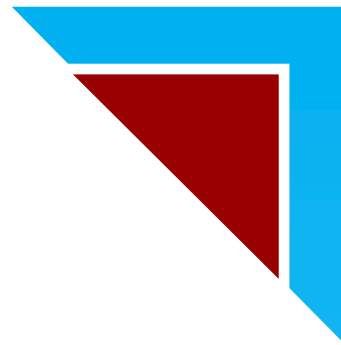




Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.

Systemische Mastozytose (2023)



Systemische Mastozytose - Aktuelles zu Diagnostik und Therapie

Textaufbereitung zum Vortrag „Systemische Mastozytose - Aktuelles zu Diagnostik und Therapie“ auf dem DLH-Patientenkongress 2019. Aktualisiert 07/2023. Referentin: PD Dr. med. Juliana Schwaab, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Bei der Systemischen Mastozytose kommt es zu einer krankhaften Vermehrung der Mastzellen. Diese Zellen des körpereigenen Immunsystems dienen der Abwehr von Bakterien und Parasiten und haben Botenstoffe wie u.a. Histamin und Heparin in Granula gespeichert. Werden die Granula z.B. durch Kontakt mit allergieauslösenden Substanzen zerstört, kommt es zur Freisetzung des Histamins, auf das das umliegende Gewebe unmittelbar u.a. mit Blutgefäßerweiterung, Hautrötung, Bildung von Quaddeln, Bauchschmerzen und Erbrechen reagieren kann. Ein typisches Beispiel für eine „normale“ Mastzellreaktion ist die Quaddelbildung in Folge des Kontakts mit Brennnesseln.

Im Falle der Systemischen Mastozytose treten kompakte Mastzell-Aggregate im Knochenmark sowie in anderen Organen, insbesondere in der Leber, Milz, dem Darm und den Lymphknoten auf (s. Abb. 1) und weisen zumeist einen erhöhten Tryptase-Gehalt auf (s. Abb. 2). In Folge kann es zu Einschränkungen der Organfunktionen wie beispielsweise zur Störung

der Blutbildung, zur Vergrößerung und Funktionsstörung von Leber, Milz und Lymphknoten und zur Funktionsstörung des Darms (Durchfall), aber auch zu Bluthochdruck und der verringerten Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung kommen.

Aufgrund der vielen von einer Systemischen Mastozytose betroffenen Organe kommt es zu einer Vielfalt an Symptomen, die auch teilweise kombiniert auftreten. In Folge kann sich die Symptomatik bei den Patienten deutlich unterscheiden. Die korrekte Diagnose ist für viele Ärzte eine Herausforderung und wird häufig erst nach Jahren gestellt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Systemische Mastozytose mit ca. 10.000 Fällen der Indolenten Systemischen Mastozytose und etwa 500 Fällen der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose in Deutschland sehr selten ist. Beim Erkrankungsbeginn sind Patienten mit Indolenter Systemischer Mastozytose meist zwischen 20 und 40 Jahre alt, bei der fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei ca. 60 - 70 Jahren.

Abb. 1: Mastzell-Aggregate im Knochenmark nach Anfärbung von Toluidinblau zur selektiven Darstellung der Granula in Mastzellen

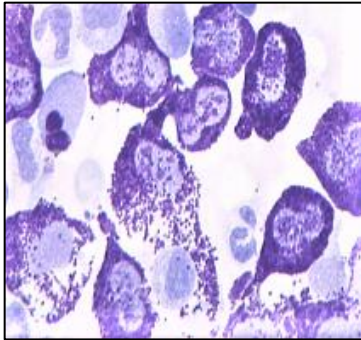
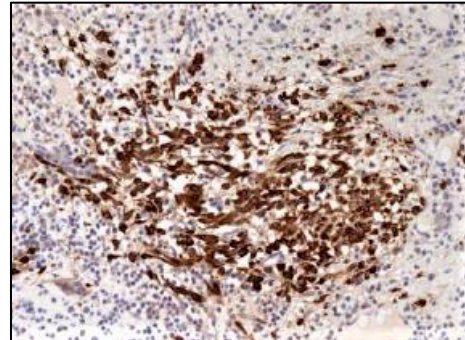


Abb. 2: Mastzell-Aggregate im Knochenmark nach Anfärbung mit Anti-Tryptase-Antikörpern zur selektiven Darstellung der Tryptase in den Mastzellen



Diagnosekriterien und Einteilung der Systemischen Mastozytose laut Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2022) werden die in Tabelle 1 genannten Haupt- und Nebenkriterien für die Diagnose einer Systemischen Mastozytose herangezogen.

Die Diagnose ist zu stellen, wenn

- entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium
- oder aber 3 Nebenkriterien

erfüllt sind.

Weiterhin wird seitens der WHO die Systemische Mastozytose in fünf **Subtypen** untergliedert. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 1: Diagnosekriterien der Systemischen Mastozytose laut WHO von 2022

| Hauptkriterium | Nebenkriterien | Anmerkung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| mehrere kompakte Mastzell-Aggregate (≥ 15 Mastzellen) im Knochenmark oder einem anderen Organ (außer der Haut) | spindelförmige Mastzellen ($\geq 25\%$ der Mastzellen) | Diagnose „Systemische Mastozytose“ bei |
| | Nachweis der Mutation <i>KIT</i> Mutation im Blut ($>90\%$ <i>KIT</i> D816V), Knochenmark oder einem anderen Organ außer der Haut | Hauptkriterium + 1 Nebenkriterium |
| | Oberflächenmarker CD2, CD25 und / oder CD30 auf Mastzellen im Knochenmark, Blut oder einem anderen Organ außer der Haut | oder |
| | Tryptasegehalt im Blutserum ständig $>20 \mu\text{g/l}$ (gilt nicht bei Systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung; ggf. sollte auch eine hereditäre Alpha-hypertryptasämie ausgeschlossen werden) | 3 Nebenkriterien |

Tab. 2: Subtypisierung der Systemischen Mastozytose laut WHO von 2022

| Indolente Systemische Mastozytose (ISM) | | Fortgeschrittene Systemische Mastozytose (AdvSM) | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indolente Systemische Mastozytose (ISM) | Schwelende Systemische Mastozytose (SSM) | Aggressive Systemische Mastozytose (ASM) | Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung (SM-AHN) | Mastzell-Leukämie (MCL) |
| | | | assoziierte hämatologische Erkrankung: zumeist Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Myeloproliferative Neoplasie (MPN), Mischung aus MDS und MPN | |
| | | etwas verminderte Lebenserwartung | verminderte Lebenserwartung | deutlich verminderte Lebenserwartung |
| | sehr geringe Organbeteiligung und / oder Organschädigung | geringe Organbeteiligung und / oder Organschädigung | Organbeteiligung und / oder Organschädigung | Organbeteiligung und / oder Organschädigung |
| Mastzellnachweis im Knochenmark: 1 - 30% | Mastzellnachweis im Knochenmark: > 30% | Mastzellnachweis im Knochenmark: > 30% | Mastzellnachweis im Knochenmark: > 30% | Mastzellnachweis im Knochenmarkausstrich außerhalb der Knochenmarkbröckchen: > 20% Eventuell Mastzellnachweis im Blut |
| Tryptase: selten über 200 µg/l (Sonderform: reine Knochenmarksmastozytose, hier fehlen Hautveränderungen und die Tryptase beträgt < 125µg/l) | Tryptase: > 200 µg/l | Tryptase: in der Regel > 200 µg/l | Tryptase: variabel | Tryptase: häufig > 200 µg/l |
| Starke, die Patienten einschränkende Symptome | | | | |
| Nachweis der Mutationen <i>KIT</i> D816V, <i>KIT</i> D816H, <i>KIT</i> D816Y, <i>KIT</i> D816F, <i>KIT</i> D815K, <i>KIT</i> F522C, <i>KIT</i> V560G und <i>KIT</i> D820G | | | | |

Symptome

Die Systemische Mastozytose zählt zu den myeloischen Neoplasien, d.h. zu den Erkrankungen, bei denen im Knochenmark bestimmte Blutzellen vermehrt gebildet werden. Diese Patienten leiden häufig unter krankheitsbedingten Symptomen; auch treten gehäuft mehrere Symptome auf.

Weiterhin unterscheiden sich die Symptome der Indolenten Systemischen Mastozytose und der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose deutlich.

Bei der **Indolenten Systemischen Mastozytose** können sich folgende Symptome finden:

- Haut
Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung (insbesondere am Hals und Dekolleté, dies wird auch Flush genannt), Quaddelbildung bzw. typische nicht erhabene Hautveränderungen (Urticaria pigmentosa) auf der Hautoberfläche (insbesondere an den Oberschenkeln)
- Magen-Darm-Trakt
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe
- Unverträglichkeiten
Nahrungsmittelunverträglichkeit (insbesondere bei Käse, Rotwein, Schokolade, Nüssen; allerdings ist das Muster der Unverträglichkeiten bei den Patienten stark unterschiedlich), Medikamentenunverträglichkeit
- Atmungssystem
Atemnot, Schwellung des Nasen-Rachen-Raums und des Kehlkopfs, pfeifendes Geräusch beim Einatmen
- Herz-Kreislauf-System
Schwindel, Ohnmacht, unregelmäßiger oder zu schneller Herzschlag, allergische Reaktion mit Kreislaufschock bis hin zum Herzstillstand beispielsweise auf Wespen- und Bienengift
- Nervensystem
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Schlafstörungen
- Knochen
diffuse Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen, Minderung der Knochendichte, Knochenabbau (Osteopenie bzw Osteoporose), Knochenbrüche durch Osteoporose (insbesondere der Wirbelsäule)
- Allgemeinzustand
allgemeine Schwäche, Fatigue

Bei der **Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose** finden sich folgende Symptome:

- Knochenmark
Verringerung der Zahl der roten oder weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen
- Milz / Leber
Vergrößerung der Leber, Vergrößerung der Milz, eventuell erhöhte Leberwerte, deutliche Verringerung des Serumalbumingehalts, Bildung von Bauchwasser (Aszites)
- Magen-Darm-Trakt
verringerte Aufnahme von Nährstoffen, Gewichtsverlust, Magengeschwür, Dünndarmgeschwür, Darmdurchbruch (selten)
- Lymphknoten
deutliche Vergrößerung der Lymphknoten (> 1 cm, insbesondere im Bauchraum)
- Knochen
Erhöhung oder Verringerung der Knochendichte, Knochenschwund, Knochenbrüche (selten)

Wie bereits beschrieben kann sich die Symptomatik von Patient zu Patient deutlich unterscheiden, was die korrekte Diagnose erschwert.

Diagnostik

Für die Diagnose der Systemischen Mastozytose sowie die Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung sind folgende Blut-, Knochenmark-, Organ- und Knochenuntersuchungen durchzuführen:

- Erstellung von Blutbild und Großem Blutbild („Differentialblutbild“)
- Untersuchung des Knochenmarkblutes
- Untersuchung des Knochenmarks
- Bestimmung der Serumtryptase
- Bestimmung des Serumalbumins
- Bestimmung von Vitamin B₁₂
- Ultraschalluntersuchung der inneren Organe
- Magen-Darm-Spiegelung mit Probeentnahme
- Hautuntersuchung mit Probeentnahme
- Knochendichtemessung, eventuell einschließlich CT und MRT

80 - 90% der Patienten mit Systemischer Mastozytose haben eine *KIT* Mutation, d.h. ihre Krebszellen weisen eine Mutation in dem Gen

der Tyrosinkinase *KIT* auf, die insbesondere von Blutstammzellen und Mastzellen gebildet wird. Bei mehr als 95% der Erkrankten liegt die Mutation *KIT* D816V vor, weitere Mutationen von untergeordneter Bedeutung sind *KIT* D816Y, *KIT* D816H, *KIT* D816F, *KIT* D815K, *KIT* F522C, *KIT* V560G und *KIT* D820G. Da die Menge der erkrankten Mastzellen nicht immer korrekt im Blut und im Knochenmark bestimmt werden kann, wird hierfür auf das Ausmaß der Mutation *KIT* D816V im Blut und flüssigen Knochenmark zurückgegriffen. Die Mutationslast ist im Therapiefall ein Verlaufsparemeter, der bei Abnahme die Wirkung der Behandlung anzeigen kann. Generell erlaubt die Mutationslast eine erste - und nicht abschließende - Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs.

Neben der *KIT* Mutation können auch Mutationen in anderen Genen der Krebszellen vorliegen und gegebenenfalls einen Hinweis auf andere Blutkrebskrankungen geben; dann liegt eine Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung vor. Entsprechend wird das Vorliegen der Mutationen *TET2*, *U2AF1*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *CBL*, *N/KRAS*, *EZH2*, *IDH1/2* und *SF3B1* untersucht. Diese Mutationen haben ebenfalls Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Sinnvoll ist auch eine zytogenetische Untersuchung der Knochenmarkflüssigkeit, da bei ca. 20% der Patienten mit Fortgeschrittener Systemischer Mastozytose - und fast ausschließlich bei Vorliegen einer assoziierten hämatologischen Erkrankung - Veränderungen der Chromosomenzahl oder -form auftreten. Bestimmte Chromosomenveränderungen haben ebenfalls Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Zur Basisdiagnostik zählt weiterhin die Ultraschalluntersuchung des Bauchraums zur Ermittlung einer Leber-, Milz- und Lymphknotenvergrößerung und der Ansammlung von Bauchwasser sowie zur Bestimmung eines möglichen Bluthochdrucks in der Pfortader. Hinzu kommt eine Knochendichtemessung zur Bestimmung von Knochenveränderungen. In der Regel findet sich eine verminderte Knochendichte bzw. eine Osteopenie oder Osteoporose gehäuft bei der Indolenten Systemischen Mastozytose, bei der fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose tritt häufiger eine Osteosklerose, also eine Verhärtung des Knochens auf.

Prognose

Die Lebenserwartung der Patienten mit Systemischer Mastozytose variiert stark. Während Patienten mit Indolenter Systemischer Mastozytose eine normale Lebenserwartung haben, liegt die mittlere Lebenserwartung bei Patienten mit Fortgeschrittener Systemischer Mastozytose bei Monaten bis wenigen Jahren. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einer Systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung sowie insbesondere einer Mastzell-Leukämie.

In den letzten Jahren wurden weitere ungünstige Prognosefaktoren sowohl bei der Indolenten Systemischen Mastozytose als auch bei der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose entdeckt. Im Falle der Indolenten Systemischen Mastozytose handelt es sich um eine vergrößerte Milz, erhöhtes β 2-Mikroglobulin und erhöhte Alkalische Phosphatase sowie die Involvierung verschiedener Blutzelllinien. Im Falle der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose sind ein Mangel an Erythrozyten und Thrombozyten, eine Vermehrung von eosinophilen Granulozyten (Unterform der weißen Blutkörperchen), bestimmte Mutationen in den Blutzellen sowie Veränderungen in der Chromosomenzahl ungünstig.

Für die Fortgeschrittene Systemische Mastozytose wurde eine Prognoseabschätzung (s. Abb. 3) entwickelt, in die das Alter, der Hämoglobin- und Thrombozyten-Wert sowie bestimmte Mutationen eingehen.

Therapie

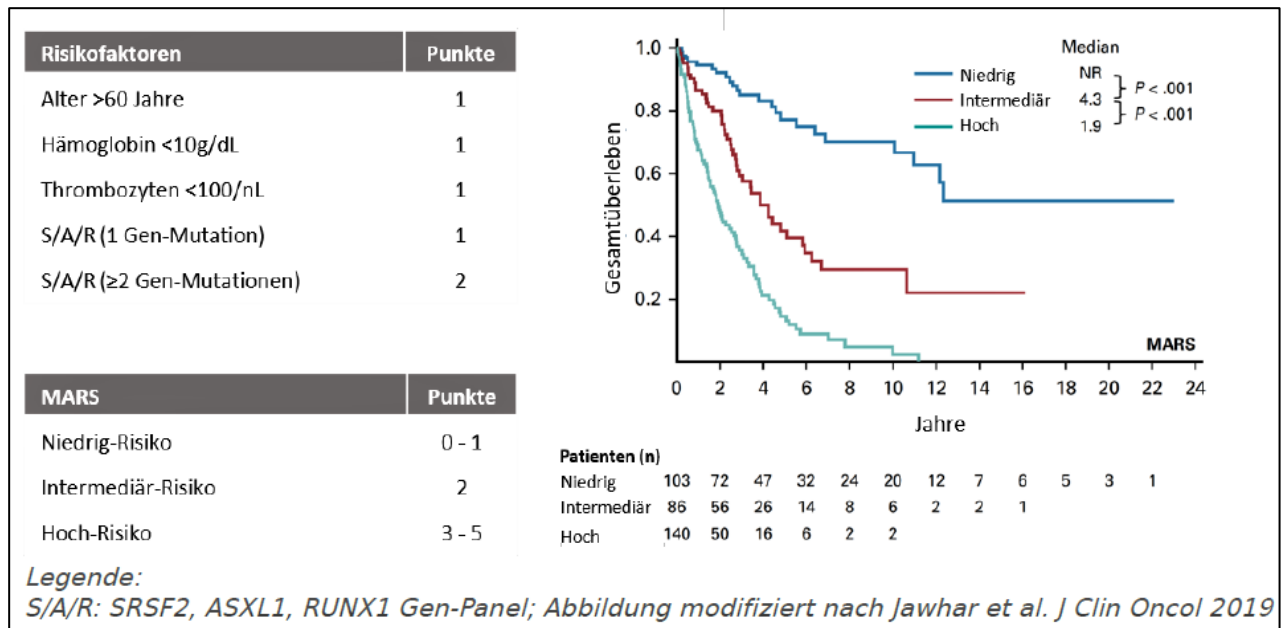
Da die Systemische Mastozytose mit einer Vielfalt an Symptomen einhergeht, umfasst die Therapie viele Aspekte wie das konsequente Vermeiden aller die Erkrankung auslösenden Stoffe und Gegebenheiten [siehe unten], eine Basistherapie zur Verbesserung der Krankheitssymptome im Falle der Indolenten Systemischen Mastozytose [siehe unten] sowie eine die Zahl der Mastzellen vermindernde Behandlung im Falle der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose [siehe unten].

Konsequentes Vermeiden aller die Systemische Mastozytose auslösenden Stoffe

Grundlage jeglicher Therapie ist das konsequente Vermeiden aller symptomauslösender Stoffe und Gegebenheiten. Diese sind bei den einzelnen Patienten unterschiedlich; entsprechend bedarf es im Vorfeld einer genauen Beobachtung des Körpers und seiner Reaktionen.

Abb. 3: Validierte Prognoseabschätzung (Mutation-Adjusted Risk Score (MARS) for Advanced Systemic Mastocytosis)

(Quelle: Onkopedia Leitlinie „Mastozytose, systemische“ Stand März 2020)



Typische Auslöser eines Erkrankungsschubs können histaminreiche Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade und Nüsse sein, aber auch Arzneimittel, die zuvor gut vertragen wurden. Hinzu kommen allergieauslösende Substanzen wie Wespen- und Bienengift, bekannte Auslöser von Unverträglichkeitsreaktionen wie z.B. Milchzucker, aber eventuell auch Sport und Stress.

Basistherapie

Die Basistherapie der Systemischen Mastozytose zielt darauf, die Krankheitssymptome zu kontrollieren, allergische Reaktionen zu vermeiden und Knochenbrüchen vorzubeugen, die durch einen Knochenabbau begünstigt werden können, sodass ein Alltagsleben für die Erkrankten wieder möglich ist. Dabei ist die Basistherapie unabhängig vom Subtyp der Systemischen Mastozytose.

Im Zuge der Basistherapie wird die Wirkung des aus den Granula in den Mastzellen freigesetzten Histamins und anderer Botenstoffe unterbunden. Hierfür werden HR₁-Blocker und HR₂-Blocker als Arzneimittel eingesetzt, die durch die Bindung an die Histamin-Rezeptoren vom Typ 1 bzw. 2 der Zellen die Wirkung des Histamins und verwandter Botenstoffe blockieren. Wichtig ist hierbei, dass auch bei Wirkungslosigkeit eines HR₁-Blockers ein weiterer Versuch einer Behandlung mit einem anderen HR₁-Blocker durchgeführt werden sollte (Rota-

tion), da selbst innerhalb der einzelnen Substanzklassen eine individuell unterschiedliche Wirksamkeit besteht. Auch sollte darauf geachtet werden, dass die entsprechenden HR₁-Blocker und HR₂-Blocker in ausreichender Dosis verwendet werden, der Bedarf bei Patienten mit Systemischer Mastozytose liegt häufig über der handelsüblichen Dosierung (off-label-Verwendung). Vorübergehend können auch Glukokortikoide (Cortison), sowohl topisch (also mit lokaler Wirkung, z.B. nur an der Haut oder Schleimhaut) als auch systemisch (als Tablette mit Wirksamkeit auf den gesamten Körper) zur Minderung der Histaminwirkung genutzt werden. Einschränkend ist hier das Nebenwirkungsprofil, welches sich aus einer langfristigen Glukokortikoideinnahme ergeben kann. Langfristig ist auch an die Verwendung des Antikörpers Omalizumab zu denken, wobei Omalizumab für dieses Anwendungsgebiet nicht speziell zugelassen ist (off-label-Verwendung).

Im Falle einer Wespen- und Bienengiftallergie ist eine (lebenslange!) Hyposensibilisierung zu erwägen.

Bei einer Minderung der Knochenstabilität durch Knochenschäden ist frühzeitig an den Einsatz von Bisphosphonaten zu denken; mittelfristig kann die Gabe von Denosumab erwogen werden. Im Falle eines Vitamin D-Mangels ist dieses Vitamin unbedingt zuzuführen.

Bei Hautschädigungen und chronischem Juckreiz kann in seltenen Fällen eine Lichttherapie mit UV-Licht sinnvoll sein.

Beschwerden des Magen-Darm-Trakts lassen sich mit einem HR₂-Blocker, einem Protonenpumpenhemmer zur Minderung der Magensäureabgabe, Cromoglicinsäure zur Stabilisierung der Mastzellen, dem Glukokortikoid Budesonid zur Minderung einer Speiseröhrenentzündung sowie Glukokortikoiden bei Durchfall, Bauchwasserbildung und einer deutlich verringerten Nährstoffaufnahme behandeln. Wichtig hierbei ist, dass Protonenpumpenhemmer und HR₂-Blocker aufgrund möglicher Wechselwirkungen nicht gleichzeitig eingenommen werden sollten.

In Falle einer Lebervergrößerung mit Bluthochdruck in der Pfortader und / oder Bauchwasserbildung können Glukokortikoide sowie Interferon-alpha zum Einsatz kommen, wobei Interferon-alpha für dieses Anwendungsgebiet jedoch nicht speziell zugelassen ist.

Zielgerichtete Therapie zur Minderung der Zahl der Mastzellen

Eine zielgerichtete Therapie zur Minderung der Mastzellenzahl kommt bei der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose zum Einsatz. Ihr Ziel ist, die Zahl der Mastzellen und die hiermit verbundenen körperlichen Beeinträchtigungen so weit wie möglich zu reduzieren.

In Deutschland sind zur Behandlung der Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose **Midostaurin** und **Avapritinib** zugelassen. Eine Zulassung der zielgerichteten Medikamente bei der Indolenten Systemischen Mastozytose gibt es bislang in den USA (Avapritinib), nicht aber in Europa.

Die Anwendung von **Midostaurin** kann unabhängig von Vortherapien und dem *KIT* Status der Patienten erfolgen. Der Wirkstoff ermöglicht eine deutliche Minderung der Mastzellaggregate im Knochenmark und der Serumtryptase, eine Reduzierung der Milzgröße, eine Besserung der Leberfunktion mit einem Abfall der gegebenenfalls erhöhten Leberwerte und eine Verbesserung weiterer Organfehlfunktionen wie z.B. bei Bauchwasserbildung, sodass die Krankheitssymptome besser kontrolliert werden. Häufig auftretende Nebenwirkungen des Arzneimittels sind Erbrechen und Übelkeit, sodass Medikamente gegen Übelkeit und Brechreiz (Antiemetika) frühzeitig gegeben werden sollen, zumal sich das Gehirn an diese Nebenwirkungen „erinnert“.

Die Zulassung von **Avapritinib** als „Orphan Drug“ erfolgte 2022 als Arzneimittel zur Behandlung nach Krankheitsrückfall oder einem Nichtansprechen auf die erste Behandlung. Es ermöglicht eine signifikante Reduktion der Mastzellinfiltration im Knochenmark, der Tryptase im Serum sowie der *KIT*D816V Mutationslast; es lässt sich eine tiefe molekulare Remission erreichen. Auch ist Avapritinib in seiner Wirkung bei der Systemischen Mastozytose den Arzneimitteln Midostaurin und Cladribin überlegen. Zudem verbessert es die krankheitsassoziierten Symptome und Lebensqualität. Im Vergleich mit Midostaurin zeichnet sich Avapritinib durch eine verminderte Schädigung des Magen-Darm-Traktes aus.

Liegt der sehr seltene Fall einer Systemischen Mastozytose ohne *KIT* D816V-Mutation vor, kann **Imatinib** zur Abtötung der Mastzellen zum Einsatz kommen.

Auch kann im Behandlungsablauf das Chemotherapeutikum **Cladribin** im Sinne einer off-label-Verwendung zum Einsatz kommen. Das Arzneimittel zeigt gute Wirksamkeit mit einem meist teilweisen Ansprechen über Wochen bis Jahre; häufig kommt es jedoch zu einem relativ frühen Krankheitsrückfall. Als Nebenwirkungen sind Veränderungen der Blutwerte wie erniedrigte Zellzahlen der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ebenso möglich wie Haarverlust und eine Abwehrschwäche. Im letzteren Fall ist die Einnahme von bakterien- und virenhemmenden Arzneimitteln notwendig. Bei einer nicht auf die Behandlung ansprechenden Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose ist an die kombinierte Gabe von Cladribin und Midostaurin bzw. Avapritinib zu denken, wobei zunächst Cladribin und sodann Midostaurin/Avapritinib gegeben wird.

Bei einer rasch fortschreitenden oder nicht auf die Therapie ansprechenden Aggressiven Systemischen Mastozytose, einer Systemischen Mastozytose mit assoziierter Akuter Myeloischer Leukämie, einer Systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung oder einer Mastzell-Leukämie kommt eine **intensive Polychemotherapie** zur Anwendung, die an die Therapie einer neu aufgetretenen Akuten Myeloischen Leukämie angelehnt ist und meist Cladribin als Wirkstoff enthält. Im Einzelfall kann auch an die Hinzunahme von Midostaurin gedacht werden. Mit der intensiven Polychemotherapie kann ein vollständiges Ansprechen erreicht werden.

Im Falle einer guten bis vollständigen Remission ist insbesondere bei jungen und fitten

Patienten eine **allogene Stammzelltransplantation** anzustreben, da diese die einzige Therapie mit der Möglichkeit einer Krankheitsheilung ist. In diesen Fällen gilt es, einen Spender zu finden, dessen HLA-Merkmale vergleichbar sind mit den Merkmalen des Patienten. Ist ein solcher Spender gefunden, werden dessen Stammzellen gewonnen. Hiernach wird das Immunsystem des Patienten mit Hilfe einer Hochdosistherapie abgebaut und die neuen Stammzellen zugeführt. Da auch nach einer allogenen Stammzelltransplantation Krankheitsrückfälle auftreten können, ist eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin zu erwägen.

Palliativtherapie

Wenn eine Fortgeschrittene Systemische Mastozytose nicht auf die Arzneimitteltherapie anspricht und eine Transplantation z.B. aufgrund weiterer Erkrankungen nicht durchgeführt werden kann, greift die Palliativtherapie zur Kontrolle der Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei werden unter anderem Hydroxyurea und Glukokortikoide gegeben.

Verlaufskontrolle

Erwachsene Patienten mit einer Indolenten Systemischen Mastozytose oder einer stabilen Schwelenden Systemischen Mastozytose sollten sich mindestens einmal jährlich einer Kontrolluntersuchung unterziehen. Bei einer Fortgeschrittenen Systemischen Mastozytose richten sich der zeitliche Abstand und das Ausmaß der Kontrolluntersuchungen nach den individuellen Gesichtspunkten der Erkrankung des einzelnen Patienten.

In der Verlaufskontrolle können folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Klinische Untersuchung (u.a. Hautbefall, Milzgröße, Lebergröße, Bauchwasser)
- Blut- und Differentialblutbild
- Blutserumanalyse (u.a. Serumtryptase, β 2-Mikroglobulin, Leberwerte etc.)
- *KIT* D816V-Mutationslast
- Allergiestatus
- Knochendichtemessung
- zytologische Untersuchung des Knochenmarks.

Auch kann es zu einer Verschlimmerung der Indolenten Systemischen Mastozytose in eine Fortgeschrittene Systemische Mastozytose oder zu einem Übergang zu einer aggressiveren Form der Fortgeschrittenen Systemischen

Mastozytose kommen. Frühzeichen für eine solche Verschlimmerung sind der kontinuierliche Anstieg der Serumtryptase und der *KIT* D816V-Mutationslast.

Studien

Mitte 2023 werden folgende Studien zur Systemischen Mastozytose durchgeführt:

- Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib (BLU-285), einem selektiven, auf *KIT*-Mutationen abzielenden Tyrosinkinase-Inhibitor, im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Indolenter Systemischer Mastozytose (PIONEER), Rekrutierung beendet.
- Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elenestinib (BLU-263) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Indolenter Systemischer Mastozytose (HARBOR), Rekrutierung läuft, weitere Patienten können ab 2024 eingeschlossen werden.
- Bezucastinib (CGT9486) bei Patienten mit Fortgeschrittener Systemischer Mastozytose (APEX).
- Untersuchung von Elenestinib (BLU-263) bei Fortgeschrittener Systemischer Mastozytose (AdvSM) und anderen *KIT*-veränderten hämatologischen Malignomen (AZURE), zum Teil Kombinationsstudie aus Elenestinib und Azacitidin (Chemotherapie), Rekrutierung läuft.
- Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bezucastinib (CGT9486) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Indolenter oder Schwelender Systemischer Mastozytose (SUMMIT).

Aufgrund der Seltenheit der Systemischen Mastozytose sollte die Teilnahme an einer Studie erwogen werden, wenn die Bedingungen hierfür von dem Erkrankten erfüllt werden. Auf diese Weise ist eine intensive Betreuung gegeben.

Krankheitsregister zum Systemischen Mastozytose

Ebenfalls empfiehlt sich aufgrund der Seltenheit der Systemischen Mastozytose die Aufnahme der Patienten in ein Register. Ein

solches Register erlaubt Rückschlüsse über den Verlauf der Erkrankung sowie die Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) und die Zahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem bestimmten Gebiet (Prävalenz). Auch lassen sich hierdurch Faktoren ermitteln, die die Häufigkeit und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. In Deutschland aktive Register sind:

- Europäisches Kompetenznetzwerk zur Mastozytose (European Competence Network on Mastocytosis - ECNM)
- Register der Eosinophilie- und Mastzellerkrankungen (GREM) der Universitätsmedizin Mannheim.

Selbsthilfe

Der bundesweit orientierte Verein Mastozytose Selbsthilfe Netzwerk e.V. widmet sich der Aufklärung und Unterstützung von Patienten mit Systemischer Mastozytose und veranstaltet als Selbsthilfegruppe regelmäßige Treffen. Auf diese Weise wird den Erkrankten Solidarität vermittelt und verdeutlicht, dass sie nicht allein mit dieser seltenen Erkrankung sind. Zu erreichen ist der Verein über die Internetseite <https://www.mastozytose-info.de>.

Eine weitere bundesweit agierende Selbsthilfegruppe ist der Selbsthilfeverein Mastozytose e.V., sie ist unter <https://www.mastozytose.de> zu erreichen.

Kontaktdaten der Referentin

PD Dr. med. Juliana Schwaab, Hämatologie und Internistische Onkologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
E-Mail: juliana.schwaab@medma.uni-heidelberg.de

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

Alkalische Phosphatase

Enzym im Blutserum; Indikator für Erkrankungen der Leber und Gallenwege sowie Veränderungen des Knochenstoffwechsels

Antiemetikum

Medikament zur Unterdrückung von Übelkeit und Brechreiz

Avapritinib

Selektiver Hemmstoff der Tyrosinkinase KIT durch die Bindung an die aktive Form von KIT

Aszites

Bauchwasser

β 2-Mikroglobulin

Protein im Blutserum; prognostischer Marker für Leukämien und Lymphome

Bisphosphonate

Arzneimittel, die die knochenabbauenden Zellen hemmen und zum Knochenaufbau führen

BLU-263

Elenestinib; Hemmstoff durch die Bindung an die aktive Form von KIT

Blutserum

gelbliche zellfreie Blutflüssigkeit

Budesonid

entzündungshemmendes Arzneimittel für Erkrankungen der Atemwege oder des Magen-Darm-Traktes

Cromoglicinsäure

Arzneimittel zur Hemmung der Histaminfreisetzung aus den Mastzellen; Mastzellstabilisator

CT

Computertomografie

CGT9486

Hemmstoff durch die Bindung an die aktive Form von KIT

Differentialblutbild

Blutbild mit Unterscheidung und Zählung der Unterformen der Leukozyten

Erythrozyten

rote Blutkörperchen; sie dienen u.a. dem Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid

Enzym

Protein, das Stoffwechselprozesse in den Zellen beschleunigt

Fatigue

stark ausgeprägte Erschöpfung

Gen

Erbanlage

Glukokortikoide

Hormone, die die Immunreaktion des Körpers mindern. Beispiele: Prednison, Prednisolon, Dexamethason; auch Cortison genannt.

Granula

körnerförmige Zellstrukturen

HLA-Merkmale

Gewebemerkmale, die dem Immunsystem erlauben, zwischen eigenem und fremdem Gewebe zu unterscheiden

HR₁-Blocker

Arzneistoffe, die durch die Bindung an den Histamin-Rezeptor vom Typ₁ der Zellen die Wirkung des Histamins blockieren. Beispiele: Cetirizin, Fexofenadin, Desloratidin, Rupatadin

HR₂-Blocker

Arzneistoffe, die durch die Bindung an den Histamin-Rezeptoren vom Typ₂ der Zellen die Wirkung des Histamins blockieren. Beispiele: Famotidin, Cimetidin

hämatologische Erkrankung

Bluterkrankung

Hämoglobin

Blutfarbstoff; Bindung von Sauerstoff und Verteilung des Sauerstoffs im Körper, Bindung von Kohlendioxid und Transport zur Lunge

Hydroxyurea

Arzneimittel zur Eindämmung des Wachstums von Blutzellen

Hyposensibilisierung

Therapie zur Minderung der Überreaktion des Immunsystems

Imatinib

Tyrosinkinase-Hemmstoff, siehe Tyrosinkinasen

Interferon-alpha

Natürliche Körpersubstanz; Arzneimittel zur Hemmung von Entzündungen und Virusinfektionen; Arzneimittel bei bestimmten bösartigen Erkrankungen

Inzidenz

Anzahl der Neuerkrankungen in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe und einer bestimmten Zeitspanne

Leukozyten

Weißer Blutkörperchen; dienen der Immunabwehr

MRT

Magnetresonanztomografie

off-label-Verwendung (off-label-use)

Verwendung von Arzneimitteln in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet

Orphan drug

Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung

Omalizumab

Antikörper gegen Immunglobulin E zur Behandlung von schwerem allergischem Asthma

Protein

Eiweiß

Protonenpumpenhemmer

Arzneimittel zur Minderung der Magensäureabgabe; Beispiele: Omeprazol, Pantoprazol

Palliativtherapie

Behandlung zur Linderung der Symptome mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität

Pfortader

große Vene im Bauchraum für den Transport von nährstoffreichem und sauerstoffarmem Blut in die Leber

Prävalenz

Anzahl aller Krankheitsfälle in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt

Proliferation

Vermehrung

Rezeptor

Strukturen auf der Zelloberfläche, die auf bestimmte Reize reagieren und Signale weiterleiten

Sarilumab

Antikörper zur Minderung von Entzündungen

Serumalbumin

Protein im Blutserum

subkutan

unter die Haut (z.B. Arzneimittelgabe)

Symptomatik

Gesamtheit aller bei einer Erkrankung auftretenden Symptome

tiefe molekulare Remission

Zurückdrängung der Krankheit, so dass diese im Körper kaum noch oder nicht mehr nachgewiesen werden kann

Thrombozyten

Blutplättchen; dienen dem Wundverschluss

Tryptase

in den Mastzellen gebildetes Enzym, das bei Aktivierung freigesetzt wird

Tyrosinkinasen

Enzyme, die als Schaltstellen in den Zellen dienen und wichtige Funktionen innerhalb des menschlichen Körpers übernehmen. Eine Aufgabe besteht z.B. darin, Signale von außerhalb der Zelle aufzunehmen und in den Zellkern weiterzuleiten. Aus dieser Signalübermittlung leiten sich weitere wichtige Prozesse, wie z.B. die Zellteilung oder der Zelltod, ab.

vollständige Remission

vollständige Rückbildung der Krankheitssymptome und Krankheitsaktivitätsparameter

zytogenetische Untersuchung

Untersuchung der Chromosomen mit dem Lichtmikroskop