

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

DISSERTATION

**Wirksamkeit und Verträglichkeit des H1-Antihistaminikums und  
PAF-Antagonisten Rupatadin bei der Behandlung der Mastozytose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Förtsch  
aus Altdöbern

Datum der Promotion: 22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

- I. Abkürzungsverzeichnis
- II. Abbildungsverzeichnis
- III. Tabellenverzeichnis

1.	Zusammenfassung .....	1
2.	Abstract .....	2
3.	Einleitung .....	3
3.1.	Die Mastzelle und ihre Funktionen .....	3
3.1.1.	Mastzellaktivierende Faktoren.....	3
3.1.2.	Mediatoren - die Rolle von Histamin und PAF .....	3
3.1.3.	Mastzellwachstum und -differenzierung .....	5
3.2.	Mastozytose .....	5
3.2.1.	Geschichte.....	5
3.2.2.	Epidemiologie.....	6
3.2.3.	Klassifikation und klinisches Bild .....	6
3.2.3.1.	Kutane Mastozytose.....	8
3.2.3.2.	Systemische Mastozytose .....	10
3.2.4.	Ätiologie .....	11
3.2.5.	Diagnostik.....	13
3.2.5.1.	Kutane Mastozytose.....	13
3.2.5.2.	Systemische Mastozytose .....	14
3.2.6.	Therapie und Prognose .....	17
3.3.	Herleiten der Fragestellung.....	21
4.	Material und Methoden.....	22

4.1.	Studienmedikation .....	22
4.1.1.	Rupatadin .....	22
4.1.2.	Applikation .....	23
4.1.3.	Tabletten .....	23
4.1.4.	Verblindung.....	23
4.2.	Studiendesign.....	24
4.2.1.	Studienablauf .....	24
4.2.2.	Studienpatienten.....	25
4.2.2.1.	Einschlusskriterien .....	25
4.2.2.2.	Ausschlusskriterien .....	26
4.2.2.3.	Abbruchkriterien .....	26
4.2.3.	Patientenrekrutierung.....	27
4.3.	Geräte und Messverfahren .....	27
4.3.1.	Zielkriterien .....	27
4.3.2.	Mechanische Provokation.....	28
4.3.3.	Volumetrie .....	28
4.3.4.	Thermographie.....	31
4.3.5.	Notfallmedikation .....	33
4.3.6.	Zusätzliche Erfassung von Hautsymptomen .....	33
4.3.7.	Visuelle Analogskala.....	34
4.3.8.	Lebensqualität abhängig von Juckreiz.....	34
4.3.9.	Krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität .....	35
4.4.	Statistik.....	36
5.	Ergebnisse .....	37
5.1.	Studienpopulation.....	37
5.1.1.	Zusammensetzung .....	37

5.2.	Überprüfung der Wirksamkeit .....	39
5.2.1.	Volumetrie .....	39
5.2.2.	Thermographie.....	41
5.2.3.	Notfallmedikation .....	42
5.2.4.	Zusätzliche Erfassung von Hautsymptomen .....	43
5.2.4.1.	Visuelle Analogskala.....	45
5.2.5.	Lebensqualität abhängig von Juckreiz.....	47
5.2.6.	krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität .....	48
5.2.7.	Analyse einzelner Symptome .....	50
5.3.	Sicherheit .....	52
6.	Diskussion .....	54
6.1.	Verbesserung der Symptome durch Rupatadin .....	54
6.2.	Standardisierte Provokation durch das Darier-Testgerät.....	56
6.3.	Volumetrie als objektives Messverfahren.....	57
6.4.	Thermographie als objektives Messverfahren .....	58
6.5.	Dosiserhöhung und unerwünschte Nebenwirkungen.....	59
6.6.	Ausblick .....	60
7.	Literaturverzeichnis.....	62
8.	Anhang .....	68
8.1.	Eidesstattliche Erklärung.....	68
8.2.	Anteilsklärung an erfolgten Publikationen .....	69
8.3.	Lebenslauf .....	70
8.4.	Danksagung.....	71

## I. Abkürzungsverzeichnis

AE = Adverse Event

ASM = aggressive systemische Mastozytose

AUC = Area under the Curve

CM = kutane Mastozytose

DCM = diffuse kutane Mastozytose

GIT = Gastrointestinaltrakt

ISM = indolent systemische Mastozytose

KM = Knochenmark

MPCM = makulopapulöse kutane Mastozytose

MZ = Mastzelle

nsAH = nicht-sedierende Antihistaminika

PAF = Platelet Activating Factor

PDGFR = platelet-derived growth factor receptor

PRIMOS = Phaseshift Rapid in Vivo Measurement of Skin

RN = Randomisierungsnummer

RUP = Rupatadin

SAE = Serious Adverse Event

SD = Standardabweichung

SCF = Stammzellfaktor

SM = systemische Mastozytose

SM-AHNMD = systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht-Mastzell-Erkrankung

SMART = Study on Mastocytosis with Rupatadine Treatment

SSM = schwelende systemische Mastozytose

SV = Screening Visit

UNW = unerwünschte Nebenwirkungen

UP = Urticaria Pigmentosa

V1 = Visit 1

V2 = Visit 2

## II. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Darier-Zeichen .....	8
Abbildung 2: Das klinische Bild der makulopapulösen kutanen Mastozytose .....	9
Abbildung 3: Das klinische Bild der diffusen kutanen Mastozytose .....	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer degranulierenden Mastzelle .....	12
Abbildung 5: Strukturformel Rupatadin .....	22
Abbildung 6: Studienablauf .....	24
Abbildung 7: Darier-Testgerät .....	28
Abbildung 8: PRIMOS contact Messgerät .....	29
Abbildung 9: Prinzip der Streifenprojektionstechnik .....	29
Abbildung 10: 3D-Darstellung einer Quaddel .....	30
Abbildung 11: Volumetrische Analyse von Quaddeln .....	30
Abbildung 12: Darstellung einer Quaddel .....	31
Abbildung 13: ThermoCAM S60 .....	32
Abbildung 14: ThermoCAM Researcher, thermographische Darstellung .....	33
Abbildung 15: Signifikante Verringerung der Quaddelhöhe .....	39
Abbildung 16: Keine signifikante Veränderung des Quaddelvolumens .....	40
Abbildung 17: Signifikante Verringerung der Temperatur .....	42
Abbildung 18: Häufigkeit von Juckreiz .....	43
Abbildung 19: Häufigkeit von Brennen .....	44
Abbildung 20: Häufigkeit von weiteren subjektiven Beschwerden .....	45
Abbildung 21: Signifikante Verbesserung der Symptome bei Patienten mit hoher Beschwerdestärke .....	46
Abbildung 22: Signifikante Verbesserung der Symptome .....	46
Abbildung 23: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität .....	48
Abbildung 24: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität .....	49
Abbildung 25: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Bereich Ernährung und Symptome .....	49
Abbildung 26: Signifikante Verbesserung ausgesuchter Symptome .....	51

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mastzellmediatoren und deren Wirkung .....	4
Tabelle 2: WHO-Klassifikation .....	7
Tabelle 3: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf kutane Mastozytose .....	14
Tabelle 4: WHO-Diagnosekriterien der systemischen Mastozytose .....	16
Tabelle 5: B- und C- Findings zur diagnostischen Einteilung der systemischen Mastozytose.	17
Tabelle 6: Therapie der Mastozytose .....	20
Tabelle 7: Tabellarische Übersicht des Studienablaufs .....	25
Tabelle 8: Demographische Daten der Studienpatienten .....	37
Tabelle 9: Nebenerkrankungen der Studienpatienten .....	38
Tabelle 10: Auflistung der Werte, die in die Analyse eingegangen sind .....	41
Tabelle 11: Werte für den Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose ..	50
Tabelle 12: Übersicht über AE.....	53

# 1. Zusammenfassung

Die Mehrheit der erwachsenen Patienten mit Mastozytose leidet an kutaner (CM) oder indolenter systemischer Mastozytose (ISM). Diese sind charakterisiert durch Symptome wie Juckreiz, Flush und abdominelle Beschwerden bis hin zu lebensgefährlicher Anaphylaxie, die durch die Ausschüttung von Mastzellmediatoren bedingt sind. Daher benötigen viele Patienten durchgehende Therapie und Notfallmedikation. Nicht-sedierende Antihistaminika (nsAH) sind Therapie der Wahl um mediatorassoziierte Symptome zu behandeln. Dennoch mangelt es an Daten aus kontrollierten klinischen Studien über die Wirksamkeit von nsAH bei Mastozytose. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Wirksamkeit von Rupatadin (RUP), einem nsAH und PAF-Rezeptorantagonist, in der Behandlung der CM und ISM.

Unsere explorative, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte cross-over-Studie prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von 20mg RUP in der Behandlung von Patienten mit CM oder ICM. Die 30 eingeschlossenen Patienten dokumentierten die Schwere ihrer Symptome mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) und ihre Lebensqualität mit einem validierten symptom-spezifischen Fragebogen (ItchyQoL). Außerdem wurde die Wirksamkeit von RUP durch volumetrische und thermographische Messungen der Hautläsionen vor und nach mechanischer Provokation ohne Behandlung, nach 4 Wochen Einnahme eines Placebos und nach 4 Wochen Einnahme von RUP 20mg überprüft.

Mit RUP behandelte Patienten zeigten eine signifikante Besserung der Symptome im VAS verglichen mit der Baseline. Dagegen konnte die Einnahme von Placebo die Symptome nicht verbessern. Weiterhin resultierte die Behandlung mit RUP, aber nicht mit Placebo, in einer deutlich verbesserten Lebensqualität. Die volumetrischen Analysen zeigten, dass die Quaddelbildung nach mechanischer Provokation unter 20mg RUP signifikant reduziert war. In der Analyse der thermographischen Aufnahmen konnte keine eindeutige Überlegenheit nachgewiesen werden.

Diese Daten demonstrieren erstmals die Wirksamkeit eines nsAH bei Mastozytose im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie. RUP verbesserte die Hautsymptome, führte zu einer gesteigerten Lebensqualität und war gut verträglich. Es sollte als Therapie der Wahl für Patienten mit symptomatischer CM oder ISM genutzt werden. Weitere Studien sind nötig, um die Rolle von PAF in der Behandlung der Mastozytose zu klären.



## 2. Abstract

The vast majority of adult patients with mastocytosis suffers from cutaneous or indolent systemic mastocytosis, which are characterized by symptoms resulting from mast cell mediator release, including pruritus, flushing, diarrhoea and abdominal pain, up to severe and life-threatening anaphylaxis. Therefore, many patients require continuous and on demand medication. Non-sedating antihistamines (nsAH) are the first line therapeutic strategy to treat mediator-related symptoms of mastocytosis. However, data on the efficacy of nsAH therapy in mastocytosis from controlled clinical trials are missing. Hence, rupatadine (RUP), a nsAH and PAF receptor antagonist, was tested for efficacy and safety in the treatment of cutaneous and indolent systemic mastocytosis.

To this end we performed an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial with patients taking RUP 20mg once daily for 4 weeks. The 30 enrolled patients documented their symptoms using a visual analog scale (VAS) and quality of life impairment was assessed by a validated symptom specific questionnaire (ItchyQoL). In addition efficacy was evaluated by volumetric and thermographic measurements of lesional skin responses to standardised mechanical irritation prior (elicitation of Darier's sign) before and after 28 days of treatment.

Patients treated with RUP exhibited significantly reduced symptom severity compared to baseline as assessed by VAS, whereas placebo failed to improve symptoms. In addition, RUP treatment, but not placebo, resulted in pronounced quality of life improvement. The development of wheal and flare type skin reactions was significantly reduced in subjects treated by RUP 20 mg as assessed by volumetric analyses. Thermographic measurements didn't show significant changes.

These data, for the first time, demonstrate the efficacy of nsAH treatment in mastocytosis in a randomized controlled trial. RUP was found to control skin symptoms, improve quality of life and was well tolerated. RUP should be considered as a first line treatment option for symptomatic patients with cutaneous or indolent systemic mastocytosis. Further studies should determine the role of PAF in mastocytosis and the contribution of RUP's action on PAF receptors to the overall treatment effects of RUP in mastocytosis.

# 3. Einleitung

## 3.1. Die Mastzelle und ihre Funktionen

Mastzellen (MZ) sind aus dem Knochenmark stammende Zellen, die sich größtenteils in Haut und Schleimhäuten befinden, aber auch in den meisten anderen Organen vertreten sind [1, 2]. Sie sind sowohl Bestandteil der unspezifischen als auch der spezifischen Immunantwort. Dabei wirken sie beispielsweise als Effektorzellen in Immunglobulin E (IgE) assoziierten Immunreaktionen. Sie können mit ihrem Einfluss auf Entwicklung, Rekrutierung und Überleben von Immunzellen jedoch auch immunmodulatorisch wirken [3, 4]. Neben der Beteiligung an allergischen Reaktionen und Lebensmittelunverträglichkeiten [1] spielen sie auch eine Rolle während der Wundheilung und der Tumorangio-genese [5].

Anzahl und Zusammensetzung von MZ unterscheiden sich abhängig von der Lage im Organismus. So befinden sich in distalen Körperpartien, wie Nase und Händen deutlich mehr MZ als in proximalen. Die geringste Anzahl an MZ findet sich dementsprechend in abdominalen Haut. Weiterhin finden sich in den superfiziellen Hautschichten bis zu zehnfach mehr MZ als in der Subkutis [6].

### 3.1.1. Mastzellaktivierende Faktoren

Die Aktivierung von MZ erfolgt hauptsächlich IgE-vermittelt und stellt die klassische allergische Reaktion Typ I dar. Dabei bindet freies IgE oder IgE-Antikörperkomplexe an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor auf der Zelloberfläche. Über eine tyrosinkinaseabhängige Signalkaskade kommt es zur Aktivierung und Degranulation von MZ und damit zur Freisetzung von Mediatoren aus intrazellulären Granulae [1, 7, 8]. Diese Reaktion kann durch Alkohol und Pharmazeutika, wie Acetylsalicylsäure, verstärkt werden [7].

Außerdem kann die MZ-Aktivierung durch IgE-unabhängige Faktoren, wie Traumata, Hitze und Toxine erfolgen [2].

### 3.1.2. Mediatoren - die Rolle von Histamin und PAF

Bei MZ-Degranulation kommt es zur Ausschüttung vielfältiger Mediatoren, die eine umfassende Reaktion des umliegenden Gewebes auslösen. Eine Übersicht über MZ-Mediatoren und deren Wirkung findet sich in Tabelle 1. Die entscheidende Rolle spielt

Histamin [8, 9]. Es wird in zytoplasmatischen Granulae der MZ gespeichert. Im Gegensatz dazu werden Lipidmediatoren, wie der Platelet Activating Factor (PAF), bei MZ-Aktivierung neu synthetisiert und ausgeschüttet. [10, 11].

Tabelle 1: Mastzellmediatoren und deren Wirkung [8]

Klasse	Mediator	physiologische Effekte
Vorgeformte Mediatoren	Histamin, Serotonin, Heparin, neutral Proteasen (Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase A3, Cathepsin G), saure Hydrolasen, Peroxidase, Phospholipasen	Vasodilatation, Vasokonstriktion, Angiogenese, Mitogenese, Schmerzen, Proteinverarbeitung und -abbau, Lipid-/Proteoglycanhydrolyse, Arachidonsäuregeneration, Gewebeschäden und -reparatur, Entzündung
Lipidmediatoren	LTB4, LTC4, PGE2, PGD2, PAF	Leukozytenchemotaxis, Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung, Vasodilatation
Zytokine	TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-13, IL-16, IL-18	Entzündung, Leukozytenmigration und –proliferation
Chemokine	IL-8 (CXCL8), I-309 (CCL1), MCP-1 (CCL2), MIP-1 $\alpha$ S, (CCL3), MIP1 $\beta$ (CCL4), MCP-3 (CCL7), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), MCAF (MCP-1)	Gewebeinfiltration von Leukozyten
Wachstumsfaktoren	SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF	Wachstum vieler Zelltypen, Vasodilatation, Angiogenese

Histamin ist ein chemischer Botenstoff, der aus der Aminosäure Histidin synthetisiert wird. Seine vielfältigen physiologischen Wirkungen löst es durch die Bindung an vier verschiedene Rezeptoren aus. Dabei haben der H1- und der H2-Rezeptor die größte Bedeutung. H1-Rezeptoren befinden sich an Zellen des zentralen Nervensystems, glatter Muskulatur, Epithelien und Zellen des Immunsystems. Im Gegensatz dazu sind H2-Rezeptoren hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt (GIT) vertreten [12].

### **3.1.3. Mastzellwachstum und -differenzierung**

Ausgehend von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen (SC) bilden MZ eine eigene Linie im hämatopoetischen Zellsystem [8, 13]. Das Wachstum von MZ wird hauptsächlich durch den Stammzellfaktor (SCF) gesteuert. Dieser bindet an den KIT-Rezeptor. Der KIT-Rezeptor ist ein transmembranärer tyrosinkinaseabhängiger Wachstumsrezeptor, der auf MZ exprimiert wird. Die Bindung des SCF an den KIT-Rezeptor führt zur Dimerisation des Rezeptors und anschließender intrinsischer Tyrosinkinaseaktivierung. Der entstehende phosphorylierte Tyrosinrest ist der Ausgangspunkt für verschiedene intrazelluläre Kaskaden, die zu Zellproliferation, Reifung, Differenzierung, Unterdrückung der Apoptose und Degranulation sowie Veränderungen in Adhäsionseigenschaften und Motilität der MZ führen [7, 14, 15].

## **3.2. Mastozytose**

Bei Mastozytose handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Vermehrung von zum Teil morphologisch veränderten MZ gekennzeichnet ist. Sie kann in einem oder mehreren Organsystemen auftreten [16].

Bei 80 bis 90% der Betroffenen manifestiert sich die Erkrankung an der Haut, so dass sie häufig durch Dermatologen diagnostiziert wird [17]. Wenn ausschließlich die Haut betroffen ist, spricht man von kutaner Mastozytose (CM). Zusätzlich zur Haut können aber auch Knochenmark, lymphatische Organe, GIT, Knochen, Leber und Milz im Rahmen einer systemischen Mastozytose (SM) befallen sein. Lungen und Nieren sind praktisch nie betroffen [5].

### **3.2.1. Geschichte**

Im Jahr 1869 berichteten Nettleship und Tay erstmals über ein 2-jähriges Kind mit kutanen, braunen, makulopapulösen Primäreffloreszenzen, die nach mechanischer Provokation urtikarielle Veränderungen zeigten [18]. Dieser ersten Beschreibung folgte im Jahr 1878 die Bezeichnung als Urticaria Pigmentosa durch Sangster [19], nur ein Jahr nachdem Paul Ehrlich einen neuen Zelltyp identifizierte, in dem er mit Hilfe histologischer Färbungen metachromatische Granulae nachweisen konnte. Diese Zellen nannte er MZ [20].

Zehn Jahre später beschrieb Unna das Auftreten akkumulierter MZ in der Dermis der braunen Makulae bei UP und stellte damit erstmalig einen Zusammenhang zwischen Hautveränderungen und MZ her [21].

Der Begriff Mastozytose und damit eine Zusammenfassung der kutanen und systemischen Symptome wurde 1936 durch Sezary geprägt [22].

Den Nachweis, dass es sich bei Mastozytosen oft um eine systemische Erkrankung handelt, erbrachte Ellis im Jahr 1949. Er dokumentierte die Autopsie eines 1-jährigen Kindes, das an Mastozytose erkrankt war. Dabei fanden sich MZ-Infiltrate in Haut, Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark (KM) [23].

### **3.2.2. Epidemiologie**

Mastozytose zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen. Sie wird auf 3,34 bis 6,67 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner/Jahr geschätzt [24]. Genaue Zahlen sind nicht bekannt [25]. Zwei Drittel der Betroffenen sind Kinder in den ersten beiden Lebensjahren [8]. Diese erkranken hauptsächlich an CM. Bis zur Adoleszenz kommt es oft zur kompletten Regression der Erkrankung. Im Gegensatz dazu tritt Mastozytose beim Erwachsenen in der Regel als SM auf. Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 1 : 3 [2].

Mastozytose ist keine Erbkrankheit. Es sind jedoch Einzelfälle familiärer Mastozytose bekannt [8]. Diese Fälle sind nicht mit der häufigsten Mutation D816V assoziiert [2].

### **3.2.3. Klassifikation und klinisches Bild**

Bis zum Jahr 2001 gab es keine einheitliche Klassifikation der Mastozytose. Ein Treffen von Vertretern verschiedener Kliniken im Jahr 2000 in Wien führte zum Vorschlag einer Klassifikation, die ein Jahr später von der WHO übernommen wurde (Tabelle 2). Diese weitgehend anerkannte Klassifikation wurde aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie stetig neuer Erkenntnisse zur Ätiologie der Mastozytose im Jahr 2008 aktualisiert [26].

Tabelle 2: WHO-Klassifikation [25]

Kategorie	Diagnostische Merkmale	Prognose ad vitam
Kutane Mastozytose	Charakteristische Hautveränderungen, Fehlen einer systemischen Beteiligung, Beginn der Erkrankung meist in der frühen Kindheit	Günstig
Indolent systemische Mastozytose	Fehlende Kriterien für andere Kategorien der systemischen Mastozytose, Beginn der Erkrankung meist im Erwachsenenalter, Häufigste Kategorie bei erwachsenen Patienten	Günstig
SM-AHNMD	Zusätzlich hämatologische Erkrankung, meist myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome, chronische Eosinophilenleukämie, CML, AML, sehr selten Lymphome	entspricht der assoziierten hämatologischen Erkrankung
Aggressive systemische Mastozytose	Organdysfunktion aufgrund der ausgeprägten Mastzellvermehrung, unter anderem: Myelofibrose, Zytopenie, Leberversagen mit Aszites, Splenomegalie, Osteolysen mit pathologischen Frakturen, Malabsorption, Kachexie	variabel, meist ungünstig
Mastzelleukämie	>20% Mastzellen im Knochenmarkaspirat, Mastzellen in der Regel unreif, oft blastär, bei der typischen Variante >10% Mastzellen im Blutausstrich	Ungünstig
Mastzellsarkom	Maligner und destruktiver Tumor, Mastzellen mit hochgradig abnormen morphologischen Veränderungen	Ungünstig
extrakutanes Mastozytom	Benigner Tumor bestehend aus reifen Mastzellen	Günstig

### 3.2.3.1. Kutane Mastozytose

Bei der CM sind die Mastzellinfiltrate auf die Haut begrenzt [2]. Viele Patienten mit CM weisen ein positives Darier-Zeichen auf (Abbildung 1). Hierbei kommt es durch mechanische Provokation zur erhöhten Mediatorausschüttung und damit zu Erwärmung, Quaddelbildung und Juckreiz in diesem Areal der Haut [15]. Wie bereits beschrieben, tritt CM vor allem im Kindesalter auf. Die Haut zeigt bei Kindern vor allem Erytheme, Blasen und ödematöse Veränderungen [5].



Abbildung 1: **Darier-Zeichen** ausgelöst bei einem Patienten mit CM

Bei Erwachsenen ist das Auftreten klassischer Hautveränderungen mit positivem Darier-Zeichen meist Ausdruck einer kutanen Beteiligung bei SM [2, 16]. Die Art der Hautbeteiligung kann klinisch sehr variabel sein.

Der Begriff UP ist historisch bedingt und impliziert ein transientes Auftreten von Hautveränderungen. Dies ist bei Mastozytose nicht der Fall. Stattdessen handelt es sich um stabile Läsionen, die mit positivem Darier-Zeichen auf Provokation reagieren. In über 90% der Fälle finden sich zartbraune bis rötliche Makulae und Papeln auf der Haut. Sie befinden sich hauptsächlich an Stamm und Extremitäten. Lichtexponierte Areale wie Kopf und Handflächen sind dagegen selten betroffen [8]. Diese Art des Hautbildes wird als makulopapulöse kutane Mastozytose bezeichnet (MPCM) und entspricht dem klinischen Bild der UP (Abbildung 2) [27].



Abbildung 2: **Das klinische Bild der MPCM** beim Erwachsenen (links) und beim Kind (rechts) [27]

Eine seltenere Form der Hautmanifestation ist die diffuse kutane Mastozytose (DCM). Hierbei liegt eine diffuse Mastzellinfiltration der Dermis ohne eindeutig abgrenzbare Makulae vor (Abbildung 3). Es existieren außerdem weitere sehr seltene Formen der MPCM. Dazu zählen der noduläre Typ, der Plaquetyp und die Telangiectasia macularis eruptive persistans. Letztere zeichnet sich durch unregelmäßig begrenzte, rotbraune Makulae mit Teleangiektasien aus. In Biopsien findet sich eine erhöhte Anzahl perivaskulärer MZ [28-30]. Die Symptome sind intra- und interindividuell sehr unterschiedlich. Neben der psychischen Belastung durch die auffälligen Hautveränderungen treten sehr häufig Juckreiz, Müdigkeit, Durchfall und Flush auf. Es kann außerdem zu Kopfschmerzen, Anaphylaxie, Übelkeit und Schwäche kommen [8, 17]. Trotz der erhöhten Mediatorausschüttung treten Allergien nicht gehäuft auf [16]. Vor allem die Auslösung des Darier-Zeichens und damit verbundener Beschwerden, aber auch andere Symptome werden durch verschiedene Faktoren wie Ernährung, Stress, mechanische Provokation, Kälte, Alkohol, Medikamente, Insektenstiche und Infektionen getriggert [17].



Abbildung 3: **Das klinische Bild der DCM**



### **3.2.3.2. Systemische Mastozytose**

#### **Indolent systemische Mastozytose**

Die SM wird anhand ihrer Schwere sowie Begleiterkrankungen eingeteilt. Die häufigste Form ist die indolente systemische Mastozytose (ISM). Diese ist charakterisiert durch eine extrakutane Mastzellhyperplasie mit oder ohne Hautbeteiligung. Eine Hautbeteiligung tritt, verglichen mit anderen Formen der SM, sehr häufig auf. Beschwerden entstehen hauptsächlich durch eine erhöhte Konzentration an MZ-Mediatoren [2, 31]. Dabei kommt es vor allem zu Juckreiz, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Flush, Übelkeit, Hypotonie, Synkopen, Tachykardie, GIT-Beschwerden, Dyspnoe, Schwäche, Depressionen und Knochenschmerzen [8, 17]. Patienten mit ISM sind häufiger an Osteoporose und Osteopenie erkrankt. Bei Patienten ohne kutane Beteiligung kommt es signifikant häufiger zu osteoporotischen Frakturen [32].

Auch wenn anaphylaktische Reaktionen insgesamt nicht gehäuft auftreten, lassen sich vermehrt schwere Verläufe nachweisen. Wichtigste Triggerfaktoren hierfür sind Insektenstiche, Nahrungsmittel und Medikamente [33].

Eine Subvariante der ISM ist die schwelende systemische Mastozytose (SSM). Diese zeigt einen langsam progredienten Verlauf und kann sich zu schwereren Formen entwickeln. Viele Patienten befinden sich für Jahrzehnte im Stadium der SSM [2, 16].

Die isolierte Knochenmarksinfiltration bei indolent systemischer Mastozytose (BSM) wird als weitere seltene Subvariante der ISM beschrieben.

Sowohl SSM als auch BSM zeigen vor allem mediatorassoziierte Symptome und lassen sich allein anhand der Klinik nicht unterscheiden [8].

#### **Systemische Mastozytose assoziiert mit einer klonalen, nicht mastzellosoziierten hämatologischen Erkrankung**

Bei einem Teil der Patienten tritt neben den Symptomen der Mastozytose eine assoziierte hämatologische Erkrankung auf. In diesem Fall spricht man von systemischer Mastozytose assoziiert mit einer klonalen, nicht mastzellosoziierten hämatologischen Erkrankung (SM-AHNMD). Die Klinik der SM-AHNMD kann in ihrer Ausprägung allen Formen der Mastozytose entsprechen und ist abhängig von der hämatologischen Begleiterkrankung.

### **Aggressive systemische Mastozytose**

Kommt es zu Organdysfunktionen aufgrund ausgeprägter Mastzellvermehrung spricht man von aggressiver systemischer Mastozytose (ASM). Dabei können Symptome in allen Organen auftreten, am häufigsten finden sich: Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Leberversagen mit Aszites, Malabsorption, Kachexie und Myelofibrose [25, 31]. Patienten, die von ASM betroffen sind, weisen seltener eine Hautbeteiligung auf als Patienten mit ISM [8].

### **Mastzelleukämie**

Bei der Mastzelleukämie findet sich eine hohe Anzahl von atypischen MZ im peripheren Blut sowie eine Leukozytose und Granulozytose bei akutem Krankheitseintritt. Meist entwickeln sich Multiorganversagen oder Knochenmarksdepression über Wochen bis Monate. Im KM ist eine diffuse, dichte Infiltration mit MZ nachweisbar [5].

### **Mastzellsarkom**

Das Mastzellsarkom ist extrem selten und nur aus Einzelfallberichten bekannt. Die Tumore bestehen aus atypischen, unreifen Mastzellen mit lokal destruktivem Wachstum. Sie sind an für Mastozytose untypischen Regionen wie Larynx, Kolon ascendenz oder intrakranial lokalisiert. Leukämische Phasen sind möglich [2, 5].

### **Extrakutanen Mastozytom**

Beim extrakutanen Mastozytom handelt es sich um einen benignen Tumor bestehend aus reifen MZ. Es ist meist in der Lunge lokalisiert und hat keine systemische Beteiligung. Die Abgrenzung vom Mastzellsarkom erfolgt durch fehlende Aggressivität und nicht vorhandenes destruktives Wachstum [2, 5].

## **3.2.4. Ätiologie**

Der CD117+ KIT-Rezeptor wird durch ein Protoonkogen kodiert [14]. Mastozytosen entstehen durch Gain-of-Function Mutationen im c-KIT-Gen, dem Teil der DNA, der die zweiteilige zytoplasmatische Tyrosinkinasedomäne des KIT-Rezeptors in MZ kodiert. Diese Mutationen führen zu einer SCF-unabhängigen Aktivierung und Proliferation von MZ und damit zur Mastzellhyperplasie [15, 34]. Beschwerden sind auf übermäßige Ausschüttung von MZ-Mediatoren zurückzuführen [15].

Die häufigste Mutation befindet sich im Kodon 816. Dabei wird Aspartat 816 durch Valin ersetzt (D816V) [1, 2]. Der Anteil an D816V Mutationen bei SM-Patienten ist umstritten und reicht Schätzungen zufolge bis 90% [7, 14]. Weitere nachgewiesene Mutationen bei SM sind KITD820G, KITV560Gm KITD816Y, KITE89K, KITD816F, KITF522C [35]. Neben KIT gehört auch die platelet-derived growth factor receptor alpha-Kinase (PDGFR) zu den Rezeptortyrosinkinasen. In einzelnen Fällen trat bei Mastozytosepatienten ohne KIT-Mutation eine Gain-of-Function Mutation im PDGFR-Gen auf. Diese ist jedoch immer mit einer chronischen Eosinophilenleukämie assoziiert und kann daher nicht als alleiniger Marker für eine Mastozytose genutzt werden [25, 36, 37].

Die Ausprägung der Mastozytose kann bei gleicher Mutation stark variieren [14]. Die Ursachen für die Heterogenität in der Krankheitsausprägung sind bisher nicht sicher geklärt. Eine mögliche Erklärung ist das Auftreten von Polymorphismen im Genom, die einen Einfluss auf die Expression von KIT haben. Außerdem könnten KIT-Mutationen als initiale Mutationen noch weitere Mutationen nach sich ziehen [2]. Die bisher vorherrschende Meinung, dass Mutationen bei Mastozytosen im Kindesalter untypisch sind, ist durch aktuelle Untersuchungen widerlegt worden [38, 39].

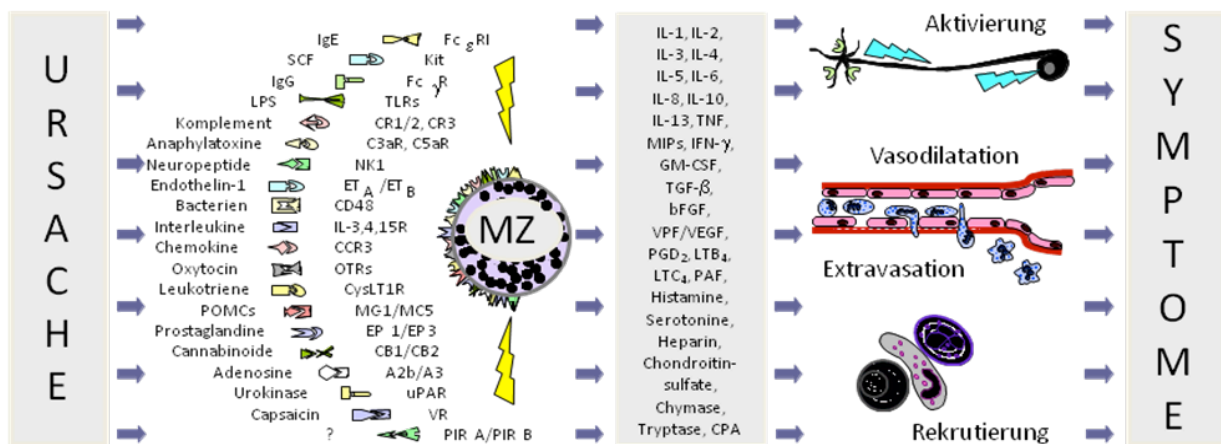


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer degranulierenden Mastzelle und ihrer Wirkung

Durch die pathologisch erhöhte Anzahl an MZ kommt es auch zu einer verstärkten Ausschüttung von MZ-Mediatoren. Wie in Abbildung 4 dargestellt, führt dies zu einer verstärkten Aktivierung von Nervenendigungen, Vasodilatation mit Extravasation und der Rekrutierung von Zellen des Immunsystems. Die Kombination dieser Wirkungen führt zu den typischen Beschwerden der Mastozytose.

### **3.2.5. Diagnostik**

#### **3.2.5.1. Kutane Mastozytose**

Die Diagnose Mastozytose wird oft erst mehrere Jahre nach dem Auftreten erster Symptome gestellt [17]. Wegweisend sind neben dem typischen Hautbefund die Anamnese und das Vorhandensein des Darier-Zeichens. Zur Sicherung der Diagnose wird eine Hautbiopsie entnommen. Bei positiven Befunden finden sich unterschiedlich dichte perivaskuläre und periadnexale Mastzellinfiltrate mit teils spindelförmigen Mastzellen in der oberen Dermis. Die Anzahl der MZ ist deutlich erhöht [8]. Bei eindeutiger Blickdiagnose kann bei Kindern in Einzelfällen auch auf eine Biopsie verzichtet werden [25].

Da CM bei Erwachsenen selten isoliert auftritt steht zum Ausschluss einer SM die Bestimmung des Tryptasewertes im Vordergrund [16]. Der Mediator Alpha-Protryptase wird kontinuierlich von MZ ausgeschüttet und ist im Serum nachweisbar. Sein Wert korreliert mit der Gesamtmastzelllast und liegt bei CM im Normbereich (<20ng/ml) [40, 41]. Die Höhe der Tryptase ist unabhängig von Schwangerschaft, Ernährung und Trainingszustand. Erhöhungen sind durch akute allergische Reaktionen sowie durch proliferative Neoplasien möglich [16, 41]. Neben der Tryptase korreliert auch die Menge der Histaminabbauprodukte Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäureim im 24h-Urin mit der Mastzellaktivität. Histamin im Urin ist dagegen starken Schwankungen unterworfen und somit als diagnostischer Parameter nicht geeignet. Liegen Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäure im Normbereich spricht das gegen eine systemische Beteiligung [25]. Neue Untersuchungen zeigen ebenfalls einen Zusammenhang der Menge von Leukotrienen im Urin mit der Mastzellaktivität [42].

Bei stabiler Klinik und fehlenden Hinweisen auf systemische Beteiligung sind keine weiteren Untersuchungen notwendig. Regelmäßige Kontrollen und Bestimmung der Tryptase werden jedoch empfohlen. Eine Zusammenfassung der diagnostischen Maßnahmen bei CM findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf CM [25]

Anamnese	Dauer der Hautveränderungen Symptome: Pruritus, Urticae, Flush, GIT-Beschwerden, Gelenk-/Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, anaphylaktische Reaktionen
Klinische Untersuchungen	Inspektion (Form, Ausmaß und Verteilung der Hautveränderungen) Darier-Zeichen, Dermographismus Ganzkörperstatus mit Lymphknotenstatus, Palpation von Milz und Leber
Hautbiopsie	Routinehistologie Mastzellfärbungen mit Giemsa, Toluidinblau oder Immunhistologie mit Tryptaseantikörpern
Laboruntersuchungen	Tryptase im Serum Evtl. Methylhistamin oder 1,4-Methylimidazolessigsäure im 24h-Urin bei ausgeprägten kutanen Formen: Gerinnungsstatus, Routinelabor, Differentialblutbild

### 3.2.5.2. Systemische Mastozytose

Zur Diagnostik der SM wird zusätzlich zu den Untersuchungen zur CM ein Differentialblutbild erstellt sowie eine Knochenmarkstanze mit -aspirat entnommen. Beide Untersuchungen geben Hinweise auf die Ausprägung der Mastozytose, mögliche hämatologische Begleiterkrankungen und die Prognose. Neben den Standardfärbungen der Knochenmarkshistologie sollte außerdem eine Immunphänotypisierung mit Antikörpern gegen KIT (CD117), CD2 und CD25 erfolgen [25]. CD2 und CD25 werden von gesunden MZ sowie bei anderen hämatologischen und nicht-hämatologischen Neoplasmen nicht exprimiert und sind damit ein Marker für das Vorhandensein einer SM [2]. Auch bei CM treten diese Oberflächenantigene in der Regel nicht auf [43]. Sensitivität und Spezifität von CD2 sind dabei deutlich geringer als von CD25 [44]. Ein weiterer Marker ist CD30. Er korreliert mit der Ausprägung der Mastozytose und wird vermehrt von MZ bei ASM und MCL exprimiert [13]. Zusätzlich wird bei allen Patienten eine Mutationsanalyse im Exon 17 des KIT-Gens empfohlen. Bei neu diagnostizierter SM sollten bei jedem Patienten eine Bildgebung des Abdomens (Sonographie oder CT) zur Bestimmung der Leber- und Milzgröße

sowie eine Osteodensitometrie zur Diagnose einer Osteopenie oder Osteoporose erfolgen. Die Indikation für weitere diagnostische Maßnahmen wird abhängig von der Klinik des Betroffenen gestellt. Dabei kommen unter anderem Gastroskopien und Koloskopien bei GIT-Beschwerden und allergologische Diagnostik bei anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese in Frage [1, 25].

Nachdem es lange keine einheitlichen Standards zur Diagnostik der Mastozytosen gab, wird die Diagnose SM seit dem Jahr 2001 anhand festgelegter WHO-Kriterien gestellt (Tabelle 4) [45]. Dabei werden ein Hauptkriterium und vier Nebenkriterien unterschieden. Das Hauptkriterium multifokale MZ-Infiltrate in mindestens einem extrakutanen Organ wird meist anhand des Knochenmarks erfüllt. Die Häufigkeit anderer Organbeteiligung ist weitgehend unbekannt, da andere Organe nicht routinemäßig biopsiert werden. Zur Diagnose der SM muss zusätzlich ein Nebenkriterium erfüllt sein. Sollte das Hauptkriterium nicht erfüllt sein, so ist auch der Nachweis von drei Nebenkriterien ausreichend um die Diagnose zu sichern. Eine Ausnahme bildet der Gesamttryptasewert. Dieser zählt bei gleichzeitig auftretender myeloider Neoplasie nicht als Nebenkriterium [2].

Ein dauerhaft erhöhter Tryptasewert reicht damit zur Diagnose nicht aus [15]. Er ist jedoch ein sehr guter Verlaufsparemeter, kann über Jahre stabil bleiben und Werte über 1000ng/ml erreichen [46].

Tabelle 4: **WHO-Diagnosekriterien der SM**, zur Diagnosestellung müssen 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium, bzw. 3 Nebenkriterien erfüllt sein [2]

Hauptkriterium	Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (Mastzellaggregate von 15 oder mehr Zellen) nachgewiesen in Schnitten des Knochenmarks und/oder einem/mehreren anderen extrakutanen Organ/en und bestätigt mittels Tryptase-Immunhistochemie oder anderer Spezialfärbungen
Nebenkriterien	<p>a. Mehr als 25% der Infiltratmastzellen in Schnitten des Knochenmarks oder eines anderen extrakutanen Organs sind spindelförmig oder weisen eine atypische Morphologie auf oder mehr als 25% aller Mastzellen in Ausstrichen des Knochenmarkspirats sind unreif oder atypisch</p> <p>b. Nachweis einer KIT-Punktmutation in Kodon 816 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ</p> <p>c. Koexpression von KIT mit CD2 und/oder CD25 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ</p> <p>d. Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft &gt;20 µg/l (außer bei assoziierter klonaler myeloischer Erkrankung, Kriterium in dem Fall nicht gültig)</p>

Die weitere Differenzierung in die verschiedenen Ausprägungen der SM erfolgt anhand von B- und C-Findings (Tabelle 5) [2, 34, 47]. Ist keines der Kriterien erfüllt, handelt es sich um eine ISM. Ist mindestens ein B-Finding erfüllt, spricht man von SSM. Eine ASM wird durch Vorhandensein von C-Findings bestätigt [34].

Wird in der Knochenmarkstanze oder im Differentialblutbild eine von MZ unabhängige hämatologische Erkrankung festgestellt, spricht man von SM-AHNMD.

Tabelle 5: B- und C-Findings zur diagnostischen Einteilung der systemischen Mastozytose [2]

B-Findings	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Knochenmarkbiopsie zeigt &gt;30% Mastzellinfiltrate oder Serumtryptase &gt;200ng/ml</li> <li>2. Zeichen für Dysplasie oder Myeloproliferation in Nicht-Mastzelllinien, aber insuffiziente Kriterien zur Diagnose hämatopoetischer Neoplasmen anhand WHO-Kriterien, mit normalem oder leicht abnormalem Blutbild</li> <li>3. Hepatomegalie ohne Einschränkung der Leberfunktion und/oder Splenomegalie ohne Hypersplenismus und/oder palpable oder viszerale Lymphadenopathie</li> </ol>
C-Findings	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durch eine oder mehrere Zytopenien manifestierte Funktionsstörung des Knochenmarks, aber keine nicht-mastzellosoziierte hämatologische Erkrankung</li> <li>2. Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, Aszites und/oder portaler Hypertension</li> <li>3. Skelettbeteiligung mit großflächigen Osteolysen und/oder pathologischen Frakturen</li> <li>4. Palpable Splenomegalie mit Hypersplenismus</li> <li>5. Malabsorption mit Gewichtsverlust bedingt durch Mastzellinfiltrate im GIT</li> </ol>

### 3.2.6. Therapie und Prognose

Die Behandlung der Mastozytosen orientiert sich in Deutschland an der 2006 durch das Mastozytose Kompetenznetzwerk erstellten S1-Leitlinie. Da es sich bei Mastozytose um eine seltene Erkrankung handelt, die oft keiner Behandlung bedarf, mangelt es an klinischen Studien mit großen Fallzahlen. Aktuelle Therapieempfehlungen basieren daher auf Einzelfallberichten und Expertenmeinungen [25].

Eine kurative Behandlung der Mastozytose ist bisher nicht möglich. Die Therapie erfolgt symptomorientiert [17]. Da viele Symptome durch Triggerfaktoren verstärkt werden und es dadurch zu gefährlichen anaphylaktischen Reaktionen kommen kann, steht die ausführliche Aufklärung des Patienten im Vordergrund. Dabei sollte vor allem auf die mögliche Besserung der Beschwerden durch Vermeidung von Triggerfaktoren eingegangen und ein Notfallset für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion verordnet werden [7, 16, 17, 40]. Letzteres sollte neben einem H1-Antihistaminikum ein Kortikosteroid und Adrenalin enthalten [15].



Zusätzlich sollte jeder Patient einen Mastozytosepass erhalten, der über wesentliche Merkmale der Erkrankung informiert [8].

Viele Patienten mit ISM ohne ausgeprägte Symptomatik bedürfen keiner Dauertherapie. Klassische mediatorassoziierte Symptome wie Juckreiz, Flush und Quaddelbildung, aber auch Kopfschmerzen und Leistungsschwäche werden mit nicht sedierenden H1-Antihistaminika behandelt (nsAH) [16]. Eine Verringerung des Juckreizes kann auch über eine Behandlung mit UV1-Licht erreicht werden. Durch die Bräunung kommt es zusätzlich zu einer scheinbaren Verblässung der Hautveränderungen, die vor allem kosmetische Bedeutung hat. Phototherapie führt jedoch nur zu temporären Ergebnissen [48]. Die bei Mastozytosepatienten bisher nicht standardmäßig angewandte UVB-Phototherapie ist eine weitere Möglichkeit Juckreiz zu lindern [49]. Vor Durchführung der Phototherapie muss eine gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da es nur zu vorübergehender Besserung kommt und schwere Langzeitfolgen wie Melanombildung auftreten können [25].

Beschwerden des GIT wie Durchfall und abdominelle Schmerzen werden mit H2-Antihistaminika behandelt. Verschaffen diese keine ausreichende Linderung, kann die Therapie durch Protonenpumpenhemmer und Cromoglycat ergänzt werden [16].

Als mögliche therapeutische Angriffspunkte zählen auch andere MZ-Mediatoren. Nach Vadas et al. kommt PAF eine entscheidende Rolle in der Anaphylaxie zu. Die Langzeitprävention mit PAF-Inhibitoren könnte daher eine Möglichkeit zur Vorbeugung schwerer anaphylaktischer Reaktionen sein [50]. Einzelfallberichte für die Wirksamkeit der Behandlung mit PAF-Antagonisten liegen bereits seit über 20 Jahren vor, haben jedoch nicht zu klinischen Studien in diesem Bereich geführt [51, 52].

ISM bei Erwachsenen hat eine geringe Progredienzrate und geht mit einer unveränderten Lebenserwartung einher [31, 53]. Dennoch leidet ein Großteil der Patienten unter einer stark eingeschränkten Lebensqualität, die neben Beschwerden wie Juckreiz und Müdigkeit vor allem auf das veränderte Hautbild zurückzuführen ist [17].

Im Gegensatz zur ISM ist die Lebenserwartung bei Betroffenen aggressiverer Mastozytoseformen verringert. Die Prognose wird ungünstig beeinflusst durch verschiedenste Faktoren wie hohes Alter, Gewichtsverlust, Anämie, Thrombozytopenie, Hypoalbuminämie und das Vorhandensein vieler Blasten im Knochenmark [31]. Aufgrund der Variabilität der Symptome sollten Patienten multidisziplinär behandelt werden [16]. Zu

einer kompletten Remission der MZ-Vermehrung führt keine der bisher erprobten Therapien [13].

Die starke Vermehrung der MZ bei ASM und MCL wird durch Zytoreduktion verringert. Bisherige Standardmedikamente wie Cladribin und Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) werden durch neuere Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib, Dasatinib und Midostaurin ergänzt [34, 46, 54]. Ein großer Teil der Patienten ist für eine Therapie mit Imatinib nicht geeignet, da Mutationen im KIT-Gen mit einer Imatinib-Resistenz assoziiert sind. Die zytoreduktive Behandlung ist oft mit unerwünschten Nebenwirkungen (UNW) verbunden [14, 15]. So kann beispielsweise Cladribin eine Panzytopenie auslösen. Es führt außerdem zu Müdigkeit, Ohnmachtsanfällen, abdominellen Beschwerden und Durchfall [55]. Die systemische Therapie mit Kortikosteroiden hat positive Effekte auf Aszites, Malabsorption, Durchfall und allergische Reaktionen [8].

Die einzige Chance für eine dauerhafte Remission ist eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Es gibt einzelne Berichte über junge Patienten mit schweren Verläufen, die auf diese Weise behandelt wurden [46].

Bei Patienten mit SM-AHNMD werden beide Erkrankungen als getrennte Entitäten behandelt. Die Prognose ist abhängig von der assoziierten hämatologischen Erkrankung [2]. Eine Zusammenfassung der Behandlungsmöglichkeiten unterschiedlicher Formen der Mastozytose findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Therapie der Mastozytose [25]

Kategorie	Therapeutische Optionen
Kutane Mastozytose	H1-Antihistaminika Evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristige Besserung) Mastozytom: topische Kortikosteroide, UV-Therapie, Exzision Blasen: evtl. zusätzlich topische oder orale Kortikosteroide Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida
Indolent systemische Mastozytose	H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristige Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Bei Osteoporose: Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D, Bisphosphonate, evtl. Interferon-alpha Bei SSM: in Einzelfällen ggf. Interferon-alpha oder Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden
SM-AHNMD	Therapie der hämatologischen Erkrankung als ob keine systemische Mastozytose vorläge H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristige Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Evtl. Knochenmarktransplantation
Aggressive systemische Mastozytose	H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristige Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Interferon-alpha, kombiniert mit Kortikosteroiden Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden Kortikosteroide Evtl. Knochenmarktransplantation Bei Nachweis fehlender Kodon-816-Mutation: Imatinib
Mastzellleukämie	H1-Antihistaminika, Bei GIT- Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Interferon-alpha, kombiniert mit Kortikosteroiden Bei Nachweis fehlender Kodon 816-Mutation: Imatinib Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden Kortikosteroide Evtl. Hochdosis-Chemotherapie Evtl. Knochenmarktransplantation

### 3.3. Herleiten der Fragestellung

Die Behandlung der Mastozytose mit nsAH ist die übliche und bisher die effektivste therapeutische Option zur Reduktion von Quaddelbildung, Juckreiz und anderen Symptomen, die auf eine erhöhte Ausschüttung von MZ-Mediatoren zurückgehen. Zu diesen Symptomen gehören außerdem Beschwerden wie Flush, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen bis hin zu lebensbedrohlichen allergischen Schocks.

Die suffiziente Reduktion der Symptome erfordert bei vielen Betroffenen hohe Dosierungen oder kombinierte Therapien mit anderen nsAH oder Leukotrienantagonisten. Bisher werden viele Mastozytosepatienten unzureichend behandelt, da keine nsAH für die Therapie der Mastozytose zugelassen sind. Es fehlt an kontrollierten klinischen Studien zur Evaluierung von Sicherheit und Effektivität von nsAH bei Mastozytose.

Rupatadin (RUP) ist ein selektives H1-Antihistaminikum und PAF-Antagonist. Ergebnisse von *in vitro* Untersuchungen und Einzelfallberichte deuten auf ein Zusammenwirken von Histamin und PAF hin.

Deshalb ist es das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob die Einnahme von 20mg RUP verglichen mit Placebo effektiv in der Behandlung von Mastozytosepatienten ist.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Studienmedikation

#### 4.1.1. Rupatadin

RUP ist ein neues selektives nsAH. Zur Behandlung allergologischer Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und Urtikaria ist es in einer Dosis von 10mg zugelassen [10, 11, 56]. Das pharmakologische Profil von RUP bietet, verglichen mit anderen nsAH, verschiedene Vorteile. Es hat eine potente antagonistische Wirkung sowohl gegenüber H1-Rezeptoren als auch PAF-Rezeptoren [57]. Außerdem hat es einen schnellen Wirkungseintritt (1 bis 2h nach Medikamenteneinnahme) und eine langanhaltende Wirkung ( $t_{1/2}$  = 6 bis 9h). Auch nach 24h lassen sich noch Effekte nachweisen, so dass die Einnahme nur einmal täglich erfolgen muss [10, 11, 57]. Zudem weist RUP in der empfohlenen Dosis von 10mg/d keine sedierenden Effekte auf und hat ein sehr gutes Sicherheitsprofil [10].

Da RUP *in vitro* durch Enzyme der CYP3A4 Gruppe abgebaut wird, sollte es nicht zusammen mit Cytochrom P450 Inhibitoren wie Erythromycin oder Ketoconazol eingenommen werden [11]. Die Wirkung von RUP bei persistierender allergischer Rhinitis ist der Wirkung älterer H1-Antihistaminika wie Cetirizin überlegen oder gleichwertig [10, 11].

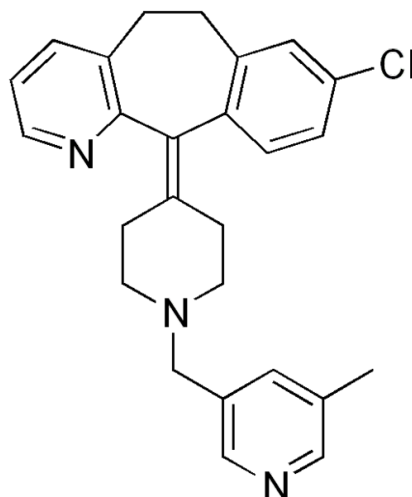


Abbildung 5: **Strukturformel Rupatadin**  
C26-H26-ClN3 [58]

### **4.1.2. Applikation**

RUP und Placebo wurden in Tablettenform zur oralen Aufnahme von Uriach Pharma zur Verfügung gestellt.

Je Randomisierungsnummer (RN) wurden 2 Packungen mit visuell identischen Tabletten produziert, deren Etiketten mit Patientenummer und Zeitraum 1 bzw. 2 versehen waren. So war es weder für die Patienten noch für die Studienärzte möglich, Placebo und RUP zu unterscheiden.

Während der Studie nahmen die Patienten täglich morgens 2 Tabletten ein.

### **4.1.3. Tabletten**

#### **Rupatadin**

Jede Tablette enthielt 10mg RUP als aktiven Wirkstoff. Außerdem bestanden sie aus folgenden inaktiven Bestandteilen: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Eisen(III)-Oxid (E 172), Eisen(III)-HydroxyoxidxH<sub>2</sub>O (E 172) und Magnesiumstearat.

#### **Placebo**

Die Tabletten bestanden ausschließlich aus den oben aufgeführten inaktiven Bestandteilen.

### **4.1.4. Verblindung**

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in 2 Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe vor Visit 1 RUP und die andere Gruppe Placebo einnahm.

Vor Beginn der Studie wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt, in der jeder RN eine Behandlungsgruppe zugeordnet wurde. Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Abschluss der Studie ausschließlich autorisierten Personen und nicht dem Studienzentrum zur Verfügung gestellt. Erst nach Schließen der Datenbank erhielt das Studienzentrum Zugriff auf die Entblindungsliste zur Datenanalyse.

Dem Studienzentrum wurden verschlossene Umschläge zur Verfügung gestellt. Je Patient existierte ein Umschlag, der die Zuordnung zur Behandlungsgruppe enthielt und nur im Notfall geöffnet werden durfte.

## 4.2. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Cross-Over-Studie der Phase II.

Sie wurde investigatorinitiiert als monozentrische Studie am Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Der offizielle Name lautet „Study on Mastocytosis with Rupatadine Treatment“ (SMART).

### 4.2.1. Studienablauf

Jeder Patient wurde vor Studienteilnahme telefonisch oder per E-Mail ausführlich über den Studienablauf informiert. Beim folgenden Screening Visit (SV) wurden alle auftretenden Fragen beantwortet und die Einverständniserklärung durch jeden Studienteilnehmer unterschrieben. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt und alle Ausschlusskriterien ausgeschlossen, wurde der Patient per Telefon über den Einschluss in die Studie und die damit verbundene Randomisierung informiert. Die zur RN gehörende Medikation wurde entweder vom Patienten abgeholt oder ihm zugesandt. 25 bis 30 Tage nach Einnahmebeginn stellte sich der Patient erneut zum Visit 1 (V1) vor und bekam dort direkt die Medikation der nächsten Phase ausgehändigt. Nach erneuten 25 bis 30 Tagen wurde die Studie durch Visit 2 (V2) beendet. Dort erfolgte neben der Wiederholung der Maßnahmen aus V1 (Abbildung 6, Tabelle 7) die Rückgabe des Patiententagebuchs und die Fahrtkostenabrechnung.

Die Provokationstestung wurde bei jedem Besuch gleich durchgeführt. Mit dem Darier-Testgerät 1.0 wurde bei jedem Visit das gleiche Areal auf der Haut provoziert. Sowohl vor Provokation, als auch 10min, 20min und 30min danach erfolgten im provozierten Areal Messungen mit Volumetrie und Thermographie.



Abbildung 6: Studienablauf

Tabelle 7: **Tabellarische Übersicht des Studienablaufs**

	Screening	Visit 1	Visit 2
Information des Patienten	X		
Anamnese	X		
Einverständniserklärung unterschrieben	X		
Ein-/Ausschlusskriterien	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X
EKG	X		
Schwangerschaftstest	X		
Blutentnahme	X	X	X
Vitalparameter	X	X	X
Provokation	X	X	X
Beurteilung Lebensqualität	X	X	X
Einschätzen der Symptomstärke	X	X	X
VAS	X	X	X
Randomisierung	X		
Notfallmedikation	X	X	X

#### 4.2.2. Studienpatienten

Basierend auf einem Alpha-Niveau  $\alpha=0,05$ , einer Teststärke von 80% und Effektstärke  $\delta=0,529$  wurde eine Gesamtzahl von 30 männlichen und weiblichen Patienten mit MPCM oder ISM in die Studie eingeschlossen.

##### 4.2.2.1. Einschlusskriterien

Um an der SMART-Studie teilnehmen zu können, mussten je Patient folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. MPCM oder ISM symptomatisch mit positivem Darier-Zeichen
2. Alter zwischen 18 und 75 Jahre
3. Zuverlässige Schwangerschaftsverhütung
4. Unterschriebene Einverständniserklärung



#### **4.2.2.2. Ausschlusskriterien**

Die folgenden Kriterien schlossen die Studienteilnahme aus:

1. Das Vorhandensein chronischer schwerer Erkrankungen, speziell Erkrankungen des Immunsystems außer Mastozytose
2. Schwere neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, TIA, Schlaganfall
3. KHK, Myokardinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Hyper- und Hypokaliämie, Bradykardie <50/min, QTc-Zeit > 440ms
4. Anzeichen für schwere renale Dysfunktion (Kreatinin > 1,5x oberer Grenzwert)
5. Anzeichen für schwere Lebererkrankungen (Leberenzyme > 2x oberer Grenzwert)
6. Bekannte Unverträglichkeit gegen RUP oder andere Bestandteile der Studienmedikation
7. Vorliegen einer Tumorerkrankung, die Chemotherapie oder Bestrahlung erfordert
8. Aggressive systemische Mastozytose
9. Alkoholmissbrauch oder Drogenabhängigkeit
10. Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn
11. Behördliche oder gerichtliche Unterbringung in einer Anstalt nach § 40 Abs. 1 S.3 Nr. 4 AMG
12. Einnahme von Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten in den 7 Tagen vor Studienbeginn
13. Einnahme von oralen Kortikosteroiden in den 14 Tagen vor Studienbeginn
14. Verwendung von Depot- oder Dauertherapie systemischer Kortikosteroide in den 21 Tagen vor Studienbeginn
15. Schwangerschaft oder Stillzeit

#### **4.2.2.3. Abbruchkriterien**

Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

1. Stattfinden eines unerwünschten Ereignisses, das eine Unterbrechung der Studienteilnahme erforderlich macht. Dies beinhaltet alle Serious Adverse Events

(SAE) und Adverse Events (AE), die ein Risiko zur wesentlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellen. Dazu zählen:

- Allergische Reaktion auf die Studienmedikation
- Hinweis auf Drogenmissbrauch
- Schwangerschaft
- Erythrozyten  $< 2 \text{ Mio/mm}^3$
- Thrombozyten  $< 50 \text{ T/mm}^3$
- Leukozyten  $< 2000 /\text{mm}^3$
- Kreatinin und/oder Harnstoff im Serum  $> 1,5\text{x}$  oberer Grenzwert
- Leberenzyme  $> 2\text{x}$  oberer Grenzwert
- Körpergewicht  $\leq 45 \text{ kg}$

2. Wunsch des Patienten oder mangelnde Compliance

### **4.2.3. Patientenrekrutierung**

Die Studienpatienten wurden durch verschiedene Maßnahmen über die SMART-Studie informiert.

Von einer aus 300 Patienten bestehende Datenbank mit Patienten, die im Studienzentrum behandelt werden, erfüllten 100 die Kriterien Alter und Krankheitsausprägungen. Diese wurden per Anschreiben zur Teilnahme eingeladen.

Außerdem wurde die Durchführung der SMART-Studie auf der Homepage des Studienzentrums aufgeführt und die Selbsthilfegruppen für Mastozytose in Deutschland informiert.

## **4.3. Geräte und Messverfahren**

### **4.3.1. Zielkriterien**

Als primäre Zielkriterien galten objektive Messverfahren zur Bestimmung der Symptorausdehnung nach mechanischer Provokation. Hierfür kamen thermographische und volumetrische Verfahren zur Anwendung.

Sekundäre Zielkriterien waren die subjektive Bewertung der Symptomschwere mittels visueller Analogskala (VAS), validierter Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und

Abfrage von Beschwerden nach mechanischer Provokation. Außerdem wurde die Menge an verbrauchter Notfallmedikation erhoben und verglichen.

### 4.3.2. Mechanische Provokation

Das Darier-Testgerät bietet die Möglichkeit, mechanische Provokation standardisiert durchzuführen (Abbildung 7). Die durch Reibung ausgelöste Reaktion erfolgte auf einem 3cm x 4cm großen Areal der Haut, bevorzugt an den Oberschenkeln. Das Darier-Testgerät wurde bereits in anderen Studien erfolgreich genutzt [59].

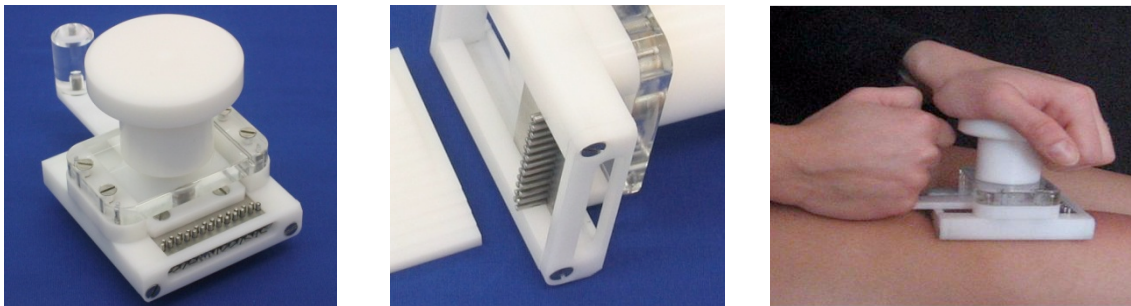


Abbildung 7: Darier Testgerät [59]

### 4.3.3. Volumetrie

Die objektive Beurteilung des Darier-Zeichens erfolgt mit volumetrischen Messungen. Mit Hilfe des PRIMOS contact (Phaseshift Rapid in Vivo Measurement of Skin) Gerätes der GF Messtechnik GmbH (Teltow, Deutschland) wurden dreidimensionale Aufnahmen der Hautoberfläche durchgeführt (Abbildung 8). Durch diese nichtinvasive Darstellung eines 3D-Profiles der Haut können Parameter wie Rauheit, Wundheilung oder die Effektivität von Laserbehandlung z.B. bei Aknenarben beurteilt werden. Außerdem können Veränderungen der Oberflächenstruktur bei Melanomen, Nävi und Falten im Verlauf dargestellt und die Wirksamkeit von Behandlungen evaluiert werden [60-63].

Die Messung erfolgt anhand digitaler Streifenprojektion. Bei dieser Methode kommt das Messgerät nicht direkt mit dem darzustellenden Bereich der Haut in Kontakt, so dass dadurch entstehende Messfehler auf ein Minimum reduziert werden können [64].



Abbildung 8: PRIMOS contact Messgerät mit Abstandshalter [65]

Bei der digitalen Streifenprojektion wird weißes Licht über digital steuerbare Mikrospiegel in parallelen Streifen auf die Hautoberfläche projiziert. Die Reflektion des Lichtes wird von einer Charge-Coupled Device-Kamera (CCD-Kamera) aufgenommen. Schon feinste Höhenunterschiede führen dabei zu einem veränderten Reflexionswinkel des Lichtes. Diese

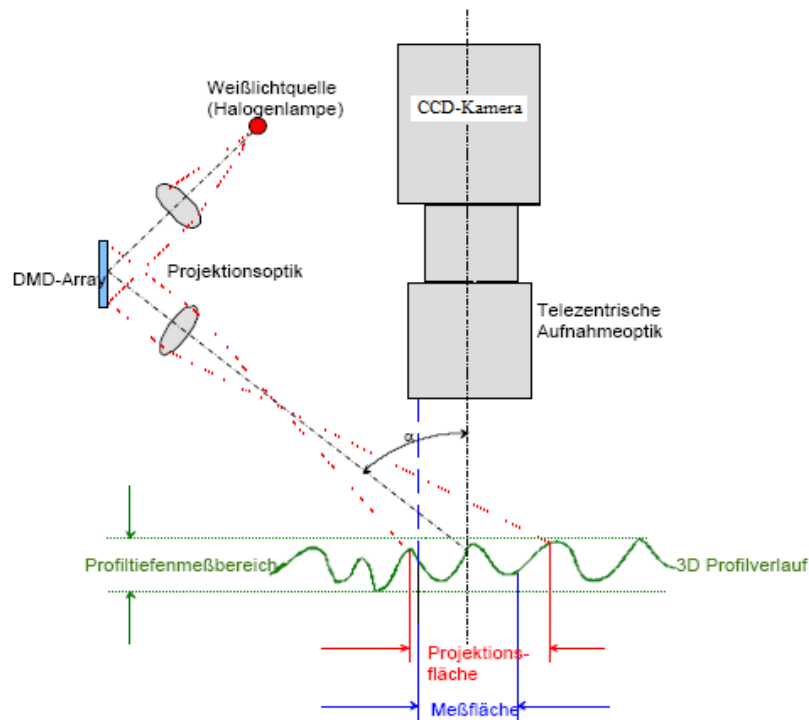


Abbildung 9: Prinzip der Streifenprojektionstechnik [65]

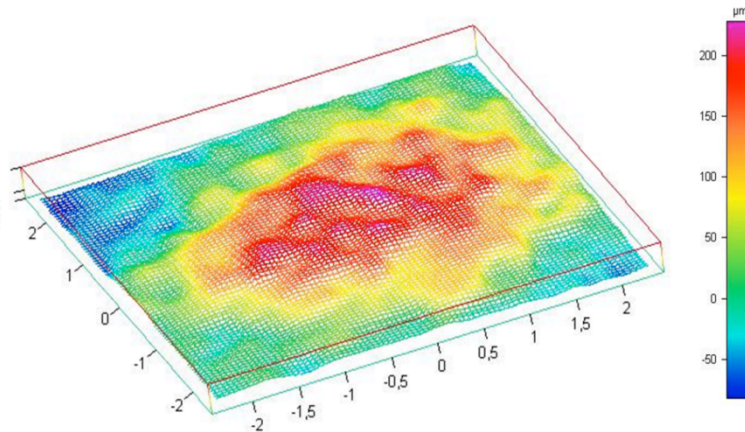


Abbildung 8: **3D-Darstellung einer Quaddel** mit Höhengskala in  $\mu\text{m}$

Unterschiede werden durch die CCD-Kamera erfasst und in ein digitales 3D-Bild umgewandelt (Abbildung 9) [60-62, 64]. Die Analyse der erhobenen Daten ermöglicht eine genaue dreidimensionale Darstellung der Quaddeln sowie die Berechnung der Quaddelvolumina und ihrer Höhe (Abbildung 10).

Die volumetrischen Messungen erfolgten während der SMART-Studie für alle Patienten vor und jeweils 10min, 20min und 30min nach Auslösung des Darier-Zeichens. Dafür wurde das PRIMOS contact Gerät über einen Abstandshalter in immer gleichem Abstand an die Haut angesetzt und ein 3cm x 4cm großes Areal dreidimensional dargestellt. Um die Ergebnisse zwischen den einzelnen Studienabschnitten vergleichbar zu machen, wurde bei jedem Visit dasselbe Areal untersucht.

Zur genauen Berechnung der Volumina wurden die aufgenommenen Bilder mit dem zur Kamera gehörigen Programm PRIMOS 5.7 ausgewertet. Zunächst wurden die Rohbilder ausgerichtet und die grobe Krümmung der Oberfläche herausgefiltert. Im nächsten Schritt wurde die die Quaddeln umgebende Haut für alle Bilder auf den gleichen Wert gesetzt.

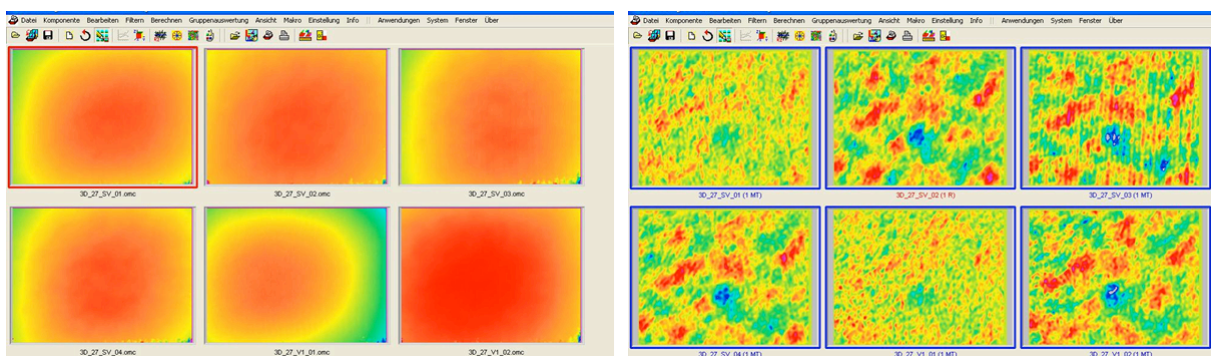


Abbildung 9: **Volumetrische Analyse von Quaddeln** Rohdaten von 6 Bildern eines Patienten (links) verglichen mit denselben Bildern nach Ausrichten, Filtern und Matching (rechts) in PRIMOS 7.5

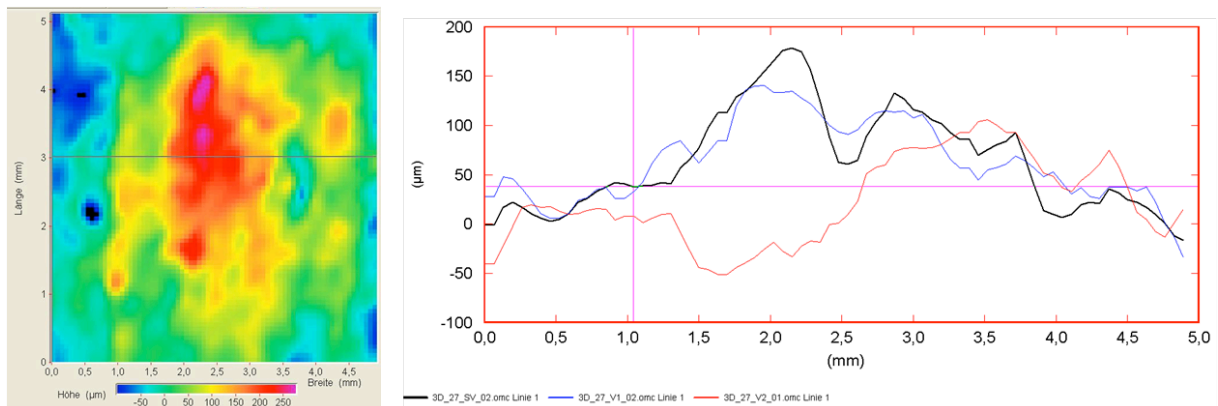


Abbildung 10: **Darstellung einer Quaddel** mit Markierungslinie quer (links), Höhenprofil im Bereich der Markierungslinie für die gleiche Quaddel in 3 verschiedenen Bildern (10min nach Provokation an SV (schwarz), V1 (blau), V2 (rot)) zur Bestimmung der Quaddelhöhe

Dieses Verfahren ermöglicht die Vergleichbarkeit der Bilder von verschiedenen Messzeitpunkten. Durch ein im Programm integriertes Matchingverfahren wurden die Bilder übereinandergelegt und genau aufeinander ausgerichtet. Eine in allen Aufnahmen vorhanden Quaddel wurde daraufhin ausgewählt und markiert (Abbildung 11). Für den markierten Bereich wurde im letzten Schritt das Volumen berechnet und die maximale Höhe der Quaddel ermittelt (Abbildung 10).

War es nicht möglich das automatische Matchingverfahren einzusetzen, wurden die Quaddeln manuell ermittelt und markiert.

Für jedes Bild wurde das Volumen einer Quaddel sowie deren Höhe bestimmt. Die ursprünglich geplante Berechnung einer Area under the Curve (AUC) für die Messpunkte vor, sowie 10min, 20min und 30min nach Provokation hätte, bedingt durch einen Mangel an verwertbaren Bildern, zu einer noch geringeren Anzahl an Datensätzen geführt, so dass für die statistische Analyse der Zeitpunkt 10min nach mechanischer Provokation als Auswertungszeitpunkt festgelegt wurde. Zu dieser Zeit ist die Ausprägung des Darier-Zeichens am größten. Für die Auswertung der Quaddelhöhe, des Volumens und der Temperatur wurde daher die Differenz (10min nach Provokation) - (vor Provokation) bestimmt.

#### 4.3.4. Thermographie

Die Infrarotkamera ThermaCAMS60 (FLIR Systems GmbH, Frankfurt/Main) ermöglicht die Messung und Aufzeichnung der Wärmestrahlung auf der Körperoberfläche [66].

Die Kamera nimmt die langwellige, im infraroten Bereich liegende Strahlung auf und wandelt sie in ein radiometrisches Bild um. Dafür werden die Strahlen mittels der Kameraoptiken auf einen Infrarotdetektor fokussiert. Dieser sendet die Bildinformationen zu einer Sensor-Elektronik, die die Bildbearbeitung durchführt. Die Wellenlänge der Temperaturstrahlung liegt im Bereich von 2 bis 20µm [66-69]. Mit einer Unsicherheit von  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  kann ein Temperaturbereich von  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $120^{\circ}\text{C}$  angezeigt werden [70].



Abbildung 11: **ThermaCAM S60** (FLIR Systems GmbH, Frankfurt/Main) [65]

Die thermographischen Messungen erfolgten zu jedem Visit vor sowie 10min, 20min und 30min nach Auslösung des Darier-Zeichens. Die durch mediatorbedingte Vasodilatation und Extravasation entstehenden Quaddeln führen auch zu einer Erwärmung des Provokationsbereiches.

Zur Auswertung wurde das Programm ThermoCAM-Researcher von FLIR Systems genutzt. In jedem Bild wurde die Durchschnittstemperatur des provozierten Bereiches, sowie die Temperatur der umgebenden Haut ermittelt und die entsprechende Differenz bestimmt (Abbildung 12). Die Veränderungen der Temperaturdifferenzen wurden für die statistische Auswertung genutzt.

Es wurden nur Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen, die nach Provokation beim SV eine Veränderung der Temperaturdifferenz vor und 10min nach Provokation von mind.  $0,5^{\circ}\text{C}$  zeigten.



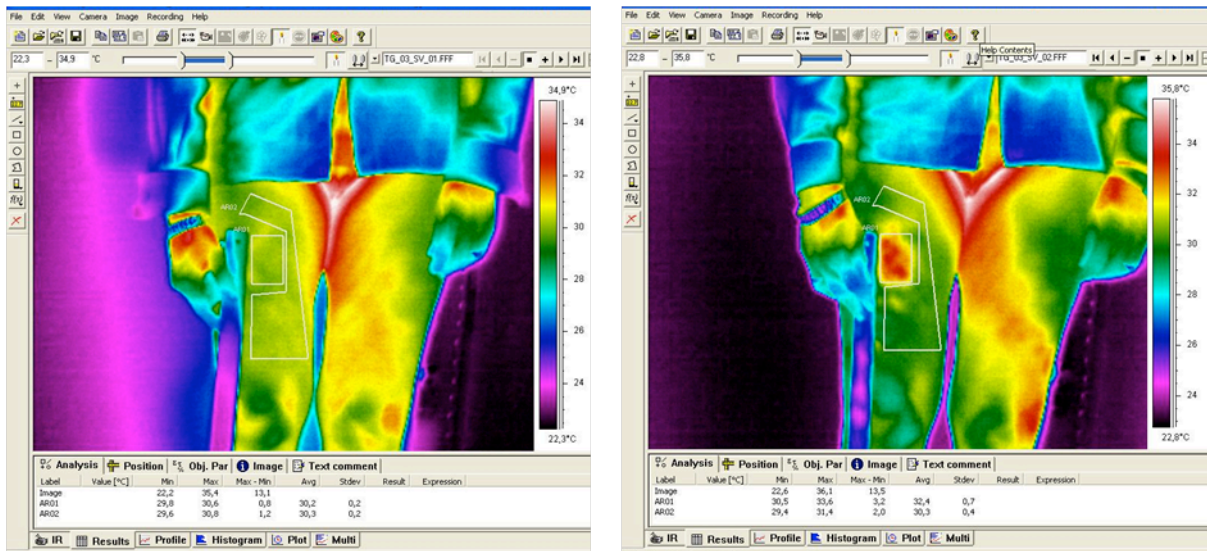


Abbildung 12: ThermoCAM Researcher, thermographische Darstellung des gleichen Patienten vor und 10min nach Provokation mit Markierungen der Messbereiche

#### 4.3.5. Notfallmedikation

Während der gesamten Studiendauer stand den Patienten im Falle starker Beschwerden Loratadin 10mg als Notfallmedikation zur Verfügung. Die Einnahme dieser wurde täglich erfasst und nach Vollendung der Studie ebenfalls in die Auswertung einbezogen. Um die Ergebnisse der Volumetrie, Thermographie und der Fragebögen nicht zu verfälschen, war es jedoch nicht gestattet Loratadin während der Woche vor den Messungen einzunehmen.

#### 4.3.6. Zusätzliche Erfassung von Hautsymptomen

Die Qualitäten Juckreiz, Brennen und weitere subjektive Beschwerden wurden 10min nach mechanischer Provokation erfragt. Die Entscheidung folgte anhand der folgenden Skala:

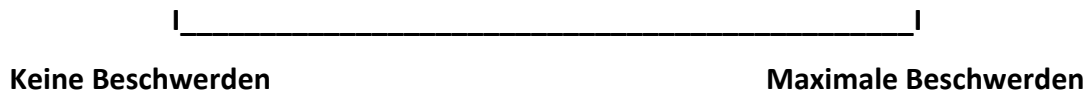
Ja oder Nein (=0), wenn ja: leicht = 1, mittel = 2, stark = 3



### 4.3.7. Visuelle Analogskala

Die Stärke der Beschwerden insgesamt wurde zu jedem Messzeitpunkt von den Patienten mit Hilfe einer VAS eingeschätzt. Dabei sollte folgende Frage beantwortet werden:

**Wie stark schätzen Sie Ihre Beschwerden in der vergangenen Woche ein?**



### 4.3.8. Lebensqualität abhängig von Juckreiz

Die Lebensqualität der Patienten, abhängig vom Juckreiz, wurde anhand des validierten, dermatologischen Fragebogens ItchyQol bestimmt [71]. Dieser wurde für die Befragung von Erwachsenen, d.h. Patienten über einem Alter von 16 Jahren, entwickelt. Die Fragebögen sind sehr einfach aufgebaut, sodass es problemlos möglich ist, sie durch den Patienten ohne ausführliche Erklärungen ausfüllen zu lassen. Im Regelfall dauert das Ausfüllen 1 bis 2 Minuten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 22 Items. Er kann in 3 Subgruppen unterteilt werden - *Symptome* (6 Items), *funktionelle Einschränkungen* (7 Items) und *Emotionen* (9 Items). Jede Frage kann auf einer 5-stufigen Likertskala beantwortet werden. Diese sah wie folgt aus:

Immer	5 Punkte
Oft	4 Punkte
Manchmal	3 Punkte
Selten	2 Punkte
Nie	1 Punkt

Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe aller Einzelwerte. Der Gesamtwert der Subgruppen ergibt sich aus der Summe der zur Gruppe gehörigen Einzelwerte.

Aktuell befindet sich die deutsche Validierung des ItchyQol im Veröffentlichungsprozess. Dabei wird auch eine veränderte Berechnung der Subgruppen vorgenommen. Die Subgruppe *Emotionen* mit 9 Items wird aufgeteilt in *Gefühle* (5 Items) und *Selbstbild* (4 Items). Da diese

Version zum Zeitpunkt der Studie noch nicht veröffentlicht war, wird in dieser Arbeit die oben beschriebene Version genutzt.

#### **4.3.9. Krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität und Erhebung einzelner Symptome**

Bisher steht kein validiertes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität abhängig von den Symptomen der Mastozytose zur Verfügung. Mit dem AFIRMM existiert zwar ein Fragebogen zur Einschätzung der Symptomschwere bei Mastozytose, dieser ist bisher jedoch ausschließlich in englischer Sprache publiziert worden [72]. Angelehnt an AFIRMM entwickelten wir einen Fragebogen bestehend aus 37 Items zur Einschätzung der Lebensqualität abhängig von den Symptomen der Mastozytose. Jedes Item kann auf einer 5-stufigen Likertskala beantwortet werden. Diese sah wie folgt aus:

Sehr viel	5 Punkte
Viel	4 Punkte
Ziemlich	3 Punkte
Wenig	2 Punkte
Gar nicht	1 Punkt

Die 37 Items lassen sich in 8 Subgruppen einteilen. Diese Subgruppen sind: *Funktionalität* mit 9 Fragen, *Schlaf* mit 4 Fragen, *Symptome und unangenehmes Auffallen* mit 11 Fragen, *psychischer Status* mit 3 Fragen, *Ernährung* mit 3 Fragen, *Einschränkung des Aussehens* mit 2 Fragen, *Angst* mit 3 Fragen und *Depressionen* mit 2 Fragen. Zu jeder Frage gibt es 5 Antwortmöglichkeiten. Der Gesamtscore sowie die Scores der Subgruppen ergeben sich jeweils aus dem Durchschnitt der enthaltenen Items.

Zusätzlich wurde für jedes der Items Juckreiz, Flush, Schwellungen, Herzrasen, GIT-Beschwerden, Kopfschmerzen und Partnerschaft/Sexualität die prozentuale Veränderung des Wertes während der Einnahme von RUP und Placebo gegenüber der Baseline bestimmt und verglichen.

#### **4.4. Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin und dem Institut für Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Zur Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 19 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) genutzt.

Für alle erhobenen Werte erfolgte eine deskriptive Darstellung mit Mittelwerten, Median und Standardabweichungen (SD). Zur Analyse der Therapievergleiche von volumetrischen und thermographischen Daten sowie zur Analyse der subjektiven Parameter VAS, ItchyQol und der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität unter der Einnahme von RUP beziehungsweise Placebo verglichen mit den Baselinewerten wurde der parametrische t-Test für gepaarte Stichproben genutzt. Im direkten Vergleich der Therapieunterschiede zwischen RUP und Placebo kam der MANOVA mit Baselineadjustierung zur Anwendung. Für die vergleichenden Analysen der Einnahme von Notfallmedikation wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Die kategoriale Variablen Juckreiz, Brennen und subjektive Beschwerden wurden mit Hilfe des Vorzeichen-tests ausgewertet.

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden die Ergebnisse zum SV als Baseline und die Ergebnisse zu RUP als Verum bezeichnet.

# 5. Ergebnisse

## 5.1. Studienpopulation

Im Zeitraum vom 13.10.2010 bis 15.09.2011 wurden von 39 gescreenten Patienten 33 in die Studie eingeschlossen. Zwei Patientinnen zogen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme vor V1 zurück. Eine von ihnen litt unter starken Knochenschmerzen, die andere unter starker Müdigkeit und Schwäche. Eine weitere Patientin wurde wegen mangelnder Compliance nach V2 aus der Studie ausgeschlossen. Die Intent-to-Treat-Population betrug damit 31 und die Per-Protocol-Population 30 Patienten. Da sich nur minimale Unterschiede zwischen beiden Populationen ergaben, sind im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der Analysen der PPP dargestellt.

### 5.1.1. Zusammensetzung

Insgesamt nahmen 20 Frauen und 10 Männer im Alter von 20 bis 70 Jahren an der Studie teil. Davon litten 23 PatientInnen unter ISM mit Hautbeteiligung und 7 Patienten unter CM. Weitere demographische Daten finden sich in Tabelle 8. Alle Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien.

Tabelle 8: Demographische Daten der Studienpatienten

Eigenschaft	Mittel	SD
Alter in Jahren	50,5	11,7
BMI in kg/m <sup>2</sup>	25,9	5,2
RR systolisch in mmHg	125	16
RR diastolisch in mmHg	74	7
Puls pro min	71	10
Tryptase in ng/ml	50,3	49,7

Mit 60,0% waren Muskel- und Skeletterkrankungen die häufigste Nebenerkrankung. Allergien (43,3%), gastrointestinale Erkrankungen (26,7%), urogenitale Erkrankungen (26,7%) und andere Hauterkrankungen (26,7%) waren weitere häufige Nebenerkrankungen. Eine Auflistung der Nebenerkrankungen findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: **Nebenerkrankungen der Studienpatienten.** Die Spalte Anzahl entspricht der Anzahl betroffener Patienten. Dabei kann in einer Organklasse der gleiche Patient mehrere Erkrankungen haben

Organklasse	Erkrankung	Anzahl	%
Muskel- und Skeletterkrankungen		18	54,5
	Osteoporose	5	15,2
	Bandscheibenvorfall	5	15,2
	Fibromyalgie	2	6,1
	Karpaltunnelsyndrom	1	3,0
	Z.n. kalzifizierender Tendinitis	1	3,0
	Z.n. LWK1-Fraktur	1	3,0
	Skoliose	1	3,0
	Ischialgie	1	3,0
	Osteopenie	2	6,1
Allergien		13	39,4
	Wespengiftallergie	9	27,3
	Allergische Rhinitis	6	18,2
	weitere Allergien	7	21,2
gastrointestinale Erkrankungen		4	12,1
	Zwerchfellhernie	1	3,0
	Divertikulose	1	3,0
	Steatosis hepatis	1	3,0
	Obstipationen	1	3,0
dermatologische Erkrankungen (außer Mastozytose)		8	24,2
	Akne	1	3,0
	Granuloma anulare	1	3,0
	Hautmykose	1	3,0
	Alopezie	1	3,0
	Atopische Dermatitis	2	6,1
urogenitale Erkrankungen		8	24,2
	Z.n. Kochentumorresektion im kleinen Becken	6	18,2
	Z.n. EUG mit Tubendurchtrennung	1	3,0
	Zyste in linker Niere	1	3,0
	Z.n. Nierenteilresektion bei Nierentumor	1	3,0
	Z.n. Hodenresektion	1	3,0
	nicht symptomatische Wanderniere	1	3,0
kardiovaskuläre Erkrankungen		7	21,2
	arterielle Hypertonie	6	18,2
	Varikosis	1	3,0
Erkrankungen der Sinnesorgane		6	18,2
	Glaukom	1	3,0
	Katarakt	1	3,0
	Presbyakusis	1	3,0
	Tinnitus	3	9,1
	chronische Sinusitis	1	3,0
Atemwegserkrankungen		4	12,1

	Asthma Bronchiale	3	9,1
	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1	3,0
psychiatrische Erkrankungen		3	9,1
	Depressionen	2	6,1
	Phobie	1	3,0
endokrinologische Erkrankungen		6	18,2
	Hypothyreose	2	6,1
	Hyperthyreose	2	6,1
	Hashimoto-Thyreoditis	1	3,0
	Pankreasinsuffizienz	1	3,0
Erkrankungen des Nervensystems		3	9,1
	Zwerchfelllähmung	1	3,0
	Migräne	2	6,1

## 5.2. Überprüfung der Wirksamkeit

### 5.2.1. Volumetrie

Bedingt durch Artefakte in den Rohdaten und technische Probleme bei der Auswertung der Bilder musste ein Teil der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Die Zusammenstellung der ausgewerteten volumetrischen Bilder findet sich in Tabelle 10.

Die Analyse der Quaddelhöhen ergab eine signifikante Verringerung nach Provokation für die Therapie mit RUP ( $\emptyset$   $24,9\mu\text{m}\pm 27,4\mu\text{m}\triangleq -73,4\%$ ) verglichen mit der Baseline ( $\emptyset$   $93,6\mu\text{m}\pm 58,6\mu\text{m}$ ;  $p=0,004$ ). Verglichen mit Placebo zeigte sich jedoch keine signifikante Veränderung ( $\emptyset$   $53,5\mu\text{m}\pm 50,62\mu\text{m}\triangleq -53,5\%$ ;  $p=0,169$ ). Im direkten Vergleich sind die Quaddeln unter Placebo im Durchschnitt um 42,8% kleiner als ohne Behandlung ( $p=0,009$ ).

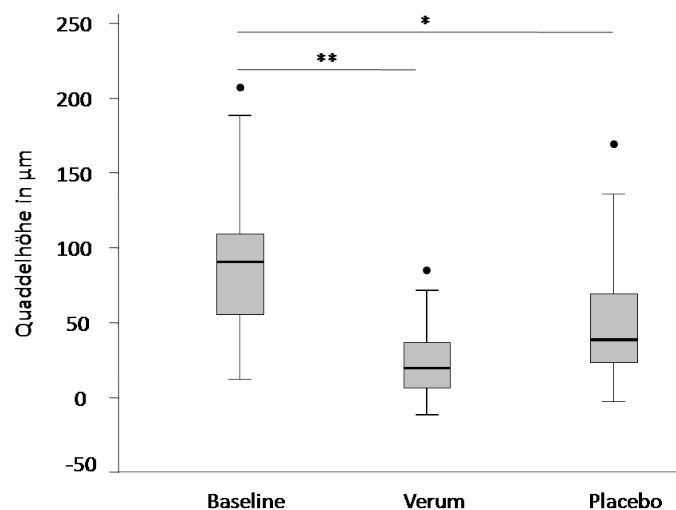


Abbildung 13: **Signifikante Verringerung der Quaddelhöhe** nach Einnahme von RUP gegen Baseline, Boxplots zeigen die Quaddelhöhe in  $\mu\text{m}$  10 Minuten nach Provokation ( $p<0,005=**$ ;  $p<0,05=*$ ), Punkte stellen Ausreißer dar

Für das Quaddelvolumen zeigte sich mit einem Mittelwert von  $0,238\text{mm}^3 \pm 0,252\text{mm}^3$  ( $n=17$ ) nach der Einnahme von 20mg RUP eine Verringerung des Volumens verglichen mit der Baseline ( $\emptyset 0,473\text{mm}^3 \pm 0,371\text{mm}^3$ ;  $n=14$ ) um 49,7%. Dieses Ergebnis stellt statistisch einen Trend dar, ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,085$ ). Auffällig ist hierbei ein Ausreißer auf der Seite von RUP. Dagegen lieferte die Einnahme von Placebo ( $\emptyset 0,295\text{mm}^3 \pm 0,249\text{mm}^3$ ;  $n=18$ ) verglichen mit der Baseline ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,02$ ) bei einer Verringerung des Volumens um durchschnittlich 37,6%. Im direkten Vergleich zwischen der Einnahme von 20mg RUP und Placebo zeigte sich mit einem um 19,3% niedrigeren Quaddelvolumen unter RUP ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,795$ ).

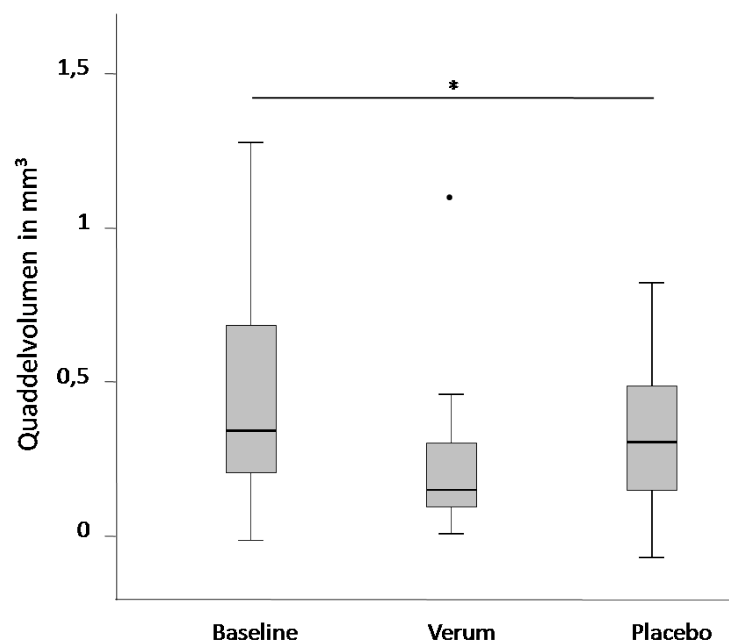


Abbildung 14: **Keine signifikante Veränderung des Quaddelvolumens** nach der Einnahme von RUP gegen Baseline oder Placebo, Boxplots zeigen das Quaddelvolumen in  $\text{mm}^3$  10Minuten nach Provokation ( $p < 0,05 = *$ ), Punkte stellen Ausreißer dar

Tabelle 10: Auflistung der Werte, die in die Analyse eingegangen sind für Volumetrie und Thermographie, x bezeichnet vorhandene und auswertbare Bilder

RN	Volumetrie			Thermographie		
	SV	V1	V2	SV	V1	V2
1		X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X
4				X	X	X
5						
6	X	X		X	X	X
7	Drop out					
8	X	X	X			
9	X	X	X		X	X
10					X	X
11	X	X	X			
12	X	X	X			
13	X	X	X	X	X	X
14	X	X	X		X	X
15						
16		X	X			
17				X	X	X
18				X	X	X
19		X	X	X	X	X
20	X	X	X			
21						
22						
23		X	X			
24						
25	X	X	X	X	X	X
26	X	X	X	X	X	X
27	Drop out					
28	Drop out					
29				X	X	X
30						
31	X		X			
32	X	X	X			
33	X	X	X			

### 5.2.2. Thermographie

Von den untersuchten 30 Patienten zeigten 8 beim SV keine thermische Reaktion nach Auslösung des Darier-Zeichens. Wegen technischer Probleme konnten nicht alle der



verbleibenden 22 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Eine Auflistung der analysierten Ergebnisse findet sich in Tabelle 10.

Nach 4-wöchiger Einnahme von RUP ( $\bar{\Delta} 0,77^{\circ}\text{C} \pm 1,05^{\circ}\text{C} \triangleq -39,8\%$ ) zeigte sich 10min nach Auslösung des Darier-Zeichens eine signifikant verringerte Temperaturdifferenz verglichen mit der Baseline ( $\bar{\Delta} 1,28^{\circ}\text{C} \pm 0,76^{\circ}\text{C}$ ;  $p=0,015$ ). Im Gegensatz dazu konnte für die Einnahme von Placebo ( $\bar{\Delta} 0,89^{\circ}\text{C} \pm 0,97^{\circ}\text{C} \triangleq -30,5\%$ ) verglichen mit der Baseline keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ( $p=0,103$ ). Verglichen mit Placebo zeigte jedoch auch RUP bei Verringerung des Temperaturunterschiedes um durchschnittlich 13,5% keine signifikante Verringerung der Werte ( $p=0,344$ ).

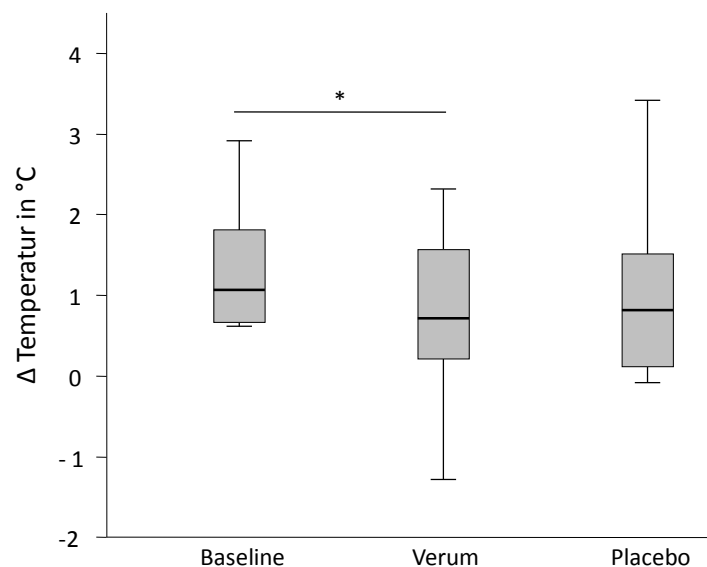


Abbildung 15: **Signifikante Verringerung der Temperatur** nach der Einnahme von RUP gegen Baseline, Boxplots zeigen  $\Delta$ Temperatur in  $^{\circ}\text{C}$  10Minuten nach Provokation - vor Provokation ( $p<0,05=*$ )

### 5.2.3. Notfallmedikation

Von den teilnehmenden 30 Patienten haben insgesamt 8 die Notfallmedikation eingenommen. Insgesamt 3 Patienten benötigten während der Einnahme von RUP ihre Notfallmedikation. Ein signifikanter Unterschied zur Placebophase, während der 8 Patienten die Notfallmedikation einnahmen, konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,165$ ). Dagegen ist die Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten signifikant geringer während der Einnahme von RUP ( $\bar{\Delta} 1,7/\text{Patient}$ ) verglichen mit Placebo ( $\bar{\Delta} 8,4/\text{Patient}$ ,  $p<0,001$ ). Alle Patienten, die während der Einnahme von RUP die Notfallmedikation benötigten, konnten auch während der Placebophase nicht darauf verzichten.

#### 5.2.4. Zusätzliche Erfassung von Hautsymptomen

Die Erfassung von Juckreiz, Brennen und anderen subjektiven Beschwerden 10min nach Auslösung des Darier-Zeichens erfolgte für Baseline und RUP für alle 30 Patienten. Für die Einnahme von Placebo fehlen die Werte eines Patienten.

Bezogen auf Juckreiz im Bereich des provozierten Areals gaben zum SV 63,3% der Patienten keine Beschwerden an. Dagegen berichteten 30,0% von leichtem, 6,7% von mittlerem und 0% von starkem Jucken. Nach der Einnahme von RUP konnten für 76,7% kein und für 23,3% leichtes Jucken festgestellt werden. Bei keinem Patienten mittlerer oder starker Juckreiz verzeichnet. Insgesamt wurden. Für die Bestimmung nach der Einnahme von Placebo ergaben sich 83,8% ohne Juckreiz, 10% mit leichtem Juckreiz und 3,3% mit mittlerem Juckreiz. Auch hier berichtete niemand von starkem Juckreiz. Sowohl der Vergleich von RUP mit der Baseline ( $p=0,388$ ) als auch der Vergleich von RUP mit Placebo ( $p=1,0$ ) ergab keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 18).

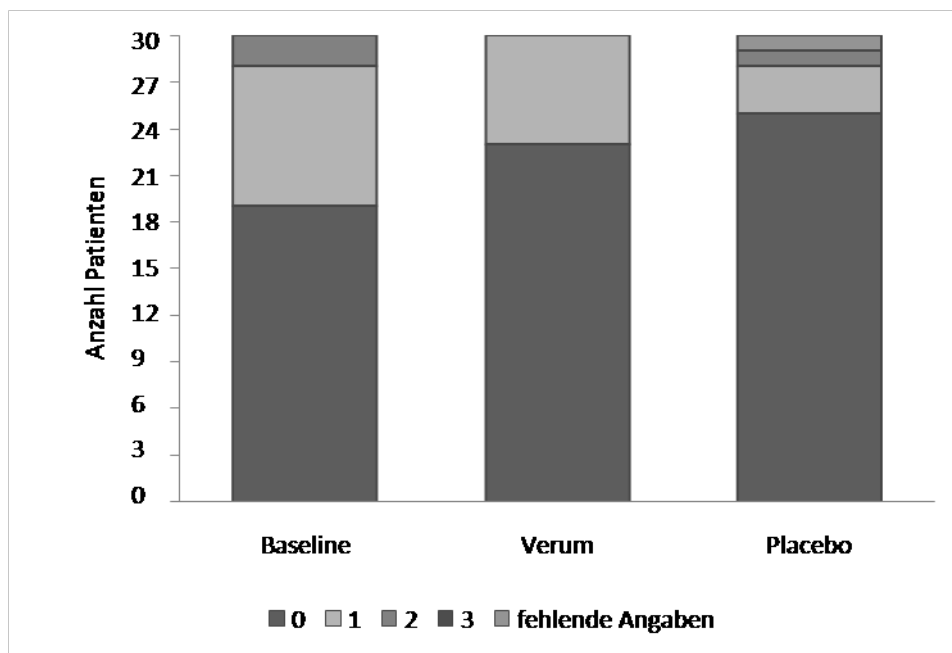


Abbildung 16: Häufigkeit von Juckreiz 10min nach Auslösung des Darier-Zeichens im provozierten Hautareal (0=nein, 1=wenig, 2=mittel, 3=stark)

Das Auftreten von Brennen im provozierten Areal verneinten zum SV 60,0% der Patienten. Dagegen gaben 23,3% leichtes Brennen, 13,3% mittleres Brennen und 3,3% starkes Brennen an. Eine signifikante Verringerung des Brennens zeigte sich nach 4-wöchiger Einnahme von RUP ( $p=0,039$ ). Dabei berichteten 13,3% der Patienten von leichtem Brennen und niemand

von mittlerem oder schwerem Brennen. 86,7% gaben unter Einnahme von RUP kein Brennen nach Provokation an. Dagegen konnte für RUP verglichen mit Placebo keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ( $p=0,727$ ). Ebenfalls nicht signifikant fiel der Vergleich zwischen Placebo und Baseline aus ( $p=0,065$ ). Unter Einnahme von Placebo gaben 76,7% kein Brennen und 20,0% leichtes Brennen an. Die verbleibenden 3,3% entfallen auf die nicht erhobenen Werte eines Patienten.

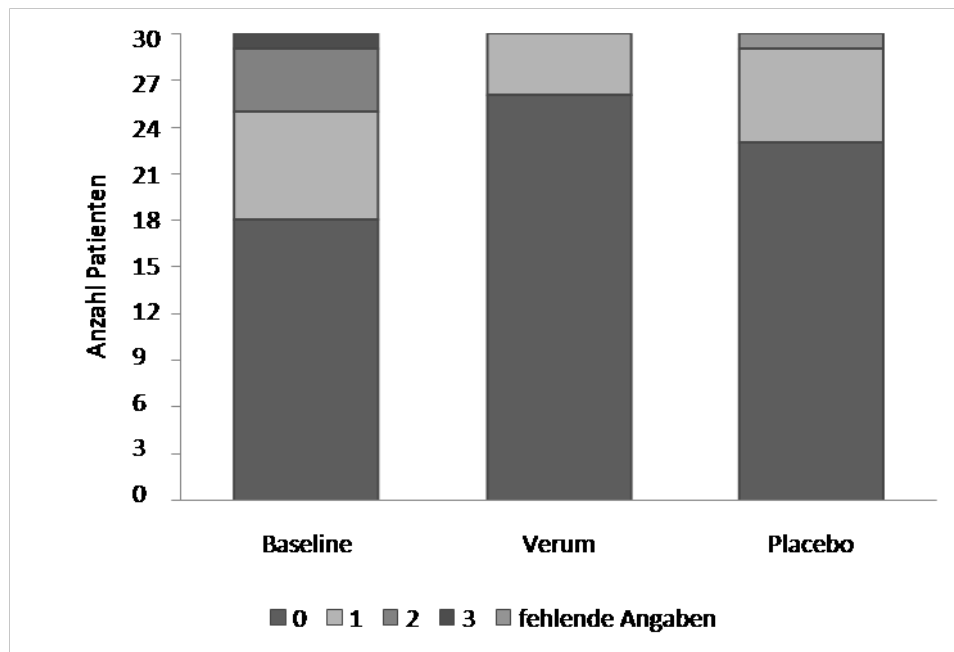


Abbildung 17: Häufigkeit von Brennen 10min nach Auslösung des Darier-Zeichens im provozierten Hautareal (0=nein, 1=wenig, 2=mittel, 3=stark)

Als weitere subjektive Beschwerden gaben die Studienpatienten meist ein Spannungsgefühl oder Erwärmung des provozierten Bereichs an. Insgesamt berichteten zum SV 23,3% von leichten und 3,3% von mittleren Beschwerden. 73,3% verneinten das Auftreten anderer subjektiver Beschwerden nach Provokation. Nach der Einnahme von Placebo konnten für 76,7% der Patienten keine und für 20,0% leichte Beschwerden verzeichnet werden. Unter der Behandlung mit RUP ergaben sich 73,3% der Patienten ohne weitere subjektive Beschwerden sowie 23,3% mit leichten und 3,3% mit mittleren Beschwerden. RUP hat sowohl verglichen mit Baseline ( $P=1,0$ ) als auch verglichen mit Placebo ( $p=0,508$ ) nicht zu einer signifikanten Veränderung geführt.

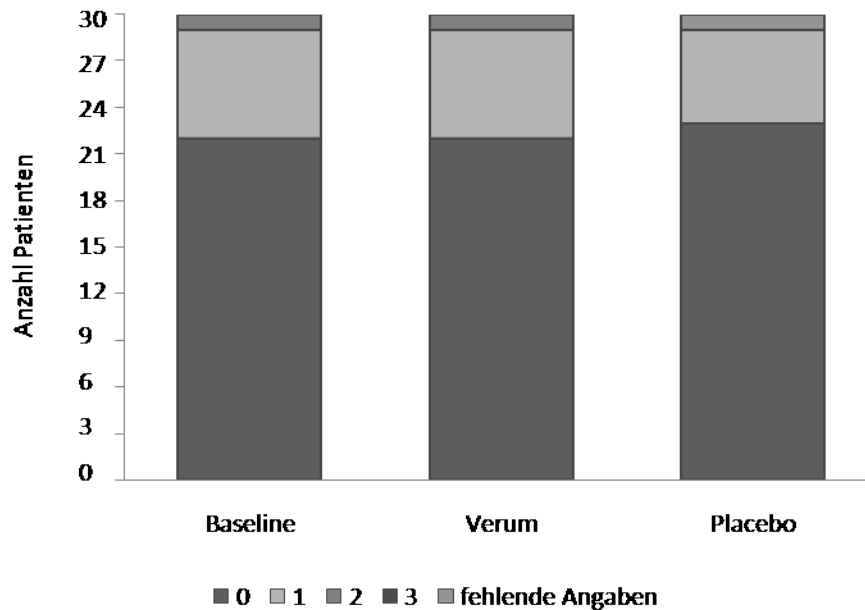


Abbildung 18: **Häufigkeit von weiteren subjektiven Beschwerden** 10min nach Auslösung des Darier-Zeichens im provozierten Hautareal (0=nein, 1=wenig, 2=mittel, 3=stark)

#### 5.2.4.1. Visuelle Analogskala

Die Bewertung der Stärke der Beschwerden durch den Patienten mittels VAS wurde für jeden der 30 Patienten zu jedem Messpunkt erhoben. Dabei zeigte sich nach vierwöchiger Therapie mit RUP ( $\bar{x}$  2,7cm $\pm$ 2,3cm $\hat{=}$ -40,0%) eine signifikante Verbesserung des VAS-Wertes verglichen mit den Baselinewerten ( $\bar{x}$  4,5cm $\pm$ 3,0cm; p=0,003). Dagegen konnte nach Behandlung mit Placebo ( $\bar{x}$  3,7cm $\pm$ 2,7cm $\hat{=}$ -17,8%) keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden (p=0,11). Im Vergleich des VAS zwischen RUP und Placebo lässt sich ein Trend zugunsten von RUP mit einem um 27,0% geringeren VAS erkennen. Ein signifikantes Ergebnis wurde jedoch nicht erreicht (p=0,069).

Nach Aufteilung der Patienten nach der Ausprägung der Beschwerden (VAS Baseline <3cm entspricht leichten Beschwerden, VAS  $\geq$  3cm entspricht schweren Beschwerden) zeigten sich für Patienten mit geringen Beschwerden (n=12) keine signifikanten Veränderungen unter Therapie. Die Mittelwerte sind hierbei 1,3cm $\pm$ 1,1cm für die Baseline, 1,9cm $\pm$ 1,8cm für Placebo und 1,6cm $\pm$ 1,6cm für die Einnahme von RUP. Die Ergebnisse für Patienten mit starken Beschwerden (n=18) entsprechen denen der Gesamtpopulation. Hierbei führte die Einnahme von RUP ( $\bar{x}$  3,4cm $\pm$ 2,4cm $\hat{=}$ -48,5%) zu einer signifikanten Verbesserung verglichen mit der Baseline( $\bar{x}$  6,6cm $\pm$ 1,6cm; p<0,001). Vergleich man RUP mit den Werten unter

Einnahme von Placebo ( $\bar{x}$  4,9cm $\pm$ 2,5cm) stellte sich ein Trend zu Gunsten von RUP mit einem durchschnittlich um 30,6% geringeren VAS dar ( $p=0,076$ ).

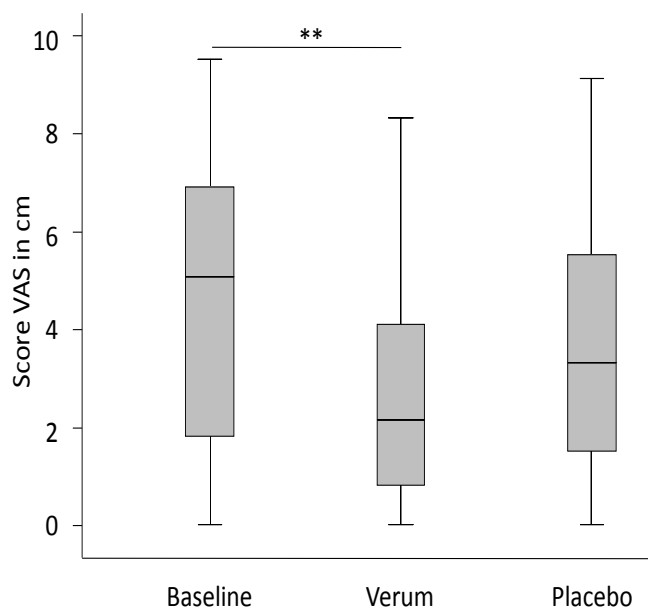


Abbildung 20: **Signifikante Verbesserung der Symptome** nach der Einnahme von RUP gegen Baseline, Boxplots zeigen den Score einer VAS mit 0=keine Beschwerden bis 10=maximale Beschwerden ( $p<0,005=**$ )

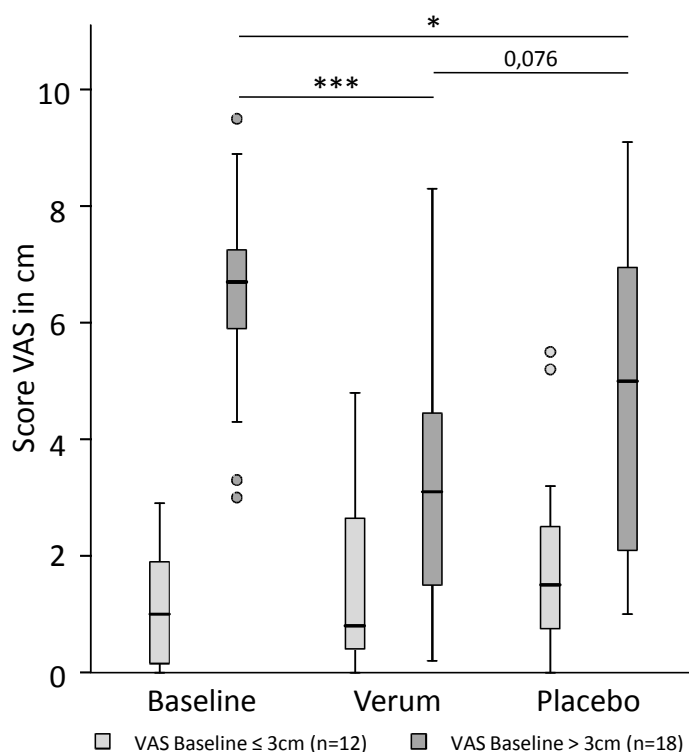


Abbildung 19: **Signifikante Verbesserung der Symptome** nach der Einnahme von RUP **bei Patienten mit hoher Beschwerdestärke** gegen Baseline, Boxplots zeigen den Score einer VAS mit 0cm=keine Beschwerden bis 10cm=maximale Beschwerden aufgeteilt nach geringer Beschwerdestärke der Baseline (VAS  $\leq$ 3cm) und hoher Beschwerdestärke (VAS >3cm), Punkte stellen Ausreißer dar ( $p<0,001=***$ ;  $p>0,05=*$ )

### 5.2.5. Lebensqualität abhängig von Juckreiz

Der Gesamtscore des Fragebogens ItchyQol konnte für alle 30 Patienten ermittelt werden.

Dabei zeigt sich unter der Behandlung mit RUP ( $\bar{x}$  36,8±13,8) sowohl gegenüber Baseline ( $\bar{x}$  45,7±14,9;  $p < 0,001$ ) mit einer Verringerung um 19,5% als auch gegenüber Placebo ( $\bar{x}$  43,9±15,7;  $p = 0,002$ ) mit einer Verringerung um 16,2% eine signifikante Veränderung des Scores. Dagegen führt die Einnahme von Placebo gegenüber der Baseline zu keiner signifikanten Veränderung ( $p = 0,163$ ).

Die Analyse des Subscores *Symptome* ergab sowohl für RUP ( $\bar{x}$  10,3±3,4±-25,4%;  $p < 0,001$ ), als auch für Placebo ( $\bar{x}$  12,5±4,3±-9,4%;  $p = 0,031$ ) eine signifikante Besserung der Symptome verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  13,8±4,4). Im direkten Vergleich von RUP mit Placebo findet sich bei einem um 17,6% niedrigerem Score ebenfalls eine signifikante Veränderung zu Gunsten von RUP ( $p = 0,006$ ).

Ein ähnliches Bild zeigt sich für den Subscore *Funktionen*. Hier ist der Score für RUP ( $\bar{x}$  12,7±5,5±-18,1%;  $p < 0,001$ ) und Placebo ( $\bar{x}$  14,2±5,4±-8,4%;  $p = 0,015$ ) signifikant gegenüber der Baseline ( $\bar{x}$  15,5±6,0) erniedrigt. Vergleicht man beide Präparate miteinander, zeigt sich ein um durchschnittlich 10,6% signifikant niedrigerer Score für RUP ( $p = 0,023$ ).

Auch im Subscore *Emotionen* ist RUP ( $\bar{x}$  13,7±6,5) der Baseline mit einem um 16,5% niedrigerem Score ( $\bar{x}$  16,4±6,6;  $p = 0,021$ ) und Placebo mit einem um 18,9% niedrigerem Score ( $\bar{x}$  16,9±7,5;  $p = 0,004$ ) überlegen. Für die Behandlung mit Placebo ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,519$ ).

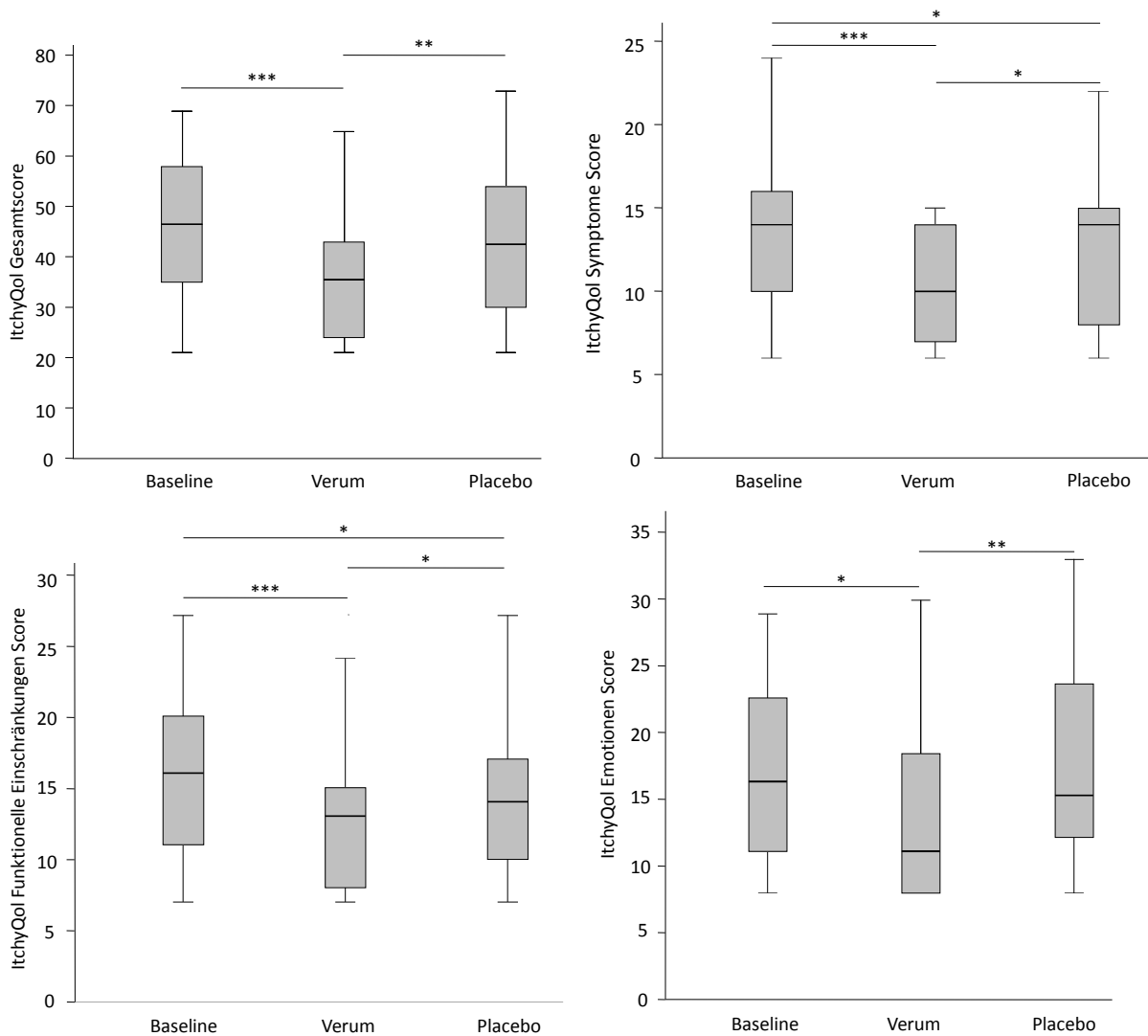


Abbildung 21: **Signifikante Verbesserung der Lebensqualität** nach der Einnahme von RUP verglichen mit Placebo für ItchyQol Gesamtscore und Subscores, Boxplots zeigen Werte des ItchyQol für den Gesamtscore (21-105 Punkte möglich), den Subscore *Symptome* (6-30 Punkte möglich), den Subscore *Funktionen* (7-35 Punkte möglich) und den Subscore *Emotionen* (8-40 Punkte möglich), geringere Werte entsprechen weniger Beschwerden; ( $p < 0,001 = ***$ ;  $p < 0,005 = **$ ;  $p < 0,05 = *$ )

## 5.2.6. krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität

Der aus 37 Items bestehende Fragebogen zur krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde von allen 30 Patienten zu jedem Messpunkt ausgefüllt.

Die statistische Analyse der Ergebnisse zeigt eine signifikante Verringerung der Beschwerden während der Behandlung mit RUP ( $\bar{x} 2,21 \pm 0,59$ ) sowohl mit einem um 12,0% verringertem Score verglichen mit der Baseline ( $\bar{x} 2,51 \pm 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) als auch mit einem um 7,5% verringertem Score verglichen mit der Behandlung mit Placebo ( $\bar{x} 2,39 \pm 0,69$ ;  $p = 0,007$ ). Dagegen ergibt die Behandlung mit Placebo verglichen mit der Baseline mit einem um 4,8% niedrigerem Score keine statistisch signifikante Verbesserung ( $p = 0,079$ ).

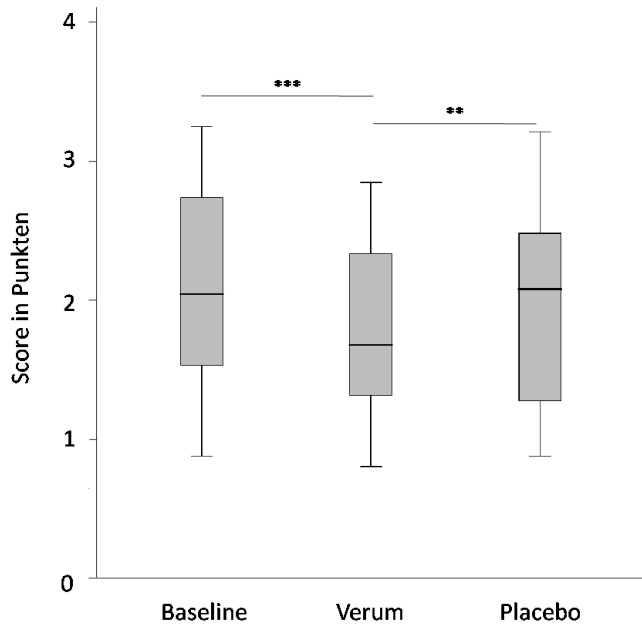
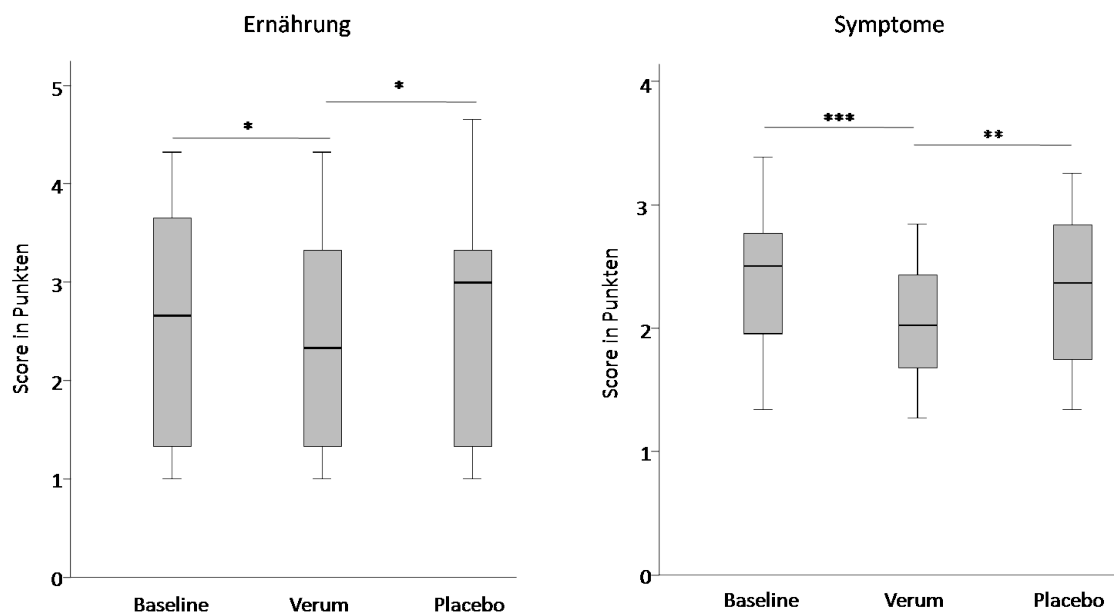


Abbildung 22: **Signifikante Verbesserung der Lebensqualität** nach der Einnahme von RUP gegen Placebo und Baseline, Boxplots zeigen den Score eines Fragebogens zur Erfassung der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität (1-5 mögliche Punkte), niedrige Werte stehen für bessere Lebensqualität ( $p < 0,001 = ***$ ,  $p < 0,005 = **$ )

Teilt man den Fragebogen in seine Subkategorien, so ergeben sich für Funktionen, den psychischen Status, das Aussehen und Depressionen keine signifikanten Veränderungen. Dagegen kann für die Kategorien Schlaf, Symptome und Ernährung eine Überlegenheit von RUP gegenüber der Baseline gezeigt werden. Außerdem ist RUP in den Bereichen Symptome,



ErrAbbildung 23: **Signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Bereich Ernährung und Symptome** nach der Einnahme von RUP gegen Placebo und Baseline, Boxplots zeigen die Subscores eines Fragebogens zur Erfassung der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität (1-5 mögliche Punkte) für *Ernährung* und *Symptome*, niedrige Werte stehen für bessere Lebensqualität ( $p < 0,001 = ***$ ,  $p < 0,005 = **$ ,  $p < 0,05 = *$ )



Tabelle 11: Werte für den Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Mastozytose Gesamt und seine Subscores (Mittelwerte, SD und p-Werte)

		Gesamt	Funktionen	Schlaf	Symptome	psychischer Status
Baseline	∅	2,51	2,25	2,91	2,51	2,48
	SD	0,69	0,94	0,97	0,69	0,79
Rupatadin	∅	2,21	2,04	2,47	2,09	2,33
	SD	0,59	0,78	0,86	0,51	0,89
Placebo	∅	2,39	2,16	2,67	2,36	2,4
	SD	0,69	0,84	0,9	0,66	0,94
p-Wert Baseline vs. Rupatadin		<b>&lt;0,001</b>	0,131	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,152
p-Wert Baseline vs. Placebo		0,079	0,535	<b>0,025</b>	0,066	0,41
p-Wert Rupatadin vs. Placebo		<b>0,007</b>	0,213	0,064	<b>0,003</b>	0,51

		Ernährung	Aussehen	Angst	Depression
Baseline	∅	2,63	2,67	2,39	2,82
	SD	1,25	1,08	0,99	0,99
Rupatadin	∅	2,27	2,45	2,08	2,78
	SD	1,1	1,15	0,79	0,87
Placebo	∅	2,61	2,52	2,39	2,73
	SD	1,22	1,22	0,79	0,98
p-Wert Baseline vs. Rupatadin		<b>0,007</b>	0,056	0,062	0,787
p-Wert Baseline vs. Placebo		0,886	0,213	0,963	0,517
p-Wert Rupatadin vs. Placebo		<b>0,035</b>	0,408	<b>0,001</b>	0,685

### 5.2.7. Analyse einzelner Symptome

Der Durchschnittswert für das Symptom Juckreiz war nach der Einnahme von RUP (∅ 2,07±0,83) um 25,3% geringer als der Wert der Baseline (∅ 2,77±1,14; p<0,001). Die Verringerung des Juckreizes nach der Einnahme von Placebo betrug 7,23% (∅ 2,56±1,14;

p=0,136) verglichen mit der Baseline. Im direkten Vergleich von RUP mit Placebo ergab sich eine signifikant bessere Wirkung von RUP (p=0,003).

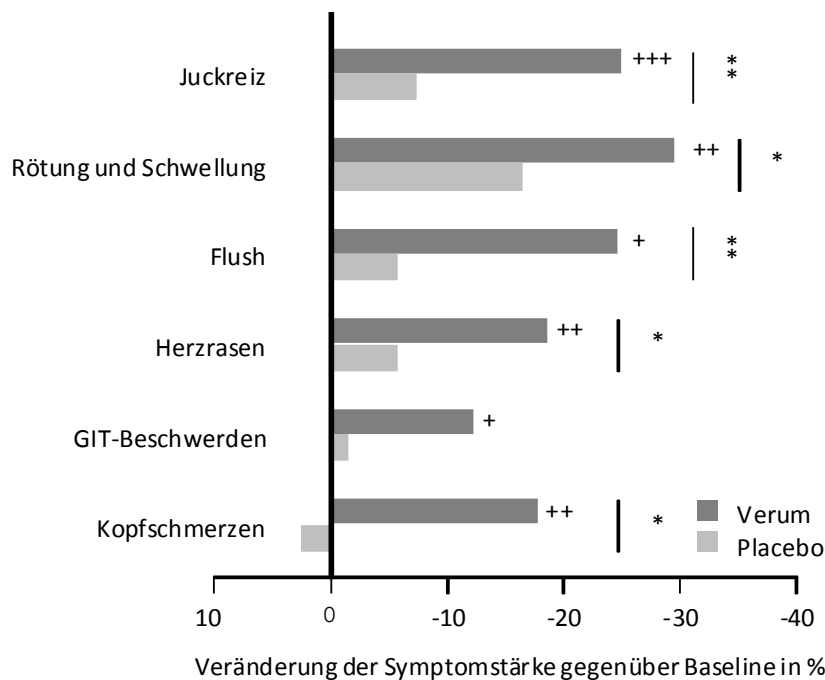


Abbildung 24: **Signifikante Verbesserung ausgesuchter Symptome** nach Einnahme von RUP verglichen mit Placebo, Angabe in % Veränderung verglichen mit Baseline; (p<0,005=\*\* und p<0,05=\* für RUP gegen Placebo; p<0,001=\*\*\*, p<0,005=++ und p<0,05=+ für RUP bzw. Placebo gegen Baseline)

Die Stärke von Rötungen und Schwellungen ging verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  2,80±1,13) unter RUP ( $\bar{x}$  1,97±0,67; p=0,001) um 29,76% und unter Placebo ( $\bar{x}$  2,33±0,84; p=0,24) um 16,67% zurück. RUP war ebenfalls signifikant besser wirksam als Placebo (p=0,032).

Für das Symptom Flush zeigten sich signifikant niedrigere Scores nach der Einnahme von RUP ( $\bar{x}$  1,46±0,58) verglichen mit Placebo ( $\bar{x}$  1,78±0,93; p=0,014). Das bedeutet einen Rückgang um 25,00% für RUP (p=0,021) und 5,68% für Placebo (p=0,083) verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  2,00±1,04).

Mit 18,87% für RUP ( $\bar{x}$  1,43±0,68; p=0,001) zu 5,66% ( $\bar{x}$  1,67±0,76; p=0,75) für Placebo verzeichneten wir einen signifikant stärkeren Rückgang (p=0,019) des Symptoms Herzrasen/Herzklopfen von RUP verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  1,77±0,82). Dagegen war es nicht möglich einen signifikanten Unterschied für Beschwerden des GIT im Vergleich von Placebo ( $\bar{x}$  2,40±1,22) und RUP ( $\bar{x}$  2,13±1,07) nachzuweisen (p=0,215). Es zeigte sich jedoch eine signifikante Besserung der Beschwerden unter RUP um 12,33% verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  2,43±1,19; p=0,037) und keine signifikante Veränderung unter Placebo (p=0,873).

Unter Einnahme von Placebo ( $\bar{x}$  2,47 $\pm$ 1,4) verstärkten sich die Kopfschmerzen der Patienten durchschnittlich um 2,78% ( $p=0,778$ ), während sie sich während der Einnahme von RUP ( $\bar{x}$  1,97 $\pm$ 0,89) verglichen mit der Baseline ( $\bar{x}$  2,40 $\pm$ 1,19) um 18,06% verringerten ( $p=0,005$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen RUP und Placebo ( $p=0,04$ ).

### 5.3. Sicherheit

Während der Durchführung der Studie traten 41AEs und keine SAEs auf. Davon wurden 19 AEs während der Einnahme von RUP und 22 AEs während der Einnahme des Placebos beobachtet. In beiden Gruppen am häufigsten vertreten waren Erkältungen und abdominelle Beschwerden. Diese sind nicht auf die Einnahme der Medikamente zurückzuführen (Tabelle 12).

Eine 55-jähriger Patientin litt unter starken Kopfschmerzen. Diese traten während der Einnahme von RUP auf. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von RUP kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei einer 50-jährigen Patientin kam es zu Schwindelattacken. Sie traten während der Einnahme von RUP in einem Zeitraum von 3 Tagen auf. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation kann nicht ausgeschlossen werden.

Sowohl während der Einnahme von RUP als auch in den Wochen danach berichtete ein 51-jähriger Patient von Mundtrockenheit. Hierbei handelt es sich um eine bekannte Nebenwirkung von RUP. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist wahrscheinlich.

Wegen starker Müdigkeit beendete eine 49-jährige Patientin die Studie vorzeitig während der Einnahme von RUP. Wenige später waren die Beschwerden vollständig zurückgegangen. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist wahrscheinlich.

Ein 59-jähriger Patient litt unter Parästhesien im linken Arm während der Einnahme von RUP. Auch wenn zeitgleich eine Osteopenie bestand, die ebenfalls Ursache dieser Beschwerde sein könnte, ist ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht auszuschließen.

Tabelle 12: Übersicht über AE

Wirkstoff	Symptom	Anzahl	Verbindung zu Studienmedikation
Rupatadin 20mg	Erkältung	3	Unwahrscheinlich
	Rückenschmerzen	2	Unwahrscheinlich
	Bauchschmerzen	2	Unwahrscheinlich
	Kopfschmerzen	1	Nicht auszuschließen
	Lymphopenie	1	Unwahrscheinlich
	Schwindel	1	Nicht auszuschließen
	Bronchitis	1	Unwahrscheinlich
	Mundtrockenheit	1	Wahrscheinlich
	Brennende Augen	1	Unwahrscheinlich
	Hypokaliämie	1	Unwahrscheinlich
	Erhöhte Leberenzyme	1	Unwahrscheinlich
	Müdigkeit	1	Wahrscheinlich
	Parästhesien im linken Arm	1	Nicht auszuschließen
	Exanthem	1	Unwahrscheinlich
	Divertikulitis	1	Unwahrscheinlich
Placebo	Erkältung	4	
	Kopfschmerzen	4	
	Bauchschmerzen mit Durchfall	2	
	Lymphopenie	1	
	Erhöhte Leberenzyme	1	
	Hypokaliämie	1	
	Knochenschmerzen	1	
	Beinschmerzen	1	
	Steifer Nacken	1	
	Rückenschmerzen	1	
	Krämpfe im Bein	1	
	Gelenkschmerzen	1	
	Trockener Husten	1	
	Anaphylaktische Reaktion	1	
	Geschwollene Lymphknoten	1	

## 6. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie ist erstmals nachgewiesen, dass ein nsAH, in diesem Fall RUP, die Symptome der CM und der ISM lindern kann. Obwohl nsAH als Mittel der Wahl für mediatorassoziierte Symptome der Mastozytose gelten, mangelte es bisher an randomisierten klinischen Studien zu deren Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung der Mastozytosepatienten. Die im Jahr 2006 verabschiedete Leitlinie zur Mastozytose ist daher eine auf Fallberichten und Expertenmeinungen beruhende S1-Leitlinie. Auf lange Sicht ist die Entwicklung einer Leitlinie auf einer höheren Entwicklungsstufe erstrebenswert. Hierfür stellt die vorliegende Studie nur einen Anfang dar und sollte in Zukunft durch weitere klinische Studien ergänzt werden.

### 6.1. Verbesserung der Symptome durch Rupatadin

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von RUP nutzten wir die Darstellung der Verbesserung der Symptomschwere und der Lebensqualität mittels VAS, ItchyQoI und Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität mit Mastozytose. Dabei zeigten sich überwiegend deutliche signifikante Verbesserungen der Symptome und damit auch der Lebensqualität während der Einnahme von RUP.

In der Therapie von Mastozytosepatienten mit nsAH ist die Linderung der Symptome das Primärziel, da eine Heilung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist. Die Studienpatienten schätzten die Schwere ihrer Symptome anhand einer VAS ein. Dabei konnte eine signifikante Verringerung der Beschwerden unter RUP verglichen mit der Baseline und ein Trend zu Gunsten von RUP verglichen mit der Einnahme von Placebo erreicht werden. Da die Einnahme von Placebo im Vergleich mit der Baseline keine signifikanten Unterschiede aufwies geben die Ergebnisse einen Hinweis auf die bessere Wirkung von RUP. Bei einer höheren Fallzahl wäre dann auch ein signifikantes Ergebnis zu erwarten.

Vor allem das Symptom Juckreiz führt bei Patienten zu einem enormen Leidensdruck. Unter Einnahme von RUP konnte dieser deutlich gesenkt werden. Dies spiegelt sich in verschiedenen Ergebnissen der Studie wider. Im Rahmen der Bewertung von Einzelsymptomen zeigte sich RUP in der Linderung des Juckreizes dem Placebo signifikant überlegen. Der validierte Fragebogen ItchyQoI konzentriert sich ausschließlich auf die

Auswirkungen des Juckreizes auf den Patienten. Dabei wird nicht nur der Juckreiz an sich, sondern auch sein Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und das psychische Befinden betrachtet [71]. Im Rahmen der Studie zeigte sich für RUP in allen Bereichen eine signifikant bessere Wirksamkeit als unter Placebo. Dies war für den Subscore *Symptome* am ehesten zu erwarten, da RUP als nsAH direkt die Ausschüttung von Histamin vermindert und damit Juckreiz lindert [57]. Die Besserung des Symptoms Juckreiz ist für den Patienten offenbar von weitreichender Bedeutung. Dies zeigte sich sowohl in einer signifikanten Besserung des Subscores *Funktionen* als auch des Subscores *Emotionen*. Letzteres ist umso bedeutsamer, da Depressionen, Angst und Antriebslosigkeit ein häufiges Begleitsymptom der Mastozytose darstellen. Die Belastung durch Symptome und das auffällige Aussehen führt bei einigen Patienten zusätzlich zu Problemen mit Sozialkontakten und in der Partnerschaft [72].

Neben der Erfassung der Lebensqualität mit Juckreiz durch den ItchyQol wurde die krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch einen weiteren Fragebogen evaluiert. Hierbei zeigte sich bezogen auf den Gesamtscore ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von RUP gegenüber dem Placebo. Aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Kategorien zeigte sich, dass die Verbesserungen vor allem in den Bereichen *Schlaf, Symptome, Ernährung und Angst*, wogegen die Bereiche *psychischer Status, Aussehen und Depression* keine Unterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufwiesen. Fasst man die Ergebnisse von ItchyQol und dem Fragebogen zur Erfassung der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität zusammen, so verbessert RUP die typischen Symptome der Mastozytose, wie Juckreiz und gastrointestinale Beschwerden. Dies führt zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität bezogen auf die Ernährung und den Schlaf und damit verbunden auch zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit. Die Verbesserungen im Bereich *Emotionen* im ItchyQol scheinen mehr auf eine Verringerung der Angst, zum Beispiel davor etwas „Falsches“ zu essen, als auf eine kurzfristige Besserung von Depressionen zurückzuführen zu sein. Eine große Rolle spielt dabei das Aussehen der Patienten, die sich durch die klassischen rotbraunen Makulae in ihrem Aussehen und damit auch in ihrem Selbstwertgefühl beeinträchtigt sehen [72]. Da sich an der Ausprägung der Makulae durch nsAH nur geringfügige bis keine Veränderungen ergeben, ist neben der

medikamentösen Therapie und ausführlicher Aufklärung der Patienten je nach Patient gegebenenfalls auch eine psychologische Mitbetreuung angebracht.

## **6.2. Standardisierte Provokation durch das Darier-Testgerät**

Die Nutzung des Darier-Testgerätes ist eine gute Möglichkeit zur standardisierten Auslösung des Darier-Zeichens. Mastozytosepatienten reagieren auf mechanische Reizung jedoch nicht nur inter- sondern auch intraindividuell sehr unterschiedlich. Dabei scheint die Stärke der Reaktion nicht nur abhängig von der Intensität des Reizes, sondern auch von schwer beeinflussbaren Faktoren wie Wetter und Temperatur, Kleidung, Stress und allgemeine Gesundheit. Da die Messungen zu 3 verschiedenen Zeitpunkten jeweils im Abstand von einem Monat erfolgten, war eine Variation der Faktoren unvermeidlich. Folglich war es nicht möglich das Darier-Zeichen bei jedem Patienten zu jedem Zeitpunkt in gleichem Maße auszulösen. Vor allem im Frühling berichteten einige Patienten zusätzlich unter Symptomen einer allergischen Rhinitis zu leiden und in diesem Rahmen auch mit heftigeren Mastozytosesymptomen zu reagieren. Auch Kleidung spielte hierbei eine Rolle. So stellte das Ausziehen einer Jeans in einigen Fällen bereits eine mechanische Reizung dar, während eine leichte Stoffhose oder ein Rock eine geringere Reaktion hervorriefen. Um die richtige Stelle volumetrisch und thermographisch darzustellen, wurde das abzubildende Areal vor der Messung mit einem Permanentmarker markiert. Die Markierung der Haut genügte bei einigen Patienten aus um das Darier-Zeichen auszulösen, so dass in diesen Fällen der gemessene Zeitpunkt vor Provokation nicht einem Zustand entsprach, in dem keine Reizung erfolgt ist und für diese Bilder demzufolge zu hohe Messwerte ermittelt wurden.

Die oben beschriebenen Umstände führten dazu, dass es uns nicht immer gelungen ist, das Darier-Zeichen unter gleichen Bedingungen auszulösen. Dies spiegelt sich auch in der Erfragung der Beschwerden 10min nach Provokation wider. Auch ohne medikamentöse Therapie traten häufig keine akuten Beschwerden im Provokationsgebiet auf. Die vorhandenen Veränderungen der akuten Beschwerden 10min nach Provokation sind sowohl für Juckreiz als auch für Brennen und andere subjektive Beschwerden nicht signifikant.

### 6.3. Volumetrie als objektives Messverfahren

Die objektive Messung der Wirksamkeit von RUP via Volumetrie konnte einen Trend in Richtung Behandlung mit RUP zeigen, eindeutige signifikante Ergebnisse wurden jedoch nicht erzielt. Die Ursache hierfür liegt neben dem bereits erwähnten, schwierig zu standardisierenden Auslösen des Darier-Zeichens auch an Problemen mit Aufnahme und Auswertung der Bilder.

Die Wellenlänge des Deckenlichtes ist ähnlich der Wellenlänge des Kameralichtes. Da die CCD-Kamera das von der Haut reflektierte Licht aufnimmt und daraus das Bild errechnet, entstehen Fehler durch unterschiedliche Lichtverhältnisse. Leider war es durch einen Wechsel des Untersuchungsraumes während der Studie nicht möglich, standardisierte Lichtverhältnisse zu schaffen. Die dadurch entstehenden Unterschiede gehen als Fehler in die Messergebnisse ein.

Durch unzureichendes Nachzeichnen seitens der Patienten und durch fehlende Markierungen kam es außerdem vor, dass nicht genau dasselbe Areal zu jedem Visit untersucht wurde. Dadurch war es in der Auswertung der Bilder nicht immer möglich auf allen Bildern die gleiche Quaddel wiederzuerkennen.

Zusätzlich zu den bereits genannten Gründen führten technische Probleme zum Entstehen von Artefakten während der Bildaufnahme. Die Kombination aller erklärten Ursachen führte dazu, dass nur für einen Patienten zu allen zwölf Messzeitpunkte verwertbare Bilder entstanden auf denen die gleiche Quaddel dargestellt wurde. Um dennoch eine Auswertung zu ermöglichen, wurde die ursprünglich geplante Berechnung der AUC auf die Berechnung der Differenz von Quaddelvolumen und –höhe vor und 10min nach mechanischer Provokation umgestellt. So war es möglich etwa die Hälfte der Patienten in die Auswertung der volumetrischen Daten einzubeziehen.

Die geschilderten Schwierigkeiten wurden in anderen Studien, in deren Rahmen die Volumetrie zur Bestimmung von Quaddelvolumina genutzt wurde, nicht berichtet [59]. Im Falle einer Untersuchung bei Kälteurtikaria wurde die Methode als sehr gut geeignet beschrieben [73]. Ursache für die bessere Praktikabilität der Methode könnte sein, dass die mittels Kälteprovokation ausgelösten Quaddeln durchschnittlich ein deutlich größeres Volumen hatten als die Quaddeln die bei Auslösung des Darier-Zeichens entstehen. Weiterhin wurden eigens für die genannte Studie Halterungen für die Unterarme gebaut, die



eine exakte Messung des gleichen Punktes und ein immer gleiches Aufsetzen der Kamera ermöglichten. Dies war in dieser Studie nicht der Fall. Unterschiedlich ist auch das Untersuchungsareal, welches in diesem Fall meist die Oberschenkel waren.

Um in zukünftigen Studien bessere Ergebnisse zu erzielen, ist darauf zu achten, dass während der gesamten Studiendauer der gleiche Untersuchungsraum mit möglichst gleichen Lichtverhältnissen genutzt wird. Die Patienten sollten außerdem darauf hingewiesen werden, dass sie zu jedem Untersuchungstermin ungefähr die gleiche Kleidung über dem Untersuchungsareal tragen sollten, da bereits beim Ausziehen einer Hose wesentlich mehr Reibung auf dem Oberschenkel entsteht als zum Beispiel bei Röcken.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb verschiedener Studien zu gewährleisten, wäre es wünschenswert, dass ein Standard zur Aufnahme der Bilder, sowie zu deren Auswertung erstellt wird. Das Programm PRIMOS wird regelmäßig erweitert und bietet eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Auswertung der Daten. Solch ein Standard könnte zum Beispiel in Zusammenarbeit mit der Firma GFM Messtechnik erfolgen, deren Mitarbeiter auch im Rahmen dieser Studie bei der Auswertung unserer Daten stets hilfreiche Lösungsansätze boten.

Es ist außerdem empfehlenswert die Kamera vor Beginn jeder neuen Studie neu zu kalibrieren, da sich Abstandshalter und Kamera im Verlauf geringfügig verschieben und damit falsche Messergebnisse liefern.

#### **6.4. Thermographie als objektives Messverfahren**

Als zweites objektives Messverfahren wurde die Thermographie genutzt. Dabei stellte sich heraus, dass ohne Behandlung 22 von 30 teilnehmenden Patienten nach Auslösen des Darier-Zeichens eine messbare Veränderung der Oberflächentemperatur der Haut zeigten.

Wie auch bei der Auslösung des Darier-Zeichens spielt die Umgebungstemperatur bei der Thermographie eine entscheidende Rolle. Um eine konstante Raumtemperatur zu erreichen, wurde während der Durchführung der Studie eine neue Klimaanlage im Untersuchungsraum angebracht. Zu diesem Zeitpunkt waren die Messungen bei der Hälfte der Patienten bereits abgeschlossen. Diese waren abhängig vom Wetter unterschiedlichen Temperaturen ausgesetzt, sodass hierdurch Messfehler entstanden.

Das Markieren des provozierten Hautareals führte teilweise im Bereich der Farbe zu einem Abkühlen der Haut. Es wurde versucht diese abgekühlten Bereiche aus den Auswertungsbereichen auszuschließen. Da dies nicht immer vollständig gelang, ging auch dies als Fehler in die Messungen ein.

Dennoch ließ sich ein Trend der Temperaturveränderung zu Gunsten von RUP erkennen. Es kann also angenommen werden, dass bei einer höheren Fallzahl auch hier signifikante Ergebnisse entstehen würden. Allerdings ist durch den Hersteller eine Messunsicherheit von  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  angegeben [70]. Keine der ermittelten Differenzen ist größer als  $2^{\circ}\text{C}$ , so dass die Messunsicherheit zur zuverlässigen Bestimmung der Temperaturen zu groß ist. Auch wenn diese Sicherheit durch die Ermittlung eines Durchschnittswertes eines größeren Bereichs teilweise ausgeglichen wurde, ist die Thermographie als objektive Messmethode auf Grund der unzureichenden Messunsicherheit nicht geeignet.

## **6.5. Dosiserhöhung und unerwünschte Nebenwirkungen**

Im Rahmen der Studie nutzten wir eine Dosis von 20mg RUP statt der üblichen empfohlenen 10mg. Das Studiendesign der vorliegenden Studie ermöglicht es zwar nicht, eine definitive Aussage über den Nutzen der Höherdosierung von RUP bei Mastozytose zu machen, es ist jedoch weder zu SAEs noch zu vermehrt auftretenden AEs gekommen, so dass von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

Auch in der Therapie der chronischen Urtikaria mit H1-Antihistaminika wurde die Dosiserhöhung für Patienten, die unter starken mediatorassoziierten Symptomen leiden, empfohlen. Für RUP ist bekannt, dass eine orale Einnahme bis zu 40mg gut toleriert wird [74]. Ob dies jedoch auch in einer verstärkten Wirksamkeit resultiert ist nicht abschließend geklärt. In einer Metaanalyse von Giménez-Arnau et al zeigten sowohl RUP 10mg als auch RUP 20mg einmal täglich eine signifikant bessere Wirksamkeit. Außerdem ergaben sich unter RUP 20mg eine höhere Prozentzahl an Patienten, deren Symptome um mehr als 75% verbessert wurden [75]. Für andere nsAH bei Kälteurtikaria und chronisch spontaner Urtikaria deuten aktuelle Studien ebenfalls daraufhin, dass vor allem Patienten, die unter schweren Symptomen leiden, von einer Dosiserhöhung profitieren [73, 76].

Um den Effekt von höheren Dosen RUP und anderen nsAH bei Mastozytose zu untersuchen, ist es nötig weitere randomisierte klinische Studien durchzuführen in denen verschiedene Dosen desselben Medikamentes miteinander und mit Placebo verglichen werden.

## **6.6. Ausblick**

Dies ist die erste Studie, die bestätigt, dass die Therapie mit einem nsAH signifikante Vorteile für Patienten mit Mastozytose bringt. Die Frage, in welcher Dosis diese Behandlung am wirkungsvollsten ist und welche Rolle dem PAF-Antagonismus dabei zukommt, kann sie allerdings nicht beantworten. Hierfür müssen weitere klinische Studien mit anderen Antihistaminika durchgeführt und diese in verschiedenen Dosierungen miteinander verglichen werden. Um einen möglicherweise additiven Effekt der PAF-Antagonisierung zu prüfen ist es ebenfalls nötig weitere kontrollierte Studien durchzuführen. Diese sollten RUP nicht nur mit Placebo, sondern auch mit einem weiteren Standardantihistaminikum vergleichen. Die aktuelle Studienlage reicht nicht aus, um eine Zulassung für RUP für die Indikation Mastozytose zu erwirken. Um dies zu erreichen und damit sowohl Patienten als auch Ärzten den Umgang mit der Erkrankung Mastozytose zu erleichtern, ist es dringend notwendig die eben genannten Studien zu realisieren.

Das Darier-Testgerät eignet sich zur standardisierten, mechanischen Provokation eines kleinen Hautareals. Hierbei muss im Rahmen klinischer Studien darauf geachtet werden, dass diese Provokation unter weitestgehend gleichen Bedingungen erfolgt. Faktoren, die konstant gehalten werden sollten, sind z.B. die Umgebungstemperatur und die Kleidung des Patienten zum Aufnahmezeitpunkt.

Die Bestimmung der Quaddelvolumina mittels Volumetrie erscheint für die objektive Darstellung der Ausprägung der Mastozytose nur bedingt geeignet. Um die Volumetrie für klinische Studien nutzen zu können, ist es nötig, standardisierte Methoden zu Aufnahme und Auswertung zu entwickeln.

Eine Möglichkeit zur objektiven Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Mastozytosepatienten könnte die Messung der interstitiellen Konzentration von Histamin, PAF oder Tryptase per Mikrodialyse vor und nach Provokation in einem betroffenen Hautareal sein [77].

Da sich die Objektivierung der Symptome der Mastozytose schwierig gestaltet ist es in

zukünftigen Studien ratsam diese nicht als primäres Zielkriterium festzulegen.

Letztlich zeichnet sich der Erfolg einer Therapie der Mastozytose durch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten aus, da die Krankheit bisher nicht geheilt werden kann. Hierfür ist die subjektive Einschätzung durch Betroffene vorrangig wichtig. Die subjektive Verbesserung der Symptomschwere, sowie eine verbesserte Lebensqualität unter Einnahme von RUP konnte mit der vorliegenden Studie eindeutig erreicht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Soderholm, J.D., Mast cells and mastocytosis. *Dig Dis*, 2009. 27 Suppl 1: p. 129-36.
2. Robyn, J. and D.D. Metcalfe, Systemic mastocytosis. *Adv Immunol*, 2006. 89: p. 169-243.
3. Kalesnikoff, J. and S.J. Galli, Antiinflammatory and immunosuppressive functions of mast cells. *Methods Mol Biol*, 2011. 677: p. 207-20.
4. Galli, S.J. and M. Tsai, IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*, 2012. 18(5): p. 693-704.
5. Metcalfe, D.D., Regulation of normal and neoplastic human mast cell development in mastocytosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2005. 116: p. 185-203; discussion 203-4.
6. Weber, A., J. Knop, and M. Maurer, Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol*, 2003. 148(2): p. 224-8.
7. Brockow, K. and D.D. Metcalfe, Mastocytosis. *Chem Immunol Allergy*, 2010. 95: p. 110-24.
8. Amon, U., et al., Mastocytosis - an update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010. 8(9): p. 695-711; quiz 712.
9. Metcalfe, D.D., Mast cells and mastocytosis. *Blood*, 2008. 112(4): p. 946-56.
10. Fantin, S., et al., A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*, 2008. 63(7): p. 924-31.
11. Katiyar, S. and S. Prakash, Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*, 2009. 18(2): p. 57-68.
12. Simons, F.E. and K.J. Simons, Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(6): p. 1139-1150 e4.
13. Valent, P., Classification and response criteria in mastocytosis: is there a need to revise? *Expert Rev Hematol*, 2010. 3(3): p. 247-9.
14. Orfao, A., et al., Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*, 2007. 138(1): p. 12-30.
15. Horny, H.P., et al., Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. 105(40): p. 686-92.

16. Valent, P., et al., Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*, 2007. 37(6): p. 435-53.
17. Nowak, A., B.F. Gibbs, and U. Amon, Pre-inpatient evaluation on quality and impact of care in systemic mastocytosis and the influence of hospital stay periods from the perspective of patients: a pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. 9(7): p. 525-32.
18. Nettleship, E. and W. Tay, Rare forms of urticaria. *Br Med J*, 1869. 2: p. 323-330.
19. Sangster, A., An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa?". *Trans Clin Soc London*, 1878. 11: p. 161 - 163.
20. Ehrlich, P., Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung [thesis]. 1878.
21. Unna, P.G., Die spezifische Färbung der Mastzellenkörnung. *Monatsh Prakt Dermatol.*, 1894. 19: p. 367-368.
22. Sezary, A., G. Levy-Coblentz, and P. Chauvillon, Dermographisme et mastocytose. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilol*, 1936. 43: p. 359-61.
23. Ellis, J.M., Urticaria pigmentosa: a report of a case with autopsy. *AMA Arch Pathol*, 1949. 48: p. 426 - 435.
24. Rosbotham, J.L., et al., Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol*, 1999. 140: p. 849-852.
25. Hartmann, K., et al., Leitlinie Mastozytose. 2006.
26. Sanchez-Munoz, L., et al., Evaluation of the WHO criteria for the classification of patients with mastocytosis. *Mod Pathol*, 2011. 24(9): p. 1157-68.
27. Brockow, K., Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004. 24(2): p. 287-316.
28. Rueff, F., et al., [Mastocytosis -- clinical picture and diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006. 131(28-29): p. 1616-21.
29. Hartmann, K. and B.M. Henz, Cutaneous mastocytosis—clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 127: p. 143-146.
30. Wolff, K., M. Komar, and P. Petzelbauer, Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*, 2001. 25: p. 519-528.
31. Lim, K.H., et al., Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and

prognostic factors. *Blood*, 2009. 113(23): p. 5727-36.

32. van der Veer, E., et al., High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*, 2012.

33. Brockow, K., et al., Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 226-32.

34. Quintas-Cardama, A., N. Jain, and S. Verstovsek, Advances and controversies in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*, 2011. 117(24): p. 5439-49.

35. Lim, K.H., A. Pardanani, and A. Tefferi, KIT and mastocytosis. *Acta Haematol*, 2008. 119(4): p. 194-8.

36. Pardanani, A., et al., CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood*, 2003. 102(9): p. 3093-6.

37. Tefferi, A., A. Pardanani, and C.Y. Li, Hypereosinophilic syndrome with elevated serum tryptase versus systemic mast cell disease associated with eosinophilia: 2 distinct entities? *Blood*, 2003. 102(8): p. 3073-4; author reply 3074.

38. Siebenhaar, F., et al., Mastozytosen im Kindesalter. *Hautarzt*, 2012: p. 1-6.

39. Bodemer, C., et al., Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*, 2010. 130: p. 804-815.

40. Horny, H.P., K. Sotlar, and P. Valent, Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*, 2007. 74(2): p. 121-32.

41. Sperr, W.R., et al., Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 128(2): p. 136-41.

42. Raithel, M., et al., The measurement of leukotrienes in urine as diagnostic option in systemic mastocytosis. *J Physiol Pharmacol*, 2011. 62(4): p. 469-72.

43. Hollmann, T.J., T. Brenn, and J.L. Hornick, CD25 expression on cutaneous mast cells from adult patients presenting with urticaria pigmentosa is predictive of systemic mastocytosis. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(1): p. 139-45.

44. Johnson, M.R., et al., Utility of the World Health Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow. *Mod Pathol*, 2009. 22(1): p. 50-7.

45. Valent, P., et al., Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*, 2001. 25(7): p. 603-25.
46. Valent, P., W.R. Sperr, and C. Akin, How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*, 2010. 116(26): p. 5812-7.
47. Ozdemir, D., S. Dagdelen, and T. Erbas, Systemic mastocytosis. *Am J Med Sci*, 2011. 342(5): p. 409-15.
48. Rombold, S., et al., Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008. 24(1): p. 19-23.
49. Brazzelli, V., et al., Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011.
50. Vadas, P., et al., Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*, 2008. 358(1): p. 28-35.
51. Macpherson, J.L., et al., Occurrence of platelet-activating factor (PAF) and an endogenous inhibitor of platelet aggregation in diffuse cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Immunol*, 1989. 77(3): p. 391-6.
52. Guinot, P., et al., Treatment of adult systemic mastocytosis with a PAF-acether antagonist BN52063. *Lancet*, 1988. 2(8602): p. 114.
53. Escribano, L., et al., Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(3): p. 514-21.
54. Pardanani, A., Systemic mastocytosis in adults: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2011. 86(4): p. 362-71.
55. Kluijn-Nelemans, H.C., et al., Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*, 2003. 102(13): p. 4270-6.
56. Dubertret, L., et al., Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol*, 2007. 17(3): p. 223-8.
57. Mion Ode, G., et al., Futura study: evaluation of efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2009. 75(5): p. 673-9.
58. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9a/Rupatadine.png>.



31.05.2013].

59. Hartmann, K., et al., Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2010. 162(1): p. 185-90.
60. Jacobi, U., et al., In vivo determination of skin surface topography using an optical 3D device. *Skin Res Technol*, 2004. 10(4): p. 207-14.
61. Jaspers, S., et al., Rapid in vivo measurement of the topography of human skin by active image triangulation using a digital micromirror device. *Skin Res Technol*, 1999. 5: p. 195-207.
62. Levy, J.L., et al., Subjective Evaluation and Objective Measurement Methods in Cosmetic Dermatology. *Med Laser Appl*, 2004. 19: p. 223-229.
63. Tanzi, E.L. and T.S. Alster, Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd:YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg*, 2004. 30(2 Pt 1): p. 152-7.
64. Friedman, P.M., et al., 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. *Dermatol Surg*, 2002. 28(3): p. 199-204.
65. Schoepke, N., Wirksamkeit und Verträglichkeit des Raft-Interventionstherapeutikums Miltefosin bei der Behandlung der kutanen Mastozytose, 2010: FU Dissertationen online.
66. Stüttgen, G. and U. Flesch, *Dermatologische Thermographie*. Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel: Edition Medizin;, 1984.
67. Stüttgen, G., U. Flesch, and T. Siebel, Development of erythema in thermographic images. *Hautarzt*, 1981. 32(12): p. 622-628.
68. Issing, K., et al., Physical, physiological, diagnostic and therapeutic aspects of thermography in clinical dermatology. *Z Hautkr*, 1985. 60 (19): p. 1506, 1511-1506, 1512.
69. Hanau, A., et al., Noninvasive diagnosis of skin functions. *Hautarzt*, 2003. 54(12): p. 1211-1223.
70. FLIR Systems, I., *ThermaCam S60 Datasheet*. 2002.
71. Desai, N.S., et al., A pilot quality-of-life instrument for pruritus. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 59(2): p. 234-44.
72. Hermine, O., et al., Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in

mastocytosis. *PLoS One*, 2008. 3(5): p. e2266.

73. Siebenhaar, F., et al., High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(3): p. 672-9.

74. Church, M.K., Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol*, 2010. 163(6): p. 1330-2.

75. Gimenez-Arnau, A., I. Izquierdo, and M. Maurer, The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23(9): p. 1088-91.

76. Weller, K., et al., H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One*, 2011. 6(9): p. e23931.

77. Krogstad, A.L. and G. Roupe, Microdialysis of histamine in the skin of patients with mastocytosis. *Exp Dermatol*, 2001. 10(2): p. 118-123.

# 8. Anhang

## 8.1. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Andrea Förtsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit und Verträglichkeit des H1-Antihistaminikums Rupatadin bei der Behandlung der Mastozytose“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## 8.2. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Andrea Förtsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Siebenhaar F, Förtsch 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 – in progress*

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Durchführung der Studie

Erstellung von Datenbanken

Mitwirkung an statistischer Auswertung

Mitwirkung an Erstellung des Papers

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

### **8.3. Lebenslauf**

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

## 8.4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Marcus Maurer für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, seine kontinuierliche fachliche Betreuung und stets sehr gute Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Frank Siebenhaar für die Betreuung und stetige Unterstützung während der Durchführung und Auswertung der Studie sowie für die Beratung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Ich bin auch der ständigen Geduld und der freundschaftlichen Unterstützung von Nikki Rooks zu Dank verpflichtet, aber auch dem immer freundlichen und angenehmen Arbeitsklima in der Arbeitsgruppe mit Hesna Gözlukaya und Cornelia Buchholz.

Prof. Dr. Peter Martus und Alicé Schneider gilt meine Dankbarkeit bezüglich der Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Für die Beratung bei der Durchführung und Auswertung der volumetrischen Messungen danke ich den Mitarbeitern der GF Messtechnik GmbH Herrn Christian Benderoth und Herrn Gerhard Müller.

Ich danke Rebecca Schneider für die Unterstützung bei der Einarbeitung in SPSS, Maria Zinke für die Hilfe bei der doppelten Eingabe der Daten in die Datenbank und Katja Niedergesäß für die kurzfristige Vertretung. Außerdem danke ich Martin Raißle, Tom Niedergesäß und Janin Förtsch für die Hilfe bei der Revision dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Karsten und Martina Förtsch, sowie meinem Freund Heiko Müller, die mich nicht nur äußerst geduldig während der Anfertigung dieser Dissertation, sondern darüber hinaus stets in allen Lebensbereichen unterstützt haben.