive Therapie.

Behandlung	Gesamte Kohorte n=410	UKE operativ n=161	BCN operativ n=148	UKE konservativ n=49	BCN konservativ n=52
Strahlentherapie	182 (44%)	83	60	15	24
Systemisch-onkologische Therapie	356 (87%)	149	121	47	39
osteoprotektive Therapie	269 (66%)	106	95	36	32

3.6 Ergebnisse Abschlussdaten

Der Zeitraum der klinischen Nachuntersuchung betrug im Mittel 4,3 Jahre für die gesamte Kohorte (Gruppe operativ: 4,3 Jahre, Gruppe konservativ: 4,2 Jahre). Aus der gesamten Kohorte wurde das Versterben für 76 Patient:innen dokumentiert. Diese Patient:innen wurden durchschnittlich 3,9 Jahre zu Nachuntersuchungen gesehen. Der Vergleich der operativ behandelten Patient:innen mit den konservativ behandelten Patient:innen ergab keine signifikanten Unterschiede für den KPS bei der letzten Untersuchung ($p=0,173$) und für die Entwicklung des KPS im Verlauf ($p=0,335$). Dafür wurden die Mittelwerte der erfassten KPS-Werte der genannten Gruppen verglichen. Die Entwicklung zeigt eine Abnahme der KPS-Werte für den Zeitraum der Nachuntersuchung in beiden Gruppen. Die operierte Gruppe startet mit einem KPS-Mittelwert von 72, die konservativ behandelte Gruppe mit einem KPS-Mittelwert von 71. Beide Gruppen verzeichnen im Verlauf eine Abnahme des KPS auf Mittelwerte von 62 in der Gruppe der operierten Patient:innen und 64 in der Gruppe der konservativ behandelten Patient:innen. Eine Übersicht bietet Tabelle 22.

Tabelle 21: Ergebnisse Deskriptive Statistik Verlauf Mittelwerte KPS für die Gruppen operativ und konservativ.

KPS	n	k.A.	Mittelwert	Standardabweichung
bei Aufnahme Gruppe operativ	295	14	71,83	15,39
bei Aufnahme Gruppe konservativ	91	10	70,77	16,00
bei letzter Konsultation Gruppe operativ	295	14	62,46	21,60
bei letzter Konsultation Gruppe konservativ	91	10	63,96	18,67

Die Anzahl der Patient:innen mit Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule bei der letzten Konsultation unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den operativ und konservativ behandelten Patient:innen ($p=0,605$). 72% der Kohorte (295 Patient:innen) gaben

Rückmeldung zu Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Insgesamt 183 Patient:innen gaben keine Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule an. In der operierten Gruppen waren es 61% der Patient:innen (139 von 227). In der konservativen Gruppe gaben 65% der Patient:innen (44 von 68) an, keine Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule zu verspüren.

Es gibt signifikante Unterschiede in den Vergleichen zwischen beiden Zentren. In der operativen Gruppe gab es Rückmeldungen von 227 Patient:innen (73%). Davon 134 (134 von 161 = 83%) in der Gruppe des UKE und 93 (93 von 148 = 63%) in der Gruppe des BCN. Die operativen Gruppen beider Zentren unterscheiden sich signifikant mit $p < 0,00001$.

Für die konservativ behandelte Kohorte gab es (40 von 49 = 82%) Rückmeldungen in der Gruppe „UKE konservativ“ und (30 von 52 = 58%) in der entsprechenden Gruppe des BCN. Die konservativ behandelten Kohorten beider Zentren unterscheiden sich signifikant mit $p < 0,00001$.

Eine Verteilung der Angaben zeigt Tabelle 22.

Tabelle 22: Ergebnisse Verteilung der Schmerzangaben bei der letzten Konsultation für die Gruppen UKE und BCN operativ und die Gruppen UKE und BCN konservativ.

Gruppen	Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule bei letzter Konsultation	Keine Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule bei letzter Konsultation	Gesamt	p-Wert: Vergleich operative/ konservative Gruppen
UKE operativ	80	54	134	
BCN operativ	8	85	93	
				<0,00001
UKE konservativ	22	18	40	
BCN konservativ	2	28	30	
				<0,00001
Gesamt	112	185	297	

Für 166 Patient:innen, 41% der gesamten Kohorte, wurde die Grunderkrankung multiples Myelom als stabil klassifiziert. 19% zeigten bei der letzten Konsultation einen Erkrankungsverlauf, der als progressiv eingeschätzt wurde.

Zwischen den Patient:innen, die operativ behandelt wurden, und den Patient:innen die konservativ behandelt wurden, gibt es keine signifikanten Unterschied bezüglich der Einschätzung des multiplen Myeloms bei der letzten Konsultation ($p=0,785$). Die Verteilung der Myelomerkrankung (komplette Remission, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung) für beide Gruppen ist in Abbildung 16 gezeigt.

In Summe erfolgte die Einschätzung bei 64% der Patient:innen. Für 146 Patient:innen wurden keine Angaben zur Einschätzung der Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten Konsultation gemacht.

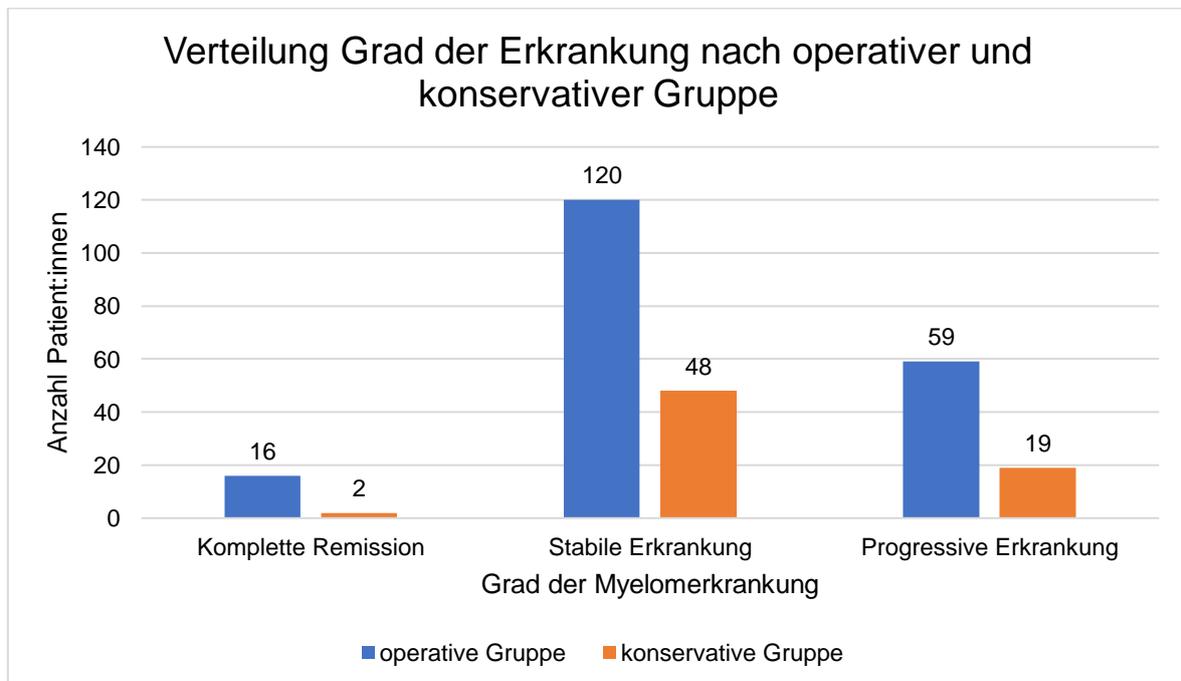


Abbildung 16: Ergebnisse Verteilung der Patient:innen der operativen und konservativen Gruppe bezüglich der Einschätzung ihrer Myelomerkrankung.

Die operativen Gruppen haben eine Einschätzung für 195 Patient:innen (63%) der Kohorte. Die Gruppen UKE und BCN operativ unterscheiden sich mit $p=0,001$. Bei den konservativen Gruppen gibt es für 68% der Kohorte eine Einschätzung. Für die konservativ behandelten Patient:innen beider Zentren gab es keinen signifikanten Unterschied.

In Abbildung 17 ist die Verteilung der Patient:innen der operativen Gruppe und konservativen Gruppe bezüglich der Einschätzung ihrer Myelomerkrankung dargestellt. Die Gruppen sind für die Behandlungszentren getrennt dargestellt.

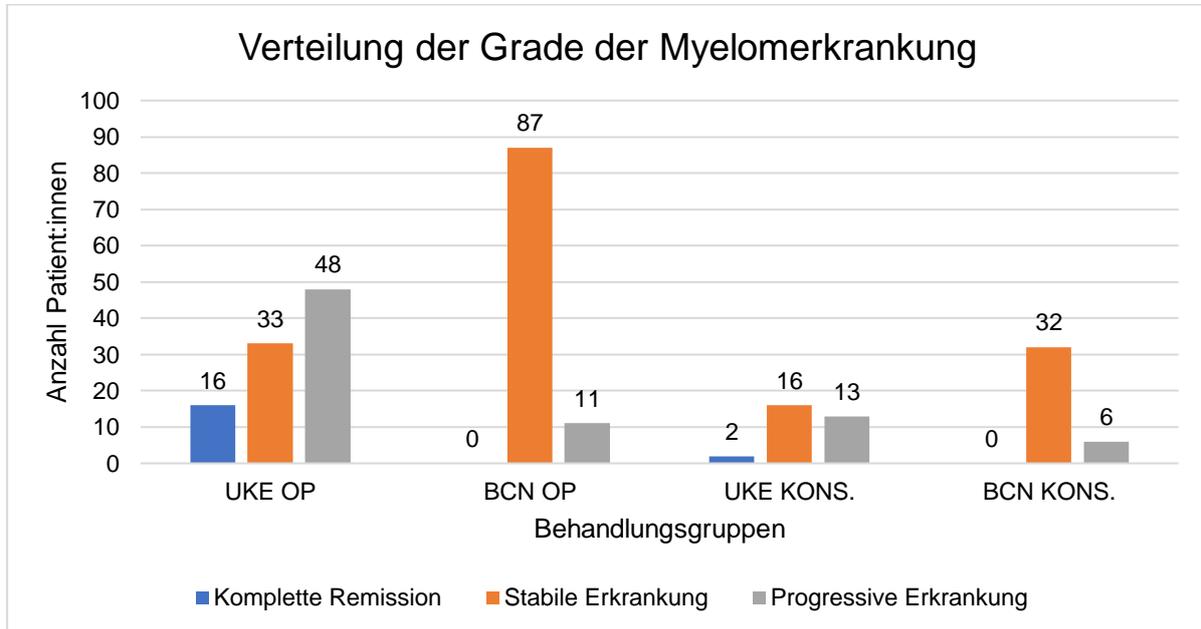


Abbildung 17: Ergebnisse Verteilung der Patient:innen der operativen und konservativen Gruppe bezüglich der Einschätzung ihrer Myelomerkrankung aufgeteilt nach den Behandlungszentren.

4 Diskussion

Die Studie basiert auf der retrospektiven Datenerfassung von 410 Patient:innen, die sich mit einer Beteiligung der Wirbelsäule im Rahmen der Grunderkrankung des multiplen Myeloms in zwei universitären Zentren vorgestellt haben. Besonderes Augenmerk lag auf der Präsentation und Behandlung der spinalen Manifestation des multiplen Myeloms.

Das multiple Myelom gilt als Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Alter bei Diagnose zwischen 65 und 70 Jahren und einem gehäuften Auftreten bei Männern (Jurczyszyn und Suska 2020, Fenk 2021, Padala 2021). Das konnte in dieser Kohorte mit einem Verhältnis der Geschlechter von 153 Frauen zu 257 Männern und einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 65 Jahren ebenfalls gezeigt werden.

Die Klassifizierung der Erkrankung erfolgte aufgrund der Zeitspanne der retrospektiven Erfassung mithilfe von drei Systemen (Durie-Salmon Staging, ISS, R-ISS). Bei den aktuelleren Stagingssystemen (ISS/R-ISS) machten die Gruppen II den größten Anteil aus (ISS II 109/410, 27%; R-ISS 90/410, 22%), wobei der größte Teil nicht mit diesen Systemen klassifiziert wurde. Die größte Gruppe wurde mittels Durie-Salmon Staging als Gruppe IIIA (167/410, 41%) klassifiziert. In einer vergleichbaren Arbeit von Guzik war der größere Anteil der Gruppe ebenfalls älter als 65 Jahre (67%) und sogar 78% dieser Kohorte wurde anhand des Durie&Salmon Staging in Gruppe III eingeordnet (Guzik 2017). Das Staging nach Durie und Salmon diente der Darstellung der Korrelation von Myelommasse und entstandenen Schäden, somit war ein Großteil der hier analysierten Patient:innen schwer von der Grunderkrankung betroffen.

Die Patient:innen in dieser Studie suchten größtenteils aufgrund ihrer Schmerzsymptomatik (241/410, 59%) medizinische Hilfe. Die funktionellen Einschränkungen, abgebildet über die Werte der Karnofsky Performance Scale (KPS) und der McCormick-Klassifikation, waren gering (14% mit neurologischem Defizit, 54% Grad I McCormick-Klassifikation, 66% mit KPS von 70 oder mehr). Bei Diagnosestellung waren 254 Patient:innen von osteolytischen Läsion betroffen.

Das Verteilungsmuster der spinalen Läsionen deckt sich mit der Literatur. Am häufigsten betroffen sind die Wirbelkörper des thorako-lumbalen Übergangs (BWK 11 bis LWK 2) (Dudeney 2002, Pflugmacher 2006, Kasperk et al. 2012). Wie in Abbildung 11 dargestellt, ist in dieser untersuchten Kohorte LWK 1 in 178 Fällen, der am häufigsten betroffene Wirbelkörper, gefolgt von BWK 12, 173-mal betroffen. Die

Wirbelkörper der Halswirbelsäule sind seltener involviert. In dieser Untersuchung waren die Halswirbelkörper 5 und 7 in 106 bzw. 105 Fällen betroffen. Die geringere Beteiligung der Halswirbelsäule wird in der Literatur bestätigt (Zeifang et al. 2005, Zadnik et al. 2015 und Tsagozis und Bauer 2019). Vermutlich sind die Wirbelkörper der Halswirbelsäule aufgrund eines geringeren Anteils an rotem Knochenmark und/oder ihrer Blutversorgung seltener von osteolytischen Läsionen betroffen. Eine Läsion eines einzelnen Wirbelkörpers ist selten. Anhand der erhobenen Daten konnte nachvollzogen werden, dass 297 von 410 Patient:innen an drei oder mehr Wirbelkörpern betroffen waren. Davon waren 177 Patient:innen sogar von sechs oder mehr Läsionen betroffen. Die Verteilung ist in Abbildung 12 dargestellt. Damit konnte gezeigt werden, dass in dieser analysierten Gruppe eine ausgedehnte spinale Beteiligung des multiplen Myeloms vorhanden war. Geringere Häufigkeiten bezüglich betroffener Wirbelkörper zeigen die Arbeiten von Donnarumma et al. (Median 3,55 Wirbelkörper betroffen), Milavec et al. (bei 23 von 24 Patient:innen mehr als drei betroffene Wirbelkörper), Guzik (119 von 129 Patient:innen mindestens zwei Wirbelkörperläsionen). Der Vergleich der Anzahl der betroffenen Segmente zeigte keine signifikante Abweichung für Patient:innen, die konservativ oder operativ behandelt wurden. In beiden Gruppen konnten im Mittelwert Läsionen an neun Wirbelkörpern nachvollzogen werden, dargestellt in Tabelle 8. Es fällt auf, dass sich die beiden untersuchten Zentren in der Anzahl der beteiligten Wirbelkörper signifikant unterscheiden. In den Tabellen 11 und 13 stellt sich dar, dass die Einschätzung der Wirbelsäule an beiden Universitätskliniken sehr verschiedene Ergebnisse liefert. Einzelne Läsionen stellen im Falle einer Beteiligung der Wirbelsäule beim multiplen Myelom eine Rarität dar, wie die Arbeit von Donnarumma et al. ebenfalls zeigt. Die umfangreiche Beteiligung der Wirbelsäule macht die präoperative Einschätzung komplex und bedarf einer gezielten Differenzierung des therapeutischen Vorgehens. Dieser ausgeprägten Beteiligung der Wirbelsäule stehen durchschnittlich 2,56 operativ versorgte Wirbelkörper pro Patient:in gegenüber. Das fordert eine gezielte Therapieauswahl, wobei bei maligner Grunderkrankung sicher nicht nur die chirurgischen Parameter entscheiden.

Mithilfe des SINS soll eine spinale Instabilität eingeschätzt und objektiviert werden. Der SINS könnte somit als Parameter zur Therapieentscheidung beitragen. In zwei Arbeiten, die sich mit der operativen Therapie von Läsionen der Wirbelsäule bei multiplen Myelom beschäftigen wurde der SINS genutzt. In der Arbeit von Milavec et

al. wurden 22 Patient:innen mittels SINS eingeschätzt. Die Läsionen von 17 Patient:innen wurden mit SINS-Werten zwischen 7 und 12 Punkten als potenziell instabil bewertet. Bei 5 Patient:innen wurden für instabile Läsionen SINS-Werte von mehr als 12 Punkten vergeben. In einer weiteren Arbeit von Zadnik et al. wurden 25 von 31 Patient:innen mit multiplem Myelom mittels SINS eingeschätzt. Bei 20 Patient:innen wurden die Läsionen mittels SINS als potenziell instabil (7 – 12 Punkte) eingeschätzt. Für 5 Patient:innen wurden über 12 Punkte vergeben und somit eine instabile Situation dokumentiert.

In dieser Arbeit wurden die durchschnittlichen SINS-Werte für jeden Wirbelkörper retrospektiv eingeschätzt. Die Wirbelkörper des thorako-lumbalen Übergangs haben mit rund 10 Punkten die höchsten Werte. Die retrospektive Einschätzung des Scores ergibt, dass neben der umfangreichen Beteiligung der Wirbelsäule fast alle betroffenen Wirbelkörper im Mittel anhand des SINS eine potenziell instabile Situation aufweisen. Die Anwendbarkeit des SINS bei spinaler Manifestation des multiplen Myeloms im Bereich der Wirbelsäule zeigt wenig Nutzen. Die Läsionen können zwar bezüglich ihrer Stabilität eingeschätzt werden, jedoch reichen die vergebenen Punktwerte nicht zur Abgrenzung bei mehrsegmentalem Befall der Wirbelsäule. Der monosegmentale Befall für Patient:innen mit Beteiligung der Wirbelsäule bei multiplen Myelom stellt in dieser Studie eine Rarität dar. Es konnte gezeigt werden, dass einzig die Halswirbelkörper 3 und 4 (6,2 Punkte und 6,3 Punkte) und sakralen Anteile S2 (6 Punkte) und S3 (6,2 Punkte) im Mittel mit weniger als 7 Punkten eingeschätzt wurden und damit laut SINS eine stabile Situation aufweisen (Abbildung 13). In der vorliegenden Analyse konnte anhand der Werte des SINS keine Differenzierung des therapeutischen Vorgehens nachvollzogen werden. Die Mittelwerte des SINS der Läsionen betragen 10,67 für die operative Gruppe und 10,20 für die konservative Gruppe, wie in Tabelle 9 dargestellt. Der Vergleich der Ergebnisse beider Zentren zeigte, dass sich die Bewertung der Läsionen anhand des SINS signifikant unterscheidet (Tabelle 11 und 13). Die Behandlungsstrategien an beiden Zentren im Gegensatz dazu jedoch nicht. Möglicherweise als weiteres Indiz für die geringe Aussagekraft des Scores bei der Therapieplanung für Patient:innen mit multiplen Myelom und Affektion der Wirbelsäule zu werten. In den Zentren gab es nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen operative versus konservative Behandlungsgruppe. Die Erhebung des SINS bei Affektionen der

Wirbelsäule aufgrund des multiplen Myeloms scheint nicht ausschlaggebend für die Behandlungsstrategie zu sein.

Tabelle 15 zeigt, dass an beiden Zentren die Mehrzahl der Patient:innen nicht mit minimal stabilisierenden Verfahren wie Vertebroplastie oder Kyphoplastie, versorgt wurden.

Die Dokumentation der operativen Behandlungen in der analysierten Kohorte lässt den Rückschluss zu, dass die Prävention eines neurologischen Defizits bei der Planung berücksichtigt wurde (91 VP/KP versus 205 dekomprimierende/stabilisierende Verfahren, Tabelle 15). Neben der Stabilität eines Wirbelsäulensegments scheint insbesondere eine mögliche potenzielle Bedrängung des Rückenmarks entscheidend zu sein.

Die vorrangigen Indikationen für eine operative Therapie aus der Literatur werden durch die vorliegenden Daten, wie in Tabelle 14 dargestellt, bestätigt (Krikler et al. 1994, Zeifang et al. 2005, Kehrer et al. 2019). Schmerzen und Instabilität sind die häufigsten Indikationen.

Die Stabilisierung einer potenziellen Instabilität ist zur Prävention eines akuten neurologischen Defizits indiziert. Dabei sind in dieser Arbeit, wie auch in Guziks Arbeit, operative Verfahren aufgrund akuter neurologischer Defizite durch eine myelombedingten Bedrängung des Rückenmarks eher selten (Guzik 2017).

Diverse Arbeiten zeigen die Durchführung stabilisierender Verfahren bei Affektionen der Wirbelsäule durch das multiple Myelom (Jonsson et al. 1992, Kivioja et al. 1992, Dürr et al. 1997, Utschneider et al. 2011, Donnarumma et al. 2016, Guzik 2017). Für den untersuchten Zeitraum wurden 205 Patient:innen erfasst, die mittels dekomprimierenden und/oder stabilisierenden Verfahren behandelt wurden. Die erhobenen Daten bilden somit den größten zusammenhängende Datensatz zur operativen Versorgung. In der Literatur wird postuliert, dass operative Verfahren selten eine Rekurrenz des multiplen Myeloms an behandelten Wirbelkörpern zeigen und dass partielle Verkleinerungen der Tumormasse positive Effekte auf die Entwicklung des multiplen Myeloms haben (Dürr et al. 1997, Zeifang et al. 2005, Cai et al. 2015, Guzik 2017). Diese Beobachtung lässt sich bestätigen. In der untersuchten Kohorte wurden lediglich fünf (1,6%) Folgeeingriffen aufgrund einer lokalen Tumorrezidivs erfasst. Im Verlauf wurden 56 Läsionen anderer Wirbelsäulensegmente operativ versorgt (56 von 309 Patient:innen, 18%). In Kombination mit der deutlich steigenden Lebenserwartung durch verbesserte medikamentöse Therapien bei multipltem Myelom sollte bei der

Auswahl des primären operativen Verfahrens eine Revision und/oder Erweiterung mit Bedacht werden. Die Stabilisierung scheint dafür gegenüber den Verfahren Vertebroplastie/Kyphoplastie von Vorteil zu sein. Mithilfe von Vertebroplastien und/oder Kyphoplastien können einzelne Wirbelkörper stabilisiert werden (Lane et al. 2004, Julka et al. 2014). In der Regel werden maximal drei Wirbelkörper damit behandelt. Diese Operationen gelten als komplikationsarm (Pflugmacher et al. 2006) und können Schmerzen lindern (Kasperk et al. 2012, Ha et al. 2015). Sie bieten jedoch keine verlässliche Stabilisierung nach einer Dekomprimierung und sind im Falle einer Läsion benachbarter Segmente schlecht erweiterbar.

Die Komplikationsrate für operativ behandelte Patient:innen mit spinaler Beteiligung bei multiplen Myelom variiert in der Literatur zwischen 10% und 20% (Chataigner et al. 1998, Shen et al. 2018, Gallan-Olleros et al. 2021). Diese Werte werden in dieser Studie nicht bestätigt. Bei insgesamt 27 Komplikationen (8,7%) waren 19 Revisionen notwendig. Einige Arbeiten haben eine umfangreiche Analyse des postoperativen Verlaufs dokumentiert. Im vorliegenden Datensatz wurden die direkten operativen Komplikationen erfasst. Eine Komplikationsrate von unter 10% dokumentiert, dass umfangreichere Operationsverfahren, als Vertebroplastie und/oder Kyphoplastie bei Patient:innen mit multiplen Myelom sicher angewendet wurden.

Mit Augenmerk auf die chirurgische Versorgung erfolgte keine separierte Auswertung anhand der Angaben zur Strahlentherapie, systemisch-onkologischen Therapie und/oder osteoprotektiven Therapie. Die untersuchten Kohorten wurden in allen Punkten vergleichbar behandelt, wie in Tabelle 20 dargestellt, und erlauben somit den Fokus auf die chirurgischen Interventionen.

Bei postoperativen Ergebnisse zeigen knapp dreiviertel der Patient:innen eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik und/oder der neurologischen Auffälligkeiten. Denen gegenüber stehen 7% ohne Veränderung ihrer Symptomatik (Abbildung 15). Die meisten Untersuchungen zeigen eine Verbesserung mittels funktionell-neurologischer Einschätzungen, wie der Frankel Klassifikation (Cai et al. 2015, Guzik 2017, Tsagozis und Bauer 2019). Es werden auch Verschlechterungen von 30% beschrieben (Milavec et al. 2022). In dieser Arbeit konnten mittels McCormick-Klassifikation postoperativ eine unmittelbare Verbesserung gezeigt werden. Präoperativ wurden 154 Patient:innen mit Grad I klassifiziert, postoperativ waren es 199 Patient:innen (Tabelle 18).

Shen et al. zeigten eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik, gemessen mittels Visueller Analog Skala (VAS) für einen Monat und sechs Monate postoperativ im Vergleich zum VAS, der präoperativ erhoben wurde. Pflugmacher et al. konnten ähnliche Ergebnisse für Patient:innen die mittels Kyphoplastie behandelt wurden bis zu einem Jahr postoperativ zeigen. Kasperk et al. zeigten eine Schmerzlinderung anhand VAS nach zwei Jahren für Patient:innen mit Kyphoplastie, Strahlentherapie oder systemischer Therapie. Guzik differenzierte in seiner Arbeit die Schmerzen anhand ihrer möglichen Genese. Seine Ergebnisse zeigen Verringerung der Schmerzen für Patient:innen, die mit einer Vertebroplastie (n=73) behandelt wurden und auch für Patient:innen, die mit einer Dekompression und posterioren Stabilisation (n=56) behandelt wurden. In einer Arbeit von Zadnik et al. wurde die Schmerzsymptomatik anhand des Schmerzmittelgebrauchs nachvollzogen. Je nach Beobachtungszeitpunkt gab es bei 50 bis 60% der Untersuchten keinen Unterschied zwischen prä- und postoperativem Schmerzmittelgebrauch. Bis auf die Arbeit von Zadnik et al. berichten alle Autor:innen von Verbesserung der Schmerzsymptomatik durch operative Verfahren bei spinaler Affektion auf Grundlage des multiplen Myeloms. Eine unmittelbare postoperative Schmerzreduktion wurde für einen Großteil der operierten Patient:innen in dieser Kohorte dokumentiert (Abbildung 15). Bei einer vergleichweisen langen Nachbeobachtungszeit von im Mittel 4,3 Jahren (52 Monaten) gaben 38,8% (88 von 227 Patient:innen) der untersuchten Kohorte weiterhin Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule an. Die Mehrheit der operativ behandelten Personen scheinen von der operativen Behandlung langfristig profitiert zu haben. Der Vergleich der dokumentierten Schmerzsymptomatik zum Zeitpunkt der letzten Konsultation liefert keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schmerzsymptomatik zwischen den operativ und konservativ behandelten Patient:innen. In den Gruppen konservativ und operativ unterschieden sich die Zentren bezüglich der Angabe „Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule“ jedoch signifikant voneinander. Für einen aussagekräftigen Vergleich zur Entwicklung der Schmerzsymptomatik im Verlauf der klinischen Konsultationen wäre die Erhebung der Schmerzsymptomatik mittels VAS sinnvoll gewesen.

Die funktionellen Ergebnisse wurden in der Literatur mittels Gesundheitsfragebögen, wie Short Form 36 (SF36), Oswestry Disability Index (ODI) oder anhand des Karnofsky-Index abgebildet. Der ODI richtet sich spezifisch an die Fähigkeiten bei Schmerzen des unteren Rückens (low back pain, LBP). Donnarumma et al. zeigten

mithilfe des ODI einen Zusammenhang zwischen der Funktion und der Beteiligung der Wirbelsäule nach operativer Versorgung mittels Dekompression und Stabilisation. Je mehr Wirbelkörper betroffen waren desto schlechter die Funktion (Donnarumma et al. 2016). Die Behandlung mit Kyphoplastien brachte bei kurzen Beobachtungszeiträumen (7 bis 13 Monate) signifikante Verbesserungen der Funktion anhand des ODI oder des SF36 für den Vergleich der prä- und postoperativen Werte (Dudeney et al. 2002, Lane et al. 2004, Khanna et al. 2006). In dieser Arbeit zeigte sich eine Abnahme der Werte des Karnofsky Performance Scale (KPS) sowohl für die konservative als auch für die operative Gruppe zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. Andere Arbeiten, die ebenfalls den KPS zur Messung der funktionellen Ergebnisse nutzen, zeigten teilweise signifikante Verbesserungen für den Vergleich präoperativ versus postoperativ (Chaitagner et al. 1998, Cai et al. 2015, Guzik 2017). Die Einschätzung des KPS erfolgte in dieser Arbeit zum Zeitpunkt der Aufnahme. Wie in Abbildung 10 dargestellt. Bei Aufnahme ergaben sich für die Patient:innen im Mittel ein Wert von 71. Zum Zeitpunkt der letzten Konsultation wurden die Untersuchten im Mittel mit einem Wert von 63 anhand der genannten Skala eingeschätzt. Die Tabelle 21 bietet dazu eine Übersicht und veranschaulicht, dass es keine Unterschiede für operativ und konservativ versorgte Patient:innen gab. Es konnte keine Verbesserung der Funktion anhand dieser Skala für die Patient:innen in dieser Arbeit retrospektiv festgestellt werden. Dass die symptombezogenen Einschränkungen im Verlauf einer bösartigen Tumorerkrankung zunehmen, ist nicht ungewöhnlich. Die Höhe der Standardabweichungen der Mittelwerte des KPS zwischen 15 und 21 lässt sich als Heterogenität der Gruppe interpretieren. Das heißt, dass einige Patient:innen in der analysierten Gruppe unabhängig von ihrer Behandlung scheinbar stark eingeschränkt sind durch die Grunderkrankung und andere weniger.

Einen direkten Rückschluss von der Versorgung der ossären Komplikation und der Entwicklung der Grunderkrankung erlauben die Daten nicht. Zum Abschluss zeigte sich für einen Großteil der Patient:innen eine stabile Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten Konsultation. Die Patient:innen mit einer weiterhin progressiven Erkrankung waren vorrangig in der operativen Gruppe zu finden. Möglicherweise als Zeichen für die stärkere Ausprägung der Grunderkrankung, die sich auch über die behandlungsbedürftige ossäre Komplikation in Form schwerer osteolytischer Läsionen der Wirbelsäule dargestellt hat. In beiden Universitätsklinika wurden Personen behandelt, die sich bezüglich Demografie, ihrer Grunderkrankung und deren

Behandlung nicht auffällig unterschieden. Die Hypothese dieser Arbeit bestätigt sich nicht bezüglich der Einschätzungen der Krankheitsausprägung im Bereich der Wirbelsäule. Bezüglich der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper und deren Stabilität wurden die Patient:innen in Hamburg und Berlin retrospektiv signifikant anders bewertet. Trotzdem konnten keine Unterschiede in der operativen Behandlung dargestellt werden und auch die Ergebnisse der Therapie gleichen sich. Die Hypothese lässt sich somit teilweise bestätigen. Für die operative Therapie scheint eine Einschätzung der spinalen Manifestation anhand anderer Parameter nützlicher zu sein. Insbesondere die Bedrängung bzw. potenzielle Bedrängung des Rückenmarks, sowie der Progress der Grunderkrankung sollten neben der Erkrankungsaktivität und dem Allgemeinzustand des/der Patient:innen bei der Entscheidungsfindung der chirurgischen Therapie abgebildet sein.

5 Zusammenfassung

Für die Zukunft wird in Deutschland mit einer Zunahme des multiplen Myeloms gerechnet. In diesem Zusammenhang wird aus Sicht der wirbelsäulenchirurgischen Versorgung ein strukturiertes therapeutisches Vorgehen notwendig, um die Patient:innen bestmöglich behandeln zu können. Aktuell gibt es keine Analysen der chirurgischen Versorgung von Kohorten mit mehr als 200 Patient:innen. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Versorgung an zwei Universitätsklinika darzustellen. Für beide Kohorten konnten Gemeinsamkeiten der Erkrankungsschwere und Demographie identifiziert werden. Klinisch präsentierten sich meist selbstständige Patientinnen und Patienten, die häufig unter subakuten Schmerzen (seit mehr als sieben Tagen) ohne neurologische Auffälligkeiten litten. Die bildgebenden Daten zeigen eine vielfältige Beteiligung der Wirbelsäule durch das multiple Myelom. Ein Großteil der Erkrankten sind von potenziell instabilen spinalen Läsionen über mehrere Segmente der Wirbelsäule betroffen. Dabei erwies sich der Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) zur differenzierten Therapieplanung in dieser retrospektiven Analyse wenig hilfreich. Das operative Vorgehen zur Behandlung einer osteolytischen Läsionen der Wirbelsäule wurde bei der Mehrzahl der Patient:innen in dieser Arbeit präferiert. Als Hauptindikationen wurden Schmerzen und Instabilität dokumentiert. Die Ergebnisse dieser Operationen zeigen eine Schmerzreduktion und bei vorhandenem neurologischem Defizit eine Optimierung der entsprechenden Funktion bei geringer Komplikationsrate. Eine Verbesserung der Ausgangslage ist für eine große Gruppe der operativ behandelten Patient:innen möglich. Die Gruppe der Patient:innen mit Beteiligung der Wirbelsäule ist heterogen und erfordert eine differenzierte Behandlung. Retrospektiv waren häufiger dekomprimierende und stabilisierende Verfahren notwendig. Einige Patient:innen in dieser Arbeit profitierten auch von minimalinvasiven Interventionen, wie Vertebroplastien und Kyphoplastien, wie in der Literatur häufig beschrieben. Mithilfe der in dieser Arbeit verwendeten Scores konnte retrospektiv kein Rückschluss darauf gezogen, auf welcher Grundlage, die Entscheidung für welche operative Therapie getroffen wurden.

Nach einem Untersuchungszeitraum von durchschnittlich vier Jahren bleiben operativ und konservativ behandelte Patient:innen dieser Arbeit größtenteils selbstständig (KPS > 60) und für die Mehrzahl wurde die Grunderkrankung als stabil eingeschätzt.

Summary

For the future, an increase of multiple myeloma is expected in Germany. In this context, from the point of view of spine surgery, a structured therapeutic approach is necessary to treat patients in the best possible way. Currently, there are no analyses of surgical care for cohorts with more than 200 patients. The aim of this work was to present the care at two university hospitals. Common features of disease severity and demographics were identified for both cohorts. Clinically, most patients presented independently, often suffering from subacute pain (for more than seven days) without neurological abnormalities. Imaging data showed multiple spinal involvement by multiple myeloma. A large proportion of sufferers are affected by potentially unstable spinal lesions over multiple segments of the spine. In this regard, the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) proved to be of little use for differentiated treatment planning in this retrospective analysis. The surgical approach for the treatment of an osteolytic lesion of the spine was preferred in the majority of patients in this work. Pain and instability were documented as the main indications. The results of these operations show a reduction in pain and, if a neurological deficit is present, an optimization of the corresponding function with a low complication rate. Improvement of the initial situation is possible for a large group of surgically treated patients. The group of patients with spinal involvement is heterogeneous and requires differentiated treatment. Retrospectively, decompressive and stabilizing procedures were necessary more often. Some patients in this study also benefited from minimally invasive interventions, such as vertebroplasty and kyphoplasty, as frequently described in the literature. With the help of the scores used in this study, it was not possible to retrospectively draw conclusions on which basis the decision for which surgical therapy was made. After a study period of four years on average, patients treated surgically and conservatively in this study remain mostly independent (KPS > 60) and for the majority the underlying disease was assessed as stable.

6 Literaturverzeichnis

Anargyrou K, Dimopoulos MA, Sezer O, Terpos E. Novel anti-myeloma agents and angiogenesis. *Leukemia & Lymphoma*. Januar 2008;49(4):677–89.

Audat ZA, Hajjousef MH, Fawareh MD, Alawneh KM, Odat MA, Barbarawi MM, u. a. Comparison if the addition of multilevel vertebral augmentation to conventional therapy will improve the outcome of patients with multiple myeloma. *Scoliosis*. Dezember 2016;11(1):47.

Azmi AS, Uddin MH, Mohammad RM. The nuclear export protein XPO1 — from biology to targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. März 2021;18(3):152–69.

Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 29. September 2021;11(9):161.

Bartl R, Bartl C (2021a) 3. Knochenzellen, S.29. In: *Das Osteoporose Manual*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Bartl R, Bartl C (2021b) 3.3 Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen), S.29. In: *Das Osteoporose Manual*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Bartl R, Bartl C (2021c) 27.4 Wirbelkörperfrakturen, S.286. In: *Das Osteoporose Manual*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, u. a. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica*. Januar 2020;105(1):201–8.

Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia*. Januar 2020;34(1):1–20.

Bilsky MH, Azeem S. Multiple Myeloma: Primary Bone Tumor with Systemic Manifestations. *Neurosurgery Clinics of North America*. Januar 2008;19(1):31–40.

Bladé J Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England Journal of Medicine*. December 2006;355;26:2765-70.

Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, u. a. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J*. 21. März 2022;12(3):45.

Bönisch H, 2016a. 15.4 Sonstige Tumortherapeutika, S. 682. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. 2. vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.

Bönisch H, 2016b. 15.2.2 Alkylierende Zytostatika, S. 664-667. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. 2. vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.

Bönisch H, 2016c. 15.2.5 Zytostatisch wirkende Antibiotika, S. 672-673. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. 2. vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. Mai 2003;423(6937):337–42. *Cancer J*. 21. März 2022;12(3):45.

Burks JD, Elarjani T, Jamshidi AM, Govindarajan V, Levi AD. Vertebral multiple myeloma with pathological fracture: the most common etiology for emergency spine surgery in patients with no cancer diagnosis on admission. *Neurosurgical Focus*. Mai 2021;50(5):E2.

Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, u. a. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*. Dezember 2018;11(1):10.

Cai W, Yan W, Huang Q, Huang W, Yin H, Xiao J. Surgery for plasma cell neoplasia patients with spinal instability or neurological impairment caused by spinal lesions as the first clinical manifestation. *Eur Spine J*. August 2015;24(8):1761–7.

Chi JH, Bydon A, Hsieh P, Witham T, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Epidemiology and Demographics for Primary Vertebral Tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*. Januar 2008;19(1):1–4.

Cowan A, Libby EN, Fitzmaurice C, Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *JCO*. 20. Mai 2018;36(15_suppl):e20023–e20023.

Culman J, 2019. 31.3.6 Immunmodulatoren, S. 578. In: *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, Herdegen T Hrsg. 4. vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.

Delorme S, Weber T, Beuthien-Baumann B, Hillengass J, Derlin T, Lapa C (2022) 7.26 konsensbasierte Empfehlung, S. 64. In *S3-Leitlinie Multiples Myelom Langfassung, Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie*.

Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, u. a. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1. März 2018;4(3):343.

Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, u. a. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet*. Mai 2010;375(9727):1721–8.

Donnarumma P, Tarantino R, Rullo M, Grisaro A, Petrucci MT, Santoro A, u. a. Surgery for vertebral involvement in multiple myeloma. *J Neurosurg Sci [Internet]*. Dezember 2017 [zitiert 27. Februar 2023];62(1).

Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the Treatment of Osteolytic Vertebral Compression Fractures as a Result of Multiple Myeloma. *JCO*. 1. Mai 2002;20(9):2382–7.

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, u. a. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. Februar 2017;389(10068):519–27.

Durie GBM 2021a Durie-Salmon Staging System URL: <https://www.myeloma.org/durie-salmon-staging> (Stand: 23.02.2023, 16:45 Uhr).

Durie GBM 2021b Elotuzumab URL: <https://www.myeloma.org/empliciti-elotuzumab> (Stand: 04.03.2023, 12:10 Uhr).

Duerr HR, Kühne JH, Hagena FW, Moser T, Refior HJ. Surgical treatment for myeloma of the bone. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1997; 116:463-469.

Eda H, Santo L, Wein MN, Hu DZ, Cirstea DD, Nemani N, u. a. Regulation of Sclerostin Expression in Multiple Myeloma by Dkk-1: A Potential Therapeutic Strategy for Myeloma Bone Disease: ROLE OF SCLEROSTIN AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN MM BONE DISEASE. *J Bone Miner Res*. Juni 2016;31(6):1225–34.

Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, u. a. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 30. Mai 2019;380(22):2104–15.

Fenk R 2021. Multiples Myelom, S. 84-88. In *Innere Medizin*, Herold G und Mitarbeiter

Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, u. a. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease: An Evidence-Based Approach and Expert Consensus From the Spine Oncology Study Group. *Spine*. Oktober 2010;35(22):E1221–9.

Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, u. a. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing

autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*. Mai 2018;103(5):890–7.

Galán-Olleros M, Marco J, Oteo D, Cristóbal-Bilbao R, Manrique E, García-Maroto R, u. a. Orthopedic Surgical Treatment and Perioperative Complications in Multiple Myeloma Bone Disease: Analysis of a Series (2009–2018). *Ann Surg Oncol*. Februar 2021;28(2):1158–66.

Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E. Emerging treatment approaches for myeloma-related bone disease. *Expert Review of Hematology*. 4. März 2017;10(3):217–28.

Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 15. Dezember 2006;108(13):3992–6.

Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, u. a. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO*. 20. Mai 2005;23(15):3412–20.

Guzik G. Oncological and functional results of the surgical treatment of vertebral metastases in patients with multiple myeloma”. *BMC Surg*. Dezember 2017;17(1):92.

Ha KY, Min CK, Seo JY, Kim YH, Ahn JH, Hyun NM, u. a. Bone Cement Augmentation Procedures for Spinal Pathologic Fractures by Multiple Myeloma. *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):88.

Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer*. 15. Dezember 2021;149(12):1980–96.

Hiasa M, Harada T, Tanaka E, Abe M. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease. *Japanese Dental Science Review*. November 2021;57:164–73.

Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, u. a. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 25. August 2017;7(8):e599–e599.

Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, u. a. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology.* Juni 2019;20(6):e302–12.

Hinge M, Andersen KT, Lund T, Jorgensen HB, Holdgaard PC, Ormstrup TE, u. a. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18flourodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica.* 1. Oktober 2016;101(10):e415–8.

Hohloch K (2022) 15.1.1 Antiresorptive Therapie, S. 188-191. In S3-Leitlinie Multiples Myelom Langfassung, Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie.

Jacobs W, Fehlings M (2006) Primary vertebral column tumors, S. 369-86. In: Dickman C, Fehlings M, Gokaslan ZL, Hrsg. *Spinal cord and spinal column tumors: principles and practice*, Thieme, New York.

John L (2022) 13.2. Auswahl der Therapieintensität, S. 125. In S3-Leitlinie Multiples Myelom Langfassung, Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie.

Jonsson B, Sjöström L, Jónsson H, Karlström Gör. Surgery for multiple myeloma of the spine: A retrospective analysis of 12 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* Januar 1992;63(2):192–4.

Julka A, Tolhurst SR, Srinivasan RC, Graziano GP. Functional Outcomes and Height Restoration for Patients With Multiple Myeloma-related Osteolytic Vertebral Compression Fractures Treated With Kyphoplasty. *Journal of Spinal Disorders & Techniques.* August 2014;27(6):342–6.

Jurczyszyn A, Suska A (2020) Multiple Myeloma, S. 461-478. In: Encyclopedia of Biomedical Gerontology. Rattan SIS, Barbagallo M, Le Bourg É, Elsevier, Academic Press.

Kasperk C, Haas A, Hillengass J, Weiss C, Neben K, Goldschmidt H, u. a. Kyphoplasty in patients with multiple myeloma a retrospective comparative pilot study. *J Surg Oncol*. 1. Juni 2012;105(7):679–86.

Kehrer M, Koob S, Kehrer A, Wirtz D, Schmolders J. Multiple Myeloma – Current Standards in Surgical Treatment. *Z Orthop Unfall*. April 2019;157(02):164–72.

Kehrer M, Koob S, Strauss A, Wirtz D, Schmolders J. Multiples Myelom – aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Z Orthop Unfall*. Oktober 2017;155(05):575–86.

Khanna AJ, Reinhardt MK, Togawa D, Lieberman IH. Functional outcomes of kyphoplasty for the treatment of osteoporotic and osteolytic vertebral compression fractures. *Osteoporos Int*. 11. Mai 2006;17(6):817–26.

Kim JH, Liu X, Wang J, Chen X, Zhang H, Kim SH, u. a. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. Februar 2013;5(1):13–31.

Kivioja AH, Karaharju EO, Elomaa I, Böhling TO. Surgical treatment of myeloma of bone. *European Journal of Cancer*. Januar 1992;28(11):1865–9.

Krikler SJ, Marks DS, Thompson AG, Merriam WF, Spooner D. Surgical management of vertebral neoplasia: Who, when, how and why? *Eur Spine J*. Dezember 1994;3(6):342–6.

Krebs in Deutschland, 3.30 Multiples Myelom (2022) URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile (Stand 13.02.2023, 15:28 Uhr).

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, u. a. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*. Januar 2003;78(1):21–33.

Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, u. a. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 21. Juni 2007;356(25):2582–90.

Kyrtsonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, u. a. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*. Mai 2007;137(3):240–3.

Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, u. a. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 28. Mai 2009;113(22):5412–7.

Lane JM, Hong R, Koob J, Kiechle T, Niesvizky R, Pearse R, u. a. Kyphoplasty Enhances Function and Structural Alignment in Multiple Myeloma: Clinical Orthopaedics and Related Research. September 2004;426:49–53.

Lecouvet FE, Berg BCV, Maldauge BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, Ferrant A, Malghem J. Vertebral Compression Fractures in Multiple Myeloma. Part I. Distribution and Appearance at MR Imaging. *Radiology*. July 1997;204:195-199.

Lee L, Bounds D, Paterson J, Herledan G, Sully K, Seestaller-Wehr LM, u. a. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol*. September 2016;174(6):911–22.

Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of 306 Cases of Multiple Myeloma. *Am J Clin Pathol*. April 2004;121(4):482–8.

Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, u. a. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. Februar 2020;21(2):207–21.

Matuschek C, Ochtrop TA, Bölke E, Ganswindt U, Fenk R, Gripp S, u. a. Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution. *Radiat Oncol*. Dezember 2015;10(1):71.

Matzdorf A, Duckert M, Fritze D, 2018. 4.7 Multiples Myelom, S. 1257-64. In: *Duale Reihe Innere Medizin*. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W et al., Hrsg. 4. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.

Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 29. November 2004;20(3):487–93.

Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Haematological Malignancies Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews*;2017(12).

Milavec H, Ravikumar N, Syn NL, Yentia Soekojo C, Chng WJ, Kumar N. Surgical Management of Multiple Myeloma With Symptomatic Involvement of the Spine. *Int J Spine Surg*. Oktober 2020;14(5):785–94.

Mori Y, Shimizu N, Dallas M, Niewolna M, Story B, Williams PJ, u. a. Anti- $\alpha 4$ integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis. *Blood*. 1. Oktober 2004;104(7):2149–54.

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, u. a. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25. Februar 2021;384(8):705–16.

Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, u. a. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* Oktober 2011;17(10):1231–4.

Niethard F, Pfeil J, Biberthaler P (2017) Medulläres Plasmozytom, S. 237. In: Niethard F, Pfeil J, Biberthaler P, Hrsg. *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie.* 8., unveränderte Auflage. Thieme, Stuttgart.

Qiang YW, Chen Y, Stephens O, Brown N, Chen B, Epstein J, u. a. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood.* 1. Juli 2008;112(1):196–207.

Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, u. a. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences.* 20. Januar 2021;9(1):3.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, u. a. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO.* 10. September 2015;33(26):2863–9.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, u. a. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 25. August 2016;375(8):754–66.

Patel MS, Ghasem A, Greif DN, Huntley SR, Conway SA, Al Maaieh M. Evaluating Treatment Strategies for Spinal Lesions in Multiple Myeloma: A Review of the Literature. *Int J Spine Surg.* Oktober 2018;12(5):571–81.

Pflugmacher R, Kandziora F, Schroeder RJ, Melcher I, Haas NP, Klostermann CK. Percutaneous balloon kyphoplasty in treatment of pathological vertebral body fracture and deformity in multiple myeloma: a one-year follow-up. *Acta Radiol* 2006;47:369-376.

Phillips FM, Wetzel FT, Liebermann I, Campbell-Hupp M. An In Vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine*. 1. October 2002;27(19):2173-8.

Pitzen T (2012) Principles of Surgical Stabilisation of the Spine, S. 9-12. In: *Manual of Spine Surgery*. Vieweg U, Grochulla F, Springer-Verlag.

Platzer W (2009) Knochengewebe, S.14-15. In: *Taschenatlas Anatomie. 1 Bewegungsapparat*. Platzer W, 10. Auflage. Thieme, Stuttgart.

Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, Kupska R, Majkova P, Zahradova L, u. a. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*. 1. Februar 2014;99(2):360–4.

Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J, Segedin B, Rudat V, Schild SE. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiology and Oncology*. 1. September 2016;50(3):337–40.

Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, u. a. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. März 2018;19(3):370–81.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, u. a. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. November 2014;15(12):e538–48.

Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological Oncology*. Juni 2019;37(S1):62–5.

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American J Hematol*. August 2022;97(8):1086–107.

Rasche L, Kortüm K, Raab M, Weinhold N. The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *IJMS*. 12. März 2019;20(5):1248.

Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk NWCJ, Anderson KC, Badros A, u. a. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol*. August 2021;194(3):496–507.

Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genetics*. Januar 2011;204(1):3–12.

Schmidt B, Fetscher S, Piechotta V, Aldin A (2022) Epidemiologie, S. 30. In S3-Leitlinie Multiples Myelom Langfassung, Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. (2022) 1.8 Knochenentwicklung und Knochenumbauvorgänge, S. 17. In Prometheus LernAtlas – Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart.

Semrau R (2022) 12.2 Ossäre Komplikation, S. 118-120. In S3-Leitlinie Multiples Myelom Langfassung, Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie.

Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, u. a. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. Oktober 2015;15(10):563-577.e3.

Shen J, Du X, Zhao L, Luo H, Xu Z. Comparative analysis of the surgical treatment results for multiple myeloma bone disease of the spine and the long bone/soft tissue. *Oncol Lett [Internet]*. 24. April 2018.

Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *Journal of Bone Oncology*. Juni 2013;2(2):59–69.

Su B, Zhu X, Jiang Y, Wang L, Zhao N, Ran X, u. a. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leukemia & Lymphoma*. 12. Mai 2019;60(6):1381–8.

Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, u. a. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25. Dezember 2003;349(26):2483–94.

Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer Journal*. 12. Januar 2018;8(1):7.

Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, u. a. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. März 2021;22(3):e119–30.

Tsagozis P, Bauer HCF. Outcome of Surgical Treatment for Spinal Cord Compression in Patients With Hematological Malignancy. *Int J Spine Surg*. April 2019;13(2):186–91.

Tureson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, u. a. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 16. Januar 2014;123(3):338–45.

Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, u. a. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 1. November 2012;97(11):1761–7.

Utzschneider S, Schmidt H, Weber P, Schmidt GP, Jansson V, Dürr HR. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *International Orthopaedics (SICOT)*. August 2011;35(8):1209–13.

Van den Berg F (2011) 2.1. Aufbau des Knochens, S. 186-194. In: Angewandte Physiologie, 1 Das Bindegewebe des Bewegungsapparates verstehen und beeinflussen. Van den Berg F, 3. Überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart.

Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology*. Februar 2010;21(2):325–30.

de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, u. a. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *The Journal of Immunology*. 1. Februar 2011;186(3):1840–8.

Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 28. Mai 2009;113(22):5418–22.

Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, u. a. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *European Journal of Radiology*. Juli 2014;83(7):1222–30.

World Health Organization (2020), The Global Cancer Observatory URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf> (Stand: 13.02.2023 14:21 Uhr).

Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge LO, Naumann R, Pritzkeleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F (2018) Leitlinie Multiples Myelom URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, Stand: 09.01.2021, 17:32 Uhr.

Wurzinger LJ (2020) 1.3.1 Gefäßversorgung des Rückens, S. 277-278. In: Duale Reihe Anatomie. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D et al., Hrsg. 5. Korrigierte Auflage. Thieme, Stuttgart.

Zadnik PL, Goodwin CR, Karami KJ, Mehta AI, Amin AG, Groves ML, u. a. Outcomes following surgical intervention for impending and gross instability caused by multiple myeloma in the spinal column. *SPI*. März 2015;22(3):301–9.

Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, u. a. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 1. Januar 2007;92(1):50–5.

Zhang J, Zhong Y. Clinical analysis of 36 multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytoma invasion of the spinal canal: Multiple myeloma patients with spinal canal invasion. *Hematol Oncol*. Juni 2015;33(2):75–9.

Zeifang F, Zahlten-Hinguranage A, Goldschmidt H, Cremer F, Bernd L, Sabo D. Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma. *Annals of Oncology*. Februar 2005;16(2):222–7.

Zentrum für Krebsregisterdaten (2020) URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html (Stand 13.02.2023, 15:15 Uhr).

7 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: WACHSTUM- UND UMBAUVORGÄNGE INNERHALB DER SPONGIOSA EINES LAMELLENKNOCHEN A RÄUMLICHE DARSTELLUNG DES KNOCHENGEWEBES, B AUSSCHNITT AUS A DARSTELLUNG UMBAU SPONGIOSATRABEKEL (SCHÜNKE ET AL. 2022, MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DES THIEME VERLAGS).....	10
ABBILDUNG 2: DAS KNOCHEN-KNOCHENMARK-SYSTEM – EINE STRUKTURELLE UND FUNKTIONELLE EINHEIT VON ZELLEN UND STRUKTUREN DES KNOCHENS (OSTEOKLASTEN, OSTEOBLASTEN, OSTEOZYTEN, LINING CELLS, KNOCHENMATERIAL) SOWIE VON ZELLEN UND GEFÄßEN DES KNOCHENMARKS (HÄMATOPOESE, STAMMZELLEN, STROMAZELLEN, IMMUNZELLEN, ADIPOZYTEN, GEFÄßSYSTEM) (BARTL, BARTL 2021B, MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON SPRINGER NATURE).....	11
ABBILDUNG 3: EINFLÜSSE FÜR EINE GESTEIGERTE AKTIVIERUNG DER OSTEOZYTEN IN MMBD (HIASA ET AL. 2021, MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON ELSEVIER).....	13
ABBILDUNG 4: EINFLÜSSE FÜR DIE HEMMUNG DER OSTEOBLASTEN IN MMBD (HIASA ET AL. 2021, MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON ELSEVIER).....	14
ABBILDUNG 5: ALTERSSTANDARDISIERTE NEUERKRANKUNGS- UND STERBERATE IN DEN BUNDESLÄNDERN NACH GESCHLECHT FÜR DEN ICD-10 C90, 2017 BIS 2018 JE 100.000 (ALTER EUROPASTANDARD) (MULTIPLES MYELOM (2022) IN KREBS IN DEUTSCHLAND, MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN AM ROBERT KOCH-INSTITUT).....	15
ABBILDUNG 6: ERGEBNISSE ALTERSVERTEILUNG DER PATIENT:INNEN BEI ERSTDIAGNOSE DES MULTIPLER MYELOMS.....	35
ABBILDUNG 7: ERGEBNISSE VERTEILUNG VON FRAUEN UND MÄNNERN ZUM ZEITPUNKT DER ERSTAUFNAHME ZUR BEHANDLUNG DES MULTIPLER MYELOMS UNTER BETEILIGUNG DER WIRBELSÄULE.....	36

ABBILDUNG 8: ERGEBNISSE VERTEILUNG DER PLASMAZELLTYPEN BEI MULTIPLEM MYELOM INNERHALB DER KOHORTE.....	37
ABBILDUNG 9: ERGEBNISSE PATIENTENVERTEILUNG DER AKUITÄT DER SCHMERZSYMPTOMATIK BEI AUFNAHME.....	39
ABBILDUNG 10: ERGEBNISSE PATIENTENVERTEILUNG WERTE KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE BEI AUFNAHME.....	40
ABBILDUNG 11: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITEN DER LÄSIONEN AUFGETRAGEN NACH DEN BETROFFENEN WIRBELKÖRPERN.	41
ABBILDUNG 12: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ANZAHL BETROFFENER WIRBELKÖRPER PRO PATIENT:IN.....	42
ABBILDUNG 13: ERGEBNISSE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTLICHEN SINS-WERTE DER BETROFFENEN WIRBELKÖRPER.	42
ABBILDUNG 14: ERGEBNISSE VERTEILUNG DURCHSCHNITTLICHE SINS-WERTE AUF OPERIERTE WIRBELKÖRPER AUFGETEILT IN DIE GRUPPEN GESAMTE KOHORTE, UKE UND BCN.....	49
ABBILDUNG 15: ERGEBNISSE PROZENTUALE VERTEILUNG DER ERGEBNISSE DER OPERATIVEN BEHANDLUNG FÜR DIE GESAMTE OPERATIVE KOHORTE (N=309).....	52
ABBILDUNG 16: ERGEBNISSE VERTEILUNG DER PATIENT:INNEN DER OPERATIVEN UND KONSERVATIVEN GRUPPE BEZÜGLICH DER EINSCHÄTZUNG IHRER MYELOMERKRANKUNG.....	56
ABBILDUNG 17: ERGEBNISSE VERTEILUNG DER PATIENT:INNEN DER OPERATIVEN UND KONSERVATIVEN GRUPPE BEZÜGLICH DER EINSCHÄTZUNG IHRER MYELOMERKRANKUNG AUFGETEILT NACH DEN BEHANDLUNGSZENTREN.....	57

TABELLE 1: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN NACH IMWG	18
TABELLE 2: INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (GREIPP ET AL. 2005)	21
TABELLE 3: REVISED INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (PALUMBO ET AL. 2015).....	22
TABELLE 4: SPINAL NEOPLASTIC INJURY SCORE (FISHER ET AL. 2010)	31
TABELLE 5: ERGEBNISSE VERTEILUNG MYELOMTYPEN UND SUBTYPEN INNERHALB DER KOHORTE.	37
TABELLE 6: ERGEBNISSE EINSCHÄTZUNGEN INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (ISS) UND REVISED INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (R-ISS) ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSESTELLUNG.	38
TABELLE 7: ERGEBNISSE VERTEILUNG NACH DURIE-SALMON STAGING.	38
TABELLE 8: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND P-WERT FÜR DIE ANZAHL BETROFFENER SEGMENTE AUFGETEILT NACH OPERATIV UND KONSERVATIV BEHANDELTEN PATIENT:INNEN.....	43
TABELLE 9: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND SIGNIFIKANZ FÜR DIE MITTELWERTE DES SINS DER BETROFFENEN SEGMENTE AUFGETEILT NACH OPERATIV UND KONSERVATIV BEHANDELTEN PATIENT:INNEN. ..	44
TABELLE 10: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND P-WERT FÜR DEN VERGLEICH DER GRUPPEN UKE OPERATIV UND BCN OPERATIV BEZÜGLICH ANZAHL DER BETROFFENEN SEGMENTE.....	44
TABELLE 11: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND P-WERT FÜR DEN VERGLEICH DER GRUPPEN UKE OPERATIV UND BCN OPERATIV BEZÜGLICH DER MITTELWERTE DES SINS.....	45
TABELLE 12: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND P-WERT FÜR DEN VERGLEICH DER GRUPPEN UKE KONSERVATIV UND BCN KONSERVATIV BEZÜGLICH ANZAHL DER BETROFFENEN SEGMENTE.....	45
TABELLE 13: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK UND P-WERT FÜR DEN VERGLEICH DER GRUPPEN UKE KONSERVATIV UND BCN KONSERVATIV BEZÜGLICH DER MITTELWERTE DES SINS DER BETROFFENEN WIRBELKÖRPER.....	45
TABELLE 14: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITEN INDIKATIONEN FÜR OPERATIVE THERAPIE FÜR DIE GESAMTE KOHORTE UND AUFGETEILT NACH BEHANDLUNGSZENTREN.....	46

TABELLE 15: ERGEBNISSE ÜBERBLICK OPERATIVE PROZEDERE INSGESAMT UND AUFGETEILT IN DIE GRUPPEN UKE UND BCN.....	47
TABELLE 16: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ANZAHL OPERierter LÄSIONEN INSGESAMT UND AUFGETEILT IN DIE ZWEI GRUPPEN UKE UND BCN.....	48
TABELLE 17: ERGEBNISSE VERTEILUNG CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN	50
TABELLE 18: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG WERTE MCCORMICK-SCORE 1 BIS 4 FÜR DIE OPERATIV BEHANDELTEN PATIENT:INNEN DER GRUPPEN UKE UND BCN AN VIER MESSZEITPUNKTEN.....	51
TABELLE 19: ERGEBNISSE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER OPERATIVEN ERGEBNISSE FÜR DIE GESAMTE KOHORTE UND DIE GRUPPEN UKE UND BCN.....	53
TABELLE 20: ERGEBNISSE VERTEILUNG STRAHLENTHERAPIE, SYSTEMISCH-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE UND OSTEOPROTEKTIVE THERAPIE.....	53
TABELLE 21: ERGEBNISSE DESKRIPTIVE STATISTIK VERLAUF MITTELWERTE KPS FÜR DIE GRUPPEN OPERATIV UND KONSERVATIV.....	54
TABELLE 22: ERGEBNISSE VERTEILUNG DER SCHMERZANGABEN BEI DER LETZTEN KONSULTATION FÜR DIE GRUPPEN UKE UND BCN OPERATIV UND DIE GRUPPEN UKE UND BCN KONSERVATIV.	55

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. Lennart Viezens für die für mich vorbildliche Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken, er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, half mir mit seiner verbindlichen Art an der zügigen Umsetzung meines Vorhabens und machte mir die Arbeit an den schwierigen Stellen mit dem nötigen Humor erträglich. Ein weiterer großer Dank geht an das Team des Spine Centers um PD Dr. Dreimann, PD Dr. Stangenberg und Dr. Koepke, die mir in den Forschungstreffen mit Ihren gezielten Nachfragen halfen die Thematik besser darzustellen. Außerdem möchte ich mich bei Dr. André Strahl für seine Geduld und seine Unterstützung bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch besonders bei meiner Familie, die mich immer und in allen Belangen unterstützt hat. Insbesondere danke ich Leni für ihre tatkräftige Unterstützung, ihre Ausdauer und ihr Vertrauen.

9 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10 Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einer Fachvertreterin oder einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Börnsen, 11. Oktober 2023

Sebastian Schulz