

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Beschwerdekontrolle bei Patienten mit Mastozytose unter
aktuell verfügbaren medikamentösen Therapien**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Le Huyen Tram Ho

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1. Zusammenfassung.....	1
2. Abstract.....	3
3. Einleitung	5
3.1 Mastozytose und Symptome	5
3.2 Geschichte	5
3.3 Epidemiologie.....	6
3.4 Die Mastzelle	7
3.4.1 Entwicklung und Verteilung	7
3.4.2 Aktivierung, Degranulation und intrazelluläre Signalwege.....	8
3.4.3 Mediatoren	11
3.5 Ätiologie der Mastozytose	13
3.6 Klassifikation und klinisches Bild	16
3.6.1 Kutane Mastozytose	17
3.6.1.1 Makulopapulöse kutane Mastozytose.....	18
3.6.1.2 Diffuse kutane Mastozytose	19
3.6.1.3 Mastozytom	19
3.6.1.4 Mastocytosis in skin.....	19
3.6.2 Systemische Mastozytose	19
3.6.2.1 Indolente systemische Mastozytose	20
3.6.2.2 Smoldering systemic mastocytosis.....	20
3.6.2.3 Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie	21
3.6.2.4 Aggressive systemische Mastozytose	21

Inhaltsverzeichnis

3.6.2.5 Mastzelleukämie.....	22
3.6.3 Mastzellsarkom	22
3.7 Diagnostik.....	22
3.7.1 Kutane Mastozytose	22
3.7.2 Systemische Mastozytose	23
3.8 Therapie und Prognose	26
4. Fragestellung	33
5. Material und Methoden	34
5.1 Studiendesgin.....	34
5.2 Messinstrumente	34
5.3 Datenverarbeitung und Statistik	38
6. Ergebnisse	39
6.1 Demografie.....	39
6.2 Beschwerden und Lebensqualität	42
6.2.1 Subjektive Einschätzung der Beschwerdestärke von Patienten	42
6.2.2 Messung der Beschwerdestärke und Einschränkung der Lebensqualität mittels der PRO-Instrumente MAS und MC-QoL.....	43
6.2.3 Korrelation der Messergebnisse von MAS und MC-QoL.....	45
6.3 Anwendung einer symptomatischen Therapie.....	46
6.3.1 Verwendete Medikamente und Kombinationen	48
6.3.2 Effekte einer symptomatischen Therapie auf die Beschwerden	49
6.4 Subjektive Einschätzung der Beschwerdekontrolle und Therapiezufriedenheit von Patienten	56
6.4.1 MAS und MC-QoL in Abhängigkeit einer medikamentösen Behandlung.....	60
6.4.2 Beschwerdekontrolle unter einer Therapie mit 2.Gen.H ₁ -AH	61
6.4.3 MAS und MC-QoL unter einer Therapie mit 2.Gen.H ₁ -AH	63

Inhaltsverzeichnis

6.4.4	Effekte einer Therapieumstellung auf die Beschwerdekontrolle	67
7.	Diskussion.....	69
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Anhang.....	88
10.	Eidstattliche Erklärung	106
11.	Lebenslauf	107
12.	Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

1.Gen. H ₁ -AH	H1-Antihistaminika der 1. Generation
2.Gen. H ₁ -AH	H1-Antihistaminika der 2. Generation
AGM	Aorta-Gonaden-Mesonephros
AM	Aggressive systemische Mastozytose
ASXL1	Additional Sex Combs Like 1
b.B.	Bei Bedarf
Bcl-2	B-cell Lymphoma 2
Bcl-XL	B-cell Lymphoma Extra Large
bFGF	Basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor
BMD	Bone Mineral Density
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTM	Bone Turnover Marker
CM	Kutane Mastozytose
COX	Cyclooxygenase
CysLT1	Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor 1
DAG	Diacylglycerol
DCM	Diffuse kutane Mastozytose
EM	Extrazelluläre Matrix
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase 1/2
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3
FIP1L1-PDGFR α	FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α
Gab2	GRB2-assoziiertes Bindungsprotein 2
Gads	Grb2-Related Adapter Protein Downstream of Shc
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
Grb2	Growth Factor Receptor-Bound Protein 2
H ₂ -AH	H2-Antihistaminika
IFN- α	Interferon-alpha
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IP3	Inositol-1,4,5-Triphosphat
ISM _s -	Indolente systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung
ISM _{s+}	Indolente systemische Mastozytose mit Hautbeteiligung

Abkürzungsverzeichnis

ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif
JAK2	Janus-Kinase 2
JMD	Juxtamembran-Domäne
LAT1	Linker for Activation of T Cells
LAT2 / NTAL	Non-T-Cell Activation Linker
LT	Leukotrien
LTB4	Leukotrien B4
LTC4	Leukotrien C4
LTD4	Leukotrien D4
LTE4	Leukotrien E4
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MAS	Mastocytosis Activity Score
MC	Mastzellen
MCL	Mastzelleukämie
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MC-QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
MIP α/β	Macrophage Inflammatory Proteins α/β
MIS	Mastocytosis in Skin
Nd:YAG Laser	Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser
NGF	Nerven-Wachstumsfaktor
OPG	Osteoprotegerin
PAF	Platelet-Activating Factor
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor α
PG	Prostaglandin
PGD2	Prostaglandin D2
PH Domäne	Pleckstrin-Homologie-Domäne
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase
PLA2	Phospholipase A2
PLC γ	Phospholipase C γ
PLD	Phospholipase D

Abkürzungsverzeichnis

PtdInsP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat
PUVA	Psoralen plus UV-A
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Ligand
RUNX1	Runt-Related Transcription Factor 1
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SCF	Stammzellfaktor
SHC	Src Homology 2 Domain-Containing
SK	Sphingosinkinase
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SOST	Sclerostin
SRSF2	Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2
SSM	Smoldering Systemic Mastocytosis
Syk	Spleen Tyrosine Kinase
Tbl	Tablette
TET2	Tet Methylcytosine Dioxygenase 2
TNF	Tumornekrosefaktor
UP	Urtikaria pigmentosa
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Struktur von KIT.....	15
Abb. 2: Makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM) mit Darier-Zeichen.....	17
Abb. 3: Klinisches Bild der MPCM beim Erwachsenen.....	18
Abb. 4: Algorithmus für die Diagnose der SM.....	26
Abb. 5: Altersverteilung der teilnehmenden Patienten.....	40
Abb. 6: Gegenüberstellung der Altersverteilung.....	40
Abb. 7: Gegenüberstellung der Geschlechterverteilung.....	41
Abb. 8: Mastozytosekategorien der teilnehmenden Patienten.....	41
Abb. 9: Dauer der Erkrankung.....	42
Abb. 10: Beschwerdestärke in den verschiedenen Mastozytosekategorien.....	43
Abb. 11: Messung der Beschwerdestärke (a) MAS und Lebensqualität (b) MC-QoL in den verschiedenen Mastozytosekategorien.....	44
Abb. 12: Linearer Zusammenhang zwischen MAS und MC-QoL.....	45
Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Medikamenteneinnahmen.....	46
Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Medikamenteneinnahmen in den verschiedenen Mastozytosekategorien.....	46
Abb. 15: Aktuell eingenommene Medikamentengruppen.....	48
Abb. 16: Medikamentengruppen in den verschiedenen Mastozytosekategorien.....	49
Abb. 17: Mediatorvermittelte Symptome und ihre Häufigkeit bei Patienten mit und ohne medikamentöse Behandlung.....	50
Abb. 18: (a) bis (i) Unzureichendes Ansprechen der Symptome bei Patienten mit medikamentöser Behandlung.....	51
Abb. 19: Beurteilung der Beschwerdekontrolle.....	56
Abb. 20: Vergleich der Beschwerdekontrollen zwischen verschiedenen Mastozytosekategorien (a) mit medikamentöser Behandlung und (b) ohne medikamentöse Behandlung.....	57
Abb. 21: Therapiezufriedenheit.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abb. 22: Subjektiver Bedarf einer Therapieverbesserung	59
Abb. 23: (a) bis (f) MAS und MC-QoL in Abhängigkeit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung	60
Abb. 24: Dosierung von 2.Gen.H ₁ -AH und ihre Häufigkeiten.....	62
Abb. 25: Ansprechen der Symptome auf eine Therapie mit 2.Gen.H ₁ -AH in unterschiedlichen Dosierungen	62
Abb. 26: (a) bis (f) MAS und MC-QoL unter Therapie mit 2.Gen.H ₁ -AH.....	64
Abb. 27: Veränderung der Beschwerdeintensität nach einer Therapieumstellung.....	67

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Initiierende Faktoren der Mastzelldegranulation	10
Tab. 2: Auswahl an wichtigen Mastzellmediatoren und ihre Wirkungen.....	12
Tab. 3: WHO-Klassifikation der Mastozytose 2016	16
Tab. 4: WHO-Kriterien für die Diagnose der SM	25
Tab. 5: WHO-Kriterien von B- und C-Merkmalen für die Diagnose der SM	25
Tab. 6: Domäne des MAS und die dazugehörigen Items.....	35
Tab. 7: Scores des MAS	36
Tab. 8: Scores des MC-QoL.....	37
Tab. 9: Domänstruktur und interne Konsistenz von MC-QoL.....	37
Tab. 10: Beschreibung der Untersuchungsgruppe.....	39
Tab. 11: Mittelwerte von MAS und MC-QoL in den verschiedenen Mastozytose- kategorien.....	45
Tab. 12: Subjektive Beschwerdeintensität von Patienten, die ihre Medikamenten- einnahme abgesetzt haben	47
Tab. 13: Subjektive Beurteilung der Therapie von Patienten, die ihre Medikamenten- einnahme abgesetzt haben	47
Tab. 14: (a) bis (c) Subjektive Beurteilung der Beschwerdekontrollen in Abhängigkeit der Medikamenteneinnahmen	54
Tab. 15: Mittelwerte von MAS und MC-QoL in Abhängigkeit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung	61
Tab. 16: Mittelwerte von MAS und MC-QoL unter Therapie mit 2.Gen.H ₁ -AH.....	66
Tab. 17: Therapieumstellung und Vergleich der Beschwerdestärken	68

1. Zusammenfassung

Einleitung: Die Mastozytose ist eine seltene heterogene Erkrankung und die Mehrheit der erwachsenen Patienten leidet häufig an den Symptomen aus Mastzellen. Trotz ständiger Fortschritte in der Erforschung dieser Erkrankung gibt es bislang keine kurative Therapie. Die konventionelle Behandlung ist symptombezogen und besteht aus Wirkstoffen, die die Wirkung von Mastzellmediatoren antagonisieren, die Mediatorsekretion inhibieren oder die Mastzellproliferation modulieren. Fortschritte im molekularen Verständnis der Pathophysiologie liefern neue Therapieansätze mit neueren Tyrosinkinaseinhibitoren. Behandlungsempfehlungen sind nicht evidenzbasiert und basieren vielmehr auf Expertenmeinungen, die auf Erfahrungen der Behandler mit anderen allergologischen Therapien beruhen. Bisher existieren einige Studien zur Lebensqualität bei Mastozytose, es gibt jedoch noch keine systematische Erfassung, wie gut die Patienten versorgt sind.

Methodik: In der prospektiven Querschnittsbefragung wurde die Wirksamkeit der aktuell für die Behandlung der Mastozytose eingesetzten Therapieverfahren und die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer individuellen Therapie analysiert. Zunächst erfolgte eine Erhebung der demografischen Daten und Therapieverfahren. Die Patienten gaben eine subjektive Einschätzung ihrer Beschwerdekontrolle, Therapiezufriedenheit und Wunsch nach Therapieverbesserung an. Zur Untersuchung der Beschwerdekontrolle und Lebensqualität bekamen sie einen Symptomfragebogen zur individuellen Einschätzung der aktuellen Behandlung (MAS), einen validierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose (MC-QoL), eine Patientenbewertung über die Krankheitsschwere (PGA-'disease severity') und Beeinträchtigung (PGA-QoL) in den vergangenen zwei Wochen sowie den SF-12 Fragebogen. Von 214 verschickten Fragebögen konnten 76 Bögen ausgewertet werden.

Ergebnisse: Trotz Rekrutierung aus der Mastozytose-Sprechstunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin nutzten lediglich 51,3 % der Befragten eine medikamentöse Behandlung. Im Vergleich zu Patienten ohne Medikamenteneinnahmen hatten sie sowohl stärkere Beschwerden als auch eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität. Die Einschränkung der Lebensqualität betraf die Symptome, das Sozialleben/die Funktionsfähigkeit und die Hautbeschwerden, nicht aber die Emotionen. Insgesamt waren sie signifikant unzufriedener und wünschten häufiger eine Therapieverbesserung. Die am häufigsten eingesetzte Therapie war mit 94,9 % eine

Zusammenfassung

Behandlung mit Antihistaminika der 2. Generation. 32,4 % nahmen diese in Standarddosis ein, 59,4 % nutzten die Empfehlung einer Erhöhung der Standarddosis, wovon 13,5 % das Vierfache ausschöpften. Die Anzahl der Tabletten nahm mit der Beschwerdestärke sowie damit verbundener Einschränkung der Lebensqualität zu. Bei vielen Patienten führte selbst eine Erhöhung der Dosis auf das Vierfache der Standarddosis nicht zu einer ausreichenden Symptomkontrolle.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die zurzeit vorhandenen unterschiedlichen Therapieverfahren zur Behandlung der verschiedenen Mastozytosekategorien oftmals nicht ausreichend sind um eine zufriedenstellende Symptomkontrolle zu erzielen. Die Therapie der Mastozytose stellt nach wie vor eine Herausforderung dar und erfordert ein besseres sowie umfassenderes Verständnis über die Erkrankung und ihre Therapie.

2. Abstract

Introduction: Mastocytosis is a rare heterogeneous disease and the majority of adult patients often suffer from symptoms caused by mediator release from mast cells. Despite constant progresses in mastocytosis research, there is still no curative treatment. The conventional treatment is symptomatic and relies on agents that antagonize the effects of mast cell mediators, inhibit mediator secretion or modulate mast cell proliferation. Advances in the molecular pathophysiology have provided new therapeutic approaches with novel tyrosine kinase inhibitors. Treatment recommendations are not evidence-based, but rather based on expert opinions in allergic diseases. There are some studies on quality of life in mastocytosis patients, but there is not yet any systematic assessment of therapeutic outcomes.

Methods: The prospective cross-sectional survey analyzed the efficacy of current treatment methods for mastocytosis and the patient satisfaction with their individual treatment. First demographic data and treatment methods were collected. Subjective evaluation of symptom control, therapy satisfaction and request for therapy improvement were reported by patients. To study symptom management and quality of life, patients were given a Symptom Questionnaire for an individual assessment of the current treatment (MAS), a validated Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL), a patient global assessment of disease severity (PGA disease severity) and impairment (PGA-QoL) during the previous 2 weeks and the SF-12 Survey. In total 214 questionnaires were sent, to which 76 could be evaluated.

Results: Despite patient recruitment from the outpatient clinic at Charité-Universitätsmedizin Berlin, only 51,3 % used a medicinal treatment. In comparison to patients without medication, they had more severe symptoms as well as a greater impairment of quality of life, which affected symptoms, social life/functioning and skin, but not emotions. Overall they were significantly less satisfied and more frequently wanted therapeutic improvement. Second-generation antihistamines were with 94,9 % the most commonly used therapy. 32,4 % took the usual daily dose and 59,4 % received an increased dose, of which 13,5 % increased up to 4-fold. The number of tablets increased with higher burden and activity of symptoms as well as related impairment of quality of life. For many patients, an increase even up to 4-fold did not lead to a sufficient symptom improvement.

Abstract

Conclusion: The results suggest, that the currently existing various treatment methods for different mastocytosis subgroups often cannot achieve a satisfactory symptom control. Mastocytosis still remains a challenge and needs a better and more comprehensive understanding of the disease and its therapy.

3. Einleitung

3.1 Mastozytose und Symptome

Die Mastozytose ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, charakterisiert durch eine klonale Proliferation von abnormalen Mastzellen in verschiedenen Geweben, insbesondere der Haut und dem Knochenmark. Seltener können auch andere Organe wie Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lunge und Lymphknoten betroffen sein (1-5).

Durch die Freisetzung der verschiedenen Mastzellmediatoren wie Histamin, Tryptase, Heparin, Leukotriene, Prostaglandine, aber auch verschiedene Zytokine, kommt es zu dem klinischen Beschwerdebild. Das klinische Bild und die Symptome sind vielfältig und reichen von charakteristischen braunroten Hautveränderungen (80 % der Patienten), Juckreiz, Quaddeln bis hin zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und anfallsartigen Diarrhöen. Muskuloskelettale Symptome und Abgeschlagenheit sowie die Anaphylaxie bis hin zum Schock sind weitere Merkmale der Mastozytose. Etwa 9 % aller Kinder und 49 % aller Erwachsenen zeigen Anaphylaxien (6). Bei Kindern werden anaphylaktische Reaktionen nur bei ausgedehntem Hautbefall oder hohen Tryptasewerten beobachtet. Erwachsene mit einer systemischen Mastozytose (SM) ohne Hautbeteiligung zeigen eine höhere Inzidenz (56 %) als bei einer kutanen Mastozytose (CM) (15 %). Hierbei sind die Haupttrigger Insektenstiche (19 %), Nahrungsmittel (16 %) und Medikamente (9 %) (6). Etwa 10-30 % der Patienten mit einer SM entwickeln im Laufe der Zeit eine Osteopenie oder Osteoporose, die zu pathologischen Frakturen führen kann (4, 6, 7). Als Ursache hierfür wird eine Zunahme an den Zytokinen RANKL, OPG und SOST vermutet, die in den Knochenumbau eingreifen (8-10).

3.2 Geschichte

Im Jahre 1869 berichteten Nettleship und Tay erstmalig über eine seltene Form der Urtikaria mit kutanen, braunen, makulopapulösen Primäreffloreszenzen, die bei einem zweijährigen Kind auftraten und nach mechanischer Provokation urtikarielle Veränderungen zeigten (11). Danach folgend wurde 1878 von Sanger der Begriff *Urtikaria pigmentosa* (UP) eingeführt (12). Ein Jahr zuvor entdeckte Paul Ehrlich einen neuen Zelltyp, bei dem er mithilfe histologischer Färbungen metachromatische Granula nachweisen konnte, und nannte sie Mastzellen (13). Einen Zusammenhang der

Mastzellen mit den von Nettleship und Tay beschriebenen Hautveränderungen wurde 1887 durch Unna hergestellt, als er von dem Auftreten akkumulierter dermaler Mastzellen in den Hautläsionen bei UP berichtete (14). Der Begriff „Mastozytose“ und damit eine Zusammenfassung der kutanen und systemischen Symptome wurde dagegen erst 1936 durch Sézary geprägt (15). 1949 dokumentierte Ellis die Autopsie eines einjährigen Kindes, das an Mastozytose erkrankt war. Dabei konnte er Mastzellinfiltrate nicht nur in der Haut, sondern auch in Organen wie Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark nachweisen und somit auch eine systemische Beteiligung der Mastozytose beschreiben (16).

3.3 Epidemiologie

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung. Epidemiologische Studien zur Definition von Inzidenz und Prävalenz in der Gesamtbevölkerung fehlen (3, 17). Genaue Angaben in der Gesamtbevölkerung sind schwierig, weil Patienten mit geringen Symptomen oder fehlenden Hautläsionen nicht auffallen und somit nicht in der Klinik erscheinen. Wegen der großen klinischen Variabilität und Vieldeutigkeit der Symptome werden Mastozytosen zudem vermutlich häufig übersehen. Daher ist von einer Dunkelziffer auszugehen. In der Literatur sind unterschiedliche Angaben zur geschätzten Inzidenz zu finden, die auf hochgerechneten Daten aus selektierten Gruppen, meist dermatologischen Patienten, beruhen. In 1997 wurde geschätzt, dass unter den Patienten, die eine dermatologische Praxis aufsuchen, ein Patient von 1000-8000 eine Mastozytose aufweist (18). Eine britische Studie gibt zwei Fälle jährlich innerhalb einer Population von 300.000 Menschen an, was eine Inzidenz von 0,0000667 % ergibt (19). Insgesamt wird die Inzidenz von 5-10 Neuerkrankten auf eine Million Einwohner pro Jahr geschätzt. Bei 15 % der Patienten mit Mastozytose ist die Erkrankung kongenital, 30 % der Patienten entwickeln die Mastozytose vor dem sechsten Lebensmonat, 10 % im zweiten Lebensjahr und weitere 10 % zwischen dem zweiten und 15. Lebensjahr (20). Betroffen sind somit zu etwa 65 % Kinder und 35 % Erwachsene (4, 7, 21), hier manifestiert sich die Erkrankung vorrangig zwischen der zweiten und vierten Lebensdekade (20, 22, 23). Die kindliche Mastozytose weist eine hohe Spontanremission auf und heilt in den meisten Fällen bis zur Pubertät aus (24, 25). Eine Geschlechtsdisposition ist nicht vorhanden. Fast in allen Fällen handelt es sich

ursächlich um eine Spontanmutation im Kit-Genlokus, familiäre Erkrankungen mit meist dominantem Erbgang sind sehr selten (18, 20, 21, 26, 27).

3.4 Die Mastzelle

3.4.1 Entwicklung und Verteilung

Mastzellen entstehen aus CD34+ pluripotenten Progenitorzellen (18, 28, 29). Sie verlassen das Knochenmark und treten als CD34+/CD117+ agranuläre mononukleare Zellen in die Blutzirkulation ein, um von dort aus das periphere Gewebe zu erreichen, in dem sie dann ihre vollständige morphologische und funktionelle Reife erlangen und es zur Expression von FcεRI, Tryptase, Chymase und Histamin kommt (30). In jüngster Zeit wurden neben dem Knochenmark als Ursprung zwei weitere Regionen beschrieben: der Dottersack und die Aorta-Gonaden-Mesonephros (AGM) (31). Mastzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche den Rezeptor KIT (CD117). An diesen bindet der Stammzellefaktor (SCF), der als Wachstumsfaktor essentiell für das Überleben sowie die Reifung, Proliferation, Migration und Aktivierung von Mastzellen ist (32) und zusätzlich durch die Aktivierung der Melanozytenproliferation die Bildung von Melaninpigment stimulieren kann (3, 33). Das c-kit-Protoonkogen ist für die Kodierung des transmembranären Tyrosinrezeptors KIT zuständig, der auf CD34+ hämatopoetischen Stammzellen, Mastzell-Progenitorzellen und reifen Mastzellen, sowie Melanozyten, Gonozyten, intraepithelialen Lymphozyten und interstitiellen Cajal-Zellen exprimiert wird (20, 22, 34, 35). Mastzellen sind ubiquitär im Körper verteilt und überwiegend in der Haut sowie in Schleimhäuten des Respirations- und Gastrointestinaltraktes lokalisiert (29, 36-38). Sie sind vorzugsweise neben Blut- und Lymphgefäßen, um sensorische Nerven und unterhalb von Epithelien aufzufinden. Diese Lokalisationen ermöglichen ihnen ihre verschiedenen regulatorischen, protektiven und inflammatorischen Funktionen auszuüben (4, 18). Die Anzahl und Verteilung sind abhängig von der Lokalisation im Organismus. So ist die Mastzellzahl an distalen Hautstellen (Gesicht, Hände und Füße) höher als an proximalen Hautstellen (Rücken und Abdomen). In den oberflächlichen Hautschichten, die Hauptangriffspunkte für Bakterien, Viren und Parasiten sind, befinden sich bis zu 10-fach mehr Mastzellen als in der Subkutis (39). Mastzellen sind heterogen in ihrer Morphologie sowie in ihren biochemischen und funktionellen Eigenschaften. Diese Unterschiede korrelieren mit der anatomischen Lokalisation (4, 30). Die wohl bekannteste Funktion von Mastzellen ist

ihre Schlüsselrolle bei der Auslösung von Allergien. Darüber hinaus sind modulatorische Funktionen im Rahmen von Entzündungsprozessen, Tumorabwehr, Gewebeumbauprozessen, Angiogenese, Wundheilung, neuroimmunologischen Interaktionen sowie der angeborene und adaptive Immunität beschrieben (3, 39-41). Gewebsmastzellen gelten als langlebige Zellen (3, 30, 41), wenn auch sich ihre Anzahl als Antwort auf Entzündungs- oder Reparaturprozesse kurzfristig erhöhen kann. In Gewebeschnitten erscheinen sie entweder als rundliche oder längliche Zellen, gewöhnlich mit einem nichtsegmentierten Kern und moderater Kondensation des nukleären Chromatins, und sie enthalten prominente zytoplasmatische Granulate und Lipidkörper. Die zytoplasmatischen Granulate enthalten Heparin und Chondroitinsulfat-Proteoglykane, die kovalent zu einem Proteinkern verknüpft sind. Unter geeigneten Bedingungen lassen sich die Proteoglykankomplexe mit basischen Farbstoffen metachromatisch anfärben (30).

3.4.2 Aktivierung, Degranulation und intrazelluläre Signalwege

Mastzellen werden sowohl durch die Fc ϵ RI-abhängige als auch Fc ϵ RI-unabhängige Stimuli aktiviert. Durch biochemische Veränderungen kommt es zur Mastzelldegranulation, bei der es zur Fusion zytoplasmatischer Granula mit der Zellmembran und zur Ausschüttung verschiedener Granula-assoziierten Mediatoren in den Extrazellularraum kommt. Zusätzlich werden lipidabgeleitete Substanzen gebildet. Sie alle besitzen inflammatorische Eigenschaften und können sofortige allergische Antworten wie Pruritus, Flush, Palpitationen, gastrointestinale Krämpfe und Schwindel bis hin zum allergischen Schock hervorrufen (18, 30). Neben der klassischen Degranulation ist die Sekretion von granulaständigen Mediatoren auch durch die *piecemeal degranulation* möglich. Hier erfolgt ein vesikulärer Transport von Granulamaterial an die Oberfläche und über längeren Zeitraum kommt es zu einer graduellen Entleerung der Granula, ohne dass es zur typischen Fusion mit der Plasmamembran kommt (42). Fc ϵ RI ist der hochaffine Rezeptor für IgE und wird von Mastzellen und basophilen Granulozyten exprimiert. Dieser tetramere Rezeptor setzt sich aus vier transmembranösen Polypeptidketten zusammen: einer α - und β -Kette sowie zwei γ -Ketten. Die α -Kette dient der Bindung von IgE. Die γ -Ketten bilden ein Disulfid-gebundenes Dimer und sind für die Signalübertragung zuständig, die durch die β -Kette verstärkt werden kann. Die β - und γ -Ketten enthalten aktivierende Motive, die sog. ITAMs, die essentiell für die Signaltransduktion sind (43-46). Fc ϵ RI ist in der

Einleitung

Plasmamembran lokalisiert, die kleine (ca. 10-200 nm), heterogene, hoch dynamische, cholesterol- und sphingolipidreiche Mikrodomänen besitzt (47). Diese werden als *Lipid Rafts* bezeichnet, sind hauptsächlich von Phospholipiden umgeben und spielen eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion (45). IgE bindet mit seinem Fc-Anteil an FcεRI. FcεRI ist monomer und bindet ein IgE Molekül. Bei Bindung von oligomeren Antigenen an IgE wird der Rezeptor aktiviert und eine Kreuzvernetzung von FcεRI setzt komplexe intrazelluläre Signaltransduktionswege in Gang (43, 45). Zunächst kommt es zur Aktivierung der Tyrosinkinase der Src-Familie Lyn. Über ITAM der γ-Kette wird Syk rekrutiert mit nachfolgender Translokation in die *Lipid Raft* Mikrodomänen und Phosphorylierung von spezifischen Tyrosinen innerhalb dieser Motive durch Lyn. Die anschließende Aktivierung von Syk führt zur Phosphorylierung der transmembranen Adaptermolekülen LAT1 und LAT2/NTAL. Diese Proteine dienen als Gerüst für multimolekulare Signalkomplexe aus verschiedenen zytosolischen Adaptermolekülen Gads, Grb2, SLP76, SHC, GTP Austauschfaktoren Sos und Vav1 sowie die Signalenzyme Phospholipase PLCγ₁ und PLCγ₂. PLCγ katalysiert die Hydrolyse von PtdIns₂ um DAG und IP3 zu liefern, die beide zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) und Freisetzung von intrazellulärem Calcium führen. Diese Signale bewirken die Mastzelldegranulation und Bildung von Eicosanoiden. Außerdem tragen sie zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren bei, die für die Produktion von Zytokinen und Chemokinen erforderlich sind (3, 46, 48, 49). Parallel dazu wird nach der Aggregation von FcεRI die Tyrosinkinase Fyn aktiviert, die die Phosphorylierung des zytosolischen Adaptermoleküls Gab2 bewirkt. Dies führt zur Bindung von PI3K an Gab2 und einer steigenden Calciummobilisierung, optimalen Degranulation und Zytokinproduktion - möglicherweise als Folge eines Mechanismus, der eine Btk-abhängige Phosphorylierung der Phospholipase PLCγ beinhaltet. PI3K kann auch die Aktivierung der Sphingosinkinase (SK) und Phospholipase D (PLD) steuern, welche die Lipidmediatoren S1P und DAG produzieren und ebenfalls zum kritischen Calciumsignal und PKC Aktivierung für die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen beitragen (3, 48, 49). Bei der FcεRI-unabhängigen Aktivierung induziert die Bindung von SCF auf KIT eine Dimerisierung mit Aktivierung der intrinsischen Tyrosinkinaseaktivität und Phosphorylierung von spezifischen Tyrosinresten. Diese bieten Andockstellen für die kritischen Signalmoleküle Src Kinase, Shc, PI3K und PLCγ. Die nachfolgende Aktivierung der MAPK Kaskade über die GTP Austauschfaktoren Sos, PI3K, PLC, und JAK2 führt zu erhöhten Ca²⁺-Konzentrationen und Aktivierung von

Einleitung

Transkriptionsfaktoren und Überlebens-Signalwegen, die verantwortlich für Mastzellwachstum, -differenzierung und -überleben, Zellmigration und -adhäsion sowie Zytokinproduktion sind (3). Hier bindet die p85 α Untereinheit direkt mit dem phosphorylierten Molekül. Die nachfolgende Bildung von membranassoziertem PtdInsP3 bewirkt die Rekrutierung von Signalmolekülen mit PH Domänen wie BTK, PLD und möglicherweise weiteren Molekülen. Die über PI3K gesteuerten Wege dienen der Verbesserung oder Aufrechterhaltung von der LAT/PLCy1-regulierten Degranulation sowie Steuerung von Mastzellwachstum, -differenzierung und -überleben, Migration, Adhäsion und Zytokinproduktion. KIT- und Fc ϵ RI-vermittelte Aktivierung des Ras/Raf/MAPK-Signalweges über die GTP Austaschfaktoren Sos und Vav tragen zur Aktivierung von spezifischen Transkriptionsfaktoren bei, die erforderlich für die Zytokinproduktion ist. Zusätzlich kontrolliert die MAPK ERK1/2 die Aktivierung der Phospholipase A₂ (PLA₂), die Arachidonsäure aus Membranlipiden für die Bildung von Eicosanoiden freisetzt (3, 48). Ferner stellt LAT2/NTAL eine Verbindung zwischen den beiden Signalkaskaden her, die durch die Aktivierung von KIT und Fc ϵ RI ausgelöst werden. Über seine Phosphorylierung durch Bindung von SCF an den KIT-Rezeptor potenziert es die antigenvermittelte Mastzellaktivierung (3, 44, 48).

Die Mastzelldegranulation kann auch durch verschiedene andere IgE-unabhängige Signalwege erfolgen, die individuell variieren. Dazu gehören Komplementfaktoren, Zytokine, Neuropeptide, Medikamente, emotionaler Stress und physikalische Stimuli (Tab. 1) (33).

Immunologische Stimuli (IgE)
ATP
Anaphylotoxine (C3A und C5A)
Polymere (Compound 48/80, Dextran)
Bakterielle Toxine
Schlangen- und Insektengift
Biologische Polpeptide von Ascaris, Qualle, Flusskrebs und Hummer
Emotionale Faktoren: Stress, Angst
Physikalische Stimuli: Kälte, Hitze, UV-Strahlung, Reibung
Arzneimittel: ASS, Alkohol, Betäubungsmittel (Codein, Morphin), Polymyxin B, Amphotericin B, Quinine, Anästhetika (Succinylcholine, D-tubocurarine, Gallamine, Decamethonium), jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Scopolamine, Thiamine, Reserpine, Dextromethorphan, Betablocker, α -adrenerge und cholinerge Rezeptorantagonisten
Interferon- α

Tab. 1: Initiierende Faktoren der Mastzelldegranulation (33, 50, 51)

3.4.3 Mediatoren

Mastzellen sind in der Lage, nach ihrer Aktivierung ein breites Spektrum an Mediatoren freizusetzen, die je nach Herstellung, Lagerung und Freisetzung in drei Kategorien unterteilt werden (Tab. 2): 1. Aktive Mediatoren, die in zytoplasmatischen Granula präformiert gespeichert werden. Dazu gehören Histamin, Serotonin, Heparin, neutrale Proteasen (Trypsin, Chymase, Carboxypeptidase, Cathepsin G), *Major Basic Proteine*, saure Hydrolasen, Peroxidasen und Phospholipasen. 2. Lipidabgeleitete Mediatoren wie die Eicosanoide Prostaglandin und Leukotrien, die *de novo* synthetisiert und sofort freigesetzt werden. 3. Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren, die durch aktivierte Genexpression erzeugt und anschließend freigesetzt werden (3, 50, 52, 53). Diese Fähigkeit erweitert erheblich die Liste möglicher Mechanismen, durch die die Mastzellen zur Pathophysiologie allergischer und immunologischer Erkrankungen, Immunabwehr und Homöostase beitragen können (3, 54). Die Lage der Mastzellen ermöglicht ihnen die Interaktion mit multiplen Zellen und Geweben wie Fibroblasten, Endothel, Epithel, glatten Muskelzellen und Zellen des Immunsystems. Histamin, einer der wichtigsten Mastzellmediatoren, wirkt über die Histamin-Rezeptoren H1-H4 und verursacht Juckreiz, Flush, Quaddeln, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bronchokonstriktion, Beschleunigung der Herzfrequenz und erhöhten Blutdruck (38). Die Entstehung von urtikariellen Hautveränderungen beruht auf der sog. *Triple response of Lewis*: Über H1-Rezeptoren kommt es zur Vasodilatation, die ein lokales Erythem bewirkt. Als Folge sinkt der Gefäßtonus und die Gefäßpermeabilität steigt, wodurch sich Ödeme bilden und es zu urtikariellen Hautveränderungen kommt. Zusätzliche Vasodilatation durch den Axonreflex verstärkt das Erythem (33). Über H2-Rezeptoren wird eine erhöhte Magensäureproduktion durch Parietalzellen und Mukusproduktion in der Lunge vermittelt (38). Die wesentlichen Lipidmediatoren, die durch die Aktivierung produziert werden, sind die Produkte der Cyclooxygenase Prostaglandin D2 (PGD2) und Lipoxigenase Leukotrien C4 (LTC4) mit seinen Derivaten LTD4 und LTE4. Mastzellen können auch LTB4 produzieren (allerdings in deutlich geringeren Mengen als PGD2 und LTC4) und einige Mastzellpopulationen können PAF produzieren (3, 38). Stunden nach der Mastzellaktivierung kommt es zur Freisetzung von zusätzlichen Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die zu chronischen Entzündungsprozessen beitragen können (3, 30, 54, 55). SCF wird von Endothelzellen, Stromazellen und Fibroblasten produziert. Gemeinsam mit IL-3 bis 6 vermittelt er die optimale Proliferation

Einleitung

und das Überleben von Mastzellen (3, 30, 54). SCF verstärkt die Mastzelldegranulation und Zytokinproduktion als Antwort auf die Stimulation durch IgE und Antigen (56). Zellen mit einer Kit-Mutation haben eine erhöhte chemotaktische Antwort auf SCF (57). Wenngleich auch nicht als traditioneller Mastzellmediator betrachtet, wird Adenosin aus stimulierten Mastzellen freigesetzt und besitzt ein breites Spektrum an Effekten. Adenosin potenziert die antigenvermittelte Freisetzung von präformierten Mediatoren, wirkt zudem antiinflammatorisch, antiarrhythmisch, hemmt Phagozytose und neutrophile Adhäsion. Zusätzlich wirkt es als Vasodilatator vor allem an den Koronararterien und kann eine Bronchokonstriktion verursachen (38).

Mediatoren	Physiologische Wirkung
1. Gruppe: Präformierte Mediatoren	
Histamin	Juckreiz, Flush, Kopfschmerzen, Übelkeit, Beschleunigung der Herzfrequenz, Senkung des Blutdrucks H1-Rezeptor: Bronchokonstriktion, Vasodilatation H2-Rezeptor: Magensäureproduktion durch Parietalzellen, Mukusproduktion der Lunge
Proteasen	Tryptase: Bronchokonstriktion, Antikoagulation, Remodelling der EM Chymase, Cathepsin G: Bronchokonstriktion, erhöhte Mukussekrektion, Remodelling der EM, erhöhte Gefäßpermeabilität, dadurch Ödeme und Quaddeln Carboxypeptidase A: Bronchokonstriktion, Remodelling der EM
Proteoglykane	Heparin: Bindung und Stabilisierung von Proteoglykanen, Antikoagulation Chondroitinsulfat E: Bindung und Stabilisierung von Proteoglykanen
2. Gruppe: <i>De novo</i> synthetisierte Mediatoren	
Lipidmediatoren	PAF: Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion, erhöhte Gefäßpermeabilität, Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen (Eosinophile, Neutrophile, Lymphozyten) LTC ₄ , LTD ₄ : Effekte wie von Histamin (viel stärker), Mukussekrektion in der Lunge, Bronchokonstriktion LTB ₄ : Chemotaktische Wirkung auf Neutrophile, Eosinophile, polymorphkernige Leukozyten und Monozyten PGD ₂ : Bronchokonstriktion, pulmonale Vasokonstriktion, Akkumulation von Neutrophilen in der Haut durch chemotaktische Wirkung

Einleitung

3. Gruppe: Durch Genexpression erzeugt und freigesetzt	
Zytokine, Chemokine	<p>IL-3: Entwicklung, Proliferation und Überleben von MZ</p> <p>IL-4: Proliferation von T-Zellen und Differenzierung zu TH₂-Zellen, Steigerung der IgE-Produktion, Chemotaxis von Eosinophilen, Zunahme von Adhäsionsmolekülen auf endothelialen Zellen</p> <p>IL-5: Wachstum, Aktivierung und Chemotaxis von Eosinophilen</p> <p>IL-6: Wachstum, Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen, Steigerung der IgE-Produktion, Steigerung der Mukusproduktion in den Atemwegen</p> <p>IL-8: Chemotaxis von Neutrophilen und Eosinophilen</p> <p>IL-13: Steigerung der IgE-Produktion, Aktivierung von Eosinophilen, Zunahme von Adhäsionsmolekülen auf endothelialen Zellen</p> <p>IL-16, MCP-1: Chemotaxis von T-Zellen</p> <p>TNF: Wachstum von T-Zellen, Zunahme der Zytotoxizität von Eosinophilen, Chemotaxis und erhöhte Zytotoxizität von Neutrophilen und Makrophagen, Freisetzung von Mastzellmediatoren, Wachstum und Chemotaxis von Fibroblasten, Steigerung der Mukusproduktion in den Atemwegen, Zunahme von Adhäsionsmolekülen auf endothelialen Zellen</p> <p>MIP α/β: Differenzierung von Makrophagen, Chemotaxis und Zytotoxizität von Neutrophilen</p>
Wachstumsfaktoren	<p>SCF: Entwicklung, Proliferation und Überleben von Mastzellen, Aktivierung d. Melanozytenproliferation</p> <p>GM-CSF, NGF, VEGF, bFGF, PDGF: Wachstum von verschiedenen Zelltypen, Vasodilatation, Neovaskularisierung, Angiogenesis</p>

Tab. 2: Auswahl an wichtigen Mastzellmediatoren und ihre Wirkungen (3, 38, 50).

MZ = Mastzellen, EM = Extrazelluläre Matrix

3.5 Ätiologie der Mastozytose

Als Ursache der Mastozytose gilt eine somatische *gain-of-function* Mutation im c-kit-Gen auf dem Chromosom 4q12, die mit konstitutiver Aktivierung von Tyrosinkinase und ligandenunabhängiger Autophosphorylierung assoziiert ist (3, 20, 30, 34, 58). Dadurch resultiert eine erhöhte Proliferationsrate von Mastzellen und ihrer Vorläufer (53). Die am häufigsten bei Mastozytose vorkommende Mutation ist die Kit-D816V, die zu einem Ersatz der Aminosäure Aspartat durch Valin im Codon 816 der Phosphotransferase (Tyrosinkinase) Domäne führt. Sie kommt bei über 80 % der Patienten mit SM und bei 20-40 % der Patienten mit CM vor (30, 35). Bei der kindlichen

Einleitung

Mastozytose kommt die Kit-D816V-Mutation dagegen nur in 35 % der Fälle vor und zu 40 % werden andere Kit-Mutationen im Exon 8,9 oder 11 gefunden (24, 25).

Bei < 5 % der Patienten mit SM werden andere Kit-Mutationen, wie D816Y (Substitution durch Tyrosin), D816F (Substitution durch Phenylalanin) und D816H (Substitution durch Histidin) identifiziert (35, 58, 59). Eine E839K-Mutation mit Substitution von Lysin für Glutaminsäure wurde bei Hautläsionen in einigen pädiatrischen Fällen berichtet (35, 60). Äußerst seltene Kit-Mutationen, die bei < 1% der Patienten mit Mastozytose auftauchen, sind R815K, I817V, D820G, V533D, V560G, V559A, F522C, del419, K509I, A533D (59). Patienten mit fortgeschrittener SM (SM-AHN, ASM ± AHN und MCL ± AHN) können zusätzlich weitere mutierte Gene aufweisen, die auch bei anderen hämatologischen Neoplasien vorkommen. Zu den häufigsten gehören TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1 und JAK2. Das Gesamtüberleben und das klinische Bild werden maßgeblich durch die Begleitmutationen geprägt. Patienten, bei denen die häufig in Kombination vorkommenden Mutationen der Gene SRSF2, ASXL1 und RUNX1 (S/A/R) auftreten, weisen eine besonders schlechte Prognose auf (61). Die Hemmung der Apoptose von Mastzellen durch andere biologische Wege kann ebenfalls zur Pathogenese der Mastozytose beitragen (30). Eine Untergruppe von Patienten mit assoziierter Eosinophilie und erhöhtem Serumtryptasewert trägt das onkogene Fusionsprotein FIP1L1-PDGFR α , das durch eine interstitielle Deletion von 800kb auf Chromosom 4q12 resultiert (53, 62). Ein *gain-of-function* Polymorphismus Q567R im Gen für die α -Kette des IL-4 Rezeptors, der bei Patienten mit auf die Haut beschränkter Mastozytose gefunden wurde, scheint den Effekt der Kit-D816V-Mutation und damit die Ausprägung der Erkrankung zu mildern (63). Im Knochenmark von Patienten mit Mastozytose wurde eine konstitutive Expression der antiapoptotischen Proteine Bcl-XL und Bcl-2 beschrieben (64), was das lange Überleben der Zellen und das schlechte therapeutische Ansprechen vieler Patienten mit fortgeschrittener SM auf eine konventionelle Chemotherapie erklärt (30).

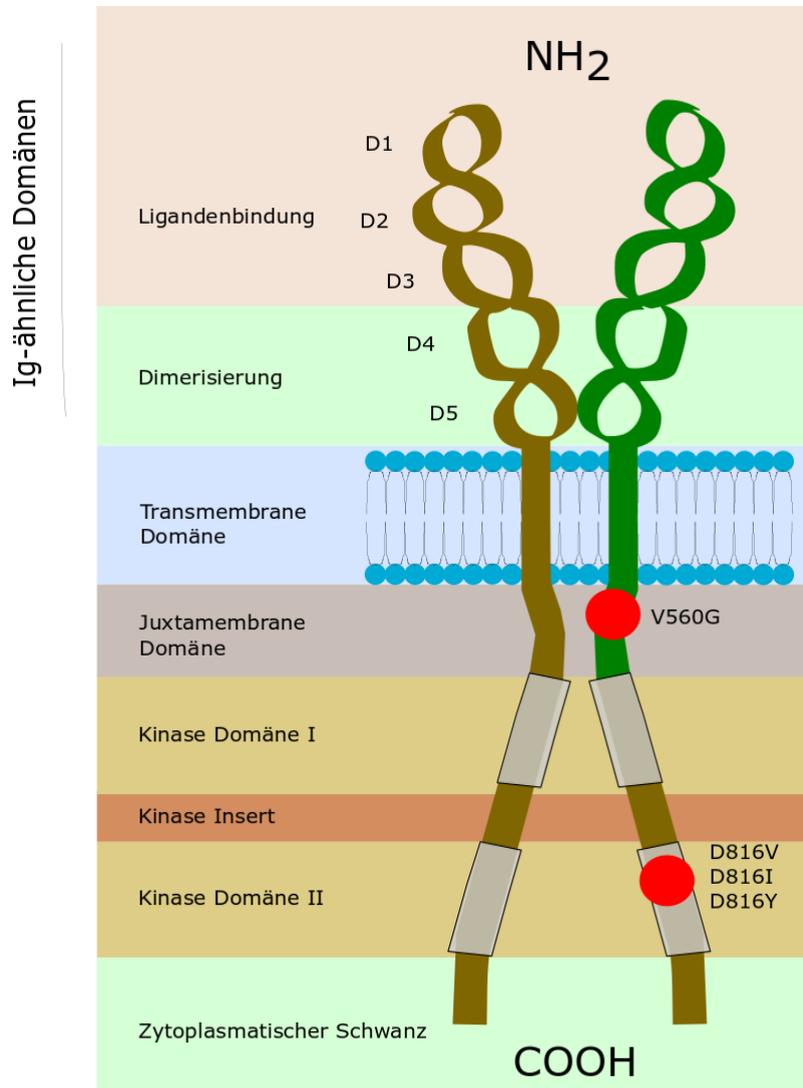


Abb. 1: Struktur von KIT. KIT ist zusammengesetzt aus fünf Ig-ähnlichen Domänen D1-D5 (extrazellulärer Anteil), einer kurzen transmembranen Domäne und zwei katalytischen Kinase-Domänen (intrazellulärer Anteil). Die ersten drei aminoterminalen Ig-ähnlichen Domänen D1-D3 binden an den Stammzellfaktor (SCF). Die zwei Ig-ähnlichen Domänen D4 und D5 nahe der Plasmamembran interagieren mit dem SCF und ermöglichen die Dimerisierung. Die Juxtamembran-Domäne (JMD) beinhaltet die Tyrosinreste Y568 und Y570, welche nach der Aktivierung phosphoryliert werden und eine autoinhibitorische Funktion ausüben. Punktmutationen in der JMD verändern ihre Konformation und verhindern ihre regulatorische Funktion. Ein Beispiel ist die V560G Mutation, die in gastrointestinalen Stromatumoren zu finden ist. Die Kinase-Domänen werden durch eine hydrophile Kinase-Insert-Domäne in eine ATP-bindende Region (Kinase-Domäne I) und eine Phosphotransferase Region I (Kinase-Domäne II) getrennt. Hier sind die meisten Mutationen lokalisiert. Abb. mod. nach Metcalfe et al. 2017 (30, 34, 53).

3.6 Klassifikation und klinisches Bild

In der 2016 aktualisierten WHO Klassifikation wurde die Mastozytose aufgrund ihrer Heterogenität aus der Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien herausgenommen und als eigenständige Kategorie definiert (65). Diese unterscheidet die kutane und die systemische Mastozytose, die jeweils in weitere Subgruppen unterteilt werden (Tab. 3).

Kategorie		Prognose
Kutane Mastozytose (CM)	MPCM (UP)	günstig
	DCM	günstig
	Mastozytom	günstig
Systemische Mastozytose (SM)	ISM	günstig
	SSM	meist günstig
	SM-AHN	entspricht der assoziierten Erkrankung
	ASM	variabel, meist ungünstig
	MCL	ungünstig
Mastzellsarkom		ungünstig

Tab. 3: WHO-Klassifikation der Mastozytose 2016

Demnach wird die kutane Mastozytose (CM) in die makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM, auch als *Urtikaria pigmentosa* (UP) bekannt), die diffuse kutane Mastozytose (DCM) und das kutane Mastozytom unterteilt. Die meisten Patienten mit CM sind Kinder. In vielen Fällen verschwinden diese Hautveränderungen vor oder während der Pubertät, seltener halten sie bis ins Erwachsenenalter an. Im Gegensatz dazu tritt die systemische Mastozytose (SM) gewöhnlich bei Erwachsenen auf. Sie kann mit oder ohne Hautläsionen erscheinen und einen indolenten oder aggressiven Verlauf einnehmen. Die SM wird untergliedert in indolente systemische Mastozytose (ISM), *smoldering systemic mastocytosis* (SSM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN, ehemals SM-AHNMD), aggressive systemische

Mastozytose (ASM) und Mastzelleukämie (MCL). Das Mastzellsarkom existiert weiterhin als eigene Kategorie und das extrakutane Mastozytom wurde aufgrund seiner besonderen Seltenheit aus der Klassifikation entfernt (1, 66-69).

Alle Kategorien der Mastozytose müssen deutlich unterschieden werden von reaktiven Mastzellhyperplasien (z.B. im Rahmen entzündlicher Prozesse), dem Mastzellaktivierungssyndrom und einem Mastzellenanstieg in Verbindung mit anderen myelischen Malignomen (1).

3.6.1 Kutane Mastozytose

Die kutane Mastozytose (CM), MIS eingeschlossen, ist die häufigste Form der Mastozytose und tritt bei 90 % der Patienten auf (70). Die Diagnose wird bei typischen klinischen und histologischen Hautläsionen sowie fehlenden Kriterien für eine systemische Beteiligung gestellt (1). Charakteristisches diagnostisches Merkmal der kutanen Mastozytose ist das Darier-Zeichen (Abb. 2): Durch Reibung der Läsionen kommt es zur Freisetzung von Mastzellmediatoren und infolgedessen zu einem Erythem und einer lokalisierten, meist juckenden, urtikariellen Schwellung (4, 18, 20, 71). Die meisten Patienten mit CM sind Kinder, die eine MPCM oder ein kutanes Mastozytom aufweisen. Die DCM ist eine seltene Unterformen der CM (1, 20, 51, 71). Alle Formen der CM haben eine gute Prognose (1, 21).



Abb. 2: Makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM) mit Darier-Zeichen

3.6.1.1 Makulopapulöse kutane Mastozytose

Makulopapulöse Läsionen prägen das klinische Bild der kutanen Mastozytose und werden historisch auch als *Urticaria pigmentosa* bezeichnet (18, 21, 71, 72). Sie sind charakterisiert durch rote, gelbliche oder braune Makula und Papula unterschiedlicher Anzahl und Größe und sind bevorzugt am Rumpf und Extremitäten lokalisiert (1, 18, 23, 51, 71). Gesicht, Kopfhaut, Handflächen und Fußsohlen sind gewöhnlich ausgespart (23, 30, 51, 70). Die Läsionen tendieren bei Erwachsenen zu persistieren, bei 2/3 der Kinder verschwinden sie teilweise oder komplett (72). Die monomorphe Form beinhaltet kleine, flache makulopapulöse Läsionen (< 0,5 cm) und tritt typischerweise bei Erwachsenen auf (Abb. 3). Die polymorphe Form besteht aus größeren Läsionen unterschiedlicher Form und Größe (0,5 bis 3 cm) und kommt hauptsächlich bei Kindern vor (7, 30). Sie sind initial meistens nodulär oder plaqueförmig und flachen mit der Zeit ab. Betroffene Kinder mit großen Läsionen (≥ 1 cm Durchmesser) haben im Vergleich einen günstigeren Krankheitsverlauf: Sie zeigen einen früheren Krankheitsbeginn, einen signifikant niedrigeren Tryptasewert, eine kürzere Erkrankungsdauer und häufiger eine Verbesserung oder spontane Rückbildung der kutanen Läsionen (73). Bei Kindern mit kleinen (monomorphen) Läsionen (< 1 cm) dagegen persistieren diese meistens bis ins Erwachsenenalter. Zusätzlich sind Petechien, Ekchymosen und Teleangiektasien möglich. Vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern können Blasenbildungen und Hämorrhagien auftreten (30).



Abb. 3: Klinisches Bild der MPCM beim Erwachsenen

3.6.1.2 Diffuse kutane Mastozytose

Die diffuse kutane Mastozytose (DCM) ist eine seltene Unterform und tritt im Allgemeinen vor dem dritten Lebensjahr auf (18, 30, 69). In den ersten Lebenswochen fällt sie durch eine ausgeprägte gelblich-rötliche, generalisierte Verdickung der Haut auf. Durch die massive dermale Mastzellinfiltration fühlt sich die Haut teigig-ledrig und derb-palpabel an. Nach mechanischer Reizung entstehen ein deutlicher urtikarieller Dermographismus und oft zusätzlich eine großflächige hämorrhagische Blasenbildung. Eine systemische Beteiligung ist selten und eine spontane Abheilung bis zum Erwachsenenalter häufig (4, 30, 69).

3.6.1.3 Mastozytom

Mastozytome zeichnen sich durch gelbliche bis braunrote, scharf begrenzte Plaques oder Knoten mit einem Durchmesser von 1-10 cm aus. Sie sind entweder bei der Geburt bereits vorhanden oder entstehen in den ersten Lebenswochen und treten solitär oder multipel und bevorzugt am Rumpf auf. Initial bilden sich oft Blasen, meist ausgelöst durch mechanische Reize oder Medikamente (wie codeinhaltige Antitussiva). Auch hier kommt es in der Regel bis zum Erwachsenenalter zur vollständigen Remission (4, 18, 30, 69).

3.6.1.4 *Mastocytosis in skin*

Die Bezeichnung *mastocytosis in skin* (MIS) dient als prädiagnostischer Begriff und stellt nach der derzeitigen WHO-Klassifikation (2016) keine eigene Kategorie der Erkrankung dar. Er wird verwendet, wenn die Kriterien für eine kutane Mastozytose erfüllt sind, eine systemische Mastozytose jedoch aufgrund der fehlenden Knochenmarkbiopsie nicht ausgeschlossen wurde (59, 74).

3.6.2 Systemische Mastozytose

Die systemische Mastozytose (SM) wird gewöhnlich bei Erwachsenen diagnostiziert und ist definiert durch eine aberrante Akkumulation und Infiltration von Mastzellen im Knochenmark (fast immer betroffen) oder anderen extrakutanen Organen wie Leber, Milz, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt (1, 75). Bei Beteiligung von Milz und/oder Leber kann eine Organomegalie auftreten. Die meisten Symptome entstehen durch die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen sowie anderen Entzündungsmediatoren und

beinhalten Flush, Hypotension, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerzen oder muskuloskelettale Schmerzen. Andere unspezifische Symptome wie Fieber oder Gewichtsverlust sind ebenfalls möglich. Sie kann mit oder ohne Hautläsionen erscheinen sowie einen indolenten oder aggressiven Verlauf bis hin zur leukämischen Form annehmen. Es kommt nicht zu einer spontanen Remission der Erkrankung und die Prognose ist abhängig von der jeweiligen Subgruppe. (66, 75). Nicht fortgeschrittene Formen (indolente systemische Mastozytose (ISM) und *smoldering systemic mastocytosis* (SSM)) werden von den fortgeschrittenen Formen (Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), aggressive systemische Mastozytose (ASM) und Mastzellleukämie (MCL)) abgegrenzt.

3.6.2.1 Indolente systemische Mastozytose

Die indolente systemische Mastozytose (ISM) ist mit einer Prävalenz von 90-95 % die häufigste Erscheinungsform der SM (17, 66, 72) und zeichnet sich durch den Nachweis einer Beteiligung von Knochenmark oder anderen extrakutanen Geweben aus (1, 67). Typische Symptome durch die Mastzellinfiltration sind dadurch gastrointestinale Beschwerden und kognitive Auswirkungen, aber keine Organdysfunktionen (32, 70). In 80-90 % treten zusätzlich charakteristische Hautläsionen auf (4, 26). Patienten haben eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung, eine Entwicklung zu aggressiven Formen ist sehr selten (26, 32, 66, 67, 76). Das Risiko zur Umwandlung in eine akute Leukämie beträgt < 1 % und zur ASM etwa 3 %. Bei Vorliegen einer SSM steigt das Progressionsrisiko mit etwa 18 % jedoch signifikant an (77).

3.6.2.2 *Smoldering systemic mastocytosis*

Die *smoldering systemic mastocytosis* (SSM) gilt seit der letzten Aktualisierung der WHO-Klassifikation der Mastozytose in 2016 als eigenständige Gruppe (65). Sie ist gekennzeichnet durch eine Mastzellinfiltration von > 30 % im Knochenmark, einen erhöhten Tryptasespiegel von > 200 ng/ml sowie Organomegalie (4). Die SSM hat eine bessere Prognose als die ASM und die MCL, jedoch eine schlechtere Prognose als die ISM (67, 78).

3.6.2.3 Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

Die Bezeichnung SM-AHNMD (SM mit assoziierter hämatologischer nicht mastozytärer Neoplasie) wird seit 2016 von der WHO durch die neue Bezeichnung SM-AHN (SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie) ersetzt. Ziel ist eine klare Abgrenzung und Behandlung der assoziierten hämatologischen Erkrankung, bei der es sich in vielen Fällen um eine aggressive Neoplasie handelt (65). Beide Komponenten der Erkrankung (SM und AHN) müssen einzeln untersucht und entsprechend behandelt werden (5). Betroffene Patienten weisen signifikante Blutbildveränderungen wie Eosinophilie, Monozytose oder Blastenvermehrung auf. Es kommen fast alle myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit unterschiedlicher Häufigkeit vor (4, 7). Erkrankungen aus der Gruppe der myeloischen Neoplasien, insbesondere myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome (MDS/MPS), kommen häufiger vor (80-90 %) als lymphatische Neoplasien, bei denen multiple Myelome dominieren (10-20 %) (79). Bei etwa 25-30 % der Patienten mit SM wird eine SM-AHN diagnostiziert und macht sie zur zweithäufigsten Subgruppe der SM (79, 80). Sie kommt eher bei der älteren Patientenpopulation vor (70), der Verlauf hängt weitgehend von der Prognose der spezifischen hämatologischen Erkrankung und dem Ansprechen der Therapie ab (3, 5, 30).

3.6.2.4 Aggressive systemische Mastozytose

Die aggressive systemische Mastozytose (ASM) tritt seltener auf (ca. 5 % aller Patienten). Klinisch können Hepatosplenomegalie und/oder generalisierte Lymphadenopathie auftreten. Die typischen Hautläsionen treten seltener auf als bei anderen Formen der SM (79). Durch fortschreitende Infiltration von meist großen und konfluierenden Mastzellaggregaten in mehreren Organen (Knochenmark, Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt, skelettales System) kommt es zur signifikanten Beeinträchtigung der Organfunktion (schwere Zytopenie, Splenomegalie, Malabsorption, Knochenfrakturen, Zeichen von Hepatopathie mit Verlust der Leberfunktion) (1, 4, 7, 79). Die aktuelle WHO-Klassifikation benennt neben der ASM die „ASM-t“ („*in transformation to MCL*“). Diese ist durch den Nachweis von 5-20 % Mastzellen im Knochenmarkausstrich (Aspirat) definiert. Ab 20 % Mastzellen im Knochenmarkaspirat liegt eine MCL vor (78, 81). Sowohl die ASM als auch die MCL sind lebensbedrohlich und benötigen eine zytoreduktive Therapie (4, 5).

3.6.2.5 Mastzelleukämie

Die Mastzelleukämie (MCL) ist definiert durch mehr als 20 % atypische Mastzellen im Knochenmarkaspirat (1, 7, 32, 66, 70). Sie ist die seltenste Form der Mastozytose und auch der seltensten Leukämieformen des Menschen (7). Die MCL wird unterteilt in die leukämische Form (selten) und die häufigere aleukämische Form. Die klinischen Symptome sind oft uncharakteristisch und kutane Läsionen fehlen meist. Patienten können zunächst über Episoden von mediatorvermittelten Symptomen (Flush, Hypotension, Diarrhoe, etc.) klagen. Später treten Gewichtsverlust, Knochenschmerzen und Organomegalie auf. Häufig führt eine Gerinnungsstörung zu schweren Blutungen im Gastrointestinaltrakt und anderen Organen. Es existiert bislang keine kurative Therapie (1). In den meisten Fällen entwickeln sich Multiorgan- und Knochenmarkversagen innerhalb einer kurzen Zeit von Wochen bis Monaten. Die Überlebenszeit ist kurz und nur wenige Patienten überleben länger als ein Jahr (82, 83).

3.6.3. Mastzellsarkom

Das Mastzellsarkom ist eine sehr seltene und äußerst aggressive Form der Mastozytose. Die malignen Mastzellen können in das umgebende Gewebe infiltrieren und metastasieren (4, 84, 85). Der Tryptasewert ist stark erhöht, eine D816V Mutation findet sich in 21 % der Fälle. Symptome wie Flush, Fieber, Unwohlsein, Diarrhoe und Tachykardie treten in einem Drittel der Fälle auf. Die Tumore entstehen meist im Knochen (78 %), seltener im Oropharyngeal- und Gastrointestinaltrakt (35 %), Lymphknoten (30 %), Haut (30 %), Leber (22 %), Milz (26 %) oder anderen Organen. Das Mastzellsarkom kann in eine MCL übergehen. Die Prognose ist insgesamt schlecht mit einer medianen Überlebenszeit von 18 Monaten (4, 85).

3.7 Diagnostik

3.7.1 Kutane Mastozytose

Diagnostische Kriterien der CM sind typische klinische Hautläsionen mit einem positiven Darier-Zeichen (Hauptkriterium), histologisch nachweisbare intradermale Mastzellinfiltrate und eine aktivierende Kit-Mutation im Codon 816 in Hautläsionen (Nebenkriterien) (1, 25, 59, 68). Zur Sicherung der Diagnose kann eine Hauptbiopsie erfolgen. Die unterschiedlich dichten, oft perivaskulär oder periadnexal gelegenen Infiltrate bestehen aus teils spindelförmigen Mastzellen und sind vorwiegend in der

oberen Dermis gelegen. Sie werden mit Giemsa- oder Toluidinblau angefärbt. Die immunhistochemische Färbung mit Tryptase-Antikörpern ist am sensitivsten (23). Zur Abklärung einer möglichen systemischen Beteiligung wird der Tryptasewert bestimmt. Dieser korreliert mit der Infiltration neoplastischer Mastzellen im Knochenmark und dient somit als wichtiger nicht invasiver diagnostischer Ansatz für die Schätzung der Mastzelllast und Differenzierung der Subgruppen bei Patienten mit SM. Die α -Protryptase wird von Mastzellen kontinuierlich ausgeschüttet und ist im Serum nachweisbar. Ihr Wert liegt bei der CM aufgrund der meist geringen Mastzelllast oft im Normbereich ($< 11,4 \mu\text{g/l}$) und ist bei der SM in den Subgruppen unterschiedlich stark erhöht (68, 86, 87). Erhöhte Werte deuten auf eine systemische Beteiligung hin und ab $20 \mu\text{g/l}$ gilt die Tryptase als Nebenkriterium für die Diagnose einer SM (1, 7, 77, 78). Da niedrige Tryptasewerte eine SM jedoch nicht ausschließen, kann hier der Nachweis der Kit-D816V-Mutation im Blut mittels hochsensitiver PCR, die stark mit einer Beteiligung des Knochenmarks korreliert, hilfreich sein. Bei festgestellter Kit-D816V-Mutation sollte eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt werden (88). Bei unproblematischer, stabiler Symptomatik und niedriger Tryptase kann zunächst auf weitere Untersuchungen verzichtet werden. Regelmäßige Kontrollen mit Bestimmung des Tryptasewertes werden empfohlen (68, 88). Histamin unterliegt dagegen im Urin großen Schwankungen und ist somit als diagnostischer Parameter nicht geeignet (68).

3.7.2 Systemische Mastozytose

Bei Verdacht auf eine SM wird ein Differentialblutbild bestimmt und eine Knochenmarkstanze mit -aspirat entnommen, die wichtige Hinweise zur Ausbreitung der Mastozytose, Vorhandensein einer assoziierten hämatologischen Erkrankung (Eosinophilie, Monozytose oder detektierbare Blasten) und Prognose geben. Zusätzlich zu den Routinefärbungen der Knochenmarkhistologie sollte eine Immunphänotypisierung mit Antikörpern gegen KIT (CD117), CD2 und CD25 sowie eine Durchflusszytometrie durchgeführt werden (68). Die mutationsbedingte Aktivierung des KIT-Rezeptors hat eine aberrante Expression von CD2 und CD25 auf den Mastzellen zur Folge, die nicht von normalen Mastzellen exprimiert werden (4, 89). Insgesamt hat CD25 eine höhere Spezifität und Sensitivität als CD2, die in 16,7 % der Fälle mit SM nicht auf den Mastzellen nachweisbar ist (74, 90). Ein weiterer Marker ist CD30. Er korreliert mit der Ausprägung der Mastozytose und wird vor allem im Zytoplasma der Mastzellen bei ASM und MCL exprimiert (91). Zudem sollte eine Mutationsanalyse im

Exon 17 des KIT-Gens erfolgen. Ebenso zur Basisdiagnostik gehören initial die Durchführung einer Lymphknoten- und Abdomensonographie (gegebenenfalls Computertomographie) zur Bestimmung der Milz- und Lebergröße und eine Osteodensitometrie zur Abklärung einer Osteopenie oder Osteoporose. Bei Magen-Darm-Symptomatik (Sodbrennen, Druckgefühl, peptischer Magenerkrankung, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Blutaufflagerungen, positiver Haemoccult etc.) ist eine Gastro- und Koloskopie indiziert. Bei Vorliegen von Soforttypallergien (insbesondere auf Insektenstiche, Nahrungsmittel, Medikamente und Röntgenkontrastmittel) erfolgen spezifische IgE-, Prick- und/oder Intrakutan-Testungen (4, 68). Die WHO definiert seit 2001 mehrere Kriterien für die Diagnose der SM. Als Hauptkriterium gilt der Nachweis kompakter Mastzellinfiltrate (≥ 15 Mastzellen in Aggregaten). Als vier Nebenkriterien gelten das gehäufte Vorkommen von $> 25\%$ spindelförmigen Mastzellen, die aberrante Expression von CD25 und/oder CD2 auf Mastzellen, die aktivierende KIT-Mutation am Exon 17 (meist KIT D816V) und ein erhöhter Serumtryptasewert von über 20 ng/ml. Für die Diagnose einer SM müssen entweder das Hauptkriterium und mindestens eines der vier Nebenkriterien oder bei Fehlen des Hauptkriteriums mindestens drei der vier Nebenkriterien erfüllt sein (Tab. 4) (1, 7, 77, 78, 92). Die weitere Differenzierung der SM in ihre Subgruppen erfolgt anhand von B-Merkmalen („*borderline benign*“) und C-Merkmalen („*consider cytoreduction*“) (Tab. 5) (1). Die ISM hat keine C-Merkmale und keine assoziierte hämatologische Neoplasie. Bei der SSM werden mindestens zwei B-Merkmale, aber keine C-Merkmale gefunden. Die ASM hat ein oder zwei C-Merkmale, aber keinen Anhalt für eine MCL (Abb. 4) (32, 70). B-Merkmale spiegeln einen unklaren Verlauf wider, C-Merkmale haben eine schlechte Prognose und bedeuten möglicherweise eine Indikation für eine zytoreduktive Therapie (4). Bei Erwachsenen kann auch bei einer normalen Serumtryptase eine Knochenmarkuntersuchung indiziert sein, um die finale Diagnose CM oder SM zu stellen. Bei Kindern wird bei einem Tryptasewert von unter 20 ng/ml die Diagnose CM auch ohne eine Knochenmarkuntersuchung gestellt, sofern nicht andere Zeichen einer SM vorhanden sind. Bei einem Tryptasewert von 20-100 ng/ml ohne andere Zeichen einer SM kann die provisorische Diagnose „MIS“ gestellt und bis zur Pubertät überwacht werden. Wenn die MIS bis nach der Pubertät bestehen bleibt, wird eine Knochenmarkuntersuchung empfohlen. Bei einem Tryptasewert > 100 ng/ml sollte eine Knochenmarkuntersuchung unabhängig vom Alter erwogen werden (59).

Einleitung

Hauptkriterium	Multifokale dichte Mastzellinfiltrate (≥ 15 Mastzellaggregate), nachgewiesen in Schnitten des Knochenmarks und/oder anderen extrakutanen Organen
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. > 25 % der Mastzellinfiltrate in Schnitten des Knochenmarks oder extrakutanen Organen sind spindelförmig oder haben eine atypische Morphologie oder > 25 % aller Mastzellen in Ausstrichen des Knochenmarkspirats sind unreif oder atypisch 2. Nachweis einer aktivierten Punktmutation im Codon 816 von KIT im Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ 3. Expression von CD2 und/oder CD25 auf Mastzellen im Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ 4. Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft > 20 ng/ml (außer bei assoziierter klonaler myelischer Erkrankung)

Tab. 4: WHO-Kriterien für die Diagnose der SM (77)

B-Merkmale („borderline benign“)	C-Merkmale („consider cytoreduction“)
<ol style="list-style-type: none"> 1. > 30 % Mastzellinfiltration (fokal, dichte Aggregate) im Knochenmark und/oder Serumtryptasewert > 20 ng/ml 2. Dysplasie oder Myeloproliferation von Nicht-Mastzellen-Zelllinie, aber ohne ausreichende Kriterien für eine definitive Diagnose einer hämatopoetischen Neoplasie (AHN), mit normalem oder leicht abnormalem Blutbild 3. Hepatomegalie und/oder Splenomegalie ohne funktionelle Veränderung, palpierbare oder sichtbare Lymphadenopathie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Knochenmark-Dysfunktion mit mindestens einer Zytopenie, aber ohne Anzeichen einer nicht-mastozytärer hämatopoetischen Malignität 2. Palpierbare Hepatomegalie mit Beeinträchtigung der Leberfunktion, Aszites und/oder portale Hypertension 3. Skelettale Beteiligung mit großen Osteolysen und/oder pathologischen Frakturen 4. Palpierbare Splenomegalie mit Hypersplenismus 5. Malabsorption mit Gewichtsverlust und Hypoalbuminämie aufgrund von Mastzellinfiltration im Gastrointestinaltrakt

Tab. 5: WHO-Kriterien von B- und C-Merkmalen für die Diagnose der SM (1, 4, 32, 59, 70, 77)

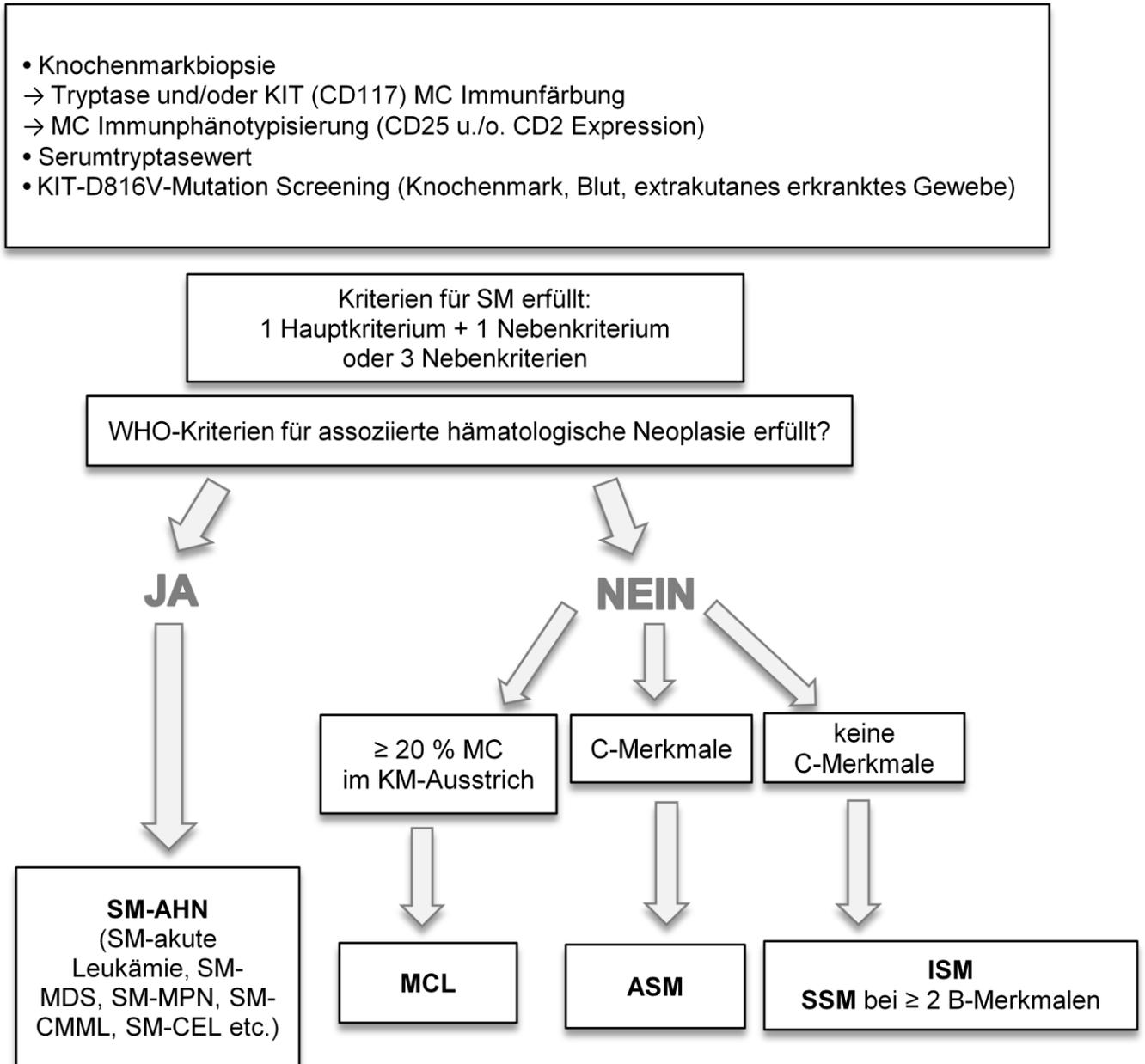


Abb. 4: Algorithmus für die Diagnose der SM (74, 77)

3.8 Therapie und Prognose

Gegenwärtig gibt es noch keine kurative Therapie für die Mastozytose. Die konventionelle Behandlung ist symptombezogen und besteht aus Wirkstoffen, die die Mediatorfreisetzung durch Mastzellen antagonisieren, die Mediatorsekretion inhibieren oder die Mastzellproliferation modulieren. Fortschritte im molekularen Verständnis der Pathophysiologie liefern neue Therapieansätze mit neueren Tyrosinkinaseinhibitoren (5, 30, 72, 76, 92, 93). Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung wird die Therapie bei

jedem Patienten in Abhängigkeit von dem klinischen Beschwerdebild und der Prognose entschieden (4, 5, 30, 72, 93). Behandlungsempfehlungen sind nicht evidenzbasiert und basieren vielmehr auf Expertenmeinungen (7, 94, 95). Allgemein wird die Therapie unterteilt in eine Anti-Mediator-Therapie, die auf die Mastzellmediatoren zielt, und eine zytoreduktive Therapie, die auf eine Reduktion der neoplastischen Mastzelllast zielt (94). Bei der CM sowie in den meisten Fällen der ISM zeigt die Erkrankung einen chronischen stabilen Verlauf mit einer normalen oder nahezu normalen Lebenserwartung. Die Hauptbehandlung besteht in der Verminderung der Symptome mit einer Anti-Mediator-Therapie. Die ASM und MCL haben eine schlechte Prognose und benötigen gewöhnlich eine zytoreduktive Therapie. Bei der SM-AHN sind die Langzeitprognose und Therapieentscheidung sowohl von der Mastozytose als auch von der assoziierten hämatologischen Erkrankung abhängig. Hier muss jede Komponente der Erkrankung einzeln behandelt werden (5, 70, 93, 96). Die Behandlung sollte multidisziplinär und mit spezialisierten Zentren erfolgen. Zunächst müssen die betroffenen Patienten über die Erkrankung aufgeklärt werden und die potentiellen Trigger der Symptome kennen, um Situationen zu vermeiden, die in der Vergangenheit zu starker Mastzellaktivierung geführt haben (5, 70, 72, 94). Die Trigger der Mastzelldegranulation sind komplex und können emotionaler Stress, physikalische Reize (z.B. Trauma), Hitze, scharfe und heiße Speisen, Alkohol, bakterielle/virale Infektionen, allergische Symptome (z.B. Bienenstiche, Asthma-Exazerbationen) und Medikamente sein (4, 5, 70). Es existieren Einzelfallbeschreibungen von Anaphylaxien nach Anästhetika, Röntgenkontrastmittel, Antibiotika, NSAID und Opiode (6, 97). Jedoch liegen keine prospektiven, kontrollierten Studien zu Häufigkeit und Schweregrad von anaphylaktischen Reaktionen auf diese Medikamente vor und aufgrund der limitierten Daten fehlt der Beweis, dass Mastozytose-Patienten ein höheres Risiko für Anaphylaxien nach Einnahme dieser Medikamente als die Allgemeinbevölkerung haben. Bei Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen ist eine weitere allergologische Abklärung wie bei anderen Anaphylaxie-Patienten angeraten (4, 98). Eine spezifische Immuntherapie wird bei Patienten empfohlen, die einen anaphylaktischen Schock durch eine sofortige Hypersensitivität auf Wespengift erlebt haben (5, 72). Aufgrund der erhöhten Neigung zu Anaphylaxien (6, 7) erhalten Erwachsene ein Notfallset bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor, einem oralen Kortikosteroid sowie einem Antihistaminikum und werden in der Anwendung geschult. Kinder mit ausgedehntem

Einleitung

Hautbefall und Anaphylaxie-Anamnese sollen ebenfalls ein Notfallset erhalten. Allen Patienten wird ein Mastozytose-Pass ausgestellt (4, 5, 94).

Die kutane Mastozytose wird hauptsächlich lokal behandelt. Topische Steroide werden bei begrenzten Hautläsionen angewendet. Sie können unter einem Okklusivverband zu einer Abnahme der Mastzellzahl in der Dermis und Verblässen der UP für mindestens ein Jahr führen. Eine dauerhafte Gabe von Steroiden muss aber aufgrund der Gefahr der adrenalen Suppression, vor allem bei Kindern, vermieden werden (93). In Ausnahmefällen können intraläsionale Injektionen von kleinen Mengen zur Behandlung von lästigen Hautläsionen helfen, wenn die tägliche Anwendung von Steroiden nicht möglich ist (70). Die Phototherapie mit UVA1, Schmalband UVB sowie Kombination von UVA mit Psoralen (PUVA) kann in Fällen kutaner Mastozytose mit ausgedehnten Hautläsionen eingesetzt werden (70, 94, 99). Sie können die mediatorvermittelten Symptome, einschließlich Pruritus, gut therapieren. Ein komplettes und dauerhaftes Abklingen der Symptome ist jedoch nicht möglich und die Dauer der Symptomreduktion ist kurz. Daher wird diese Form der Therapie heute nur noch in seltenen Ausnahmefällen empfohlen. Die Kombination aus Phototherapie und hochpotenten topischen Steroiden unter Okklusion kann kurzzeitig das sofortige Ansprechen verbessern. Aufgrund der Gefahr von malignen Hautveränderungen sollte die UV Phototherapie kalkulierte eingesetzt werden (94). Einzelne Studien berichten über den erfolgreichen Gebrauch vom Nd:YAG Laser, der für einzelne Patienten mit kosmetischen Beschwerden nützlich sein kann. Diese sind jedoch auch nur temporär und kosmetisch beschränkt, da nicht die zugrundeliegende Mastzellproliferation behandelt wird (94, 100, 101). In Abhängigkeit von den klinischen Manifestationen sind unterschiedliche Kombinationen von Medikamenten indiziert (5, 76, 99). Patienten mit sporadischen Symptomen nehmen diese nach Bedarf ein, während Patienten mit wiederkehrenden starken Symptomen, einschließlich Anaphylaxie, gewöhnlich eine tägliche Dosis erhalten (5). H1-Antihistaminika reduzieren Pruritus, Flush und Urtikaria, die durch die Mastzelldegranulation entstehen (93, 99, 102). Insgesamt werden bei Patienten, die eine tägliche Therapie erhalten, die H1-Antihistaminika der 2. Generation wie Loratadin, Fexofenadin oder Cetirizin aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und besseren Verträglichkeit gegenüber den H1-Antihistaminika der 1. Generation bevorzugt (5, 103, 104). Sie gilt als First-Line-Therapie zur Behandlung der mastzellvermittelten Symptome (102, 105). Da die Standardtherapie häufig nicht zufriedenstellend ist, wird eine Erhöhung der Standarddosis bis auf das Vierfache

empfohlen, um eine gute Symptomkontrolle zu erreichen (4, 26, 103-105). Rupatadin ist ein vielversprechendes Medikament und zeigt eine antagonistische Wirkung auf den *platelet-activating factor* (PAF). Dieses Phosphorylcholin-Derivat wird von Mastzellen synthetisiert und freigesetzt. Er ist bei der Entstehung von hypotensiven Episoden und Flush beteiligt (5, 102). H1-Antihistaminika der 1. Generation wie Diphenhydramin sind sedierend und aufgrund ihrer raschen Wirkung geeignet zur Behandlung von akuten Episoden, häufig in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder Epinephrinen sowie als Prämedikation zur Prävention von Mastzelldegranulation während Risikosituationen, z.B. vor Operationen oder Kontrastmittelgabe (5). Einige Patienten benötigen eine Kombination von verschiedenen H1-Antihistaminika, um eine gute Symptomkontrolle zu erreichen. H2-Antihistaminika wie Ranitidin, Cimetidin oder Famotidin scheinen den Effekt der H1-Antihistaminika zu verstärken und können bei Patienten mit gastrointestinaler Symptomatik, wie gastrische Hypersekretion und rezidivierende Diarrhoen, eingesetzt werden (5, 30, 76, 93, 95, 99, 106). Die prophylaktische Gabe von Antihistaminika ist bei Weitem effektiver als die symptomatische Therapie bei Anaphylaxien oder bei bereits chronisch erhöhten Histaminwerten in der Blutbahn und im Gewebe (76, 103). Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wie Montelukast, ein kompetitiver Inhibitor des CysLT1 Rezeptors, kann in Kombination mit Antihistaminika zur Verbesserung von verschiedenen Symptomen, die in Zusammenhang mit Mastzellaktivierung stehen, eingesetzt werden (107, 108). Aspirin und andere NSAIDs blockieren die Synthese von PGD₂ durch Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und können somit Knochenschmerzen, Flush sowie andere vaskuläre Symptome wie Tachykardie und Synkope reduzieren (5, 30, 70, 76, 109, 110). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Medikamente auch Mastzellen aktivieren und deren Degranulation auslösen können (5, 76). Etwa 5 % der Patienten mit Mastozytose haben eine ASS Hypersensitivität. Bei diesen Patienten kann die Einnahme von NSAID einen lebensbedrohlichen kardiovaskulären Kollaps hervorrufen (110). Aus diesem Grund sollten diese Medikamente nur bei Patienten mit früherer Toleranz in Betracht gezogen werden (5, 76). Trotz seiner begrenzten intestinalen Absorption (111, 112) wird die orale Cromoglycinsäure erfolgreich bei der Mastozytose zur Linderung vorwiegend gastrointestinaler Symptome wie Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen eingesetzt (112-114). Je nach Schweregrad einer Osteopenie ist die Substitution mit Kalzium und Vitamin D angezeigt (4, 10). Zur Therapie der Osteoporose werden primär Bisphosphonate per os oder i.v. eingesetzt. Ziel ist ein

Gewinn an Knochenmineraldichte (BMD) und eine Reduktion der Knochenumsatzmarker (BTM). Omalizumab wurde erfolgreich bei Patienten mit schweren Symptomen, induziert durch Mediatorfreisetzung, die refraktär gegenüber konventioneller Anti-Mediator-Therapie sind, eingesetzt. Es handelt sich um einen humanisierten murinen monoklonalen Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE), der auf die FcεRI-Bindung des freien IgE zielt und eine Bindung zu Mastzellen hindert (5, 29). In einer Fallserie konnte gezeigt werden, dass Omalizumab Anaphylaxie effektiv verhindert und chronische mediatorvermittelte Symptome verbessert (115). Die zytoreduktive Therapie ist hauptsächlich auf die Behandlung der ASM, MCL und SM-AHN mit schlechter Prognose beschränkt. In der Vergangenheit wurden IFN-α und 2-Chlorodeoxyadenosin (Cladribin, 2CdA) am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt. Die Antwortrate ist jedoch nur teilweise und von kurzer Dauer (5). IFN-α ist ein natürliches Zytokin mit antitumoralen, immunmodulatorischen und antiviralen Eigenschaften (5, 76). Es gehörte viele Jahre mit oder ohne adjuvanter Glukokortikoidgabe zur Erstbehandlung von Patienten mit fortgeschrittener SM. Die Wirksamkeit ist jedoch unterschiedlich und zu Dosierung und Behandlungsdauer gibt es keine klaren Empfehlungen (5, 32, 116). In einer von der Mayo Clinic publizierten Studie in 2009 wurde die Behandlung von 40 Patienten mit ISM, ASM oder SM-AHN mit IFN-α und einer mittleren wöchentlichen Dosis von 15 MU evaluiert. Die Gesamtantwortrate lag bei 53 % mit einer durchschnittlichen Wirkungsdauer von 12 Monaten. Die erzielten Wirkungen beinhalteten u.a. die Kontrolle der mediatorvermittelten Symptome, Auflösung der UP, Reduktion der Mastzelllast im Knochenmark, Verbesserung der skelettalen Erkrankungen, Rückgang der Hepatosplenomegalie, Verbesserung der Anämie und Thrombozytopenie, Auflösung der Aszites sowie Kontrolle der Leukozytose und Eosinophilie (116). IFN-α führt zum Anstieg der Knochendichte bei Patienten mit assoziierter Osteoporose und unterstützt Situationen, bei denen die First-Line-Therapie mit antiresorptiven Medikamenten nicht zu einer Verbesserung der Knochenmineralisation geführt hat (117, 118). Dennoch ist die Wirkung von IFN-α gewöhnlich unvollständig, vorübergehend und dosisabhängig (5). Im Allgemeinen führt eine höhere Dosis zu einer besseren klinischen Reaktion, aber auch zur häufigeren Nebenwirkung wie grippeähnliche Symptome, Thrombozytopenie oder Depressionen, die zu einer Unterbrechung der Therapie führen können (32, 76, 116). Daher sollten Risiko und Nutzen der Therapie sorgfältig und individuell bewertet und die Therapie mit steigender Dosierung eng überwacht werden. Es wird empfohlen

Einleitung

die Therapie auszuweiten solange die klinische Antwort anhält und keine Nebenwirkungen auftreten (119). Cladibrin (2-CdA) ist ein Nukleosid-Analogen, das durch Hemmung der DNA-Synthese und Steigerung der Apoptose den Zelltod induziert (5). Es wird bei aggressiven Formen der Mastozytose eingesetzt, bei denen eine schnelle Reduktion der Mastzelllast notwendig ist (30). Die Hauptkomplikation besteht im erhöhten Risiko von opportunistischen Infektionen durch Myelosuppression und Lymphopenie. Aus diesem Grund besteht für ältere Patienten sowie Patienten mit Begleiterkrankungen oder Zytopenien durch Knochenmarkinfiltration eine Kontraindikation. Prophylaktische Einnahmen von Glukokortikoide, Antihistaminika und Antibiotika werden empfohlen (5, 30, 116). In derselben von der Mayo Clinic in 2009 publizierte Studie zeigte Hydroxyurea bei Patienten mit SM-AHN eine Kontrolle der Thrombozytose, Leukozytose und Hepatosplenomegalie. Auch hier gehörte die Myelosuppression zur Haupttoxizität (77, 116). In den letzten Jahren gewinnt der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren an stetig wachsender Bedeutung. Sie stellen aufgrund der Pathogenese der SM und der Beteiligung der Kit-D816V- und anderer Kit-Mutationen ein attraktives therapeutisches Ziel dar (30, 32, 120, 121). Diese Medikamente zielen auf eine Blockade des Signalweges des KIT-Rezeptors und hemmen das Wachstum neoplastischer Mastzellen (5, 26, 99). Imatinib ist für die Therapie der ASM ohne eine Kit-D816V-Mutation oder mit unbekannter Mutation bereits seit vielen Jahren zugelassen (5, 32, 77, 122). Masitinib (AB1010) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor vom Phenylaminothiazole-Typ und wirkt gegen c-kit, PDGFR, FGFR3 und LYN Kinasen, aber wie Imatinib unzureichend auf Kit-D816V-mutierte Mastzellen (32, 123). Midostaurin (PKC412) zeigte in einer Phase II Studie vielversprechende Ergebnisse mit einer Gesamtansprechrate von 60 % und ein mittleres Gesamtüberleben von 28,7 Monaten bei fortgeschrittener SM mit Wild-Typ- oder Kit-D816V-Mutationen. Es reduzierte effektiv die Mastzellichte im Knochenmark sowie den Serumtryptasewert, behob Organschäden und minderte die Splenomegalie. Weiterhin hatte es positive Auswirkungen auf die Symptome und Lebensqualität des Patienten, auch wenn es nicht zu einer vollständigen Remission führte (124). Seit 2017 ist Midostaurin für die Behandlung der fortgeschrittenen SM zugelassen. Avapritinib (BLU-285) ist ein hochpotenter selektiver Inhibitor von Kit-D816V und PDGFRA und ist seit Juni 2021 von der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener SM unter dem Markennamen AYVAKIT™ zugelassen, nachdem die Wirksamkeit von Avapritinib in einer Phase I EXPLORER-

Studie und Phase II PATHFINDER-Studie bewertet wurde. (125) Ein baldige Zulassung von Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen SM durch die Europäische Arzneimittelbehörde ist zu erwarten. In der aktuell laufenden Phase II PIONEER-Studie der Blueprint Medicines Corporation wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib gegenüber einem Placebo bei Patienten mit ISM und SSM verglichen. Erste Ergebnisse wurden im Juni 2020 auf dem European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Digital Congress bekannt gegeben. Diese zeigen bei Patienten mit ISM nach 24 Wochen eine bedeutende Verbesserung der Symptome und eine Ansprechrate von 60 % für Avapritinib gegenüber 0 % für Placebo, wobei die Ansprechrate als $\geq 30\%$ ige Reduktion des Gesamtsymptomwertes definiert wurde. Eine Tagesdosis von 25 mg zeigte eine gute Verträglichkeit ohne schwerwiegende Nebenwirkungen oder Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen (126).

Die Polychemotherapie und allogene Stammzelltransplantation beschränken sich auf die Behandlung aggressiver Mastozytoseformen, die auf keine anderen Therapien ansprechen (5, 32).

4. Fragestellung

Die Mastozytose ist eine seltene heterogene Erkrankung und die betroffenen Patienten leiden häufig an den Zeichen und Symptomen der Mediatorfreisetzung, die nicht nur eine physische, sondern immer auch eine emotionale und soziale Belastung darstellen. Die Beschwerden schränken oft die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße ein (127-131). Trotz der hohen Krankheitslast gibt es bisher weder eine zugelassene Standardtherapie noch eine systematische Erfassung darüber, wie gut die Patienten versorgt sind. Die unterschiedlichen Therapieverfahren zur Behandlung der Mastozytose sind nicht evidenzbasiert und beruhen vielmehr auf Erfahrungen der Behandler in der Therapie anderer Mastzell-vermittelter Erkrankungen wie der chronischen Urtikaria (7, 94, 95, 110). Diese sind nicht immer ausreichend um die gewünschte Symptomreduktion zu bewirken (26, 32, 66, 93). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und Komplexität sowie Heterogenität des Beschwerdebildes stellt die Behandlung von Patienten mit Mastozytose nach wie vor eine große Herausforderung dar (132). Es ist wichtig, die Erfahrungen und Wahrnehmungen der Patienten mit dieser Erkrankung besser zu verstehen, um eine gute Betreuung und Behandlung zu ermöglichen und neue Therapiemethoden zu entwickeln. Die vorliegende Arbeit behandelt die Frage, inwieweit aktuell empfohlene Therapien von Patienten eingesetzt werden und analysiert deren Auswirkungen auf die Beschwerdekontrolle und Lebensqualität der Patienten mit verschiedenen Therapieverfahren. Ziel der Arbeit ist es, eine Bestandsaufnahme über die verwendeten Therapieoptionen der Patienten zu erstellen und die Zufriedenheit der Patienten hinsichtlich der Kontrolle ihrer Beschwerden zu ermitteln. Die Ergebnisse sollen helfen, den Verlauf einzelner Symptome nachzuvollziehen, die individuellen Bedürfnisse von Patienten besser zu berücksichtigen und zukünftige Therapieverfahren zu optimieren.

5. Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Die prospektive Querschnittsbefragung wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer: EA1/271/15) durchgeführt und erfolgte in einem Zeitraum vom Dezember 2015 bis Dezember 2016. Die Fragebögen wurden zusammen mit der Patienteninformation, Einverständniserklärung und einem frankierten Rückumschlag an insgesamt 214 Patienten verschickt.

Die Einschlusskriterien waren:

- 1) Patienten aus der Mastozytose-Sprechstunde der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin im Alter von mindestens 18 Jahren
- 2) Gesicherte Diagnose einer kutanen oder systemischen Mastozytose
- 3) Interesse an der Befragung
- 4) Unterschriebene Einverständniserklärung

5.2 Messinstrumente

Die Beantwortung des Fragebogens beinhaltet zunächst eine einmalige Erhebung der demografischen Daten und Therapie. Die Patienten geben eine subjektive Einschätzung ihrer Beschwerdekontrolle, Therapiezufriedenheit und Wunsch nach einer Therapieverbesserung an. Eine Therapieumstellung in den vergangenen 4 Wochen wird angegeben und die Beschwerdeintensitäten miteinander verglichen. Anschließend wird in einer Tabelle anhand von 6 Antwortmöglichkeiten („nicht zutreffend“, „gar nicht“, „gering“, „mäßig“, „gut“, „sehr gut“) beurteilt, wie die einzelnen Symptome „Juckreiz“, „Quaddeln“, „Flush“, „Diarrhoe“, „Bauchschmerzen“, „Gliederschmerzen“, „Müdigkeit/Abgeschlagenheit“, „Kopfschmerzen“ und „Konzentrationsschwierigkeiten“ auf die aktuelle Therapie ansprechen. Zur Untersuchung der Lebensqualität und Beschwerdekontrolle bekommen die Patienten einen validierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose ('mastocytosis quality of life questionnaire': MC-QoL), einen Symptomfragebogen zur individuellen Einschätzung der aktuellen Behandlung ('mastocytosis activity score': MAS), eine Patientenbewertung über die Krankheitsschwere (PGA-'disease severity') und Beeinträchtigung (PGA-QoL) in den vergangenen zwei Wochen und den SF-12 Fragebogen.

Material und Methoden

Der MAS wurde 2018 publiziert und gilt als zuverlässiges Messinstrument in klinischen Studien und Routineuntersuchungen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität von erwachsenen Patienten mit CM, MIS und ISM. Er besteht aus 9 Fragen (Items), die in die in drei Domänen „Haut“, „Gastrointestinaltrakt“ und „andere Beschwerden“ zusammengefasst werden (Tab. 6). Die Patienten beantworten die Items über einen Zeitraum von 7 Tagen und beurteilen auf einer 5-stufigen Likert-Skala die Intensität der Symptome (Tab. 7). Dadurch ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 0-252, die in Werte zwischen 0-100 transformiert wird. Der MAS Gesamtwert unterscheidet sich gut zwischen Patienten mit verschiedenem Schweregrad der Erkrankung (PGA-'disease severity') und steigt mit zunehmender Krankheitslast und Symptomatik. Diejenigen Patienten ohne Mastozytosebeschwerden weisen einen Mittelwert von 2,9 (\pm 5,0 SD) auf und Patienten mit milden Beschwerden zeigen einen Mittelwert von 11 (\pm 6,9 SD). Ein Mittelwert von 28,1 (\pm 8,8 SD) gibt es bei Patienten mit moderaten Beschwerden und 42,4 (\pm 12,8 SD) bei schweren Beschwerden. Weder Alter, Geschlecht noch Erkrankungsdauer sind Einflussfaktoren des MAS. Zusätzlich beantworten die Patienten Fragen zur Häufigkeit und Dauer der Symptome auf einer 4-stufigen Likert-Skala. Diese Werte wurden benötigt, um bei der Entwicklung und Validierung des MAS eine Korrelation zur Intensität zu bestätigen (133).

Domäne	Items
Haut	Juckreiz, Quaddeln, Flush
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoe, Bauchschmerzen
Andere Beschwerden	Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten

Tab. 6: Domäne des MAS und die dazugehörigen Items. Der MAS besteht aus neun Items, die in die drei Domänen „Haut“, „Gastrointestinaltrakt“ und „andere Beschwerden“ zusammengefasst werden.

Material und Methoden

Antwortmöglichkeiten	Score
Gar nicht	0
Mild	1
Moderat	2
Stark	3
Sehr stark	4

Tab. 7: Scores des MAS. Für die fünf Antwortmöglichkeiten zur Intensität der Symptome werden 0-4 Punkte vergeben.

Der MC-QoL wurde erstmalig 2016 beschrieben und ist der erste krankheitsspezifische Fragebogen zur Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit CM, MIS und ISM. Es handelt sich um ein kurzes zuverlässiges Messinstrument für klinische Studien sowie routinemäßige Patientenbehandlungen. Er besteht aus 27 Fragen (Items) mit einer 5-stufigen Likert-Skala zur Lebensqualität in den vergangenen zwei Wochen (Tab. 8). Diese können zu einer Gesamtpunktzahl addiert oder in vier Domänen („Symptome“, „Sozialleben/Funktionsfähigkeit“, „Emotionen“, „Haut“) eingeteilt werden (Tab. 9). Dadurch kann die Einschränkung der Lebensqualität im Allgemeinen bewertet werden, aber auch die einzelnen Domänen können getrennt betrachtet werden. Insgesamt ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 0-108, die in Werte zwischen 0-100 transformiert wird. Der MC-QoL Gesamtwert unterscheidet sich deutlich zwischen Patienten mit verschiedenem Schweregrad der Erkrankung und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Mittelwert beträgt 13,7 (\pm 12,9 SD) für „keine Einschränkung“, 28,5 (\pm 14,7 SD) für „milde Einschränkung“, 49,5 (\pm 14,9 SD) für „moderate Einschränkung“ und 71,1 (\pm 14,3 SD) für „starke Einschränkung“. Die Erkrankungsdauer ist ein wichtiger Einflussfaktor des MC-QoLs, während Alter und Geschlecht unabhängige Faktoren sind. Mit steigender Erkrankungsdauer stiegen auch die Punkte in den Domänen „Emotionen“ und „Sozialleben/Funktionsfähigkeit“. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung das Sozialleben beeinflusst und eine emotionale Last für die Betroffenen darstellt, die sich mit zunehmender Dauer verstärkt (134). Bei fehlenden Werten von > 25 % wird der Gesamtwert des MAS und MC-QoL nicht berechnet. Der verwendete Fragebogen liegt im Anhang vor.

Material und Methoden

Antwortmöglichkeiten	Score
Nie	0
Selten	1
Gelegentlich	2
Oft	3
Sehr oft	4

Tab. 8: Scores des MC-QoL. Für die fünf Antwortmöglichkeiten zur Lebensqualität in den letzten zwei Wochen werden 0-4 Punkte vergeben.

Domäne	Items
Symptome	Diarrhoe Müdigkeit/Abgeschlagenheit Kopfschmerzen Muskel- oder Gelenkschmerzen Konzentrationsschwierigkeiten Schlaf Müdigkeit während des Tages Weniger leistungsfähig Mangelnde Motivation
Sozialleben/Funktionsfähigkeit	Schule/Studium/Beruf Sport/körperliche Betätigung Sexualität Freizeitgestaltung Soziale Beziehungen Essen und Trinken Belastung durch die Symptome Auswahl der Kleidung Unwohlsein in der Öffentlichkeit
Emotionen	Angst vor Anaphylaxie Angst vor falscher Behandlung Angst vor weiteren Verlauf der Erkrankung Alleine mit der Erkrankung gefühlt Beunruhigt gefühlt Traurig gefühlt
Haut	Juckreiz Hautrötungen/-schwellungen Flush

Tab. 9: Domänenstruktur und interne Konsistenz von MC-QoL. Der MC-QoL besteht aus 27 Items, die in die vier Domänen „Symptome“, „Sozialleben/Funktionsfähigkeit“, „Emotionen“ und „Haut“ eingeteilt werden.

5.3 Datenverarbeitung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in Excel eingegeben. Die Auswertung der Daten erfolgte anschließend mit IBM SPSS Statistics 25.0 anhand deskriptiver Statistiken und Häufigkeitsverteilungen. Mithilfe von nichtparametrischen Tests wurde der Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen berechnet und die Werte auf Signifikanz geprüft. Der Kruskal-Wallis-Test als nichtparametrisches Äquivalent der einfaktoriellen Varianzanalyse prüfte, ob sich der MAS und der MC-QoL in den verschiedenen Mastozytosekategorien unterscheiden. Er prüfte weiterhin, ob zwischen den Beschwerdescores MAS und MC-QoL und der erfolgten Einnahme von 2.Gen.H₁-AH ein Zusammenhang besteht. Anschließend wurden Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferonni-Tests) durchgeführt, um zu bestimmen, zwischen welchen Mastozytosekategorien und zwischen welchen Dosierungen von 2.Gen.H₁-AH ein signifikanter Unterschied im MAS und MC-QoL besteht. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnete den linearen Zusammenhang zwischen MAS und MC-QoL und die Interpretation des Korrelationskoeffizienten r_s orientierte sich an der Einteilung von Cohen 1992 (0,10 = schwacher Effekt; 0,30 = mittlerer Effekt; 0,50 = starker Effekt). Anschließend zeigte der Pearson χ^2 -Test, ob sich die beiden Patientengruppen (medikamentöse Behandlung/keine medikamentöse Behandlung) hinsichtlich ihrer subjektiv empfundenen Beschwerdekontrolle, Therapiezufriedenheit und Wunsch nach einer Therapieverbesserung unterscheiden. Der Mann-Whitney-U-Test testete, ob zwischen diesen beiden Patientengruppen signifikante Unterschiede im MAS und MC-QoL vorhanden sind.

Da die einzelnen Fragen im Fragebogen nicht von allen Patienten beantwortet wurden, sind bei der Darstellung der Ergebnisse die Anzahl der Antworten in absoluten Werten (n) angegeben. Fragebögen, die fehlende Messwerte enthielten, wurden trotzdem in Teilen für die Analysen verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte entlang der Untersuchungsschwerpunkte. Die Grafiken wurden mit GraphPad Prism 8.3.1, Excel 2007 und Inkscape 1.0 erstellt.

6. Ergebnisse

Von den verschickten Fragebögen kamen 84 Fragebögen zurück, was einer Rücklaufquote von 39,3 % entsprach. Davon waren 8 Fragebögen nicht auswertbar (5 Fragebögen ohne Einverständniserklärung und 3 Fragebögen aufgrund nicht vorhandener Therapie unausgefüllt zurückgeschickt), sodass am Ende eine verwertbare Rücklaufquote von 35,5 % übrigblieb (Tab. 10). Diese 76 Patienten wurden mit einer Patientennummer pseudonymisiert.

	Patientenzahl
Fragebögen verschickt	214
Fragebögen zurückgesendet	84
Nicht auswertbare Fragebögen	8
Auswertbare Fragebögen	76

Tab. 10: Beschreibung der Untersuchungsgruppe. Von den ursprünglich ausgegebenen 214 Fragebögen konnten 76 ausgewertet werden.

6.1 Demografie

Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 19 und 85 Jahren alt. Das Durchschnittsalter lag bei 53,4 Jahren. 30,3 % (n=23) der Befragten waren zwischen 31 und 50 Jahre alt. Mit 53,9 % (n=41) war der größte Teil zwischen 51 und 70 Jahre alt. Älter als 70 Jahren waren 9,2 % (n=7) und jünger als 30 Jahren waren 6,6 % (n=5) der Betroffenen (Abb. 5). Von den Befragten waren 72,4 % (n=55) weiblich und 27,6 % (n=21) männlich. Eine Gegenüberstellung zu den ursprünglich verschickten 214 Fragebögen zeigte keinen Unterschied in der Geschlechter- und Altersverteilung (Abb. 6 und 7). Werden Männer und Frauen miteinander verglichen, so zeigten sich weder in der Häufigkeit der Therapie noch im Auftreten und Schwere der Beschwerden geschlechtsspezifische Unterschiede. Aus diesem Grund wurde in den weiteren Ergebnisdarstellungen und Auswertungen das Geschlecht nicht berücksichtigt. Von den 76 befragten Patienten litten nach den WHO-Kriterien 41 Patienten (54 %) an ISM, 17 Patienten (22,4 %) an CM, 16 Patienten (21,1 %) an MIS und jeweils 1 Patient (1,3 %) an SSM oder SM-AHN. 31 Patienten (40,8 %) mit ISM wiesen eine Hautbeteiligung auf.

Ergebnisse

Die aggressive Mastozytose, die Mastzellleukämie und das Mastzellsarkom kamen bei der Befragung nicht vor (Abb. 8).

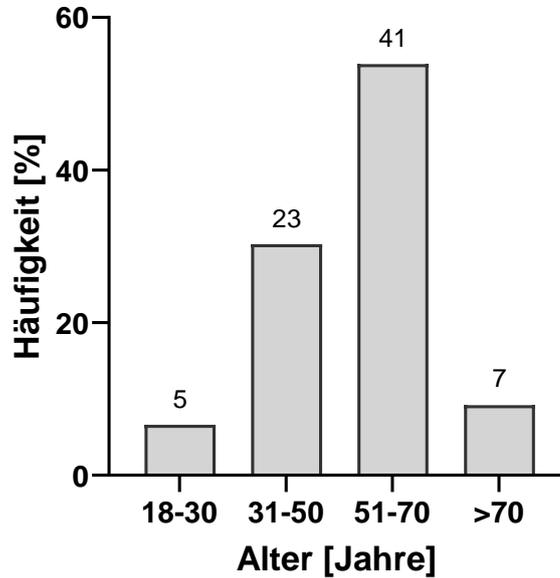


Abb. 5: Altersverteilung der teilnehmenden Patienten (n=76). Es werden vier Altersgruppen in Jahren dargestellt. Der Altersgipfel der Erkrankung lag zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr.

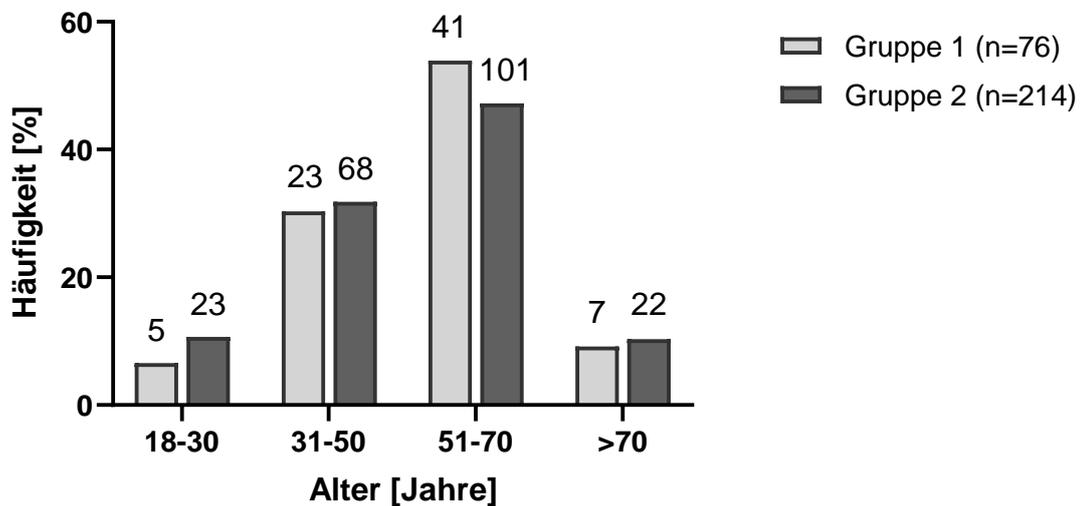


Abb. 6: Gegenüberstellung der Altersverteilung. Prozentuale Altersverteilung der Patienten innerhalb der Gruppe 1 (76 Patienten, die die Fragebögen beantworteten) im Vergleich zur Gruppe 2 (214 Patienten, die die Fragebögen erhielten). Die Altersverteilung war in beiden Gruppen ähnlich mit einem Durchschnittsalter von 53,4 Jahren (Gruppe 1) und 52,1 Jahren (Gruppe 2). Insgesamt waren der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste Patient 86 Jahre alt.

Ergebnisse

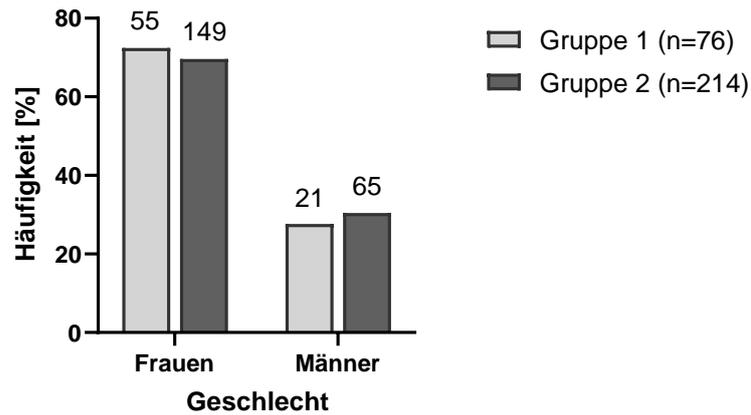


Abb. 7: Gegenüberstellung der Geschlechterverteilung. Prozentualer Anteil von Frauen und Männern innerhalb der Gruppe 1 (76 Patienten, die die Fragebögen beantworteten) im Vergleich zur Gruppe 2 (214 Patienten, die die Fragebögen erhielten). In beiden Gruppen war der Anteil der Frauen mit etwa zwei Drittel (72,4 % und 69,6 %) deutlich stärker vertreten als der Anteil der Männer mit etwa einem Drittel (27,7 % und 30,4 %).

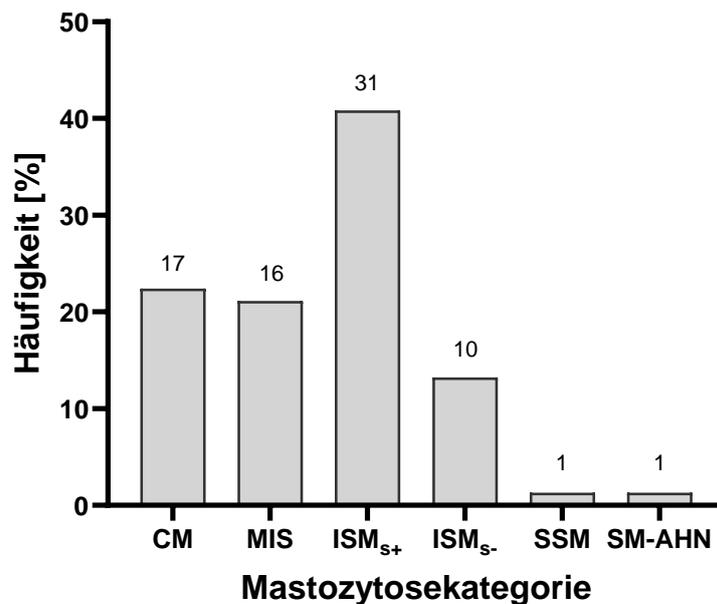


Abb. 8: Mastozytosekategorien der teilnehmenden Patienten (n=76). Prozentualer Anteil der teilnehmenden Patienten in den unterschiedlichen Krankheitskategorien.

Die Diagnosestellung der Mastozytose lag bei den meisten Betroffenen zwischen 5-20 Jahren zurück (64,8 %). 15 Patienten (22,1 %) hatten eine kurze Erkrankungsdauer von <5 Jahren und 9 Patienten (13,2 %) hatten eine längere Erkrankungsdauer von >20 Jahren. Das Minimum lag bei 9 Monaten und das Maximum bei 44 Jahren. Insgesamt betrug der Median 10 Jahre (SD 8,99) und im Mittelwert betrug die Erkrankungsdauer 12,2 Jahre (Abb. 9).

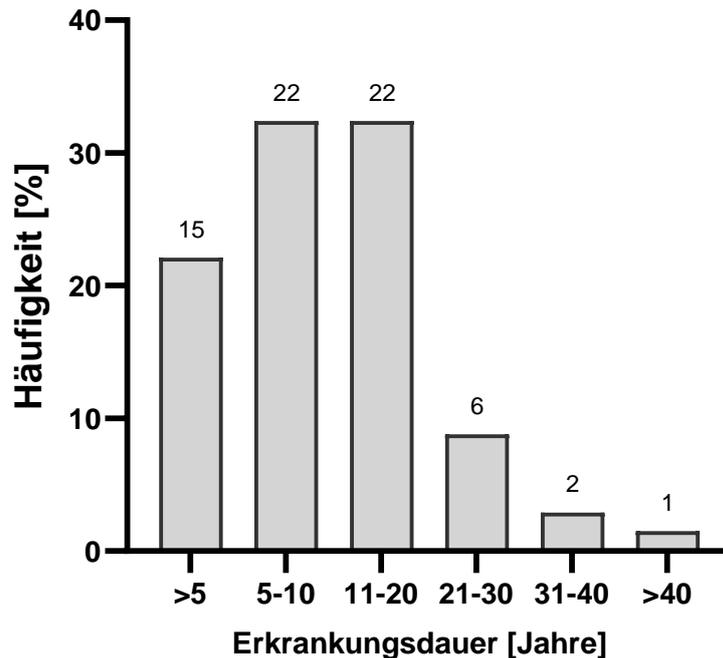


Abb. 9: Dauer der Erkrankung (n=68). Die Einteilung erfolgt nach Jahren in sechs Gruppen.

6.2 Beschwerden und Lebensqualität

6.2.1 Subjektive Einschätzung der Beschwerdestärke von Patienten

Im Allgemeinen waren die aktuellen Beschwerden hauptsächlich im Bereich gering bis mäßig. 28 Patienten (39,4 %) hatten geringe Beschwerden und 23 Patienten (32,4 %) hatten mäßige Beschwerden. 14 Patienten (19,7 %) gaben an, starke Beschwerden zu haben. 3 Patienten (4,2 %) hatten sehr starke Beschwerden und weitere 3 Patienten (4,2 %) hatten keine Symptome. Die Intensität der Beschwerden wurde in den Mastrozytosekategorien unterschiedlich stark bewertet. Patienten mit ISM_{s+} gaben eine überwiegend geringe bis mäßige Beschwerdeintensität an. Patienten mit CM hatten die stärksten Beschwerden und Patienten mit MIS hatten die geringsten Beschwerden. Eine gleichmäßige Intensitätsverteilung von symptomlos bis hin zu starken Symptomen gab es in der Gruppe der ISM_{s-} (Abb. 10).

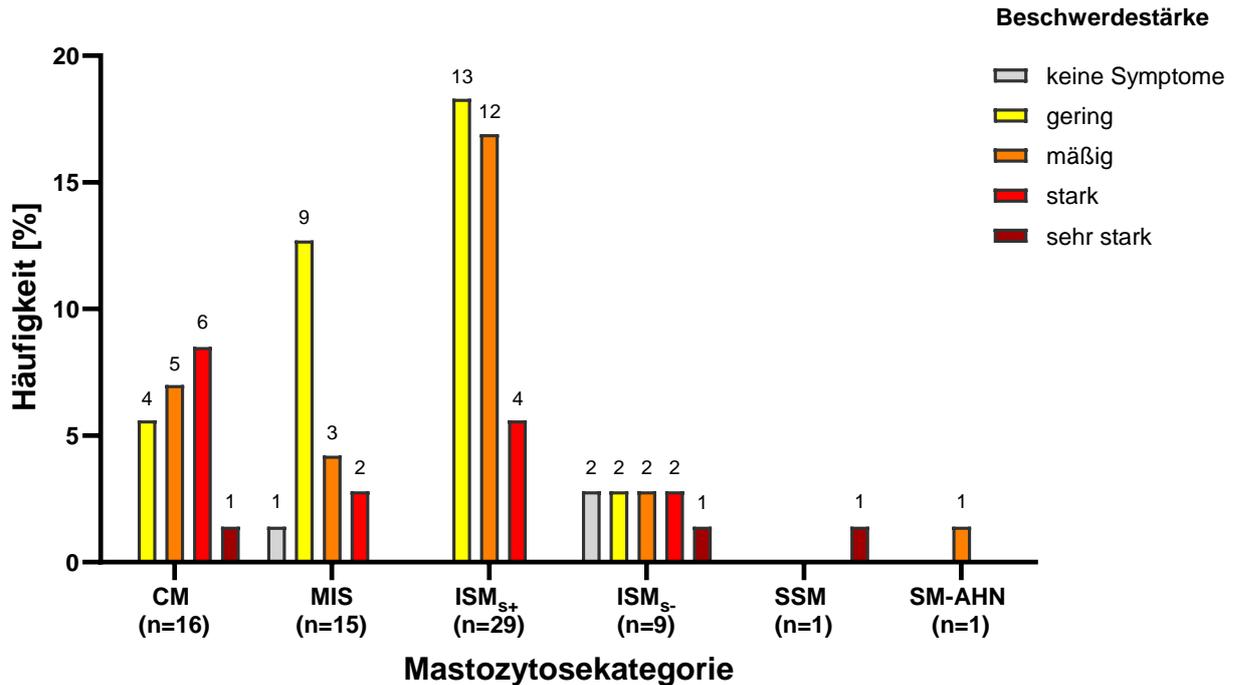


Abb. 10: Beschwerdestärke in den verschiedenen Mastozytosekategorien (n=71). Patienten mit ISM_{s+} hatten hauptsächlich geringe bis mäßige Beschwerden. Patienten mit CM hatten die stärksten Beschwerden und Patienten mit MIS hatten die geringsten Beschwerden. Eine gleichmäßige Intensitätsverteilung gab es in der Gruppe der ISM_{s-}. Sehr starke Beschwerden hatten jeweils ein Patient mit CM, ISM_{s-} und SSM. Es gab einen Patienten mit MIS und zwei Patienten mit ISM_{s-}, die symptomlos waren. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien ist in Klammern angegeben. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der gesamten Untersuchungsgruppe.

6.2.2 Messung der Beschwerdestärke und Einschränkung der Lebensqualität mittels der PRO-Instrumente MAS und MC-QoL

Der MAS war in den Mastozytosekategorien unterschiedlich stark verteilt (Abb. 11 (a)). Die CM hatte einen leicht höheren Median als die ISM_{s-}, danach folgte die ISM_{s+} und zuletzt die MIS. Die Streubreite war bei der ISM_{s-} am stärksten und in allen anderen Kategorien etwa gleichmäßig hoch. Es gab es bei der ISM_{s+} einen starken Ausreißer nach oben mit einem Gesamtscore von 61,11. Einen Score von 0 gab es in den Kategorien MIS zweimal, ISM_{s+} einmal und ISM_{s-} zweimal. Die exakten Mittelwerte \pm SD waren $26,71 \pm 11,70$ (CM), $11,01 \pm 11,32$ (MIS), $17,86 \pm 14,48$ (ISM_{s+}), $21,07 \pm 18,41$ (ISM_{s-}). Der MC-QoL zeigte im Median einen ähnlichen Verlauf wie der MAS (Abb. 11 (b)). Hier hatte die ISM_{s-} einen leicht höheren Median als die CM, danach folgte die ISM_{s+} und zuletzt die MIS. Auch hier war die Streubreite bei der ISM_{s-} am stärksten und in allen anderen Kategorien etwa gleichmäßig hoch. Insgesamt hatten alle vier

Ergebnisse

Kategorien im Vergleich zum MAS eine etwas höhere Streubreite. Es gab keinen Score von 0. Die exakten Mittelwerte \pm SD waren $42,52 \pm 18,66$ (CM), $27,43 \pm 18,13$ (MIS), $32,98 \pm 22,02$ (ISM_{s+}), $43,69 \pm 22,55$ (ISM_{s-}). Die Mastozytosekategorien zeigten beim MAS und MC-QoL einen nahezu parallelen Verlauf. Die Mittelwerte waren in den Kategorien CM und ISM_{s-} ähnlich und am höchsten. Die ISM_{s+} hatte einen niedrigeren Mittelwert als die ISM_{s-} und bei der MIS war der Mittelwert am niedrigsten.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab für den MAS einen signifikanten Unterschied (Tab. 11). Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten, dass sich lediglich die Mastozytosekategorien CM und MIS signifikant voneinander unterschieden ($z=3,438$, $p=0,004$). Die Effektstärke nach Cohen (1992) $r=0,61$ entsprach einem starken Effekt. Patienten mit CM hatten einen signifikant höheren MAS und somit signifikant stärkere Beschwerden als Patienten mit MIS. Beide Patienten mit SSM und SM-AHN wurden in diese Analyse nicht miteinbezogen.

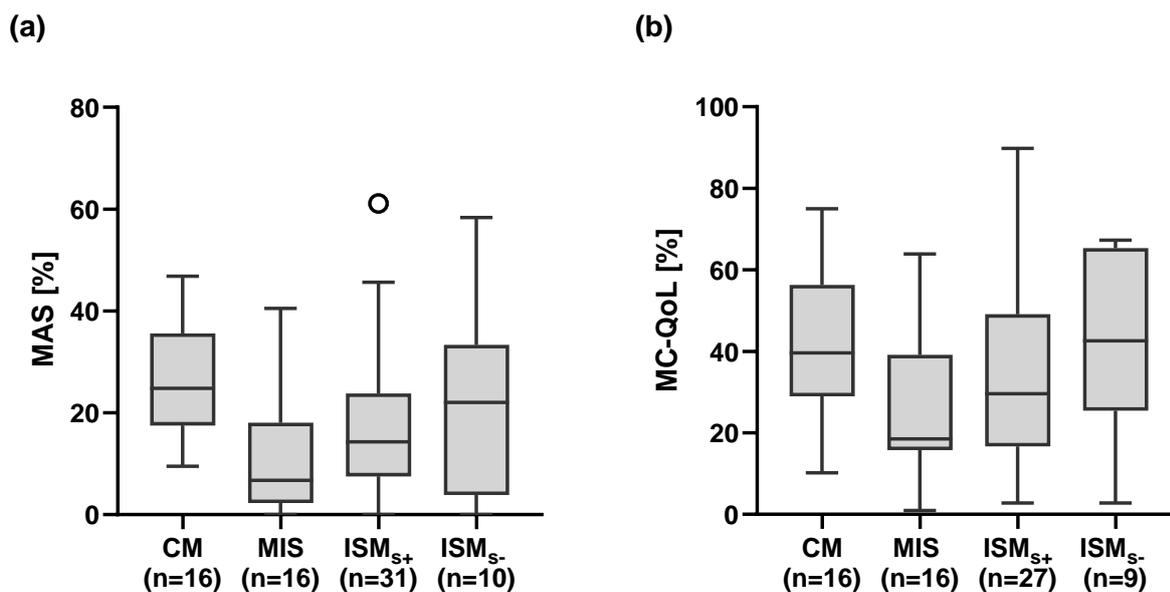


Abb. 11: Messung der Beschwerdestärke (a) MAS (n=73) und Lebensqualität (b) MC-QoL (n=68) in den verschiedenen Mastozytosekategorien. Ein Vergleich der verschiedenen Mastozytosekategorien (CM, MIS, ISM_{s+} und ISM_{s-}) zeigte zwischen MAS und MC-QoL Parallelen im Medianwert. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien ist in Klammern angegeben.

Ergebnisse

Kategorie	CM	MIS	ISM _{s+}	ISM _{s-}	Kruskal-Wallis-Test
MAS (n=73)	26,71	11,01	17,86	21,07	p=0,007
MC-QoL (n=68)	42,52	27,43	32,98	43,69	p=0,079

Tab. 11: Mittelwerte von MAS und MC-QoL in den verschiedenen Mastrozytosekategorien. Der Kruskal-Wallis-Test ergab für den MAS einen signifikanten Unterschied und anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten, dass Patienten mit CM einen signifikant höheren MAS als Patienten mit MIS hatten.

6.2.3 Korrelation der Messergebnisse von MAS und MC-QoL

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte eine starke positive Korrelation zwischen MAS und MC-QoL (Korrelationskoeffizient $r_s=0,843$). Die positive Korrelation war auf dem 0,01 Niveau zweiseitig signifikant. Im Streudiagramm ergaben die Punkte insgesamt eine deutlich erkennbare steigende Gerade (Abb. 12). Beide Patienten mit SSM und SM-AHN wurden in diese Analyse nicht miteinbezogen.

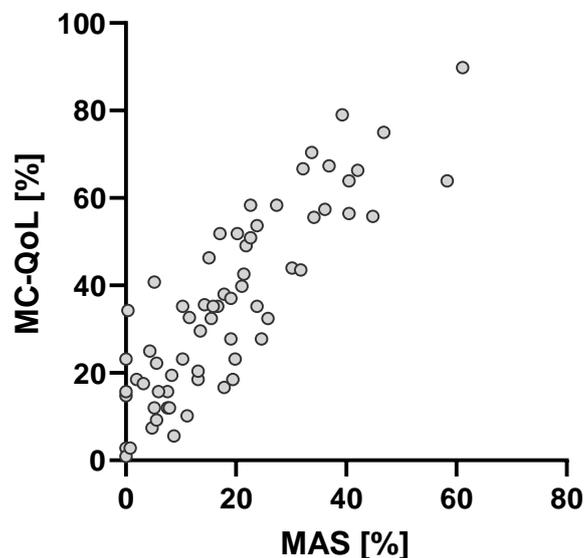


Abb. 12: Linearer Zusammenhang zwischen MAS und MC-QoL (n=67). Die Beschwerdestärke der Patienten korrelierte signifikant mit der Einschränkung der Lebensqualität. Dieser Zusammenhang ist als deutlich steigende Gerade im Streudiagramm erkennbar. Dabei handelte es sich nach Cohen (1992) um einen starken Effekt ($r_s=0,843$).

6.3 Anwendung einer symptomatischen Therapie

Insgesamt nutzten 39 Patienten (51,3 %) eine medikamentöse Behandlung (Abb. 13). Innerhalb der einzelnen Mastozytosekategorien waren es 11 Patienten mit CM (64,7 %), 4 Patienten mit MIS (25 %), 18 Patienten mit ISM_{s+} (58,1 %), 5 Patienten mit ISM_{s-} (50 %) und 1 Patient mit SSM (100 %) (Abb. 14).

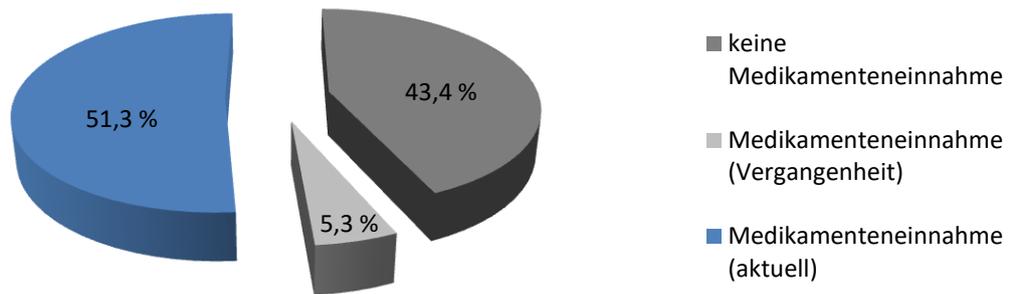


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Medikamenteneinnahmen (n=76). Eine medikamentöse Behandlung wurde von knapp der Hälfte der Patienten (51,3 %) genutzt.

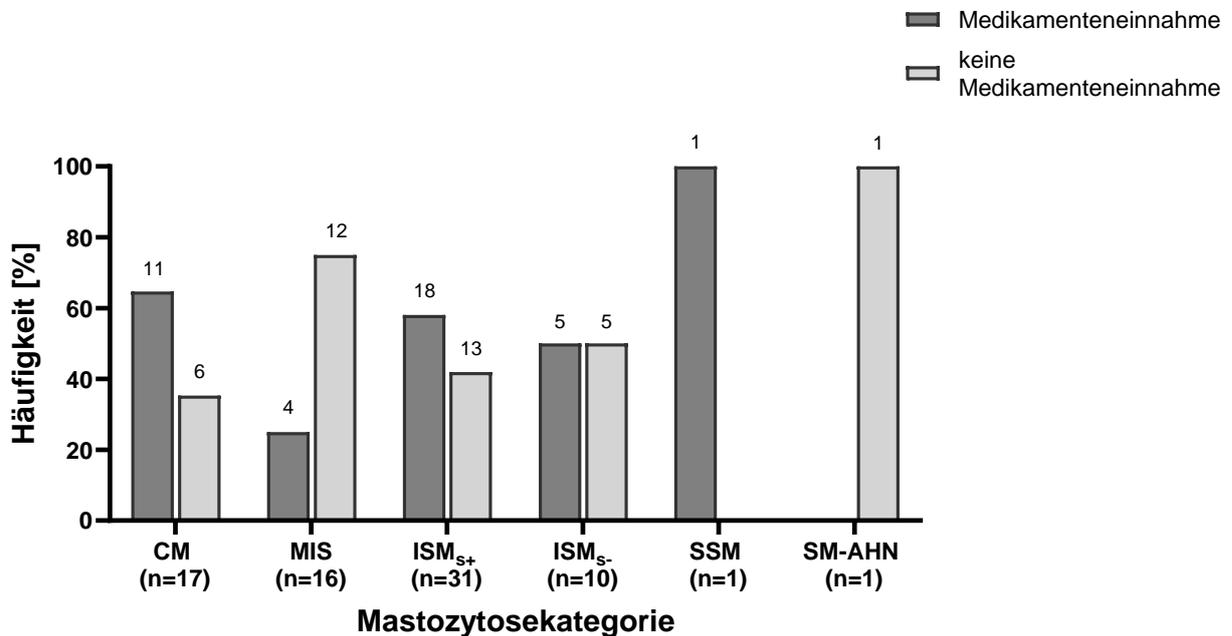


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Medikamenteneinnahmen in den verschiedenen Mastozytosekategorien (n=76). Eine medikamentöse Behandlung wurde vom Großteil der Patienten mit CM (64,7 %) und ISM_{s+} (58,1 %) in Anspruch genommen. Dies traf auf die Hälfte der Patienten mit ISM_{s-} zu. Patienten mit MIS nahmen zu 75 % kein Medikament ein. Die Anzahl der Patienten ist in Klammern angegeben. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der einzelnen Kategorien.

Ergebnisse

Von den 37 Patienten (48,7 %), die zum Zeitpunkt der Befragung keine medikamentöse Behandlung nutzten, hatten 4 Patienten (5,3 %) in der Vergangenheit Medikamente eingenommen, die jedoch abgesetzt wurde. Bei 2 Patienten (Patienten Nr. 5 und Nr. 71) sind die Beschwerden nach Absetzen der Medikamente gleichgeblieben und bei 2 Patienten (Patienten Nr. 23 und Nr. 11) kam es zu einer Verbesserung der Beschwerden um 20 % und 80 %. Patient Nr. 5 gab eine starke Beschwerdeintensität an und die Beschwerdekontrolle sowie Therapiezufriedenheit wurden als mäßig empfunden. Patienten Nr. 11, Nr. 23 und Nr. 71 gaben geringe Beschwerdeintensitäten an, die Beschwerdekontrollen waren gut und mit der Therapie waren sie zufrieden bis sehr zufrieden. Alle 4 Patienten sahen keinen Bedarf einer Therapieverbesserung (Tab. 12 und 13).

Pat.Nr.	Mastozytose-kategorie	Frühere Therapie	Aktuelle Beschwerdeintensität	Vergleich der Beschwerdeintensität vor und nach Therapieumstellung
5	ISM _s	Desloratadin (3 Tbl) Rupatadin (b.B.)	stark	gleichbleibend
71	ISM _s	Ebastin (b.B.)	gering	gleichbleibend
23	MIS	Cetirizin (b.B.)	gering	Verbesserung um 20 %
11	MIS	Ebastin (2 Tbl)	gering	Verbesserung um 80 %

Tab. 12: Subjektive Beschwerdeintensität von Patienten, die ihre Medikamenteneinnahme abgesetzt haben (n=4). Das Absetzen von 2.Gen.H₁-AH führte nicht zu einer Verschlechterung ihrer Beschwerden.

Pat. Nr.	Beschwerdekontrolle	Therapiezufriedenheit	Subjektiver Bedarf einer Therapieverbesserung
5	mäßig	mäßig	nein
71	gut	zufrieden	nein
23	gut	zufrieden	nein
11	gut	sehr zufrieden	nein

Tab. 13: Subjektive Beurteilung der Therapie von Patienten, die ihre Medikamenteneinnahme abgesetzt haben (n=4). Alle vier Patienten sahen keinen Bedarf einer Verbesserung ihrer derzeitigen Therapie.

6.3.1 Verwendete Medikamente und Kombinationen

Die eingenommenen Medikamente wurden unterteilt in H1-Antihistaminika der 1. Generation (*Atarax, Fenistil, Ketotifen*), H1-Antihistaminika der 2. Generation (*Loratadin, Desloratadin, Cetirizin, Levocetirizin, Ebastin, Rupatadin, Fexofenadin, Bilastin, Azelastin*), H2-Antihistaminika (*Ranitidin, Cimetidin*), LTRA (*Montelukast*) und Cromoglycinsäure. Bei der folgenden Analyse wurde nicht weiter differenziert, ob die Patienten eine oder mehrere Medikamente innerhalb dieser Medikamentengruppen einnahmen. Insgesamt erhielten 37 Patienten (94,9 %) mindestens ein 2.Gen.H₁-AH. Somit erhielten von den 39 Patienten mit einer Medikamenteneinnahme 2 Patienten kein 2.Gen.H₁-AH. Der erste Patient davon hat CM und war der einzige, der ein 1.Gen.H₁-AH als Monotherapie bekam. Der zweite Patient hat MIS und bekam ein LTRA als Monotherapie. H₂-AH war die am zweithäufigsten eingenommene Medikamentengruppe und wurde von 11 Patienten (28,2 %) eingenommen. 4 Patienten (10,3 %) erhielten LTRA und 5 Patienten (12,8 %) erhielten Cromoglycinsäure (Abb. 15). Eine Zusammenfassung der Medikamenteneinnahmen in Gruppen zeigte, dass die Einnahme hauptsächlich aus der Monotherapie 2.Gen.H₁-AH (61,5 %) oder verschiedenen Medikamentenkombinationen aus 2.Gen.H₁-AH, H₂-AH, LTRA und Cromoglycinsäure (33,3 %) bestand (Abb. 16).

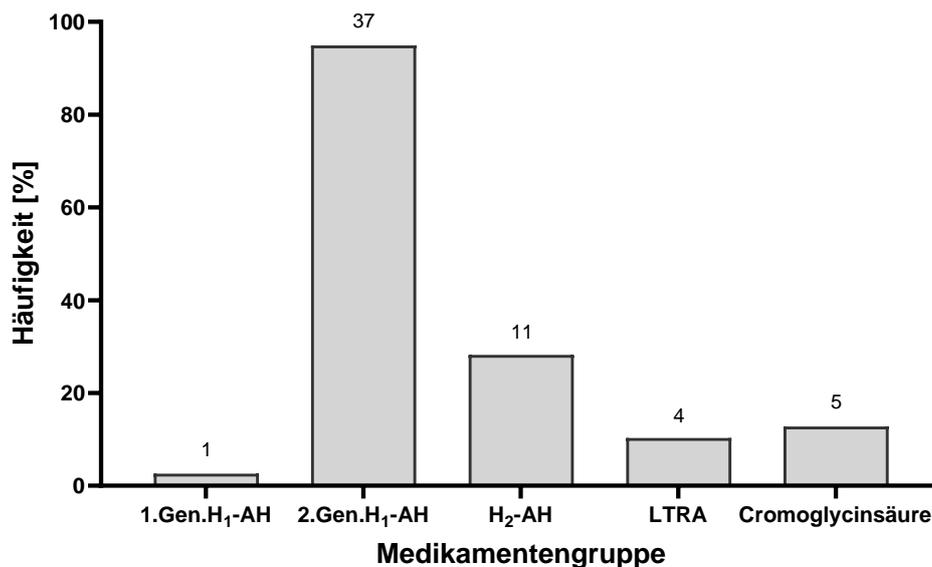


Abb. 15: Aktuelle eingenommene Medikamentengruppen (n=39). Berücksichtigt wurde hierbei nicht, ob die Patienten eine oder mehrere Medikamente innerhalb der Medikamentengruppen einnahmen. 37 Patienten (94,9 %) erhielten mindestens ein 2.Gen.H₁-AH.

Ergebnisse

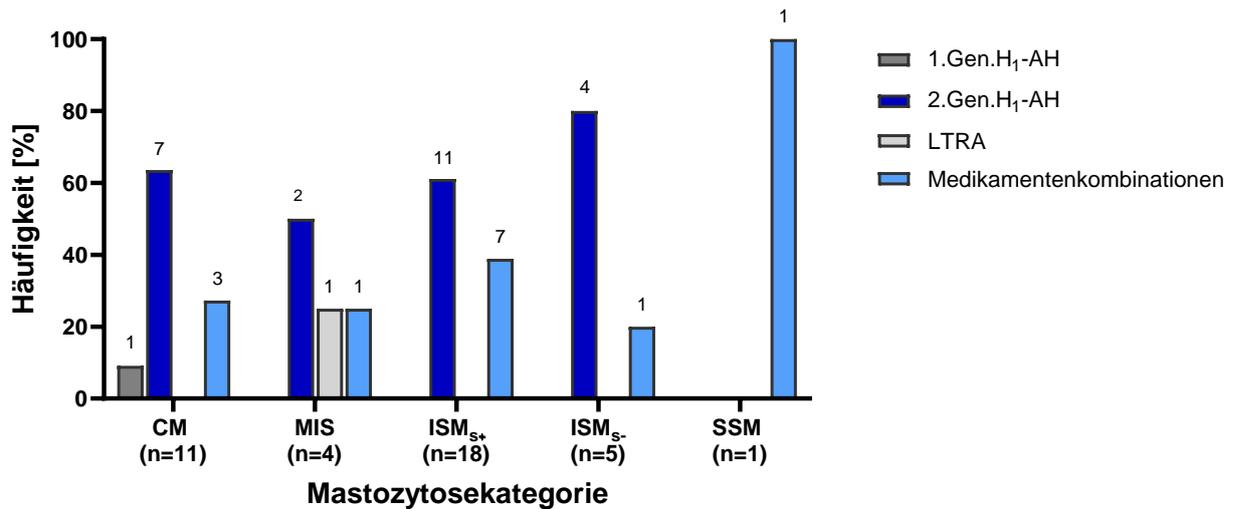


Abb. 16: Medikamentengruppen in den verschiedenen Mastozytosekategorien (n=39). Als medikamentöse Behandlung überwog in den Kategorien CM, MIS, ISM_{S+} und ISM_{S-} die Monotherapie mit 2.Gen.H₁-AH. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der einzelnen Kategorien.

6.3.2 Effekte einer symptomatischen Therapie auf die Beschwerden

Die Mehrzahl der Patienten mit mediatorvermittelten Beschwerden nahm eine medikamentöse Behandlung in Anspruch. Von den Patienten mit einer Medikamenteneinnahme hatten 31 Patienten (79,5 %) Juckreiz, 28 Patienten (71,8 %) Quaddeln und 31 Patienten (79,5 %) Flush. 27 Patienten (69,2 %) klagten über Diarrhoe und 21 Patienten (53,8 %) über Bauchschmerzen. 27 Patienten (69,2 %) litten an Gliederschmerzen, 30 Patienten (76,9 %) an Müdigkeit/Abgeschlagenheit, 25 Patienten (64,1 %) an Kopfschmerzen und 28 Patienten (71,8 %) an Konzentrationschwierigkeiten. 3 Patienten (7,7 %) hatten keine Beschwerden. Im Gegensatz dazu klagten über die genannten Symptome 16,2 % (Bauchschmerzen) bis 35,1 % (Juckreiz) der Patienten, die keine Medikamente einnahmen. Hier gaben 21 Patienten (56,8 %) an, beschwerdefrei zu sein. (Abb. 17).

Auf die derzeitige individuell ausgerichtete medikamentöse Behandlung der Patienten gab es bei allen Symptomen mehr Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen (Symptome sprechen gering bis gar nicht auf die Therapie an) als Patienten mit einem erfolgreichen Ansprechen (Symptome sprechen gut bis sehr gut auf die Therapie an). In Bezug auf die MAS Domänen betrug das Verhältnis von Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen zu Patienten mit einem erfolgreichen Ansprechen durchschnittlich 2:1 (49 % zu 24,5 %) für „Haut“, 3,2:1 (48,7 % zu 15,1 %) für

Ergebnisse

„Gastrointestinaltrakt“ und 3,1:1 (55,5 % zu 18,2 %) für „andere Beschwerden“. Das Ansprechen der Hautbeschwerden auf die medikamentöse Behandlung wurde im Durchschnitt zu 24,5 % als gut bis sehr gut, 26,5 % als mäßig und 49 % als gering bis fehlend bewertet. Die gastrointestinalen Beschwerden waren durchschnittlich zu 15,1 % gut bis sehr gut, 36,2 % mäßig und 48,7 % gering bis nicht kontrolliert. Bei den Beschwerden aus der MAS Domäne „andere Beschwerden“ wurde das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung durchschnittlich zu 18,2 % als gut bis sehr gut, 26,3 % als mäßig und 55,5 % als gering bis fehlend bewertet ((Abb. 18 (a) bis (i))

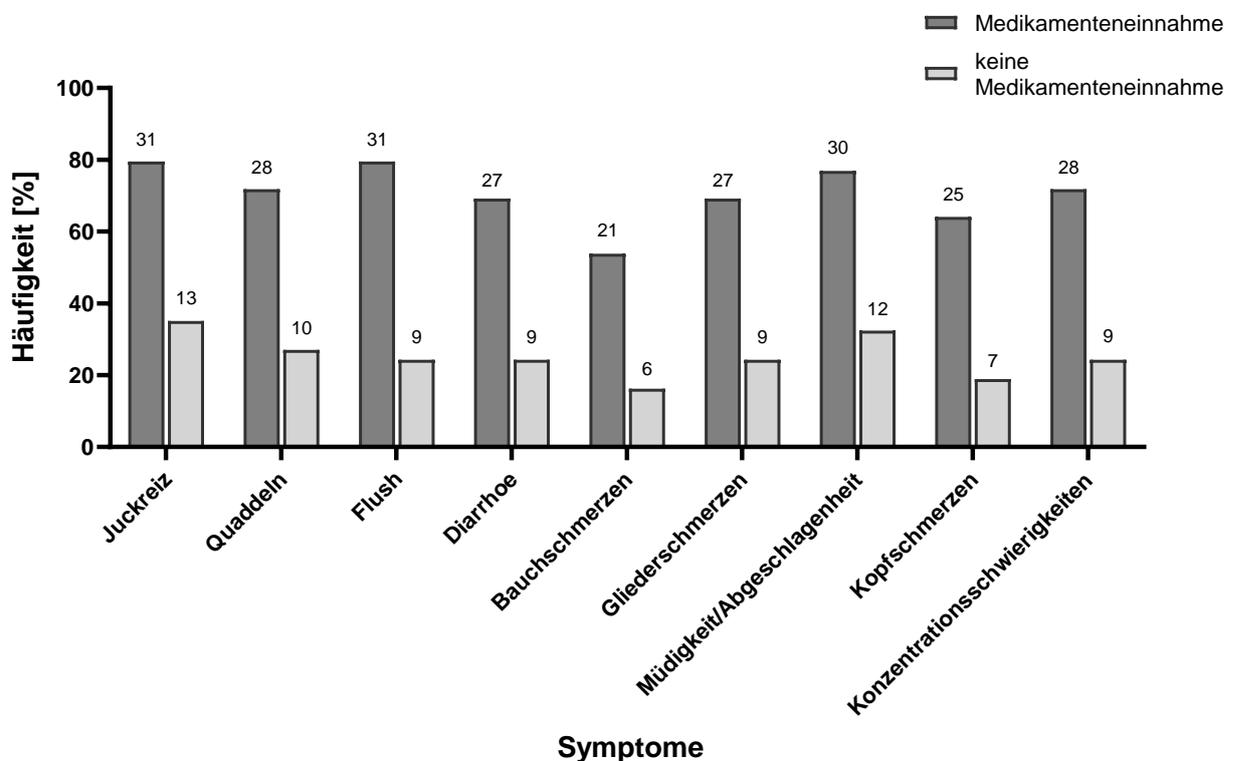
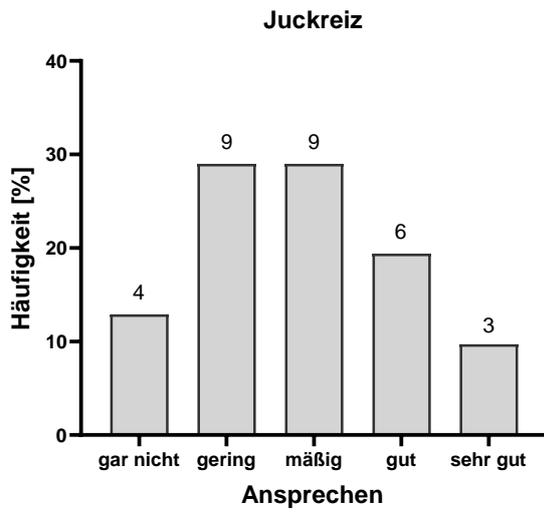


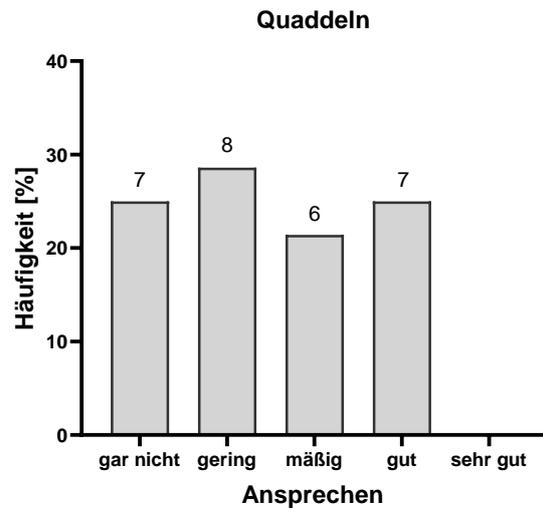
Abb. 17: Mediatorvermittelte Symptome und ihre Häufigkeit bei Patienten mit und ohne medikamentöse Behandlung (n=76). Auffällig ist der starke Unterschied zwischen beiden Gruppen: Während die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Medikamenteneinnahmen unter den Symptomen litt, klagte darüber ein wesentlich kleinerer Teil der Patienten ohne Medikamenteneinnahmen. Das durchschnittliche Verhältnis betrug 2,7:1 für „Haut“, 3:1 für „Gastrointestinaltrakt“ und 2,8:1 für „andere Beschwerden“. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der Symptomgruppen.

Ergebnisse

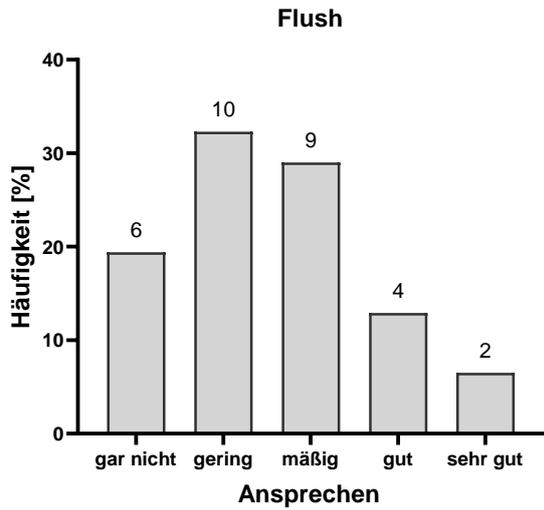
(a)



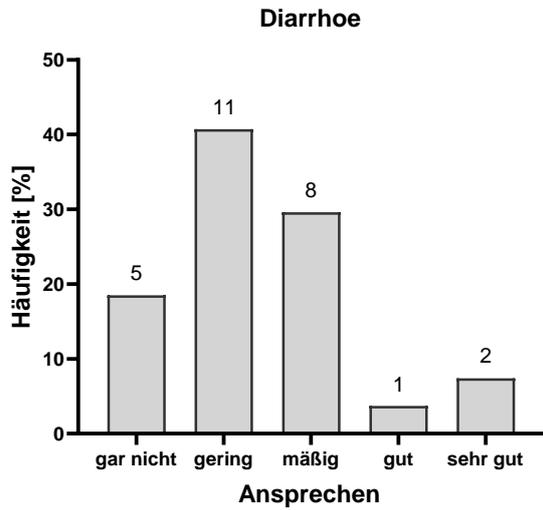
(b)



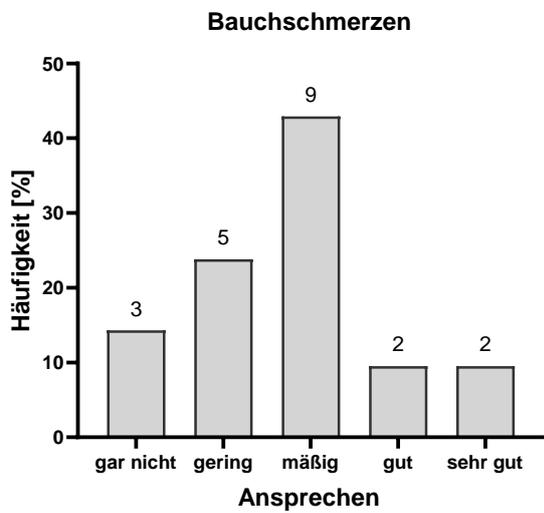
(c)



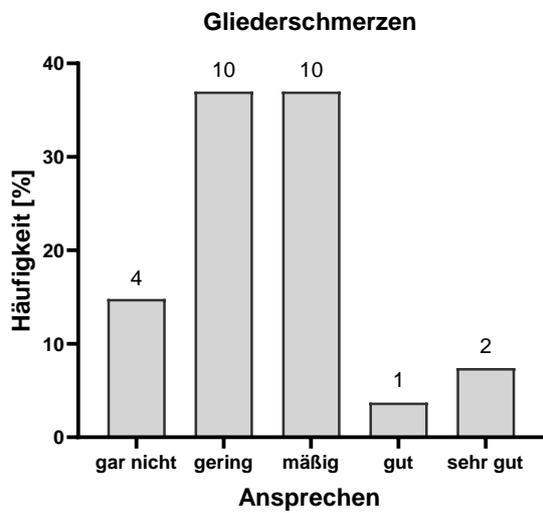
(d)



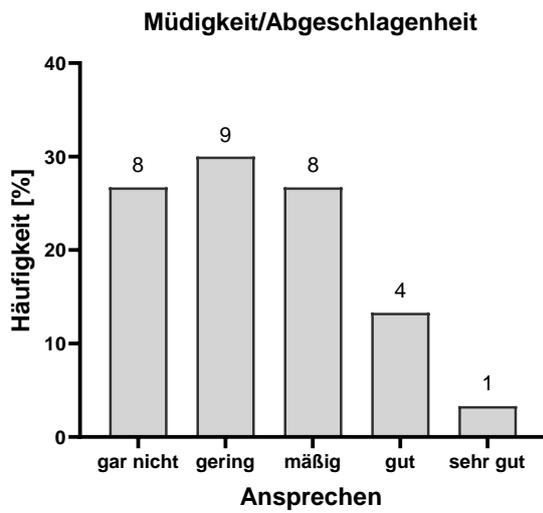
(e)



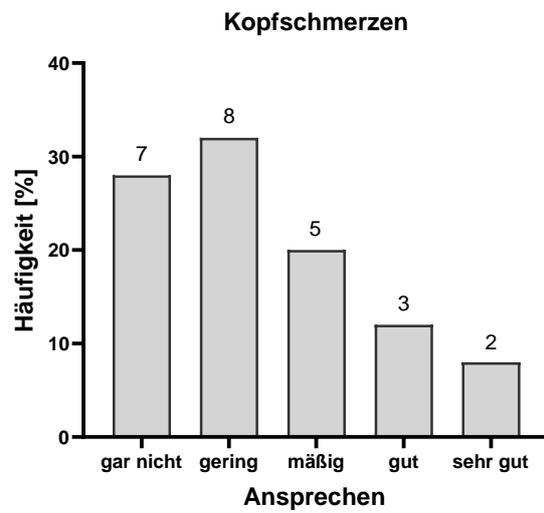
(f)



(g)



(h)



(i)

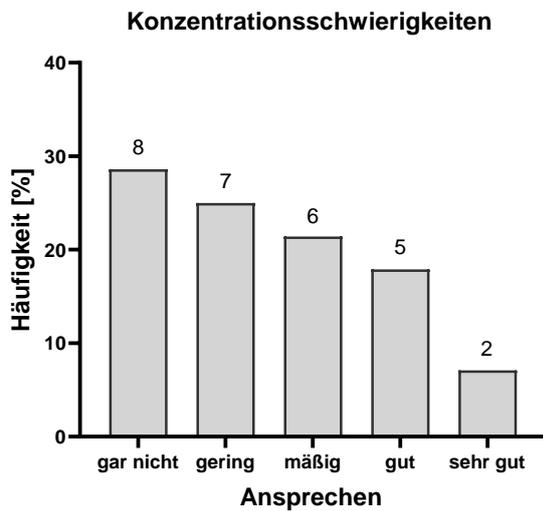


Abb. 18 : (a) bis (i) Unzureichendes Ansprechen der Symptome bei Patienten mit medikamentöser Behandlung. Einteilung der Symptome in drei Domänen des MAS:

„Haut“: (a) Juckreiz (n=31), (b) Quaddeln (n=28), (c) Flush (n=31)

„Gastrointestinaltrakt“: (d) Diarrhoe (=27), (e) Bauchschmerzen (n=21)

„andere Beschwerden“: (f) Gliederschmerzen (n=27), (g) Müdigkeit/Abgeschlagenheit (n=30), (h) Kopfschmerzen (n=25), (i) Konzentrationsschwierigkeiten (n=28).

Ergebnisse

Innerhalb der Patientengruppe mit einer medikamentösen Behandlung (n=39), bestand die Haupttherapie im Allgemeinen zu 61,5 % (n=24) aus der Monotherapie mit einem 2.Gen.H₁-AH. Das Ansprechen der Symptome darauf war im Durchschnitt zu 33 % gut bis sehr gut und 67 % gering bis gar nicht mit einer gleichmäßigen Verteilung über die drei MAS Domänen „Haut“, „Gastrointestinaltrakt“ und „andere Beschwerden“. Verschiedene Kombinationstherapien traten zu 33,3 % (n=13) auf. Bei der Medikamentenkombination 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH (n=7) sprachen die Symptome durchschnittlich zu 51,9 % gut bis sehr gut und zu 48,1 % gering bis gar nicht an. Sie sprachen auf die MAS Domäne „Haut“ am besten (72,2 %) und auf die MAS Domäne „andere Beschwerden“ am schlechtesten an (25 %). Alle anderen Medikamentenkombinationen (2.Gen.H₁-AH + Cromoglycinsäure, 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + LTRA, 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + Cromoglycinsäure, 2.Gen.H₁-AH + LTRA + Cromoglycinsäure, 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + LTRA + Cromoglycinsäure) (n=6) konnten die Beschwerden durchschnittlich zu 5,4 % gut bis sehr gut und zu 94,6 % gering bis gar nicht lindern, wobei sie nur auf die Beschwerden Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit und Konzentrationsschwierigkeiten ansprachen. Monotherapien mit 1.Gen.H₁-AH oder LTRA, die jeweils bei einem Patient auftraten, konnten die Symptome nicht lindern. (Tab. 14 (a) bis (c)).

(a)

Symptome	Kontrolle der Beschwerden	Therapie				
		1.Gen.H ₁ -AH	2.Gen.H ₁ -AH	LTRA	2.Gen.H ₁ -AH + H ₂ -AH	Andere Medikamentenkombinationen
Juckreiz	gut/sehr gut (n=9)	-	7 (50 %)	-	2 (66,7 %)	-
	gering/gar nicht (n=13)	1 (100 %)	7 (50 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)	3 (100 %)
Quaddeln	gut/sehr gut (n=7)	-	5 (38,5 %)	-	2 (50 %)	-
	gering/gar nicht (n=15)	-	8 (61,5 %)	1 (100 %)	2 (50 %)	4 (100 %)
Flush	gut/sehr gut (n=6)	-	4 (28,6 %)	-	1 (100 %)	-
	gering/gar nicht (n=16)	1 (100 %)	10 (71,4 %)	1 (100 %)	-	4 (100 %)
Mittelwert	gut/sehr gut	-	39 %	-	72,2 %	-
	gering/gar nicht	100 %	61 %	100 %	27,8 %	100 %

(b)

Symptome	Kontrolle der Beschwerden	Therapie				
		1.Gen.H ₁ -AH	2.Gen.H ₁ -AH	LTRA	2.Gen.H ₁ -AH + H ₂ -AH	Andere Medikamentenkombinationen
Diarrhoe	gut/sehr gut (n=3)	-	2 (14,3 %)	-	1 (50 %)	-
	gering/gar nicht (n=16)	-	12 (85,7 %)	1 (100 %)	1 (50 %)	2 (100 %)
Bauchschmerzen	gut/sehr gut (n=4)	-	2 (40 %)	-	2 (66,7 %)	-
	gering/gar nicht (n=8)	1 (100 %)	3 (60 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)	2 (100 %)
Mittelwert	gut/sehr gut	-	27,2 %	-	58,4 %	-
	gering/gar nicht	100 %	72,8 %	100 %	41,6 %	100 %

(c)

Symptome	Kontrolle der Beschwerden	Therapie				
		1.Gen.H ₁ -AH	2.Gen.H ₁ -AH	LTRA	2.Gen.H ₁ -AH + H ₂ -AH	Andere Medikamentenkombinationen
Gliederschmerzen	gut/sehr gut (n=3)	-	2 (25 %)	-	-	1 (20 %)
	gering/gar nicht (n=14)	-	6 (75 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	4 (80 %)
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit	gut/sehr gut (n=5)	-	4 (28,6 %)	-	-	1 (25 %)
	gering/gar nicht (n=17)	-	10 (71,4 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	3 (75 %)
Kopfschmerzen	gut/sehr gut (n=5)	-	4 (36,4 %)	-	1 (50 %)	-
	gering/gar nicht (n=15)	1 (100 %)	7 (63,6 %)	1 (100 %)	1 (50 %)	4 (100 %)
Konzentrations- schwierigkeiten	gut/sehr gut (n=7)	-	5 (41,7 %)	-	1 (50 %)	1 (20 %)
	gering/gar nicht (n=15)	1 (100 %)	7 (58,3 %)	1 (100 %)	1 (50 %)	4 (80 %)
Mittelwert	gut/sehr gut	-	32,9 %	-	25 %	16,3 %
	gering/gar nicht	100 %	67,1 %	100 %	75 %	83,7 %

Tab. 14: (a) bis (c) Subjektive Beurteilung der Beschwerdekontrollen in Abhängigkeit der Medikamenteneinnahmen (n=39). Einteilung in drei MAS Domänen:

(a) „Haut“ (Juckreiz, Quaddeln, Flush), (b) „Gastrointestinaltrakt“ (Diarrhoe, Bauchschmerzen) und (c) „andere Beschwerden“ (Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten). Es wurden fünf Therapiegruppen betrachtet. Verschiedene Medikamentenkombinationen (2.Gen.H₁-AH + Cromoglycinsäure, 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + LTRA, 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + Cromoglycinsäure, 2.Gen.H₁-AH + LTRA + Cromoglycinsäure und 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH + LTRA + Cromoglycinsäure), die jeweils 1-2 Patienten erhielten, wurden zu einer Gruppe „andere Medikamentenkombinationen“ zusammengefasst. Die Angaben entsprechen der Anzahl der Patienten und relativen Häufigkeiten innerhalb der Gruppen. Die Mittelwerte wurden schließlich in Werte zwischen 0-100 % transformiert.

6.4 Subjektive Einschätzung der Beschwerdekontrolle und Therapiezufriedenheit von Patienten

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Medikamenteneinnahmen wurde die Beschwerdekontrolle von 17 Patienten (44,7 %) als mäßig, von 12 Patienten (31,6 %) als gut und von 8 Patienten (21,1 %) als gering empfunden. Eine fehlende Beschwerdekontrolle trat nicht auf. Innerhalb der Gruppe von Patienten ohne Medikamenteneinnahmen hatte die Mehrzahl mit 18 Patienten (54,5 %) eine gute Kontrolle und 7 Patienten (21,2 %) eine mäßige Kontrolle. Bei 4 Patienten (12,1 %) waren die Beschwerden gering kontrolliert und bei 3 Patienten (9,1 %) waren sie gar nicht kontrolliert. Eine sehr gute Beschwerdekontrolle trat in beiden Gruppen jeweils bei einem Patienten auf (Abb. 19). Insgesamt wurde die Beschwerdekontrolle als überwiegend mäßig bis gut empfunden. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ist nicht vorhanden (p -Wert=0,052, χ^2 -Test).

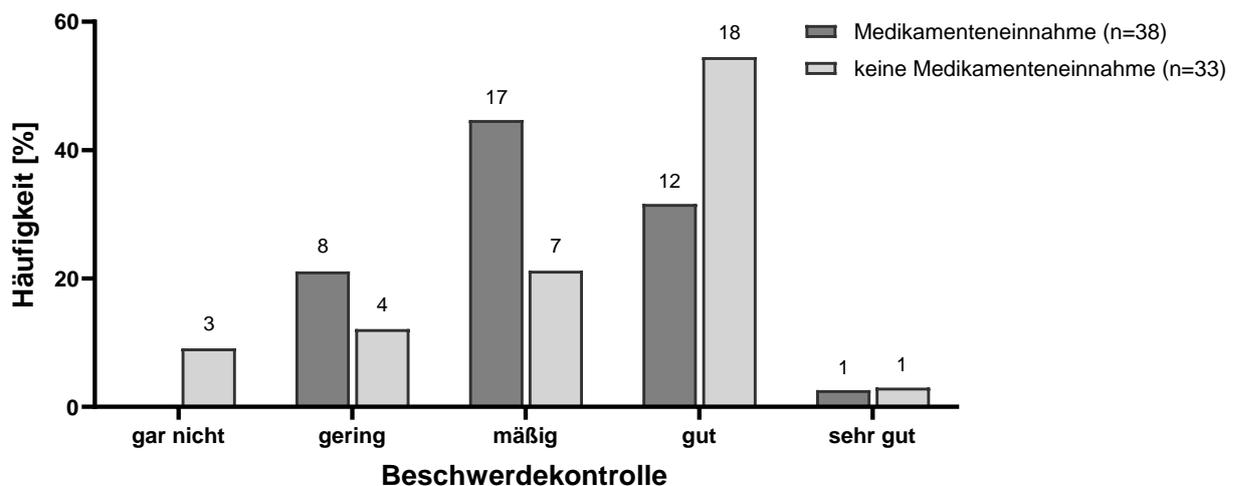


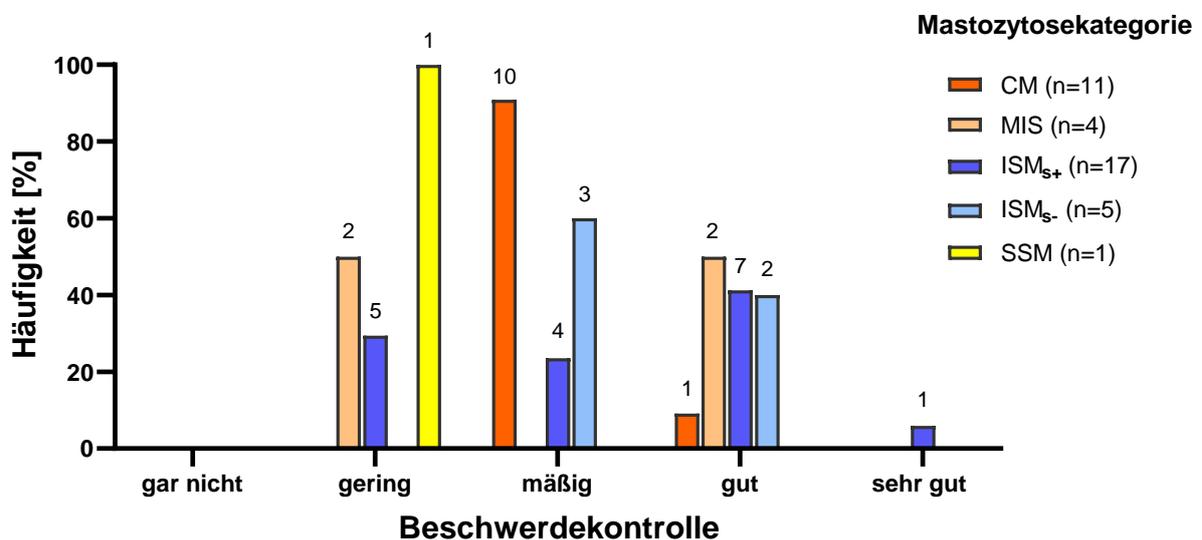
Abb. 19: Beurteilung der Beschwerdekontrolle (n=71). Die subjektiv empfundene Beschwerdekontrolle war hauptsächlich mäßig bis gut ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei sie bei den Patienten mit Medikamenteneinnahmen mehr mäßig (44,7 %) und bei den Patienten ohne Medikamenteneinnahmen mehr gut (54,5 %) war. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der Gruppen.

64,7 % der Patienten mit CM nahmen eine medikamentöse Behandlung in Anspruch. Diese sprachen auf die Beschwerden zu 90,9 % mäßig und zu 9,1 % gut an. Demgegenüber war die Beschwerdekontrolle bei den 35,3 % der Patienten mit CM, die keine medikamentöse Behandlung in Anspruch genommen haben, zu 50 % mäßig und 50 % ungenügend. Patienten mit MIS bewerteten die Kontrolle ihrer Beschwerden

Ergebnisse

durch die medikamentöse Behandlung zu 50 % als gut und zu 50 % als gering. Der größte Teil mit 75 % hatte jedoch keine Medikamente eingenommen. Diese hatten zu 72,7 % eine erfolgreiche und zu 37,2 % eine ungenügende Beschwerdekontrolle gehabt. 58,1 % der Patienten mit ISM_{s+} nahmen Medikamente ein und knapp ein Drittel davon (29,4 %) empfand die Beschwerdekontrolle als gering, 23,5 % als mäßig und 47,1 % als gut bis sehr gut. Patienten mit ISM_{s+} ohne Medikamenteneinnahmen empfanden die Beschwerdekontrolle zu 80 % als gut bis sehr gut und zu 20 % als mäßig. 50 % der Patienten mit ISM_{s-} nahmen ein Medikament ein. Sie hatten zu 60 % eine mäßige und zu 40 % eine gute Beschwerdekontrolle. Von den Patienten mit ISM_{s-}, die keine Medikamente einnahmen, klagte ein Patient (20 %) über eine fehlende Beschwerdekontrolle. Die restlichen Patienten hatten eine mäßige (40 %) oder gute (40 %) Beschwerdekontrolle. Der Patient mit SSM beurteilte seine Beschwerdekontrolle durch die medikamentöse Behandlung als gering. Der Patient mit SM-AHN nahm kein Medikament ein und die Kontrolle seiner Beschwerden wurde als gut empfunden (Abb. 20 (a) und (b)).

(a)



(b)

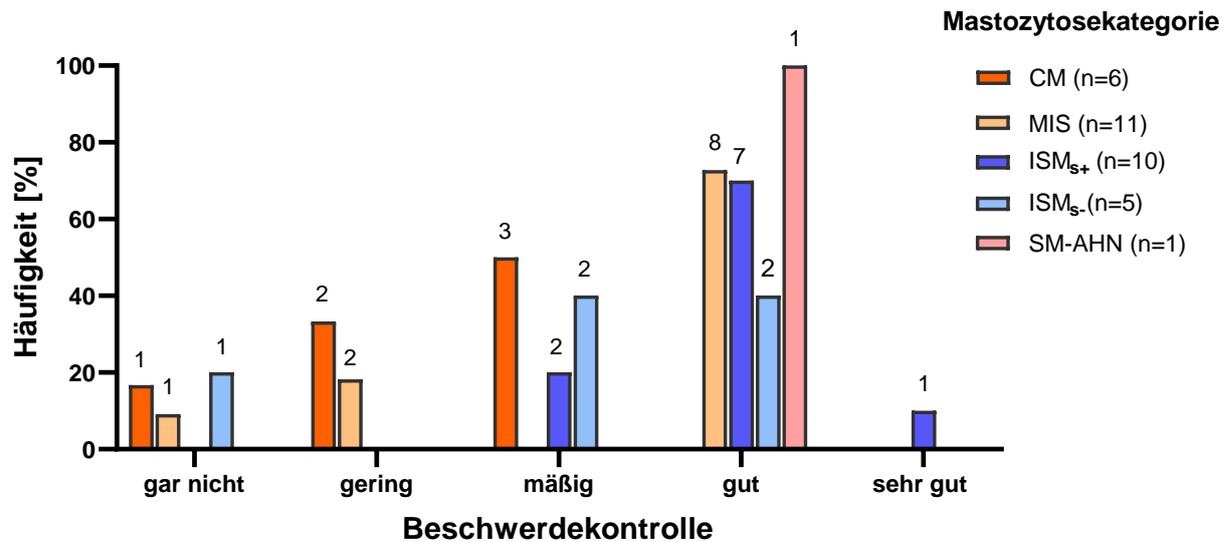


Abb. 20: Vergleich der Beschwerdekontrollen zwischen verschiedenen Mastozytosekategorien (a) mit medikamentöser Behandlung (n=38) und (b) ohne medikamentöse Behandlung (n=33). Insgesamt war bei Patienten mit CM und ISM_{s-} die Beschwerdekontrolle mit einer medikamentösen Behandlung tendenziell besser als ohne eine medikamentöse Behandlung. Bei der MIS und ISM_{s+} waren dagegen die Beschwerden bei Patienten ohne Medikamenteneinnahmen vergleichsweise besser kontrolliert. Die beiden Kategorien SSM und SM-AHN waren jeweils nur einmal vertreten. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Mastozytosekategorien ist in Klammern dargestellt. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der Kategorien.

Patienten mit einer medikamentösen Einnahme waren zu 36,1 % zufrieden bis sehr zufrieden, 38,9 % mäßig und 25 % gering bis gar nicht zufrieden. In der Gruppe der Patienten ohne medikamentöse Einnahme war die Zufriedenheit zu 43,5 % gut bis sehr gut, 30,4 % mäßig und 26 % gering bis gar nicht. Insgesamt waren diejenigen Patienten signifikant zufriedener, die keine medikamentöse Behandlung in Anspruch genommen haben (Chi²-Test, p=0,049). Diese hatten aus verschiedenen möglichen Gründen zwar keine Medikamente eingenommen. Sie fühlten sich durch die umfassende Betreuung und regelmäßigen Kontrollen im Rahmen der Mastozytose-Sprechstunde dennoch sicher und gut versorgt. Allerdings gab es in beiden Therapiegruppen einen gleichmäßigen Anteil von etwa 1/4 der Patienten, die gering bis nicht zufrieden waren (Abb. 21).

Ergebnisse

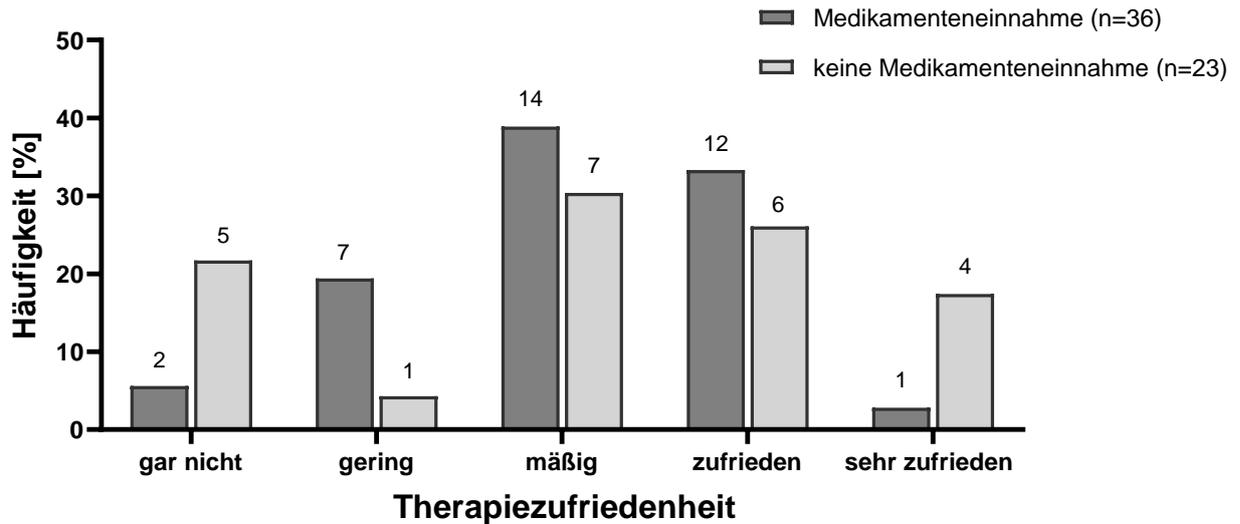


Abb. 21: Therapiezufriedenheit (n=59). Patienten, die keine medikamentöse Behandlung in Anspruch genommen haben, waren insgesamt signifikant zufriedener als Patienten mit einer medikamentösen Behandlung. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der Gruppen.

In Abb. 22 ist erkennbar, dass Patienten mit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung häufiger einen Bedarf der Therapieverbesserung wünschten (63,2 %) als diejenigen Patienten ohne eine medikamentöse Behandlung (43,4 %). Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (p -Wert=0,103, χ^2 -Test).

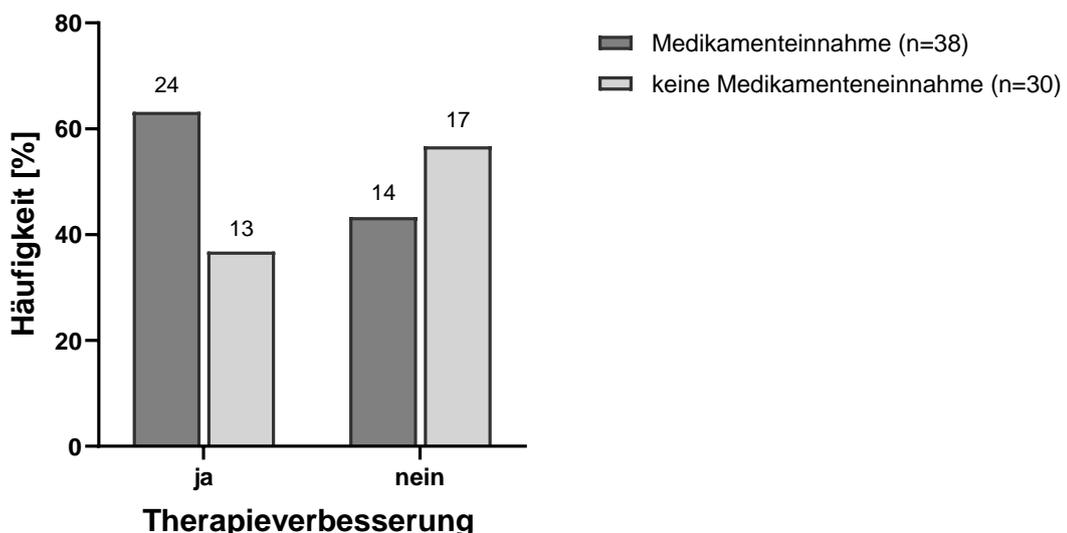
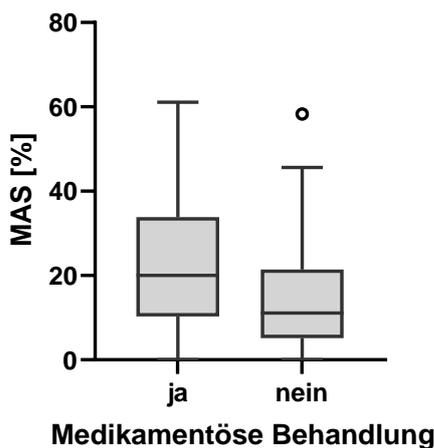


Abb. 22: Subjektiver Bedarf einer Therapieverbesserung (n=68). Patienten, die eine medikamentöse Behandlung in Anspruch genommen haben, wünschten häufiger eine Verbesserung ihrer derzeitigen Therapie. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die Prozentangaben entsprechen der relativen Häufigkeit innerhalb der Gruppen.

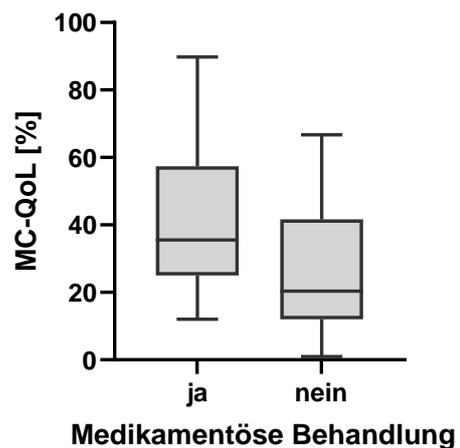
6.4.1 MAS und MC-QoL in Abhängigkeit einer medikamentösen Behandlung

Patienten mit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung hatten einen signifikant höheren MAS und MC-QoL (Abb. 23 (a) bis (f)). Eine statistische Signifikanz gab es auch für die MC-QoL Domänen "symptoms", "social" und "skin". Die exakten Mittelwerte \pm SD für Patienten mit Therapie waren $22,10 \pm 14,67$ (MAS), $42,43 \pm 20,31$ (MC-QoL "total"), $46,41 \pm 23,93$ (MC-QoL "symptoms"), $44,09 \pm 25,33$ (MC-QoL "social"), $34,29 \pm 23,18$ (MC-QoL "emotions") und $41,90 \pm 24,04$ (MC-QoL "skin"). Für Patienten ohne eine genutzte medikamentöse Behandlung betrug die Werte $15,09 \pm 13,84$ (MAS), $27,81 \pm 19,19$ (MC-QoL "total"), $30,81 \pm 23,44$ (MC-QoL "symptoms"), $25,48 \pm 23,31$ (MC-QoL "social"), $26,87 \pm 23,11$ (MC-QoL "emotions") und $27,53 \pm 22,19$ (MC-QoL "skin") (Tab. 15).

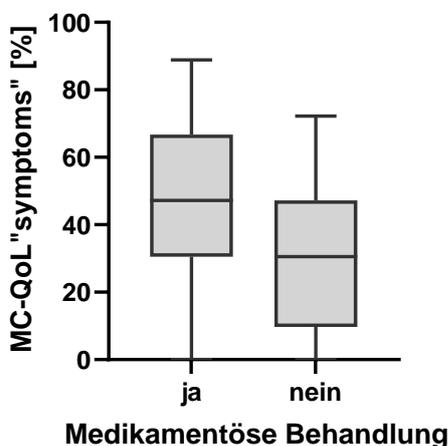
(a)



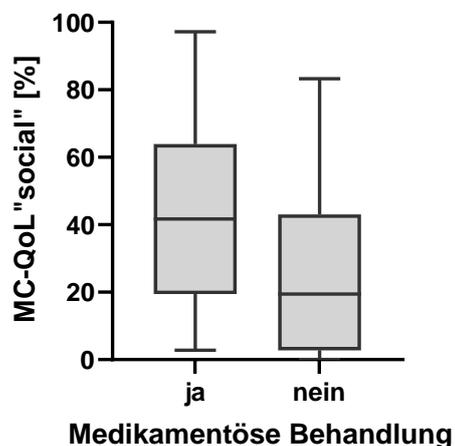
(b)



(c)



(d)



Ergebnisse

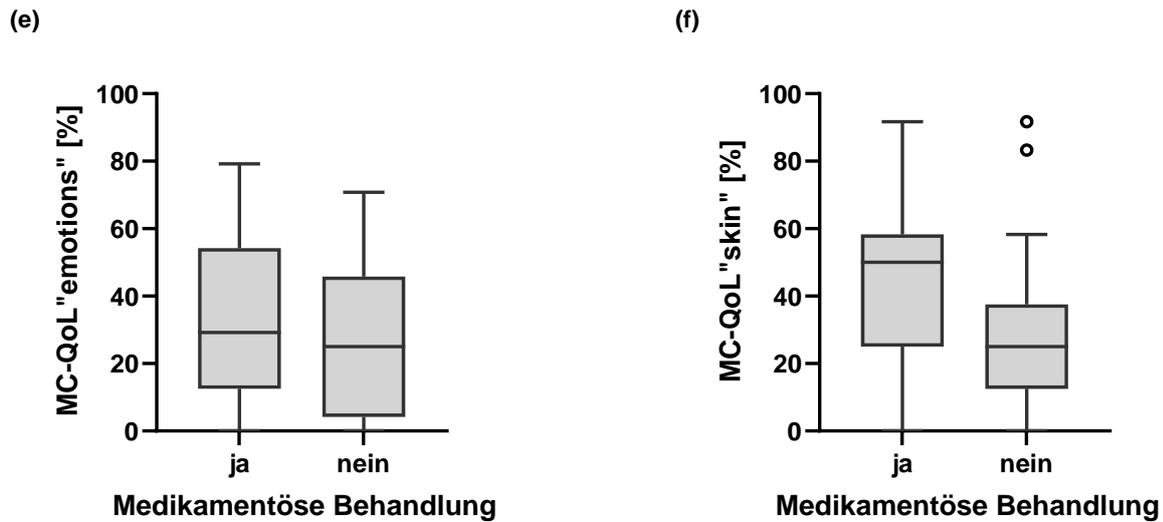


Abb. 23: (a) bis (f) MAS (n=73) und MC-QoL (n=68) in Abhängigkeit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung. Patienten mit Medikamenteneinnahmen zeigten insgesamt höhere Mittelwerte von MAS und MC-QoL.

Medikamenten-einnahme	MAS Total Score (n=73)	MC-QoL Scores (n=68)				
		“total“	Domain “symptoms“	Domain “social“	Domain “emotions“	Domain “skin“
ja	22,10	42,43	46,41	44,09	34,29	41,90
nein	15,09	27,81	30,81	25,48	26,87	27,53
Mann-Whitney-U-Test	p=0,022	p=0,004	p=0,009	p=0,002	p=0,145	p=0,010

Tab. 15: Mittelwerte von MAS und MC-QoL in Abhängigkeit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung. Patienten mit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung hatten einen signifikant höheren MAS und MC-QoL. Dies traf auch auf die MC-QoL Domänen “symptoms“, “social“ und “skin“ zu.

6.4.2 Beschwerdekontrolle unter einer Therapie mit 2.Gen.H₁-AH

Insgesamt erhielten 37 Patienten mindestens ein 2.Gen.H₁-AH. 12 Patienten (32,4 %) nahmen die Standarddosis ein. Eine Erhöhung bis auf das Vierfache der Tagesdosis wurde von insgesamt 22 Patienten (59,4 %) genutzt. Die bedarfsorientierte Einnahme wurde am seltensten eingesetzt und traf auf 3 Patienten (8,1 %) zu (Abb. 24).

Ergebnisse

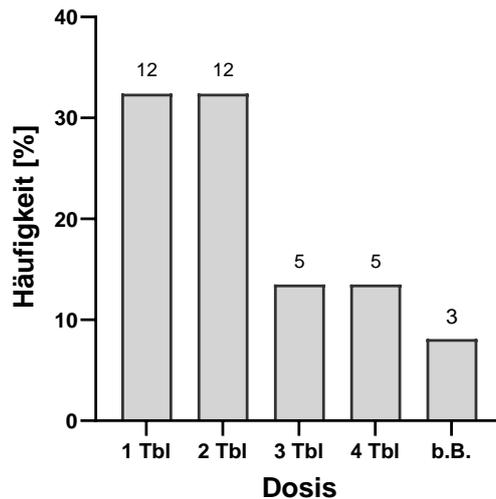


Abb. 24: Dosierung von 2.Gen.H₁-AH und ihre Häufigkeiten (n=37). 59,4 % nutzten eine Erhöhung der Standarddosis, wobei die Tagesdosis von 2 Tabletten am häufigsten war. Tbl = Tablette, b.B. = bei Bedarf

Die Einnahme von 1 Tablette am Tag sprach im Durchschnitt zu 38,7 % gut bis sehr gut und zu 27,7 % gering bis gar nicht auf die Beschwerden an. Eine Steigerung bis auf das Vierfache der Dosis zeigte ein durchschnittlich schlechteres Ansprechen der Symptome. Das Verhältnis von Patienten mit einer ungenügenden Beschwerdekontrolle zu Patienten mit einer erfolgreichen Beschwerdekontrolle war mit 8,9:1 (50 % zu 5,6 %) bei einer Tagesdosis von 4 Tabletten am höchsten. Die Tabletteneinnahme bei Bedarf führte doppelt so häufig zu einer ungenügenden Beschwerdekontrolle als zu einer erfolgreichen Beschwerdekontrolle (Abb. 25).

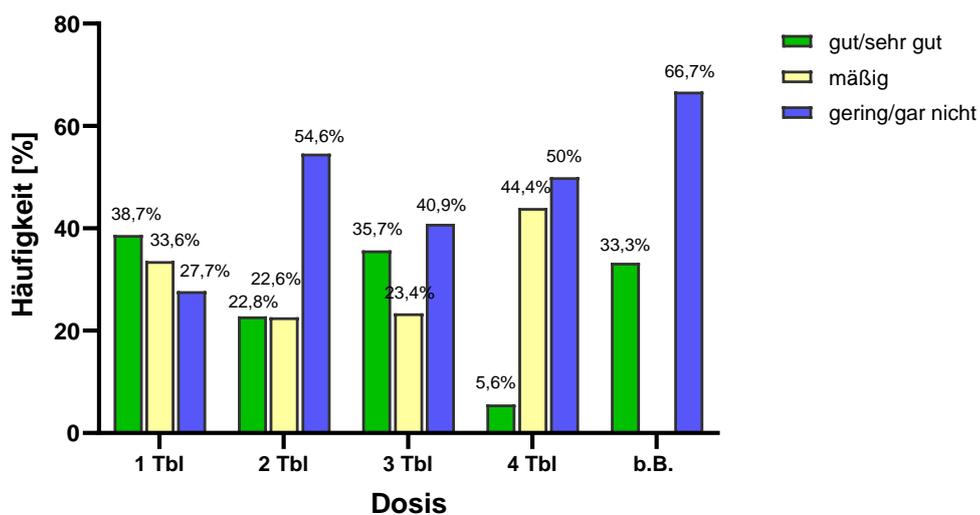


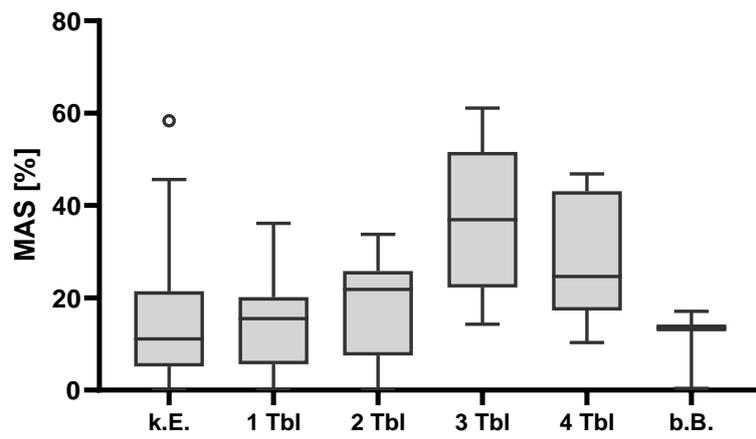
Abb. 25: Ansprechen der Symptome auf eine Therapie mit 2.Gen.H₁-AH in unterschiedlichen Dosierungen (n=37). Die Angaben entsprechen den Mittelwerten aus den MAS Domänen „Haut“ (n=61), „Gastrointestinaltrakt“ (n=28) und „andere Beschwerden“ (n=75). Prozentangaben beziehen sich auf die einzelnen Dosisgruppen.

6.4.3 MAS und MC-QoL unter einer Therapie mit 2.Gen.H₁-AH

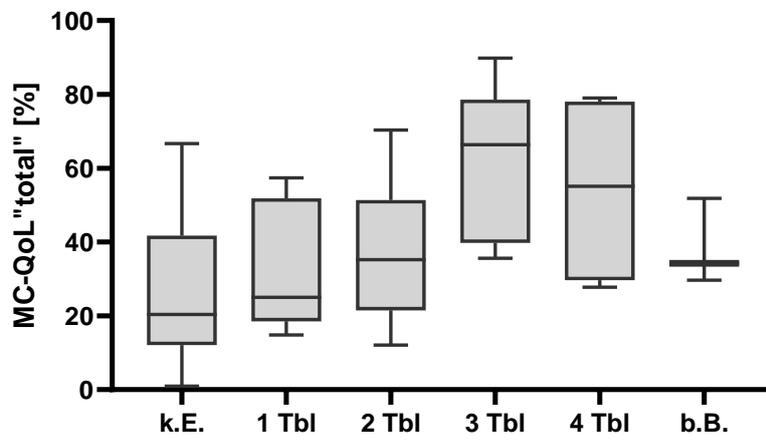
Die Mittelwerte von MAS und MC-QoL zeigten Parallelen im Zusammenhang mit der eingenommenen Dosis von 2.Gen.H₁-AH. Patienten ohne eine Medikamenteneinnahme hatten die niedrigsten Werte. Sie verspürten milde Symptome und eine milde Einschränkung in ihrer Lebensqualität. Eine höhere Dosis war mit steigenden Werten verbunden. Bei Patienten mit der Standarddosis sowie Patienten mit der doppelten Standarddosis waren die empfundenen Symptome und angegebenen Einschränkungen insgesamt noch mild. Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten gaben die höchsten Beschwerden und Einschränkung ihrer Lebensqualität an, die als moderat eingestuft wurden. Patienten mit einer Dosis von 4 Tabletten zeigten zwar wieder etwas geringere Werte, die aber keinen signifikanten Unterschied ausmachten. 3 Patienten nahmen 2.Gen.H₁-AH bei Bedarf ein. Diese hatten milde Beschwerden und eine milde Einschränkung (Abb. 26 (a) bis (f)). Einen signifikanten Unterschied wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test für den MAS und MC-QoL Gesamtwert sowie für die Domänen "symptoms" und "social" bestätigt (Tab. 16). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) zeigten, dass sich lediglich die Gruppen „keine Einnahme“ und „drei Tabletten“ signifikant voneinander unterschieden. Dieser Zusammenhang traf für den MC-QoL Gesamtwert ($z = -3,024$, $p = 0,037$) und die Domäne "symptoms" ($z = -3,223$, $p = 0,019$) zu. Es handelte sich um einen starken Effekt nach Cohen (1992) mit $r = 0,49$ für MC-QoL"total" und $r = 0,52$ für MC-QoL"symptoms". Für den MAS und die MC-QoL Domäne "social" ergab der Dunn-Bonferroni-Test nach der Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz mehr trotz des vorhandenen signifikanten Unterschiedes im Kruskal-Wallis-Test. Aus den Ergebnissen kann man annehmen, dass Patienten mit den geringsten Einschränkungen der Lebensqualität im Bereich der Symptome kein 2.Gen.H₁-AH eingenommen haben. Eine Zunahme der Einschränkung wurde mit einer höheren Dosierung des 2.Gen.H₁-AH therapiert. Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten hatten die stärksten Einschränkungen. Eine Tagesdosis von 4 Tabletten führte zu einer Verbesserung, die jedoch ohne signifikanten Unterschied empfunden wurde.

Ergebnisse

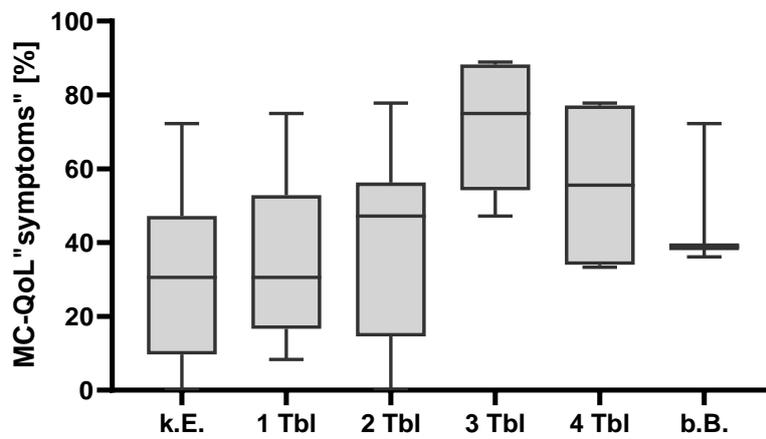
(a)



(b)

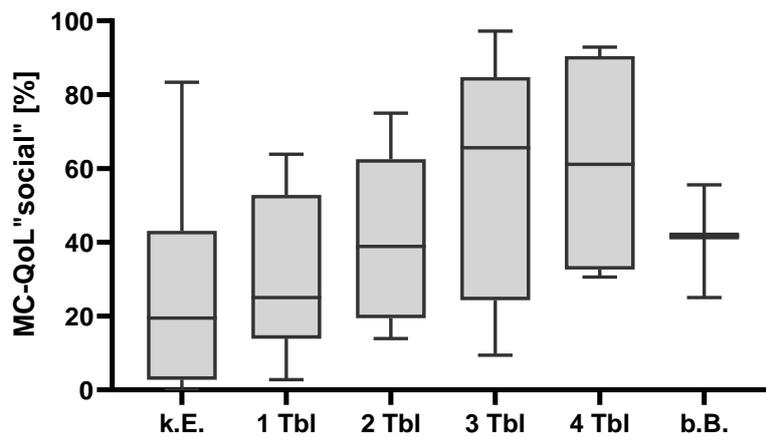


(c)

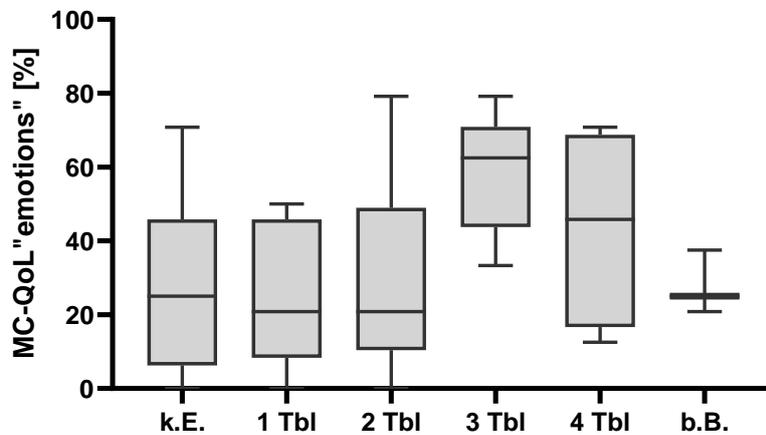


Ergebnisse

(d)



(e)



(f)

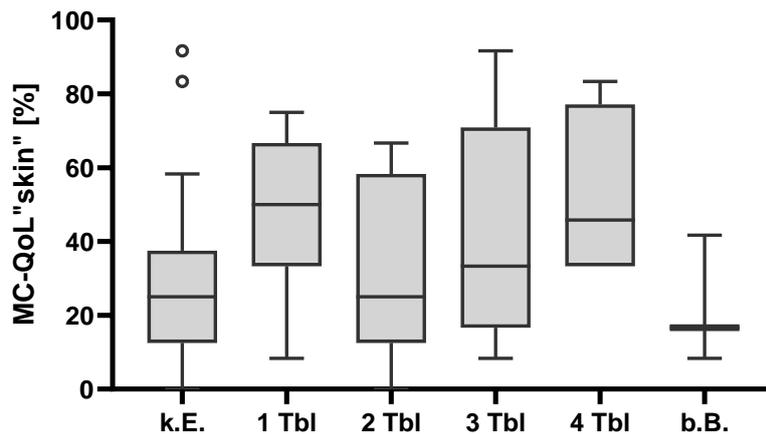


Abb. 26: (a) bis (f) MAS (n=71) und MC-QoL (n=66) unter Therapie mit 2.Gen.H₁-AH. Die Anzahl der Tabletten nahm mit der Stärke der Beschwerden und damit verbundener Einschränkung der Lebensqualität zu. Die höchsten Beschwerden und Einschränkung hatten Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten und bei vier Tabletten nahmen die Werte leicht ab. Eine Ausnahme bildet die MC-QoL Domäne "skin", bei der hohe Werte sowohl bei einer Dosis von 1 als auch 4 Tabletten vorhanden waren. 3 Patienten nahmen 2.Gen.H₁-AH bei Bedarf ein. Tbl = Tablette, k.E. = keine Einnahme, b.B. = bei Bedarf.

Ergebnisse

2.Gen.H ₁ -AH	MAS Total Score (n=71)	MC-QoL Scores (n=66)				
		“total“	Domain “symptoms“	Domain “social“	Domain “emotions“	Domain “skin“
Keine Einnahme	15,09	27,81	30,81	25,48	26,87	27,53
1 Tbl	15,54	32,15	33,59	31,06	23,48	48,48
2 Tbl	18,83	37,59	40,83	42,22	28,33	32,50
3 Tbl	36,90	60,61	71,94	56,75	58,33	41,67
4 Tbl	29,05	54,24	55,56	61,41	43,75	52,08
Bei Bedarf	10,32	38,58	49,07	40,74	27,78	22,22
Post-hoc-Test	-	p=0,037	p=0,019	-	-	-

Tab. 16: Mittelwerte von MAS und MC-QoL unter Therapie mit 2.Gen.H₁-AH. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass die Dosis von der Stärke der Beschwerden und Einschränkungen abhängig war. Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests zeigten, dass sich nur die beiden Gruppen “keine Einnahme“ und “3 Tbl“ signifikant im MC-QoL “total“ und MC-QoL “symptoms“ unterschieden. Es handelte sich um einen starken Effekt nach Cohen (1992) mit $r = 0,49$ für MC-QoL “total“ und $r = 0,52$ für MC-QoL “symptoms“.

6.4.4 Effekte einer Therapieumstellung auf die Beschwerdekontrolle

13 Patienten (17,1 %) hatten in der Vergangenheit eine Therapieumstellung durchlaufen. 46,2 % davon gaben an, dass es weder zu einer Verbesserung noch zu einer Verschlechterung ihrer Beschwerden gekommen ist. Fünf Patienten (38,5 %) verspürten eine Verbesserung ihrer Beschwerden und bei zwei Patienten (15,4 %) ist es zu einer Verschlechterung in Richtung -1 und -2 gekommen (Abb. 27).

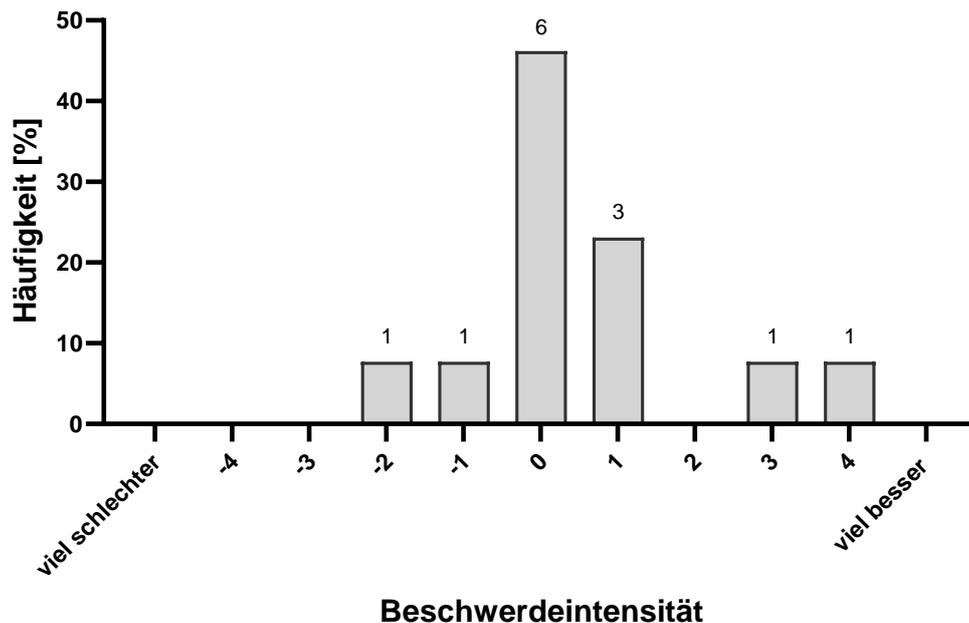


Abb. 27: Veränderung der Beschwerdeintensität nach einer Therapieumstellung (n=13). Der Vergleich der früheren Beschwerden mit der Intensität der aktuellen Beschwerden wurde auf einer Skala von -5 (viel schlechter) bis +5 (viel besser) angegeben.

Eine Therapieumstellung fand in den Mastozytosekategorien CM, MIS, ISM_{s+}, ISM_{s-}, und SSM statt. Bei den beiden Patienten mit einer Verschlechterung der Beschwerden erfolgte ein Wechsel eines 1.Gen.H₁-AH oder 2.Gen.H₁-AH auf ein anderes 2.Gen.H₁-AH in höherer Dosierung mit zusätzlicher Gabe von H₂-AH, LTRA oder Cromoglycinsäure. Von den 6 Patienten mit gleichbleibenden Beschwerden wechselten 4 Patienten innerhalb der Gruppe der 2.Gen.H₁-AH, wobei ein Patient zusätzlich ein H₂-AH erhielt. 2 Patienten stellten die Medikamenteneinnahme ein. Von den 5 Patienten mit einer Verbesserung der Beschwerden wechselte 1 Patient ebenfalls innerhalb der Gruppe der 2.Gen.H₁-AH, 1 Patient erhielt zusätzlich ein H₂-AH und bei einem Patienten wurde die Einnahme von H₂-AH und LTRA auf 2.Gen.H₁-AH umgestellt. Zwei Patienten stellten die Medikamenteneinnahme ein (Tab. 17).

Ergebnisse

Pat.Nr.	Mastozytose-kategorie	vorherige Therapie	aktuelle Therapie	Vergleich der Beschwerdestärke vor und nach Therapieumstellung
57	ISM _{s-}	Ebastin (2 Tbl) Ranitidin (2 Tbl)	Desloratadin (3 Tbl) Ranitidin (2 Tbl) Montelukast (1 Tbl)	-2
30	ISM _{s+}	Ketotifen (1 Tbl)	Ebastin (4 Tbl) Ranitidin (2 Tbl) Cromoglycin (b.B.)	-1
1	CM	Levocetirizin (1 Tbl)	Desloratadin (1 Tbl)	gleichbleibend
5	ISM _{s-}	Desloratadin (3 Tbl) Rupatadin (b.B.)	Keine Medikamenteneinnahme	
45	MIS	Loratadin (1 Tbl)	Rupatadin (1 Tbl)	
48	CM	Loratadin (1 Tbl)	Rupatadin (1 Tbl)	
70	SSM	Levocetirizin (2 Tbl)	Rupatadin (2 Tbl) Ranitidin (2 Tbl)	
71	ISM _{s-}	Ebastin (b.B.)	Keine Medikamenteneinnahme	
20	ISM _{s+}	Cetirizin (1 Tbl)	Rupatadin (1 Tbl)	+1
23	MIS	Cetirizin (b.B.)	Keine Medikamenteneinnahme	
35	ISM _{s+}	Rupatadin (4 Tbl)	Rupatadin (4 Tbl) Ranitidin (2 Tbl)	
44	ISM _{s+}	Ranitidin (b.B.) Montelukast (b.B.)	Fexofenadin (1 Tbl)	+3
11	MIS	Ebastin (2 Tbl)	Keine Medikamenteneinnahme	+4

Tab. 17: Therapieumstellung und Vergleich der Beschwerdestärken (n=13). Vor der Therapieumstellung erhielten 11 Patienten mindestens ein 2.Gen.H₁-AH, 1 Patient erhielt ein 1.Gen.H₁-AH und 1 Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus H₂-AH + LTRA. Nach der Therapieumstellung erhielten 9 Patienten mindestens ein 2.Gen.H₁-AH und die restlichen 4 Patienten stellten ihre Medikamenteneinnahme ein.

7. Diskussion

Ziel der Studie war es, mit Hilfe von validierten Fragebögen eine Bestandsaufnahme über die verwendeten Therapieoptionen der Patienten zu erstellen und die Zufriedenheit der Patienten hinsichtlich der individuellen Kontrolle ihrer Beschwerden zu ermitteln. Bisher existieren zwar einige Analysen zur Lebensqualität bei Mastozytose (127, 128, 130, 131, 133, 134), es gibt aber noch keine systematische Erfassung, wie gut die Patienten versorgt sind. Die unterschiedlichen Therapieverfahren zur Behandlung der Mastozytose sind nicht evidenzbasiert und beruhen vielmehr auf Erfahrungen der Behandler mit anderen allergologischen Therapien (7, 94, 110). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Beschwerdekontrolle insgesamt nicht zufriedenstellend ist und die einzelnen Symptome nicht genügend auf die Therapie ansprechen.

Zur Erfassung der Beschwerdekontrolle und Lebensqualität wurden in unserer Studie die Fragebögen 'Mastocytosis Activity Score' (MAS), 'Mastocytosis Quality of Life' (MC-QoL), eine Patientenbewertung über die Krankheitsschwere (PGA-'disease severity') sowie Beeinträchtigung (PGA-QoL) in den vergangenen zwei Wochen und zusätzlich der SF-12 Fragebogen verwendet. Beide Messinstrumente MAS und MC-QoL wurden an der Charité-Universitätsmedizin Berlin von einem Team unter der Leitung von PD Dr. Frank Siebenhaar, PD Dr. Karsten Weller und Prof. Dr. Marcus Maurer entwickelt und validiert (133, 134). Sie zeichnen sich durch eine hohe Validität sowie Reliabilität aus und sind einfach und schnell auszufüllen. Der MAS beschreibt die 9 wichtigsten Beschwerden, die den drei Domänen „Haut“ (Juckreiz, Quaddeln, Flush), „Gastrointestinaltrakt“ (Diarrhoe, Bauchschmerzen) und „andere Beschwerden“ (Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konzentrations-schwierigkeiten) zugeordnet werden. Andere Aspekte wie die Anaphylaxie oder Osteoporose sind nicht berücksichtigt, da nur ein Teil der Mastozytosepatienten von diesen Komorbiditäten betroffen sind und somit statistisch keine hohe Relevanz für die Gesamtpopulation aufweisen. Die Befragung der Patienten erfolgte ausschließlich im Allergie-Centrum-Charité Berlin. Somit wurde die Bevölkerung mit anderen kulturellen und ethnischen Hintergründen sowie medizinischen Versorgungsmöglichkeiten nicht berücksichtigt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten von anderen Zentren den Fragebogen anders beantworten würden.

Diskussion

Im ersten Teil unserer Befragung sollte das Patientenkollektiv aus 76 Patienten (> 18 Jahre) genauer dargestellt werden. Unsere Zielgruppe waren somit erwachsene Patienten, die laut Literaturangaben 35 % der Patienten mit Mastozytose ausmachen (4, 7, 21) und zu 95 % eine SM aufweisen, bei der die häufigste Form die ISM mit oder ohne Hautbeteiligung ist (17, 66, 70, 71). Die Altersverteilung der Patienten in unserer Studie ist gut vergleichbar mit dem Alter der Patientenpopulation in anderen Studien (6, 96, 102, 135, 136). Das Durchschnittsalter lag bei 53,4 Jahren, der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste Patient 85 Jahre alt. Dies entspricht auch nahezu der Altersverteilung der insgesamt angeschriebenen 214 Patienten, die zwischen 18 und 86 Jahre alt waren und bei denen das Durchschnittsalter bei 52,1 Jahren lag (Abb. 6). Wie auch in mehreren anderen Untersuchungen gezeigt (6, 102, 115, 127, 134), waren mit 72,4 % deutlich mehr Frauen vertreten als Männer (27,6 %). Da die Mastozytose eine geschlechtsunspezifische Erkrankung ist (18), könnten mögliche Gründe hierfür sein, dass Frauen sich mehr mit ihrer Gesundheit beschäftigen, dadurch häufiger zum Arzt gehen und sich therapieren lassen als Männer. Im Allgemeinen könnten Frauen auch eher bereit für die Teilnahme an Untersuchungen und Befragungen sein. Bei Betrachtung der ursprünglich versendeten 214 Fragebögen waren auch hier insgesamt Frauen mit 67,8 % deutlich mehr vertreten waren als Männer (32,2 %). Die Antwortmotivation scheint somit einigermaßen gleich vertreten zu sein, da der prozentuale Anteil der Frauen und Männer bei den Rückantworten keinen signifikanten Unterschied machte (Abb. 7). Die Mastozytosekategorien verteilten sich folgendermaßen: 31 Patienten (40,8 %) mit ISM_{s+}, 17 Patienten (22,4 %) mit CM, 16 Patienten (21,1 %) mit MIS, 10 Patienten (13,2 %) mit ISM_{s-} und jeweils 1 Patient (1,3 %) mit SSM oder SM-AHN. Die ASM, MCL und das Mastzellsarkom kamen bei der Befragung nicht vor und bestätigen die Seltenheit dieser Gruppen (4, 7, 79, 84, 85). Aus diesen Gründen lassen sich über die Mastozytosekategorien SSM, SM-AHN, ASM, MCL und Mastzellsarkom keine Aussagen treffen. Die SM, die gewöhnlich bei Erwachsenen auftritt (1, 75), war erwartungsgemäß mit 56,6 % mehr vertreten als die MIS (21,1 %) und CM (22,4 %). Die ISM, die zur häufigsten Subgruppe der SM gehört (17, 66, 72), trat insgesamt zu 54 % auf. 40,8 % davon waren mit Hautbeteiligung und machten somit einen Anteil von 75,6 % innerhalb Gruppe der ISM aus. Ähnliche Angaben von 80-90 % sind in der Literatur beschrieben worden (4, 26, 94). Es wurden bei der CM keine weitere Unterteilung in MPCM, DCM und solitäres Mastozytom vorgenommen, wobei die beiden letztgenannten Formen praktisch nur bei Kindern

vorkommen (4, 18, 30, 69). Die Diagnosestellung der Mastozytose lag im Durchschnitt 12,2 Jahre zurück mit einem Minimum bei 9 Monaten und Maximum bei 44 Jahren. Da sowohl die CM als auch die SM bei Erwachsenen gewöhnlich persistieren (4, 7, 18, 30, 69, 72, 131) und nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit ISM sich eine Rückbildungstendenz zeigt (7), müssen die Patienten ein Leben lang mit dieser Erkrankung zurechtkommen. Dies kann eine starke emotionale Belastung für die Betroffenen darstellen und das Sozialleben beeinflussen, die sich mit zunehmender Dauer verstärkt. Die Erkrankungsdauer wurde als ein wichtiger Einflussfaktor des MC-QoL beschrieben, nicht aber des MAS (133, 134).

Im Allgemeinen war die subjektiv empfundene Beschwerdestärke zu 71,8 % gering bis mäßig. Zwischen den verschiedenen Mastozytosekategorien konnte ein Unterschied in der subjektiv empfundenen Beschwerdestärke beobachtet werden, die mit dem MAS gut übereinstimmten. Patienten mit ISM_{s+} gaben hauptsächlich geringe bis mäßige Beschwerden an, ihr MAS Mittelwert von 17,86 entsprach milden Beschwerden. Eine gleichmäßige Intensitätsverteilung gab es in der Gruppe der ISM_{s-}, ihr MAS Mittelwert von 21,07 entsprach moderaten Beschwerden. Patienten mit CM hatten die stärksten Beschwerden und Patienten mit MIS hatten die geringsten Beschwerden. Der Kruskal-Wallis-Test und anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten zwischen den beiden Gruppen CM und MIS einen signifikanten Unterschied im MAS. Patienten mit CM hatten einen signifikant höheren MAS als Patienten mit MIS. Die Mittelwerte betragen 26,71 (moderate Beschwerden) für CM und 11,01 (milde Beschwerden) für MIS. Patienten mit MIS wiesen ebenfalls kutane Symptome auf, eine systemische Beteiligung konnte aber aufgrund der fehlenden Knochenmarkbiopsie noch nicht ausgeschlossen werden (59, 74). Der Grund dafür könnte sein, dass aufgrund der milden Beschwerden und dadurch mangelnden therapeutischen Konsequenzen keine Knochenmarkpunktion seitens der Patienten gewünscht wurde. Für den MC-QoL gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mastozytosekategorien. Zwischen MAS und MC-QoL existierte eine starke positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient $r_s=0,843$. Die positive Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau zweiseitig signifikant. Je höher die Krankheitsaktivität und Beschwerden waren, desto höher war auch die Einschränkung der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten. In der Literatur wurde beschrieben, dass Patienten mit CM die beste Prognose besitzen, gefolgt von Patienten mit ISM. Beide Patientengruppen haben über Jahre oder Jahrzehnte einen indolenten Verlauf mit einer günstigen Prognose. Nur in seltenen

Diskussion

Fällen kommt es zum Fortschreiten der Erkrankung. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit ASM, MCL oder SM-AHN einen progressiven Verlauf mit häufig lebensbedrohlichem Ausgang (3, 7, 26, 53, 79, 92, 94, 132). Die beiden Patienten mit SSM und SM-AHN in unserer Befragung wurden bei dieser Analyse nicht mitberücksichtigt, da beide Messinstrumente MAS und MC-QoL für Patienten mit CM und ISM entwickelt worden sind (133, 134).

In der Befragung untersuchten wir ausschließlich die Zufriedenheit der Anti-Mediator-Therapie bei Patienten mit mediatorvermittelten Beschwerden. Obwohl zu erwarten wäre, dass Patienten aus der universitären Mastozytose-Sprechstunde von einer regelmäßigen prophylaktischen Gabe von Antihistaminika profitieren (76, 103), nutzten lediglich 39 Patienten (51,3 %) eine Medikamenteneinnahme. Auffallend ist hierbei, dass die Mehrzahl von ihnen trotzdem unter Symptomen litt (53,8 % (Bauchschmerzen) bis 79,5 % (Juckreiz und Flush)). Im Gegensatz dazu klagte ein wesentlich geringerer Teil der Patienten, die keine medikamentöse Behandlung in Anspruch nahmen, über diese Symptome (16,2 % (Bauchschmerzen) bis 35,1 % (Juckreiz)). Das Verhältnis von Patienten mit und Patienten ohne Medikamenteneinnahmen für das Auftreten von Symptomen betrug 2,7:1 für „Haut“, 3:1 für „Gastrointestinaltrakt“ und 2,8:1 für „andere Beschwerden“ (Abb. 17). Lediglich 7,7 % der Patienten mit Medikamenteneinnahmen, aber 56,8 % der Patienten ohne Medikamenteneinnahmen waren beschwerdefrei. Daraus lässt sich schließen, dass die meisten Patienten mit Beschwerden Medikamente einnahmen. Patienten mit CM, die innerhalb der Mastozytosekategorien die stärksten Beschwerden hatten, nahmen zu 64,7 % ein Medikament ein. Von den Patienten mit MIS, die innerhalb der Mastozytosekategorien die geringsten Beschwerden zeigten, waren es dagegen 25 %. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Medikamenteneinnahmen betrug 58,1 % für ISM_{s+} und 50 % für ISM_{s-}. Da alle Patienten durch die Mastozytose-Sprechstunde betreut waren, ist zu vermuten, dass diejenigen Patienten ohne Medikamenteneinnahmen entweder aufgrund nicht vorhandener oder nur geringer Beschwerden auf eine Einnahme verzichtet haben oder diese wegen fehlender Wirksamkeit abgesetzt wurde. Neben den genannten krankheits- und therapiebedingten Gründen könnten auch patientenbedingte Gründe wie die Angst vor Nebenwirkungen, fehlende Überzeugung vom Nutzen der Therapie, Vergesslichkeit oder Überforderung eine regelmäßige Einnahme verhindern. Die subjektiv empfundene Beschwerdekontrolle war hauptsächlich mäßig bis gut ohne signifikanten Unterschied

Diskussion

zwischen beiden Gruppen, wobei sie bei Patienten mit Medikamenteneinnahmen mehr mäßig und bei denjenigen Patienten ohne Medikamenteneinnahmen mehr gut war. Eine fehlende Beschwerdekontrolle trat bei 3 Patienten mit CM, MIS und ISM_{s-} auf, die alle keine Medikamente einnahmen. Tendenziell war die Beschwerdekontrolle bei Patienten mit CM und ISM_{s-} durch die medikamentöse Behandlung erfolgreicher, wohingegen bei Patienten mit MIS und ISM_{s+} die Beschwerden ohne Medikamenteneinnahmen besser kontrolliert wurden. Insgesamt waren Patienten mit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung (51,3 %) signifikant unzufriedener und sie wünschten häufiger eine Verbesserung ihrer Therapie. Sie hatten signifikant höhere Werte im MAS und MC-QoL und somit sowohl mehr Beschwerden als auch eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität. Die Einschränkung der Lebensqualität betraf die Symptome, das Sozialleben/die Funktionsfähigkeit und die Hautbeschwerden, nicht aber die Emotionen. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patienten mit einer in Anspruch genommenen medikamentösen Behandlung demnach zwar weiterhin starke Beschwerden und dadurch eine Einschränkung ihrer Lebensqualität hatten. Sie fühlten sich jedoch vermutlich durch die Betreuung und Therapie nicht mit ihrer Erkrankung allein gelassen und waren dadurch weniger ängstlich, beunruhigt oder traurig. Auch Patienten, die aus den zuvor genannten möglichen Gründen keine medikamentöse Behandlung nutzten und insgesamt zufriedener waren, könnten sich durch die regelmäßigen Kontrollen im Rahmen der Mastrozytose-Sprechstunde sicher und gut versorgt fühlen. Der Patient mit SSM und sehr starken Beschwerden nahm ein Medikament ein. Die Beschwerdekontrolle wurde als gering empfunden und er war mit seiner Therapie unzufrieden. Der Patient mit SM-AHN und mäßigen Beschwerden nahm dagegen kein Medikament ein. Die Beschwerdekontrolle wurde als gut empfunden und er war mit seiner Therapie sehr zufrieden. Die Ergebnisse der beiden Patienten mit SSM und SM-AHN zeigen Parallelen zu den zuvor genannten Zusammenhängen. Da aber für beide Mastrozytosekategorien jeweils nur ein Patient vertreten war, lassen sich für sie keine einheitlichen Aussagen treffen. Von den 37 Patienten ohne eine medikamentöse Behandlung (48,7 %) hatten 4 Patienten (5,3 %) in der Vergangenheit Medikamente eingenommen, die jedoch abgesetzt wurde. Um nachzuvollziehen, wieso ihre Medikamenteneinnahmen beendet wurden, schauten wir uns diese Patienten genauer an (Tab. 12 und 13). Bei 2 Patienten mit ISM_{s-} (Patienten Nr. 5 und Nr. 71) sind die Beschwerden nach Absetzen der Therapie gleichgeblieben und bei 2 Patienten mit MIS (Patienten Nr. 23 und Nr. 11) ist es zu einer Verbesserung

Diskussion

der Beschwerden um 20 % und 80 % gekommen. Patient Nr. 5 gab eine starke Beschwerdeintensität an, die Beschwerdekontrolle und Therapiezufriedenheit wurden jedoch nur als mäßig empfunden. Patienten Nr. 11, Nr. 23 und Nr. 71 gaben geringe Beschwerdeintensitäten an, die Beschwerdekontrollen waren gut und sie waren zufrieden bis sehr zufrieden. Alle 4 Patienten sahen keinen Bedarf einer Therapieverbesserung. Der Patient Nr. 5, der starke Beschwerden hatte, könnte die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgesetzt haben. Er wünschte aber auch keine Therapieverbesserung, was möglicherweise dem Bewusstsein über mangelnde Alternativen geschuldet ist. Die drei anderen Patienten hatten nur geringe Beschwerden, sodass sie vermutlich keine Therapie mehr benötigten bzw. wünschten.

Als Medikament überwog in den Mastozytosekategorien CM, MIS und ISM deutlich die Gruppe der 2.Gen.H₁-AH, die von 37 Patienten (94,9 %) eingenommen wurden. Sie gilt als First-Line-Therapie und wird gegenüber der 1.Gen.H₁-AH bevorzugt, da sie bessere pharmakokinetische Eigenschaften und Verträglichkeit hat (5, 102-105). Es wurde nicht weiter differenziert, ob die Patienten von den jeweiligen Medikamentengruppen ein oder mehr Medikamente eingenommen haben (Abb. 15). Eine Zusammenfassung der eingenommenen Medikamente in Gruppen zeigte, dass die Einnahme hauptsächlich aus der Monotherapie 2.Gen.H₁-AH (61,5 %) oder verschiedenen Kombinationen aus 2.Gen.H₁-AH, H₂-AH, LTRA und Cromoglycinsäure (33,3 %) bestand (Abb. 16). Die häufigste Kombinationstherapie bestand aus 2.Gen.H₁-AH + H₂-AH und erhielten 7 Patienten (9,2 %). Diese Kombinationstherapie wird bevorzugt, da H₂-AH wie Ranitidin den Effekt der H₁-Antihistaminika verstärken und außerdem speziell zur Behandlung von Mastozytose-Patienten mit histaminbedingter gastrischer Hypersekretion und Magengeschwüren eingesetzt werden (5, 30, 76, 99, 106). Bereits 1991 wurden die H₁- und H₂-Antihistaminika alleine oder in Kombination zusammen als First-Line-Therapie für die meisten Formen der Mastozytose genannt (93). Aufgrund der hohen Anzahl verschiedener Therapiemöglichkeiten in allen Mastozytosekategorien hat sich die Gesamtzahl von Patienten in den einzelnen Gruppen stark reduziert (Abb. 16 und Tab. 14). Dadurch ergibt sich eine geringere Aussagekraft, was eine generelle Limitation der Arbeit darstellt.

Bei allen Symptomen gab es mehr Patienten mit einem geringen bis fehlenden Ansprechen auf die aktuelle medikamentöse Therapie als Patienten mit einem guten bis sehr guten Ansprechen. Das durchschnittliche Verhältnis betrug 2:1 für die Domäne

Diskussion

„Haut“ (Juckreiz, Quaddeln, Flush), 3,2:1 für „Gastrointestinaltrakt“ (Diarrhoe, Bauchschmerzen) und 3,1:1 für „andere Beschwerden“ (Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten). Obwohl die Einnahme von 2.Gen.H₁-AH als Monotherapie als First-Line-Therapie empfohlen ist, sprachen die Symptome aus allen 3 MAS Domänen nur ungenügend darauf an. In Kombination mit H₂-AH wurden die Hautbeschwerden und gastrointestinales Beschwerden wesentlich besser gelindert. Alle anderen Medikamentenkombinationen aus 2.Gen.H₁-AH, H₂-AH, LTRA und Cromoglycinsäure sprachen nur auf die Beschwerden Gliederschmerzen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit und Konzentrationschwierigkeiten an. Monotherapien mit 1.Gen.H₁-AH oder LTRA konnten die Symptome nicht lindern (Tab. 14 (a) bis (d)). Aufgrund der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Therapiegruppen lassen sich Schlussfolgerungen aus den untersuchten Gruppen jedoch unterschiedlich gewichten und es lassen sich keine allgemeinen Rückschlüsse auf den therapeutischen Erfolg der einzelnen Medikamente ziehen. Die Therapie wird individuell an Art, Häufigkeit und Schwere der Symptome angepasst. In der Literatur wird empfohlen, bei Patienten mit sporadischen Symptomen Antihistaminika bei Bedarf zu verabreichen, während Patienten mit wiederkehrenden Symptomen unterschiedliche Kombinationen von Anti-Mediator-Therapien täglich einnehmen (5). Es ist aber auch wichtig zu beachten, dass Antihistaminika zwar die Histamin-Rezeptoren blockieren, es jedoch keinen Nachweis gibt, dass die Gabe der Antihistaminika die klinische Reaktion wesentlich beeinflusst. Aus diesem Grund ist die regelmäßige prophylaktische Gabe von Antihistaminika wesentlich effektiver als eine bedarfsorientierte Therapie (76, 103).

12 Patienten (32,4 %) nahmen die Standarddosis von 2.Gen.H₁-AH ein. Die Empfehlung einer Erhöhung der Standarddosis bis auf das Vierfache (4, 26, 103-105) wurde von 22 Patienten (59,4 %) genutzt, wobei 12 Patienten (32,4 %) die Dosis verdoppelten und nur 5 Patienten (13,5 %) die Maximaldosis ausschöpften (Abb. 24). Da sich moderne Antihistaminika durch ein sehr günstiges Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeiten auszeichnen (5, 26, 103, 104), könnten Patienten mit einem nicht zufriedenstellenden Therapieansprechen demnach von einer weiteren Dosiserhöhung bis auf das Vierfache profitieren, um eine bessere Symptomkontrolle zu erreichen (4, 26, 103-105). Anhand Abb. 25 kann man jedoch erkennen, dass eine Steigerung der Standarddosis mit einem schlechteren Ansprechen der Symptome einherging, welches

Diskussion

bei der vierfachen Dosis verhältnismäßig am schlechtesten war. Die Angaben entsprechen den Mittelwerten aus den MAS Domänen „Haut“, „Gastrointestinaltrakt“ und „andere Beschwerden“, die aufgrund ihrer geringen Verteilung von jeweils 0-7 Patienten zu einer Gesamtheit zusammengefasst wurden, um mehr Aussagekraft zu erlangen. Es konnte weiterhin in Abb. 26 beobachtet werden, dass die Anzahl der Tabletten mit der Stärke der Beschwerden und damit verbundener Einschränkung der Lebensqualität zunahm. Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten hatten die stärksten Beschwerden und Einschränkungen. Die bedarfsorientierte Einnahme wurde am seltensten eingesetzt und diejenigen Patienten hatten die geringsten Beschwerden. Sie war nicht effektiv und führte doppelt so häufig zu einer ungenügenden Beschwerdekontrolle als zu einer erfolgreichen Beschwerdekontrolle. Der Kruskal-Wallis-Test und die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) zeigten, dass die Lebensqualität im Bereich der Symptome sich zwischen Patienten ohne Medikamenteneinnahmen und Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten signifikant unterschieden ($z = -3,223$, $p = 0,019$). Die Effektstärke nach Cohen ($r = 0,52$) entsprach einem starken Effekt. Daraus kann gefolgert werden, dass Patienten ohne Medikamenteneinnahmen die geringsten Symptome und Patienten mit einer Tagesdosis von 3 Tabletten die meisten Symptome hatten. Eine Erhöhung auf das Vierfache der Standarddosis konnte die Beschwerden schließlich weiter lindern, es führte dennoch nicht zu einer ausreichend wirksamen Besserung. Da den Patienten die Einnahme der Maximaldosis durchaus in der Sprechstunde empfohlen wurde, könnte dies ein Grund sein, weshalb sie nur von 5 Patienten genutzt wurde und die übrigen Patienten mit starken Beschwerden sich nicht an diese Empfehlung hielten. Neben der Angst vor Nebenwirkungen empfanden sie keine deutliche Besserung mit der Maximaldosis gegenüber einer geringeren Dosis. Es ist jedoch unklar, wie lange die Vierfachdosis von den betroffenen Patienten eingenommen wurde, bevor es zur vermutlich eigenständigen Dosisreduktion gekommen ist. Dadurch bleibt offen, ob eine längere Einnahme der Vierfachdosis eventuell doch zu einer spürbaren Linderung der Symptome bei einigen Patienten geführt hätte.

13 Patienten (17,1 %) hatten in der Vergangenheit eine Therapieumstellung durchlaufen. Insgesamt führte die Therapieumstellung bei 46,2 % der Patienten zu keiner Änderung der Beschwerden. 38,5 % verspürten eine Verbesserung und bei 15,4 % kam es zu einer Verschlechterung der Beschwerden (Abb. 27 und Tab. 17). Es

Diskussion

lässt sich beobachten, dass eine Besserung eher mit einem Medikamentenwechsel innerhalb der 2.Gen.H₁-AH in gleicher Dosierung oder Absetzen der Medikamenteneinnahme erreicht wurde, wohingegen eine Verschlechterung der Beschwerden mit einer Zunahme der Dosis von 2.Gen.H₁-AH und zusätzlicher Gabe von anderen Medikamentengruppen verbunden war. Trotz Therapieeskalation konnten die Beschwerden nicht ausreichend spürbar reduziert werden, was subjektiv möglicherweise eher als Verschlechterung empfunden wurde. Aufgrund der zu geringen Stichprobe von lediglich 13 Patienten lässt sich diese Beobachtung jedoch nicht verallgemeinern. Für eine genauere Betrachtung auf die Grundgesamtheit müssten weitere Untersuchungen an einer größeren Gruppe von Patienten, bei denen in der Vergangenheit die Therapie umgestellt wurde, erfolgen.

Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse bringen allgemeine Limitationen mit sich. Die kleine Gesamtzahl von 76 Patienten führte bei gleichzeitig hoher Anzahl verschiedener Therapiemöglichkeiten in allen Mastozytosekategorien insgesamt zu kleinen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen. Dadurch ergibt sich eine geringere Aussagekraft. Schlussfolgerungen aus den untersuchten Gruppen sind unterschiedlich gewichtet und es lassen sich keine allgemeinen Rückschlüsse auf den therapeutischen Erfolg der einzelnen Medikamente ziehen. Die Befragung der Patienten erfolgte monozentrisch ausschließlich im Allergie-Centrum-Charité Berlin. Somit wurden Populationen mit anderen kulturellen und ethnischen Hintergründen sowie medizinischen Versorgungen nicht berücksichtigt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten von anderen Zentren den Fragebogen anders beantworten würden. Zu berücksichtigen ist auch, dass die gesamte Datenerhebung auf eine subjektive Einschätzung der Patienten beruht. Daraus ergeben sich Empfehlungen für nachfolgende Studien zu diesem Thema. Es sollte zukünftig eine multizentrische Befragung an einer größeren Anzahl von Patienten erfolgen, um Zentrumbias auszuschließen. Zudem kann die Befragung der Patienten direkt während der Therapie begleitet möglicherweise zu genaueren Antwortergebnissen führen.

Insgesamt verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass die zurzeit vorhandenen unterschiedlichen Therapieverfahren zur Behandlung der verschiedenen Mastozytosekategorien in hohem Prozentsatz nicht ausreichend sind um eine zufriedenstellende Symptomkontrolle zu erzielen. Bereits 2008 wurde in einer

Diskussion

französischen Studie an 363 Mastozytosepatienten mit Hilfe eines Fragebogens zur selbstberichteten Einschränkung und Lebensqualitätsminderung bei Mastozytose (AFIRMM questionnaire) gezeigt, dass Patienten stärker an ihren Symptomen leiden und ihre Lebensqualität deutlicher eingeschränkt ist als bisher angenommen (137). Dies wurde von Studien der letzten Jahre bestätigt (127, 128, 131). Eine in 2019 durchgeführte Befragung an 50 Patienten in den Niederlanden wies darauf hin, dass die täglichen Beschwerden der Mastozytose die Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit negativ beeinflussen und zu Depressionen führen können (129). Trotz der hohen Krankheitslast gibt es bisher keine zugelassene und wirksame Standardtherapie. Alle Formen der Mastozytose, auch die leichteren Formen, stellen hinsichtlich ihrer medizinischen und ökonomischen Versorgung ernstzunehmende Erkrankungen dar und erfordern ein besseres sowie umfassenderes Verständnis über die Erkrankung und ihre Therapie.

8. Literaturverzeichnis

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia research*. 2001;25(7):603-625.
2. Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, Kluger S, Lubke J, Metzgeroth G, Popp HD, Khaled N, Horny HP, Sotlar K, Valent P, Haferlach C, Gohring G, Schlegelberger B, Meggendorfer M, Hofmann WK, Cross NCP, Reiter A, Fabarius A. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis. *Genes, chromosomes & cancer*. 2018;57(5):252-259.
3. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-956.
4. Wagner N, Staubach P. Mastozytose - Pathogenese, Klinik und Therapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2018;16(1):42-59.
5. Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Mário Morgado J, Escribano L. Management of adult mastocytosis. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014;2:321-336.
6. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232.
7. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(40):686-692.
8. Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, Gerbaulet A, Kleiner S, Forster A, Raap U, Wickenhauser C, Hartmann K. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(5):1234-1237.e1237.
9. Rossini M, Adami S, Zanotti R, Viapiana O, Idolazzi L, Biondan M, Gatti D. Serum levels of bone cytokines in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):933-935.
10. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, Zamo A, Bonadonna P, Kunnathully V, Adami S, Gatti D. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(8):2411-2421.
11. Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J*. 1869;2:323-330.
12. Sanger A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa" *Clin Soc Lond*. 1878;11:161-163.
13. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch Mikr Anat*. 1877;13:263-278.
14. Unna P. Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa. *Mschr Prakt Dermatol Suppl Dermatol Stud*. 1887;3:9.
15. Sézary A, Levy-Coblentz G, Chauvillon P. Dermographisme et mastocytose. *Bulletin Societé Francoise Dermatologie et Syphilligologie*. 1936;43:359-361.

Literaturverzeichnis

16. Ellis JM. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. Archives of pathology. 1949;48(5):426-435.
17. Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2014;34:283-295.
18. Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. Lancet (London, England). 1997;349(9062):1379-1385.
19. Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, Murday VA, Holden CA, Carter ND. Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. The British journal of dermatology. 1999;140(5):849-852.
20. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. The British journal of dermatology. 2001;144(4):682-695.
21. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis -- clinical heterogeneity. International archives of allergy and immunology. 2002;127(2):143-146.
22. Brockow K. Urticaria pigmentosa. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24(2):287-316, vii.
23. Amon U, Hartmann K, Horny HP, Nowak A. Mastocytosis - an update. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010;8(9):695-711; quiz 712.
24. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Dubreuil P, Hermine O, Bodemer C. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. The British journal of dermatology. 2015;172(3):642-651.
25. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Niedoszytko M, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Häggglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;137(1):35-45.
26. Siebenhaar F. Mastzellen und Mastzell-vermittelte Erkrankungen [Habilitationsschrift]. Charité Centrum für Innere Medizin und Dermatologie 2014. p. 1-93.
27. Shaw JM. Genetic aspects of urticaria pigmentosa. Archives of dermatology. 1968;97(2):137-138.
28. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 1991;146(5):1410-1415.
29. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, Gibbs BF, Maurer M. Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. Trends in immunology. 2018;39(2):151-162.
30. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. Annual review of pathology. 2017;12:487-514.
31. Gentek R, Ghigo C, Hoeffel G, Bulle MJ, Msallam R, Gautier G, Launay P, Chen J, Ginhoux F, Bajenoff M. Hemogenic Endothelial Fate Mapping Reveals Dual Developmental Origin of Mast Cells. Immunity. 2018;48(6):1160-1171.e1165.

Literaturverzeichnis

32. Vaes M, Benghiat FS, Hermine O. Targeted Treatment Options in Mastocytosis. *Frontiers in medicine*. 2017;4:110.
33. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(4):545-561; quiz 562-544.
34. Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(3):517-535.
35. Longley BJ, Jr., Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, Heitjan D, Ma Y. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(4):1609-1614.
36. Henz BM, Maurer M, Lippert U, Worm M, Babina M. Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Experimental dermatology*. 2001;10(1):1-10.
37. Weber S, Kruger-Krasagakes S, Grabbe J, Zuberbier T, Czarnetzki BM. Mast cells. *International journal of dermatology*. 1995;34(1):1-10.
38. Hines C. The diverse effects of mast cell mediators. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002;22(2):149-160.
39. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *The British journal of dermatology*. 2003;148(2):224-228.
40. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2014;62(10):698-738.
41. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B, Kovanen P, Piliponsky AM, Kambe N, Vliagoftis H, Levi-Schaffer F, Metz M, Miyachi Y, Befus D, Forsythe P, Kitamura Y, Galli S. What is the physiological function of mast cells? *Experimental dermatology*. 2003;12(6):886-910.
42. Dvorak AM. Piecemeal degranulation of basophils and mast cells is effected by vesicular transport of stored secretory granule contents. *Chemical immunology and allergy*. 2005;85:135-184.
43. Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M. *Allergologie [Springer Verlag]2016*.
44. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1214-1225.
45. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2000;1(1):31-39.
46. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(5):365-378.
47. Pike LJ. Rafts defined: a report on the Keystone Symposium on Lipid Rafts and Cell Function. *Journal of lipid research*. 2006;47(7):1597-1598.
48. Gilfillan AM, Rivera J. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunological reviews*. 2009;228(1):149-169.
49. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(3):218-230.
50. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Annals of hematology*. 2002;81(12):677-690.
51. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *The Australasian journal of dermatology*. 2001;42(1):15-21.
52. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiological reviews*. 1997;77(4):1033-1079.

Literaturverzeichnis

53. Inhoff O RH, Finger S, Schadendorf D, Goerdts S. . Mastozytosen - Diagnostik, Klassifikation, Therapie, aktuelle pathophysiologische Ansätze. *Akt Dermatol* 2005;31:359-364.
54. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews*. 2018;282(1):121-150.
55. Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Forster A, Gehring M, Kapp A, Raap U. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):232-235.
56. Gilfillan AM, Peavy RD, Metcalfe DD. Amplification mechanisms for the enhancement of antigen-mediated mast cell activation. *Immunologic research*. 2009;43(1-3):15-24.
57. Taylor ML, Dastyk J, Sehgal D, Sundstrom M, Nilsson G, Akin C, Mage RG, Metcalfe DD. The Kit-activating mutation D816V enhances stem cell factor--dependent chemotaxis. *Blood*. 2001;98(4):1195-1199.
58. Feger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):110-114.
59. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(6):435-453.
60. Valent P, Escribano L, Parwaresch RM, Schemmel V, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Horny HP. Recent advances in mastocytosis research. Summary of the Vienna Mastocytosis Meeting 1998. *International archives of allergy and immunology*. 1999;120(1):1-7.
61. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pfirrmann M, Sotlar K, Horny HP, Metzgeroth G, Kluger S, Naumann N, Haferlach C, Haferlach T, Valent P, Hofmann WK, Fabarius A, Cross NC, Reiter A. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136-143.
62. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003;348(13):1201-1214.
63. Daley T, Metcalfe DD, Akin C. Association of the Q576R polymorphism in the interleukin-4 receptor alpha chain with indolent mastocytosis limited to the skin. *Blood*. 2001;98(3):880-882.
64. Mekori YA, Gilfillan AM, Akin C, Hartmann K, Metcalfe DD. Human mast cell apoptosis is regulated through Bcl-2 and Bcl-XL. *Journal of clinical immunology*. 2001;21(3):171-174.
65. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health

- Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
66. Desmond DH, Carmichael MG. Systemic Mastocytosis: The Difficult Patient with a Rare Disease. Case Presentation and Brief Review. *Hawai'i journal of medicine & public health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*. 2018;77(2):27-29.
67. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluijn-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer research*. 2017;77(6):1261-1270.
68. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny HP, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K. Leitlinie_Mastozytose. 2008.
69. Siebenhaar F, Weller K, Blume-Peytavi U, Maurer M. [Childhood-onset mastocytosis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2012;63(2):104-109.
70. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *British journal of haematology*. 2018;180(1):11-23.
71. Lange M, Nedoszytko B, Gorska A, Zawrocki A, Sobjanek M, Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Archives of medical science : AMS*. 2012;8(3):533-541.
72. Azana JM, Torrelo A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2016;107(1):15-22.
73. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Forster A, Valent P, Horny HP, Sotlar K, Hartmann K. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;136(6):1581-1590.e1583.
74. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:98-105.
75. Behdad A, Owens SR. Systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract: case report and review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(9):1220-1223.
76. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflammation & allergy drug targets*. 2006;5(1):61-77.
77. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*. 2016;91(11):1146-1159.
78. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-1427.
79. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2007;74(2):121-132.
80. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(6):604-608.
81. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, George TI, Kluijn-Nelemans HC, Hermine O, Butterfield JH, Hagglund H, Ustun C, Hornick JL, Triggiani M, Radia D, Akin C, Hartmann K, Gotlib J, Schwartz LB, Verstovsek S,

- Orfao A, Metcalfe DD, Arock M, Horny HP. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(9):1691-1700.
82. D VANG, H DEM, Oranje AP. Mastocytosis: a comprehensive insight. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2016;151(4):385-396.
83. Friedman BI, Will JJ, Freiman DG, Braunstein H. Tissue mast cell leukemia. *Blood*. 1958;13(1):70-78.
84. Horny HP, Parwaresch MR, Kaiserling E, Muller K, Olbermann M, Mainzer K, Lennert K. Mast cell sarcoma of the larynx. *Journal of clinical pathology*. 1986;39(6):596-602.
85. Monnier J, Georjin-Lavialle S, Canioni D, Lhermitte L, Soussan M, Arock M, Bruneau J, Dubreuil P, Bodemer C, Chandesris MO, Lortholary O, Hermine O, Damaj G. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget*. 2016;7(40):66299-66309.
86. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *International archives of allergy and immunology*. 2002;128(2):136-141.
87. Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):133-136.
88. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, Niedoszytko M, Nedoszytko B, Oude Elberink JN, Kristensen T, Butterfield JH, Triggiani M, Alvarez-Twose I, Reiter A, Sperr WR, Sotlar K, Yavuz S, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Radia D, van Doormaal JJ, Gotlib J, Orfao A, Siebenhaar F, Schwartz LB, Castells M, Maurer M, Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, Arock M. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-1274.
89. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B, Villarrubia J, Cervero C, Lopez A, Marcos MA, Bellas C, Fernandez-Canadas S, Cuevas M, Sanchez A, Velasco JL, Navarro JL, Miguel JF. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood*. 1998;91(8):2731-2736.
90. Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Teodosio CG, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, Matito A, Fernandez-Nunez E, Garcia-Montero A, Orfao A, Escribano L. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: 'CD25 positive' alone is more informative than the 'CD25 and/or CD2' WHO criterion. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(4):516-521.
91. Blatt K, Cerny-Reiterer S, Schwaab J, Sotlar K, Eisenwort G, Stefanzi G, Hoermann G, Mayerhofer M, Schneeweiss M, Knapp S, Rulicke T, Hadzijusufovic E, Bauer K, Smiljkovic D, Willmann M, Reiter A, Horny HP, Valent P. Identification of the Ki-1 antigen (CD30) as a novel therapeutic target in systemic mastocytosis. *Blood*. 2015;126(26):2832-2841.
92. Lee Y, Wood P, Soyer HP. Indolent systemic mastocytosis: a case and review of the current available treatment options. *Dermatology online journal*. 2013;19(6):18562.

Literaturverzeichnis

93. Metcalfe D. The Treatment of Mastocytosis: An Overview. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991;3:55-59.
94. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):433-447.
95. Bhullar H, Martyres R, Nicholls K, Varigos G, Douglass J, Saracino A. Mastocytosis: a case series of 107 consecutive patients. *The British journal of dermatology*. 2018;178(1):e28-e29.
96. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-5736.
97. Brockow K, Bonadonna P. Drug allergy in mast cell disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(4):354-360.
98. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, Garvey L, Mosbech H, Romano A, Zanotti R, Torres MJ. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(7):755-763.
99. Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: current treatment concepts. *International archives of allergy and immunology*. 2002;127(2):153-155.
100. Bedlow AJ, Gharrie S, Harland CC. The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd:YAG laser. *Journal of cutaneous laser therapy*. 2000;2(1):45-47.
101. Resh B, Jones E, Glaser DA. The cosmetic treatment of urticaria pigmentosa with Nd:YAG laser at 532 nanometers. *Journal of cosmetic dermatology*. 2005;4(2):78-82.
102. Siebenhaar F, Fortsch A, Krause K, Weller K, Metz M, Magerl M, Martus P, Church MK, Maurer M. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2013;68(7):949-952.
103. Wedi B. Urticaria. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(4):306-317.
104. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schunemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64(10):1427-1443.
105. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgraduate medicine*. 2017;129(8):896-901.
106. Hirschowitz BI, Groarke JF. Effect of cimetidine on gastric hypersecretion and diarrhea in systemic mastocytosis. *Annals of internal medicine*. 1979;90(5):769-771.
107. Turner PJ, Kemp AS, Rogers M, Mehr S. Refractory symptoms successfully treated with leukotriene inhibition in a child with systemic mastocytosis. *Pediatric dermatology*. 2012;29(2):222-223.
108. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 2004;350(7):735-736.
109. Butterfield JH. Survey of aspirin administration in systemic mastocytosis. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2009;88(3-4):122-124.

Literaturverzeichnis

110. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leukemia research*. 2001;25(7):583-594.
111. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 1979;301(9):465-469.
112. Dolovich J, Punthakee ND, MacMillan AB, Osbaldeston GJ. Systemic mastocytosis: control of lifelong diarrhea by ingested disodium cromoglycate. *Canadian Medical Association journal*. 1974;111(7):684-685.
113. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990;85(5):852-855.
114. Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. *The British journal of dermatology*. 1981;105(5):563-567.
115. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Havelund T, Hermann AP, Siebenhaar F, Moller MB, Kristensen TK, Bindsløv-Jensen C. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: Efficacy and safety observations. *Allergy*. 2018;73(1):230-238.
116. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *American journal of hematology*. 2009;84(12):790-794.
117. Weide R, Ehlenz K, Lorenz W, Walther E, Klausmann M, Pflüger KH. Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha-2b. *Annals of hematology*. 1996;72(1):41-43.
118. Lehmann T, Beyeler C, Lammle B, Hunziker T, Vock P, Olah AJ, Dahinden C, Gerber NJ. Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: successful treatment with interferon alpha-2B. *British journal of rheumatology*. 1996;35(9):898-900.
119. Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP, Bennett JM, Metcalfe DD. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leukemia research*. 2003;27(7):635-641.
120. Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O, Damaj G, Dubreuil P, Arock M. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):239-262.
121. Fletcher L, Borate U. Novel Approaches for Systemic Mastocytosis. *Current opinion in hematology*. 2019;26(2):112-118.
122. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *European journal of haematology*. 2015;94(6):474-490.
123. Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, Gros L, Humbert M, Casteran N, Borge L, Hajem B, Lermet A, Sippl W, Voisset E, Arock M, Auclair C, Leventhal PS, Mansfield CD, Moussy A, Hermine O. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PloS one*. 2009;4(9):e7258.
124. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labed A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of

- Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 2016;374(26):2530-2541.
125. <https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2021/04/Blueprint-Medicines-AACR-2021-Avapritinib-Advanced-SM-PATHFINDER-Presentation.pdf> [23.10.2021 12:22].
126. <http://ir.blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/blueprint-medicines-presents-updated-part-1-data-pioneer-trial> [13.07.2020 18:15].
127. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(1):70-76.
128. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, Lee P, Castells MC. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):505-525.
129. Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis: A cross-sectional study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2020.
130. van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JN. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(11):1585-1593.
131. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *Journal of clinical nursing*. 2019;28(7-8):1114-1124.
132. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Sperr WR, Reiter A, Arock M, Triggiani M. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(12).
133. Siebenhaar F, Sander B, Ho LHT, Ellrich A, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy*. 2018;73(7):1489-1496.
134. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869-877.
135. Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, Sanchez Munoz L, Cuevas Agustin M, Dieguez MC, Alvarez Twose I, Castells MC, Escribano Mora L. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007;37(10):1547-1555.
136. Granerus G, Olafsson JH, Roupe G. Studies on histamine metabolism in mastocytosis. *The Journal of investigative dermatology*. 1983;80(5):410-416.
137. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Hanssens K, Yang Y, Sobol H, Fraytag S, Ghez D, Suarez F, Barete S, Casassus P, Sans B, Arock M, Kinet JP, Dubreuil P, Moussy A. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS one*. 2008;3(5):e2266.

9. Anhang

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE



Klinik mit zertifiziertem
Qualitätsmanagementsystem nach
DIN EN ISO 9001:2008

ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ

Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier
torsten.zuberbier@charite.de



Dermatologische Allergologie Studienzentrum

Prof. Dr. med. M. Maurer
dealsz@charite.de

PD Dr.med. Frank Siebenhaar
frank.siebenhaar@charite.de
Tel. +49 30 450 618 296

Fax +49 30 450 518 917
www.derma.charite.de
www.allergie-centrum-charite.de
www.ecarf.org

Fragebogen

zur Erfassung der Wirksamkeit derzeitiger Therapieverfahren und Patientenzufriedenheit

Teil 1

Patientennummer: |__|__|__|

(wird von Charité vergeben)



Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

Liebe Patientin, lieber Patient, bitte geben Sie uns zunächst einige Angaben zu sich und ihrer Erkrankung.

Geschlecht (bitte ankreuzen):

weiblich

männlich

Alter (in Jahren):

|_|_|

An welcher Art der Mastozytose leiden Sie? (bitte ankreuzen):

Hautmastozytose (CM) **und/oder** Indolente systemische Mastozytose (ISM)

Systemische Mastozytose mit begleitender hämatologischer Erkrankung (SM – AHNMD)

Aggressive systemische Mastozytose andere

Dauer der Erkrankung (in Monaten):

|_|_|_|

Ausfülldatum: |_|_| || | || | |

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

bitte geben Sie uns im Folgenden Informationen zu Ihrer aktuellen Behandlung.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

1. Welche Medikamente haben Sie in den vergangenen 4 Wochen eingenommen?

(Bitte nennen Sie den Namen des Medikamentes/der Medikamente, die eingenommene Menge(n), und die Einnahmeart.)

Medikament	Dosis	Anzahl Tabletten pro Zeitpunkt				Bei Bedarf
		morgens	Mittags	abends	zur Nacht	
<i>Beispiel: ASS</i>	<i>100 mg</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>X</i>

2. Welche Behandlung der Haut haben Sie in den vergangenen 4 Wochen durchgeführt

(Bitte nennen Sie den Namen des Präparates/der Präparate, die Häufigkeit und den Ort der Anwendung.)

Präparat	Häufigkeit der Anwendung	Ort der Anwendung
<i>Beispiel: Advantan Creme</i>	<i>1 x täglich</i>	<i>Alle betroffene Hautstellen</i>

3. Haben Sie in den vergangenen 3 Monaten eine UV-Behandlung der Haut erhalten?

(z.B. UV-A, UV-B oder PUVA Behandlung)

Nein	Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Bitte geben Sie uns eine Einschätzung über die jetzige Intensität Ihrer Beschwerden.

Bitte entscheiden Sie sich für folgende Zeiträume jeweils für eine der fünf Antwortmöglichkeiten:

Unter ihrer derzeitigen Therapie:

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

Keine Symptome	Gering	Mäßig	Stark	Sehr stark
<input type="checkbox"/>				

5. Falls Ihre Therapie in der Vergangenheit umgestellt wurde, nennen Sie uns bitte die zuletzt eingenommenen Medikamente vor Ihrer jetzigen Therapie

Medikament	Dosis	Anzahl Tabletten pro Zeitpunkt				Bei Bedarf
		morgens	Mittags	abends	zur Nacht	
<i>Beispiel: ASS</i>	<i>100 mg</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>X</i>

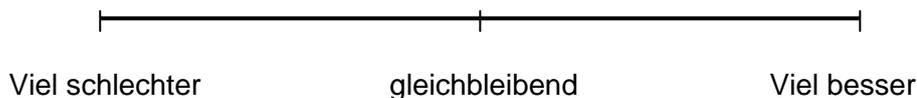
Bis wann wurden Sie mit diesen Medikamenten behandelt? _____

Monat/Jahr

6. Bitte nehmen Sie erneut eine Einschätzung für diesen Zeitraum vor.

Keine Symptome	Gering	Mäßig	Stark	Sehr stark
<input type="checkbox"/>				

7. Bitte vergleichen Sie Ihre früheren Beschwerden mit der Intensität ihrer aktuellen Beschwerden. (Bitte machen Sie hierfür auf der folgenden Linie an der für Sie am besten zutreffenden Stelle ein Kreuz.)



8. Wie gut sind Ihre Beschwerden derzeit unter Kontrolle?

Gar nicht	Gering	Mäßig	gut	Sehr gut
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

9. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer derzeitigen Therapie?

Gar nicht	Gering	Mäßig	Zufrieden	Sehr zufrieden
<input type="checkbox"/>				

10. Sehen Sie Bedarf in einer Verbesserung Ihrer derzeitigen Therapie?

Ja	Nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls ja, welchen? _____

11. Wie haben Ihre Symptome im Einzelnen auf die aktuelle Therapie angesprochen?

(Falls Sie vor Therapiebeginn nicht unter genannten Symptomen gelitten haben, kreuzen sie bitte „nicht zutreffend“ an.)

	Nicht zutreffend	Gar nicht	Gering	Mäßig	Gut	Sehr gut
1. Juckreiz	<input type="checkbox"/>					
2. Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/>					
3. Flush-Episoden (Plötzlich aufsteigendes Hitzegefühl und Rötung des Gesichtes)	<input type="checkbox"/>					
4. Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/>					
5. Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>					
6. Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>					
7. Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>					
8. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>					
9. Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>					

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Bitte beantworten Sie einmal täglich über 7 Tage die
nachfolgenden Fragen

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 1

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft ist dieses Symptom heute aufgetreten?	Wie lange haben die Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkorperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 2

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (ltd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 3

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 4

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkorperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 5

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkorperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 6

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkorperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

TAG 7

	Wie schätzen Sie heute die Intensität ihrer Symptome ein?	Wie oft sind Ihre Beschwerden heute aufgetreten?	Wie lange haben Ihre Beschwerden heute angehalten?
Juckreiz	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.
Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> sehr stark	- <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> > 6	- <input type="checkbox"/> < 1 Std. <input type="checkbox"/> 1-6 Std. <input type="checkbox"/> 6-12 Std. <input type="checkbox"/> > 12 Std.

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Vergleich zum Vortag mit Hilfe der folgenden fünf Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort.

Viel schlechter	Schlechter	Gleichbleibend	Besser	Viel besser
<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (ltd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkorperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

SF-12

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet 1	Sehr gut 2	Gut 3	Weniger gut 4	Schlecht 5
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/>				

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.	Ja, stark eingeschränkt 1	Ja, etwas eingeschränkt 2	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt 3
<i>Sind Sie durch ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?</i>			
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja 1	Nein 2
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja 1	Nein 2
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Überhaupt nicht 1	Ein bißchen 2	Mäßig 3	Ziemlich 4	Sehr 5
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer <i>Alltagsaktivitäten</i> zu Hause und im Beruf behindert?	<input type="checkbox"/>				

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer 1	Meistens 2	Ziemlich oft 3	Manchmal 4	Selten 5	Nie 6
Wie oft waren Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i>						
9. ... ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>					
10. ... voller Energie?	<input type="checkbox"/>					
11. ... entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>					

	Immer 1	Meistens 2	Manchmal 3	Selten 4	Nie 5
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>				

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

QoLiMaP

(Deutsche Version)

Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose

Geschlecht (bitte ankreuzen):

weiblich

männlich

Alter (in Jahren):

| _ | _ |

An welcher Art der Mastozytose leiden Sie? (bitte ankreuzen):

Hautmastozytose (CM) **und/oder** Indolent systemische Mastozytose (ISM)

Systemische Mastozytose mit begleitender hämatologischer Erkrankung (SM – AHNMD)

Aggressive systemische Mastozytose andere

Dauer der Erkrankung(in Monaten):

| _ | _ | _ |

Ausfülldatum: | _ | _ || | _ | _ || | _ | _ |

Anleitung: Liebe Patientinnen und Patienten, im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen zu Ihrer Lebensqualität. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie am besten zutrifft. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, alle Fragen zu beantworten. Bitte geben Sie für jede Frage nur eine Antwort, d.h. kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen pro Frage an.

	Gar nicht	Wenig	Mittelmäßig	Viel	Sehr viel
Wie sehr wurden Sie in den vergangenen 2 Wochen von folgenden Symptomen geplagt?					
1. Juckreiz	<input type="checkbox"/>				
2. Hautrötungen/-schwellungen	<input type="checkbox"/>				
3. Plötzliche, aufsteigende Hitze und Rötung des Gesichtes (sog. Flushepisoden)	<input type="checkbox"/>				
4. Durchfälle	<input type="checkbox"/>				
5. Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>				
6. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>				
7. Muskel- oder Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>				
8. Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)

Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Bitte geben Sie an, wie oft Sie während der vergangenen 2 Wochen , in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens, durch Ihre Mastozytose eingeschränkt waren.					
9. Schule/Studium/Beruf	<input type="checkbox"/>				
10. Sport/Körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>				
11. Schlaf	<input type="checkbox"/>				
12. Sexualität	<input type="checkbox"/>				
13. Freizeitgestaltung	<input type="checkbox"/>				
14. Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft)	<input type="checkbox"/>				
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihrer Mastozytose verbunden sein können. Bitte beziehen Sie Ihre Antworten auf die vergangenen 2 Wochen .					
15. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen tagsüber müde, weil Sie nachts nicht richtig schlafen konnten?	<input type="checkbox"/>				
16. Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?	<input type="checkbox"/>				
17. Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose weniger leistungsfähig gefühlt?	<input type="checkbox"/>				
18. Haben Sie die Symptome Ihrer Mastozytose in den letzten 2 Wochen belastet?	<input type="checkbox"/>				
19. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Mastozytose bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>				
20. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst einen allergischen Schock zu erleiden?	<input type="checkbox"/>				
21. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst es könnte im Fall einer Bewusstlosigkeit oder eines Unfalls eine falsche Therapie erfolgen?	<input type="checkbox"/>				
22. Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl?	<input type="checkbox"/>				
23. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Mastozytose?	<input type="checkbox"/>				

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

Anhang

	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen					
24. ...antriebslos	<input type="checkbox"/>				
25. ...allein mit Ihrer Erkrankung	<input type="checkbox"/>				
26. ...beunruhigt?	<input type="checkbox"/>				
27. ...traurig?	<input type="checkbox"/>				

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit für die Beantwortung dieses Fragebogens genommen haben. Ihre Antworten und Ihre persönlichen Einschätzungen sind uns sehr wichtig!

Bitte beantworten Sie noch einige Fragen zu Ihrer Erkrankung.

Wie schätzen Sie die Beschwerdestärke Ihrer Mastozytose in den letzten 2 Wochen insgesamt ein?

Bitte machen Sie hierfür auf der folgenden Linie an der für Sie am besten zutreffenden Stelle ein Kreuz. Sie können die Stelle des Kreuzes frei wählen, wobei ganz links bedeutet, dass Sie keinerlei Beschwerden hatten und ganz rechts, dass Sie maximale Beschwerden empfunden haben.

0
10
 keine Beschwerden starke (maximale) Beschwerden

Bitte treffen Sie nun die gleiche Einschätzung mit Hilfe der folgenden vier Antwortmöglichkeiten. Bitte entscheiden Sie sich für eine Antwort:

Keine Mastozytosebeschwerden

Milde Mastozytosebeschwerden

Mittelstarke Mastozytosebeschwerden

Starke Mastozytosebeschwerden

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftsf. Direktor)
 Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Itd. OÄ), Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor), Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
 MATRIX v1 20.08.2015 FS / Alle Rechte vorbehalten. Gebrauch oder Vervielfältigung ohne Zustimmung des Verfassers nicht zulässig.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Le Huyen Tram Ho, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Beschwerdekontrolle bei Patienten mit Mastozytose unter aktuell verfügbaren medikamentösen Therapien“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 29.01.2022

Le Huyen Tram Ho

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. Frank Siebenhaar für die Überlassung des spannenden Themas und die unterstützende Betreuung mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen.

Danken möchte ich außerdem der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer sowie den Mitarbeitern des Allergie-Centrum-Charité für die Unterstützung und Hilfe bei der Patientenrekrutierung. Für die Mitwirkung in der statistischen Analyse danke ich Herrn André Ellrich.

Weiterhin gilt mein Dank den Patienten der Mastozytose-Sprechstunde der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, die die Fragebögen ausfüllten und zurücksandten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir immer beistand und mich liebevoll motivierte, diese Arbeit fertigzustellen.