

Mastozytose, systemische

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformation	4
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	5
2.4 Charakteristika des Mutationsprofils.....	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome und Klinik.....	5
4.1.1 Charakteristika der indolenten SM (ISM).....	6
4.1.2 Charakteristika der ‚advanced systemic mastocytosis‘ (AdvSM)	6
5 Diagnostik	6
5.1 Diagnosekriterien	6
5.2 Staging	7
5.2.1 Blutbild	7
5.2.2 Serumparameter	8
5.2.3 Knochenmark.....	8
5.2.4 Organbeteiligung	9
5.2.5 Zytogenetik	10
5.2.6 Molekulargenetik	10
5.2.7 Bildgebung.....	10
5.3 Klassifikation.....	11
5.4 Prognostische Faktoren	12
5.5 Differentialdiagnose.....	14
6 Therapie	15
6.1 Therapiestruktur	15
6.2 Therapiemodalitäten.....	15
6.2.1 Symptomatische und supportive Therapie	15
6.2.2 Antiproliferative medikamentöse Therapie.....	16
6.2.2.1 KIT-Inhibitoren.....	16
6.2.2.2 Konventionelle zytoreduktive Therapie.....	17
6.2.3 Allogene Stammzelltransplantation	19
6.3 Besondere Schwerpunkte bei der Therapie der non-AdvSM	19
6.4 Besondere Gesichtspunkte bei der Therapie der fortgeschrittenen SM (AdvSM)	21
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	22
9 Literatur	22
10 Aktive Register (Stand 10/2023)	25

11 Therapieprotokolle	26
13 Zulassungsstatus	26
15 Links.....	26
16 Anschriften der Verfasser	26
17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	27

Mastozytose, systemische

ICD-10: D47.0 (ISM), C96.2 (SM-AHN), C96.2 (ASM), C94.3- (MCL)

Stand: Januar 2024

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Juliana Schwaab, Stefan Balabanov, Nikolas von Bubnoff, Mohamad Jawhar, Jens Panse, Wolfgang Reinhard Sperr, Peter Valent, Andreas Reiter

1 Zusammenfassung

Die systemische Mastozytose (SM) ist durch eine pathologische und individuell variable Vermehrung neoplastischer Mastzellen im Knochenmark (KM) und/oder in viszeralen Organen (z.B. Leber, Milz, Darm und Lymphknoten) gekennzeichnet. Bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten (Pat.) findet sich auch eine kutane Beteiligung. Das Hauptkriterium ist die Präsenz kompakter Infiltrate von atypischen, zumeist spindelzelligen Mastzellen in der (Knochenmark-) histologie. Nebenkriterien sind die spindelzellige Morphologie der Mastzellen in der Histologie oder dem Knochenmarkausstrich, die Präsenz einer *KIT* D816 Mutation (>95%, am häufigsten *KIT* D816V), die abnorme Expression von Oberflächenmarkern (CD2, CD25, CD30) auf den Mastzellen und eine erhöhte Serumtryptase (>20 µg/l). Die durch die Mastzellinfiltration verursachte Organbeteiligung kann zu einer Vergrößerung der Organe (z.B. Leber, Milz, Lymphknoten) führen, ohne deren Funktion einzuschränken (sogenannten B-Findings) oder eine Funktionseinschränkung von Organen bedingen (sogenannten C-Findings z.B. Zytopenie, Hypalbuminämie, portale Hypertonie, Malabsorption).

Die Subkategorien der WHO-Klassifikation können in zwei wesentliche Gruppen zusammengefasst werden: die nicht fortgeschrittene SM (non advanced SM; non-AdvSM) und die fortgeschrittene SM (advanced SM, AdvSM). Die non-AdvSM ist weniger organinvasiv und hat keinen bzw. nur geringen Einfluss auf das Überleben. Die AdvSM ist organinvasiv und umfasst drei Varianten: die aggressive SM (ASM), die SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzell-Leukämie (MCL). Die SM-AHN ist die häufigste Variante (60-80%) der AdvSM. Die AHN ist in >95% der Pat. myeloischen Ursprungs, z.B. ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) oder, am häufigsten, eine myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasie (MDS/MPN) bzw. eine chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). Das mediane Überleben der Pat. mit AdvSM beträgt für die ASM 4 Jahre, für die SM-AHN 2-3 Jahre und für die MCL 0,5-1,5 Jahre.

Phänotyp, Therapieansprechen und Prognose sind von der Krankheitslast, der Beteiligung anderer Zellreihen (multilineäre Beteiligung, z.B. Monozyten und/oder Eosinophile mit dem Nachweis von *KIT* D816V), dem Ausmaß der Organbeteiligung/-dysfunktion und dem gleichzeitigen Vorhandensein weiterer somatischer Mutationen abhängig. Diese finden sich in 60-80% der Pat. mit AdvSM und betreffen z.B. *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1*. Bezüglich der Therapie muss zwischen einer supportiven Basistherapie (HR1-/HR2-Blocker, Mastzellstabilisatoren, Osteoporose-Prophylaxe), die auch bei Pat. mit non-AdvSM zur Anwendung kommt, und einer zielgerichteten (KIT-Inhibitoren, z.B. Midostaurin oder Avapritinib) oder zytoreduktiven (z.B. Cladribin, Polychemotherapie) Therapie, mit und ohne nachfolgender allogener Stammzell-Transplantation bei Patienten mit AdvSM unterschieden werden.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Die systemische Mastozytose (SM) ist durch eine pathologische Vermehrung neoplastischer Mastzellen im Knochenmark und verschiedenen, weiteren Organsystemen charakterisiert. Die Diagnose wird auf Basis der Kriterien der WHO-Klassifikation 2022 und der Internationalen Konsensusklassifikation myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien (ICC) 2022 gestellt (Tabelle 1) [1, 2].

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien 2022 der systemischen Mastozytose

Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none">• Histologischer Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate aus Mastzellen (≥ 15) im KM oder in einem anderen extrakutanen Organ.
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none">• Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen ($\geq 25\%$ aller Mastzellen): histologisch im KM oder in anderen extrakutanen Organen bzw. zytologisch im KM-Ausstrich.• Nachweis einer <i>KIT</i> Punktmutation (v.a. D816V) im peripheren Blut, KM oder anderen extrakutanen Organen.• Nachweis der Oberflächenmarker CD2, CD 30 und/oder CD25 auf Mastzellen im KM, im peripheren Blut oder in einem anderen extrakutanen Organ.• Serum-Tryptase-Spiegel persistierend $>20 \mu\text{g/l}^{*}/^{\circ}$.

Zur Diagnosestellung der SM müssen entweder ein Hauptkriterium und mindestens eines von vier Nebenkriterien oder drei Nebenkriterien erfüllt sein.

Legende:

*KM: Knochenmark, *gilt nicht bei Vorliegen einer AHN; °ggf. Ausschluss einer hereditären Alpha-Tryptasämie (HAT).*

Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL). In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM. Selten findet sich auch die ‚Well-Differentiated SM‘ (WDSM), die in den aktuellen Guidelines eine neue, provisorische Entität darstellt. Hier sind die Mastzellen stark granuliert und reifzellig, es findet sich in der Regel keine *KIT*-Mutation und immunphänotypisch eine Negativität für CD2 und CD25, bei gleichzeitig häufiger Positivität für CD 30. Bei der SM-AHN ist die assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN) in $>95\%$ der Pat. myeloischen Ursprungs, z.B. MDS, MPN, MDS/MPN oder AML, und ist in der Regel Ausdruck einer multilineären Beteiligung der *KIT* D816V Mutation. Die ICC Guidelines tragen dem myeloischen Ursprung der AHN Rechnung, in dem hier nicht die Abkürzung SM-AHN, sondern SM-AMN (assozierte myeloische Neoplasie) genutzt wird. Lymphatische Neoplasien werden darin im Gegensatz zur WHO-Klassifikation nicht als assoziierte Erkrankung gewertet, sondern als unabhängige klonale Erkrankung. Grundlage für die Subtypisierung der non-AdvSM sind die B-Findings, AdvSM sind durch C-Findings gekennzeichnet, welche das Ausmaß der Organbeteiligung und -dysfunktion kennzeichnen. Zusätzliche somatische Mutationen, z.B. in *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* u.a. haben eine zunehmende Bedeutung für Phänotyp, Therapieansprechen und Prognose [1- 5].

2.2 Epidemiologie

Die SM ist eine seltene Erkrankung. Bei der ISM geht man von einer Inzidenz um 1 pro 100.000, bei der AdvSM um 1-2 pro einer Million Einwohner aus, die Dunkelziffer liegt sicherlich deutlich höher. Bei der AdvSM sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Bei Erwachsenen manifestiert sich die non-AdvSM am häufigsten zwischen dem 20. und 40., die AdvSM zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [6, 7].

2.3 Pathogenese

Mastzellen exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117), die den Stammzellofaktor (SCF) bindet, einen für Proliferation und Differenzierung wichtigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor, welcher speziell die Differenzierung der Mastzellen fördert. Eine aktivierende *KIT* Mutation (>95% *KIT* D816V) ist in >90% der SM-Patienten nachweisbar und führt zu einer SCF-unabhängigen Rezeptoraktivierung mit klonaler Expansion und zur Akkumulation von Mastzellen.

Die klinischen Symptome, die bei der systemischen Mastozytose auftreten können, sind durch die Sekretion von Mediatoren, die in den Mastzellen gespeichert sind, bedingt. Hierzu zählen biogene Amine wie Histamin, Heparin, Enzyme wie Tryptase und Chymase, Zytokine wie z.B. TNF-alpha, Chemokine und Prostaglandine. Ein Teil dieser Mediatoren wie z.B. Tryptase werden konstitutiv sezerniert. Eine Vielzahl verschiedener Reize (Allergene, Nahrungsbestandteile, Infektionen, Medikamente, physikalische Stimuli, Insektengift) können zu einer Freisetzung der Mastzellmediatoren führen.

Diese führen zu oft systemischen klinischen Symptomen, welche bei vielen Pat. wiederkehrend und lästig, aber klinisch eher mild und leicht beherrschbar sein können. Im Einzelfall kann es aber auch zu ausgeprägten, die Lebensqualität erheblich beeinträchtigenden Symptomen bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Zustandsbildern (z.B. anaphylaktischer Schock) kommen. Typische Symptome unterschiedlichen Ausmaßes sind u.a. Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Flush und Hypotonie, die bis zum Kreislaufschock führen kann. Im Gegensatz zu diesen mediatorvermittelten Symptomen kommt es bei der AdvSM oft zu einer direkten Beeinträchtigung der Organfunktion durch die Mastzell-Infiltration selbst und zum Teil auch durch die damit assoziierte Inflammation [4, 8].

2.4 Charakteristika des Mutationsprofils

Die *KIT* D816V Mutation ist bei der überwiegenden Zahl der Pat. mit ISM, BMM und SSM und AdvSM nachweisbar. Bei der ISM und BMM korreliert die quantitative *KIT* D816V Mutationslast im Knochenmark (KM) in der Regel mit der Mastzelllast im KM. Bei der SSM und der AdvSM, insbesondere der SM-AHN, ist die *KIT* D816V Mutation in den Mastzellen, aber auch in Nicht-Mastzell-Fraktionen (z.B. myeloische Vorläuferzellen, Monozyten, Eosinophilen u.a.) nachweisbar. In diesen Fällen ist die *KIT* D816V Mutation auch immer im peripheren Blut nachweisbar, wobei die *KIT* D816V Mutationslast dann Werte bis 50% und darüber erreichen kann.

Bei 60-80% der Pat. mit AdvSM sind neben *KIT* D816V zusätzliche somatische Mutationen nachweisbar. Die am häufigsten betroffenen Gene sind *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *CBL*, *NF1*, *KRAS*, *EZH2*, *IDH1/2*, *U2AF1* und *SF3B1*. Der Nachweis von mindestens einer Mutation im sogenannten S/A/R Gen Panel (***SRSF2***, ***ASXL1***, ***RUNX1***) hat einen signifikanten Einfluss auf Phänotyp, Therapieansprechen, Progression und Prognose. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die somatischen Mutationen oft ein frühes, die *KIT* D816V Mutation ein eher spätes Ereignis in der Krankheitsevolution von multimutierten AdvSM Patienten darstellen [8- 12].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome und Klinik

Das klinische Bild unterscheidet sich signifikant zwischen ISM und AdvSM.

4.1.1 Charakteristika der indolenten SM (ISM)

Bei der non-AdvSM stehen durch die Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren verursachte Beschwerden und Symptome klinisch im Vordergrund (Tabelle 2):

Tabelle 2: Charakteristika der indolenten SM

Organ	Symptomatik
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria
GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.
Respiratorisches System	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor
Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufchock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand
Neurologie	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Kopfschmerzen, Schlafstörungen
Knochen	Diffuse Knochenschmerzen, Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen (v.a. der Wirbelsäule)
Konstitutionell	allgemeine Schwäche, Fatigue

4.1.2 Charakteristika der ‚advanced systemic mastocytosis‘ (AdvSM)

Bei der AdvSM stehen die durch die Organinfiltration verursachte Organomegalie und die typischerweise auftretende Organdysfunktion („organ damage“ = C-Finding) im Vordergrund (Tabelle 3).

Tabelle 3: Charakteristika der ‚advanced systemic mastocytosis‘ (AdvSM)

Organ	Symptomatik
Knochenmark	Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie)
Milz/Leber	Splenomegalie mit/ohne Hypersplenismus, Hepatomegalie mit/ohne erhöhte Leberwerte (v.a. alkalische Phosphatase (AP), u.U. Bilirubin, selten ALAT und ASAT), Hypoalbuminämie und Aszites, portale Hypertension
Gastrointestinal	Malabsorption mit Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Darmperforation (selten)
Lymphknoten	Lymphadenopathie (v.a. abdominell, retroperitoneal, i.d.R. nicht peripher), diese vor allem bei der AdvSM zu finden, stellt jedoch kein C-Finding dar.
Knochen	Häufig Osteosklerose. Osteopenie oder Osteoporose sind selten, große Osteolysen mit pathologischen Frakturen sehr selten

5 Diagnostik

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes und der fehlenden Erfahrung/Expertise außerhalb von Schwerpunktzentren, erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert. Es muss daher von einer erheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden [7, 13].

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehematology.com/>.

5.1 Diagnosekriterien

Die Diagnose der systemischen Mastozytose wird nach den WHO-Kriterien und ICC Guidelines 2022 gestellt (Tabelle 1).

5.2 Staging

Für eine zuverlässige Diagnostik und Beurteilung der Krankheitslast sind nachfolgende Untersuchungen Standard (Tabelle 4).

Tabelle 4: Diagnostik und Staging bei der systemischen Mastozytose (SM)

Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Blut- (Zytopenie, ggf mehrerer Zellreihen) und Differentialblutbild (insbesondere Monozyten, Eosinophile), evtl. Mastzellen (sehr selten) • Dysplasiezeichen (MDS) • Leuko-/Thrombozytose (MPN)
Laborparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Tryptase (Ausschluss hereditäre Alpha-Tryptasämie, HAT), Albumin, AP, GGT, Bilirubin, ALAT, ASAT, LDH, Ferritin, Vitamin D, Vitamin B12, Folsäure, CRP, β2-Mikroglobulin, Eiweiß-Elektrophorese, Immunfixation, plasmatische Gerinnung
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Osteodensitometrie (erst bei gesicherter Diagnose) • Abdomen- und Lymphknotenultraschall • Ggf. CT/MRT (Verdacht auf Osteolysen)
Knochenmark*	<ul style="list-style-type: none"> • Zytologie: Nachweis oder Ausschluss einer MCL (Mastzellen $\geq 20\%$, ausserhalb der Bröckel) oder einer ASM in Transformation (ASM-t, Mastzellen 5-19%) und Reifegrad der Mastzellen (metachromatische Blasten, Promastozyten, atypische Spindelformen – reifzellig oder unreifzellig), Dysplasien, Blasten • Histologie: Mastzelllast (quantitativ), Dysplasie, Proliferation, AHN (ja/nein?), Blasten, Fibrose • Immunhistochemie: Tryptase, CD117, CD2, CD14, CD15, CD25, CD30, CD34, CD61 • Durchflußzytometrie: Bestimmung/Bestätigung der Mastzellzahl und des Phänotyps der KIT+/CD34-Mastzellen: CD2, CD25, CD30, CD33; bei AHN evtl. auch Typisierung der Monozyten, anderen AHN-Zellen (je nach AHN-Typ) und Blasten
Molekulargenetik*	<ul style="list-style-type: none"> • <i>KIT</i> D816V Mutationsanalyse (qualitativ und quantitativ) aus KM und peripherem Blut (Negativität häufiger bei MCL, WDSM und Mastzellsarkom) • Bei <i>KIT</i> D816V-Negativität Sequenzierung des <i>KIT</i> Gens (selten andere <i>KIT</i> Mutationen möglich, am häufigsten D816H/Y/N) • Erweiterte Mutationsanalyse (myeloisches NGS-Panel) bei Verdacht auf SSM, AdvSM und Mastzellsarkom • Konventionelle Zytogenetik, evtl. FISH-Analyse – vor allem bei (Verdacht) auf AHN

Legende:

* Beachtung der verschiedenen Subtypen (z.B. Tabelle 9)

5.2.1 Blutbild

Bei der non-AdvSM zeigt das Blutbild normalerweise keine Auffälligkeiten. Bei der AdvSM können eine Anämie und/oder Thrombozytopenie, seltener eine Leukozytose mit oder ohne Linksverschiebung, oder auch eine Leukozytopenie (Neutropenie) vorliegen. Bei SM-AHN kann eine signifikante Monozytose ($>1.000/\mu\text{l}$, dann SM-CMML) und/oder Eosinophilie ($>1.000/\mu\text{l}$, SM-Eo oder sehr viel seltener SM-CEL) vorliegen. Die Kombination von Monozytose und Eosinophilie (schlechte Prognose) sollte differentialdiagnostisch immer auch an eine SSM oder AdvSM denken lassen, des Weiteren an eine myeloische Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangement von Tyrosinkinasen, z.B. *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder *JAK2*.

5.2.2 Serumparameter

Tabelle 5: Relevante Serumparameter

<p>Erhöht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tryptase (Normwert <11,4 µg/l). <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sehr hohe Spezifität, Tryptase >20 µg/l ist ein diagnostisches Minor-Kriterium (Nebenkriterium), aber normale Tryptase schließt das Vorliegen einer SM nicht aus. ◦ Gute Korrelation mit der Mastzellast: bei ISM regelhaft bis 200 µg/l, selten höher, bei MCL u.U. bis 10,000 µg/l. ◦ Tryptase >200 µg/l definiert bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mastzellinfiltration >30% eines von 3 B-Findings. ◦ Nicht geeignet für die Differenzierung der Subtypen, da z.B. bei SM-AHN eine hohe Krankheitslast (<i>KIT</i> D816V Mutationslast hoch), aber ein im Verhältnis dazu niedriger Tryptasewert vorliegen kann. ◦ Tryptase kann auch bei anderen myeloischen Neoplasien (ohne assoziierte SM) und anderen pathologischen Zuständen erhöht sein, z.B. bei schwerer Niereninsuffizienz, chronischer Wurm-Infektion oder hereditäre alpha-Tryptasämie (HAT). ◦ Die Prävalenz der HAT beträgt ca. 5% in der Allgemeinbevölkerung, bei Vorliegen einer SM liegt sie zwei- bis dreifach höher. Im Falle einer diskreten Erhöhung der Tryptase im Graubereich (<20ug/l) ist eine alleinige HAT deutlich häufiger als eine SM und sollte daher als Ursache der Tryptaseerhöhung ausgeschlossen werden, bevor weitere invasive Maßnahmen wie eine KMP erfolgen. Bei Tryptase Werten >20ug/l nimmt der Anteil der Pat. mit SM als Ursache einer Erhöhung der basalen Serumtryptase deutlich zu. • AP/(GGT): stark hinweisend auf AdvSM. • LDH: untypisch für ISM/ASM, bei Erhöhung starker Hinweis auf AHN. • Vitamin B12: unspezifisch bei AdvSM. • β2-Mikroglobulin: unspezifisch. • Gesamt-IgE: Atopie/Allergie und spezifisches IgE (bei Verdacht auf Allergie).
<p>Erniedrigt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin-D: Osteopenie/Osteoporose. • Albumin: C-Finding bei AdvSM. • Quick-Test: bei AdvSM. • Cholesterin/Triglyzeride: bei AdvSM.

5.2.3 Knochenmark

Bei der KM-Punktion sollte ein Aspirat und ein Stanzzyylinder durch Jamshidi-Punktion gewonnen werden (Tabelle 6). Aufgrund der Seltenheit der SM und dem heterogenen morphologischen Erscheinungsbild ist es ratsam, eine Referenzpathologie hinzuzuziehen. Die SM-AHN erfordert aufgrund ihrer Komplexität und des potentiellen Einflusses auf die Therapieentscheidung eine besondere Beachtung. Häufig wird bei Vorliegen einer SM-AHN entweder die SM bei AHN oder die AHN bei SM übersehen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn keine Hautbeteiligung besteht.

Tabelle 6: Knochenmarkpunktion

<p>Aspirat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zytologie <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vorliegen einer MCL bei Mastzellen im KM-Ausstrich $\geq 20\%$ <u>außerhalb der Bröckel</u> ◦ Beurteilung der Zellularität mit Dysplasiezeichen der einzelnen Zellreihen, insbesondere Monozyten, Eosinophile und Blasten • Zusätzlich: Toluidinblau- und Eisenfärbung (V.a. auf MDS) • <i>KIT</i> D816V: sensitiver PCR-Test inklusive Bestimmung der Mutationslast • Konventionelle Chromosomenanalyse (Zytogenetik), ggf. FISH-Analyse • NGS - myeloisches Panel (v.a. bei V.a. SSM, AdvSM und Mastzellsarkom) • Durchflußzytometrie (FACS)
<p>Biopsie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie <ul style="list-style-type: none"> ◦ multifokale, kompakte Infiltrate aus ≥ 15 Mastzellen im KM (Hauptkriterium für Diagnose der SM) ◦ Quantifizierung der Mastzellinfiltration ◦ zur Klärung des Vorliegens einer AHN, Beurteilung der Zellularität und Dysplasiezeichen der einzelnen Zellreihen, insbesondere Monozyten, Eosinophile und Blasten • Faserfärbung • Immunhistochemie <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mastzellen: Tryptase, CD117, CD25, CD2, ◦ AHN: CD14, CD30, CD34, CD61

5.2.4 Organbeteiligung

Neben dem Knochenmark kommt der detaillierten Untersuchung von **folgenden drei weiteren Organsystemen** besondere Bedeutung zu: Haut, Knochen und Gastrointestinaltrakt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Beteiligung wichtiger Organsysteme

<p>Haut</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Generalisiertes makulöses oder makulopapulöses, kleinfleckiges Pigmentexanthem mit positivem Darier-Zeichen (Bildung einer Quaddel durch mechanisches Reiben). • Befallsmuster und klinische Symptome sind variabel und reichen von einem Minimalbefall ohne Symptome bis hin zu einem subtotalen Hautbefall mit ausgeprägtem Juckreiz, Rötung, Schwellung oder sogar Blasenbildung. • Nicht nur bei kutaner Mastozytose, sondern auch in einem Großteil der Pat. mit ISM und SSM und auch bei einem Teil der Pat. mit AdvSM. Ein Hautbefall ist ein Ausschlusskriterium für die Diagnose BMM („Bone Marrow Mastocytosis“). • Dokumentation erfolgt idealerweise photographisch und wird durch eine Beschreibung des Grades und Angabe der betroffenen Körperoberfläche (% Hautoberfläche) ergänzt. Im Verlauf kann der Befall (%) und der Grad der Symptomatik zunehmen aber auch spontan abnehmen. Seltener kommt es zu einer spontanen Rückbildung der Symptomatik und der befallenen Hauteffloreszenzen. Bei der AdvSM, vor allem bei Mastzell-Leukämie (MCL), fehlt die Hautbeteiligung häufig. Allerdings gibt es auch eine ISM-Variante ohne Hautbefall, welche, wenn zusätzlich nur eine geringe Mastzell-Last vorhanden ist, als BMM bezeichnet wird.
<p>Knochen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Osteodensitometrie mittels DXA („Dual Energy X-ray Absorptiometry“) (LWS, Gesamtfemur, Femurhals, T- und Z-Score) zum Nachweis oder Ausschluss von Osteopenie, Osteoporose oder Osteosklerose. • Osteopenie, Osteoporose und osteoporotische Sinterungsfrakturen (spontan und traumatisch) finden sich in der Regel bei der ISM. • Die Verminderung der Wirbelgröße ist ein Alarmzeichen und sollte zur umgehenden Kontrolle des T-Scores und der Wirbelkörperkonsistenz (Röntgen und MRT) führen. • Osteoporotische Sinterungsfrakturen sind KEIN C-Finding für die Diagnose einer AdvSM. • Große Osteolysen, ggf mit pathologischer Fraktur entsprechen einem C-Finding und sind typische, aber <i>extrem</i> seltene Befunde einer AdvSM. • „Kleine Osteolysen“: bei gleichzeitiger Osteosklerose häufig Fehlinterpretation, da es sich eher um Inseln normalen KMs innerhalb einer mitunter starken Osteosklerose handelt. • Osteosklerose bei AdvSM häufig. • Cave: in Unkenntnis des Vorliegens einer SM kommt es bei initialen Befunden von CT/MRT häufig zur radiologischen Fehldiagnose einer diffusen ossären Metastasierung. • Knochenszintigramm und PET-CT sind kein Standard <p>Verlaufsuntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA bei deutlich vermindertem T-Score (<-1) alle 2 Jahre und ab einem T-Score von <-2,5 jährlich, bei Normalbefunden (T-Score > -1) und fehlenden sonstigen Risikofaktoren für Osteoporose alle 3 Jahre (>50 Jahre) bzw. alle 5 Jahre (<50 Jahre). • Röntgen/CT/MRT: Abklärung, Diagnose und Verlaufskontrolle bei V.a. Osteolysen. Beurteilung des Frakturrisikos.
<p>GI-Trakt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome: Sodbrennen, Ulcus-Schmerzen, Krämpfe, weicher Stuhl, Diarrhöe, die in der Regel sehr gut auf Histamin-Rezeptor-2 (HR2) Blocker und/oder Mastzellstabilisatoren ansprechen (ggf zeitweise auch in Kombination mit Protonenpumpenhemmern; Cave: zeitversetzte Einnahme wegen Interaktion). • Bei der AdvSM findet sich häufiger eine histologisch nachweisbare Infiltration von Leber und Darm, die dann oft mit einer eindrucksvollen klinischen Symptomatik und pathologischen Befunden assoziiert ist, z.B. erhöhte Leberwerte (AP, GGT), erniedrigtes Albumin, portale Hypertension, Aszites, Splenomegalie, Diarrhoe, Malabsorption und Gewichtsverlust. • Endoskopie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Die Darmschleimhaut ist makroskopisch meist unauffällig, was u.U. dazu führt, dass keine Biopsien durchgeführt werden. ◦ Sowohl Endoskopiker (Stufenbiopsien), als auch Pathologen sollten über die Indikation/Verdachtsdiagnose informiert sein. ◦ Bei der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sollte immer eine tiefe Duodenalbiopsie durchgeführt werden. Die Koloskopie sollte neben den PEs des Kolons eine Biopsie des terminalen Ileums enthalten, da die Infiltration des Dünndarms häufiger ist als die des Dickdarms. ◦ Mikroskopisch wird die Infiltration häufig übersehen oder z.B. als „eosinophile Kolitis“ fehldiagnostiziert. ◦ Eine sichere Abgrenzung zwischen physiologischer Mastzellvermehrung und pathologischer Vermehrung bzw. Infiltration im Sinne eines Major-Kriteriums ist oft schwierig bis unmöglich und erfordert immer eine referenzpathologische Untersuchung, weshalb die KM-Diagnostik immer an erster Stelle stehen sollte. ◦ Immunhistologisch ist von besonderer Bedeutung, dass für die Beurteilung einer Darminfiltration Antikörper gegen KIT/CD117 den Antikörpern gegen Tryptase und CD25 überlegen sind. ◦ Der Grad der Mastzellvermehrung im GI-Trakt korreliert klinisch häufig nicht mit den Beschwerden und nur selten mit dem Krankheitsgrad

5.2.5 Zytogenetik

Eine zytogenetische Analyse aus dem KM-Aspirat sollte bei jedem Patienten/Patientin mit Verdacht auf oder bekannter SM durchgeführt werden. Es gibt im Allgemeinen keine SM spezifischen/rekurrenten Aberrationen. Bei der AdvSM finden sich in etwa 20% der Pat. zytogenetische Aberrationen, und zwar nahezu ausschließlich bei AHN. Meist entsprechen sie solchen, die auch bei anderen myeloischen Neoplasien (ohne Mastozytose) gefunden werden. Davon sind einige, z.B. Monosomien oder ein komplexer Karyotyp, eindeutig mit einer schlechten Prognose assoziiert. Bei der ISM sind zytogenetische Aberrationen selten, und wenn vorhanden, oft ein wichtiger Hinweis auf eine eventuell übersehene AHN [14, 15].

5.2.6 Molekulargenetik

Mindestens 90% der erwachsenen Pat. mit SM haben eine *KIT* Mutation (davon: D816V >95%; D816Y, D816H, D816F, D815K, F522C, V560G, D820G, <5%). Neben der qualitativen (Minor-Kriterium) ist die quantitative Bestimmung der Mutationslast für Diagnose, Prognose und als Verlaufparameter unter einer interventionellen bzw. zyto-reduktiven Therapie von großer Bedeutung. Hierbei ist zu beachten, dass die Bestimmung im KM-Aspirat und im peripheren Blut erfolgen sollte:

- ISM Pat. können aufgrund der fehlenden/geringen Mastzelllast und damit verbundener Mutationslast im peripheren Blut negativ, jedoch positiv im KM sein.
- Bei allen Formen der SM (ISM, ASM, MCL) ohne AHN korreliert die *KIT* D816V Mutationslast im KM mit der Mastzelllast.
- Bei der SM-AHN ist die *KIT* D816V Mutation in der Regel sowohl in den Mastzellen als auch im Nicht-Mastzell-Kompartiment (in den AHN Zellen) nachweisbar. Eine *KIT* D816V Mutationslast >1-2% im peripheren Blut ist ein Indiz für eine multilineäre Beteiligung. Auch bei geringer Mastzelllast im KM und/oder peripheren Blut ist bei der SM-AHN die *KIT* D816V Mutationslast in der Regel im KM und peripheren Blut sehr hoch.
- In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) wurde der Schwellenwert von $\geq 10\%$ *KIT* D816V Mutationslast im peripheren Blut oder KM als neues B-Finding eingeführt.

In über 80% der Fälle mit AdvSM sind neben *KIT* D816V zusätzliche, rekurrente 'myeloische' Mutationen nachweisbar. Die häufigsten betroffenen Gene sind *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *CBL*, *N/KRAS*, *EZH2*, *IDH1/2* und *SF3B1*. Bei allen Pat. mit (Verdacht auf) AdvSM ist daher eine erweiterte molekulare Diagnostik zu empfehlen. Der Nachweis von mindestens einer Mutation im *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* (sogenanntes S/A/R Gen Panel) hat signifikanten Einfluss auf Phänotyp, Therapieansprechen, Progression und Prognose. Insgesamt finden sich Zusatzmutationen häufiger bei der AdvSM (und dort in den Mastzellen, insbesondere bei der AHN) [10, 12][16 - 21].

5.2.7 Bildgebung

Als Basisdiagnostik sollte immer eine **sonographische Untersuchung** (Frage: Splenomegalie, Hepatomegalie, abdominelle Lymphadenopathie, Aszites, portale Hypertension) durchgeführt werden (22). Zur Abschätzung einer Osteopenie/Osteoporose ist eine **Osteodensitometrie** bei Erstdiagnose der SM und im Verlauf essentiell. Da fokale ossäre Veränderungen (Osteolysen, fokale Osteoporose) für Diagnose und Therapieentscheidung von Bedeutung sind, sollte ggf. auch die Durchführung von konventionellem Röntgen, mitunter aber besser **CT** und/oder **MRT** individuell erwogen werden [10, 23, 24].

5.3 Klassifikation

Die Klassifikation und Subtypisierung erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2022 (Tabellen 8 und 9).

Tabelle 8: WHO-Klassifikation der Mastozytosen 2022

Kutane Mastozytose (CM)
<ul style="list-style-type: none">• Makulopapulöse CM (MPCM) = Urticaria Pigmentosa (UP)
<ul style="list-style-type: none">• Kutanes Mastozytom
Systemische Mastozytose (SM)
<ul style="list-style-type: none">• Indolente SM (ISM)
<ul style="list-style-type: none">• Smoldering SM (SSM)
<ul style="list-style-type: none">• Bone Marrow Mastocytosis (BMM)
<ul style="list-style-type: none">• SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN, in der ICC Klassifikation SM-AMN)*
<ul style="list-style-type: none">• Aggressive SM (ASM)*
<ul style="list-style-type: none">• Mastzell-Leukämie (MCL)*
Mastzell-Sarkom
Well Differentiated Systemic Mastocytosis (WDSM)

Legende:

** Im klinischen Alltag hat sich der Begriff der ‚Advanced SM‘ (AdvSM) als Oberbegriff für ASM, SM-AHN und MCL eingebürgert.*

Tabelle 9: Subtypen der systemischen Mastozytose nach WHO/ICC 2022-Klassifikation

<p>Indolente SM (ISM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigste Variante der SM (ca. 65% der Fälle) • KM-Infiltration (zumeist 1-30%) in praktisch allen Fällen • häufig kutane Manifestation
<p>Smoldering SM (SSM)</p>	<p>Nachweis von mindestens zwei B-Findings:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KM-Infiltration >30% (histologisch) und basale Serum-Tryptase >200 µg/l • Zeichen einer deutlichen Dysplasie und/oder Myeloproliferation, ohne dass die Kriterien für ein MDS oder eine MPN erfüllt sind • Organomegalie (Leber, Milz, Lymphknoten) ohne Funktionseinschränkung [3, 5]. • <u><i>KIT D816V Mutationslast im peripheren Blut oder KM ≥10%</i></u>
<p>Bone Marrow Mastocytosis (BMM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Tryptase <125ug/l • niedrige KM-Infiltration • Fehlen von B-Findings • Keine Hautbeteiligung • männliche Prädominanz, häufiger Anaphylaxien (Hymenopteren)
<p>Aggressive SM (ASM)</p>	<p>Ausgeprägte Organinfiltration durch Mastzellen mit einem daraus resultierenden Organschaden (C-Findings), bis hin zur Organdestruktion. Für die Diagnosestellung der ASM muss mindestens 1 C-Finding vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytopenie(n): Neutrophile < 1x10⁹/µl, Hb < 10g/dl und/oder Thrombozyten < 100x10⁹/µl. • Hepatopathie: Aszites mit erhöhten Leberenzymen +/- Hepatomegalie oder Leberzirrhose +/- portale Hypertension • Palpable Splenomegalie mit symptomatischem Hypersplenismus. • Malabsorption mit Hypalbuminämie und signifikantem Gewichtsverlust. • Lebensbedrohlicher Organschaden in anderen Organsystemen, der durch lokale Mastzell-Infiltration verursacht wird. • Skelettale Läsionen: große Osteolysen mit pathologischen Frakturen (sehr selten!).
<p>SM mit assoziierter hämatologischer / myeloischer Neoplasie (SM-AHN, SM-AMN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • >80% der Patienten mit AdvSM • die AHN ist in >90-95% der Fälle myeloischen Ursprungs, die häufigsten Vertreter sind SM-MDS/MPNu, SM-CMML und SM-AML, seltener SM-Eo/HES/CEL • Bei jedem Patienten muss sowohl die SM-Komponente (ISM, ASM, MCL), als auch die AHN-Komponente nach aktuellen WHO-Kriterien diagnostiziert werden • Für die Diagnose der SM-AHN ist das Vorliegen von C-Findings nicht obligat, aber klinisch häufig zu finden. • Im Verlauf entwickeln viele Patienten eine sekundäre MCL (sMCL) oder AML (sAML).
<p>Mastzell-Leukämie (MCL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von ≥20% Mastzellen im KM-Ausstrich außerhalb der Bröckel • Die MCL kann von einer AHN begleitet sein. • Für die Diagnose der MCL ist das Vorliegen von C-Findings nicht obligat, aber klinisch häufig zu finden. Bei Nachweis eines C-Findings spricht man von akuter MCL, ohne C-Finding wird eine chronische MCL diagnostiziert • Es sollten primäre und sekundäre MCL (Progression aus anderen Subtypen) unterschieden werden. • Unterscheidung zwischen aleukämischer (häufig) und leukämischer (selten) MCL [18, 25]. • ASM in Transformation (ASM-t): Zumeist liegt der Anteil der Mastzellen bei ASM unter 5%. Liegt er zwischen 5% und 19% spricht man von einer ASM-t; häufig Transformation in MCL [3, 26].

5.4 Prognostische Faktoren

Die WHO-Klassifikation mit der Unterscheidung zwischen ISM, BMM, SSM und den verschiedenen Subtypen der AdvSM stellte bis vor kurzem die einzige Möglichkeit dar, zwischen verschiedenen Prognosegruppen zu unterscheiden. Patientinnen und Patienten mit ISM zeichnen sich durch eine normale Lebenserwartung aus. Die mediane Lebenserwartung der AdvSM beträgt in der Regel Monate bis wenige Jahre. Die schlechteste Prognose weisen Pat. mit MCL ± AHN und SM-AML auf. Insbesondere bei der MCL finden sich gehäuft *KIT D816V* negative Fälle, diese gehen mit zusätzlich schlechter Prognose einher [25].

Zuletzt sind mehrere, von der WHO-Klassifikation unabhängige ungünstige Prognosefaktoren identifiziert worden, die eine Risikostratifizierung nach klinischen Variablen (International Prognostic Scoring System for Mastocytosis, IPSM) erlauben (Abbildung 1) [27].

Abbildung 1: Risikostratifizierung nach klinischen Variablen [27].

IPSM (AdvSM)

Prognostische Variable	Punkte
Alter ≥60 Jahre	1
Thrombozyten ≤100x10 ⁹ /l	1
Leukozyten ≥16x10 ⁹ /l	1
Serum Tryptase ≥125ug/l	1
Hautbeteiligung	1

Risikogruppe	Punktzahl
AdvSM 1	≤0
AdvSM 2	1
AdvSM 3	2-3
AdvSM 4	4-5

IPSM (ISM)

Prognostische Variable	Punkte
Alter ≥60 Jahre	1
Alkalische Phosphatase ≥100U/l	1

Risikogruppe	Punktzahl
Low Risk	0
Intermediate Risk 1	1
Intermediate Risk 2	2

Durch die Integration von molekularen Informationen konnte die prognostische Einschätzung der AdvSM in den letzten Jahren signifikant verbessert werden. So wurden neben dem klinisch orientierten IPSM drei weitere gleichwertige molekular stratifizierte Scores zur Prognoseabschätzung publiziert (Abbildung 2) [17, 20, 21].

Abbildung 2: Risikostratifizierung nach molekularen Scores [17, 20, 21].

MARS

Prognostische Variable	Punkte
Alter >60	1
Hämoglobin <10g/dl	1
Thrombozyten <100 x 10 ⁹ /L	1
Nachweis einer S/A/R Mutation	1
Nachweis von mindestens 2 S/A/R Mutationen	2

Risikogruppe	Punktzahl	Medianes Überleben (Jahre)
Low Risk	0-1	12,2
Intermediate Risk	2	4,4
High Risk	3-5	1,9

MAPS

Prognostische Variable	Punkte
Alter >60	1
Advanced SM Diagnose	2
Thrombozyten <150 x 10 ⁹ /L	1
Alkalische Phosphatase > Normwert	1
Nachweis einer Mutation in A/R/N	1

Risikogruppe	Punktzahl	Medianes Überleben (Monate)
Low Risk	≤2	n.e.
Intermediate Risk 1	3	85
Intermediate Risk 2	4	36
High Risk	≥5	12

GPSM

Prognostische Variable	Punkte OS	Punkte PFS
Hämoglobin ≤11g/dl	1	
Alkalische Phosphatase ≥140U/l	1,5	
Thrombozyten ≤100 x 10 ⁹ /L	-	1
B2 Mikroglobulin ≥ 2,5ug/ml/L	-	3,5
Tryptase ≥125ug/l	-	2
Nachweis einer Mutation in S/A/R/D	1	

Risikogruppe	Punktzahl OS	Punktzahl PFS
Low Risk	0	0
Intermediate Risk	1-1,5	1-3,5
High Risk	≥2	>3,5

Legende:

S/A/R/D/N: SRSF2, ASXL1, RUNX1, DNMT3A, NRAS; OS: overall survival, PFS: progression free survival, n.e.: nicht erreicht

5.5 Differentialdiagnose

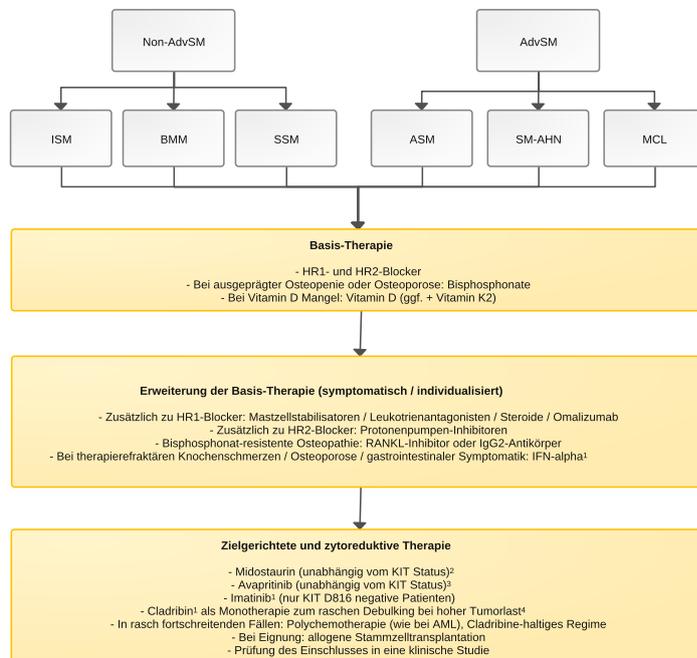
Tabelle 10: Differentialdiagnosen

Mastzellhyperplasie	<ul style="list-style-type: none"> • Immunozytom: Mastzellhyperplasie kann eine gut differenzierte rundzellige SM (well-differentiated SM) vortäuschen
MLN-eo/MLN-TK	<ul style="list-style-type: none"> • z.B. <i>FIP1L1::PDGFRA</i>: CD25-positive Mastzellen in lockerer Verteilung, keine kompakten Infiltrate
Myelomastozytäre Leukämie (MML)	<ul style="list-style-type: none"> • wie MCL, außer dass zur Diagnose MML bereits 10% Mastzellen im KM-Ausstrich oder Blutausstrich ausreichen, um die Diagnose zu stellen • keine kompakten Mastzell-Infiltrate (kein Hauptkriterium) • Evtl. CD25 positiv (jedoch zumeist CD25-negative Mastzellen) • <i>KIT D816V</i> negativ • Assoziation mit fortgeschrittenem MDS oder MPN, oder AML • Prognose schlecht • Die einzig kurative Therapieoption ist die allogene SZT.
Hereditäre alpha Tryptasämie (HaT)	<ul style="list-style-type: none"> • Tryptaseerhöhung aufgrund einer erblichen Konstitution (Amplifikation des <i>TPSAB1</i>-Gens, das für alpha-Tryptase kodiert, autosomal dominanter Erbgang) [28, 29] • Bei Vorliegen von zwei oder mehr <i>TPSAB1</i>-Genkopien können die Tryptasewerte auch bei Fehlen einer SM deutlich über 20 µg/l liegen • Gehäuftes Auftreten von Mediatorsymptomen, insbesondere von Anaphylaxien • Kann mit oder ohne SM auftreten

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Abbildung 3: Therapiealgorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und fortgeschrittenen SM (AdvSM)



Legende:

ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie.

¹ nur off-label;

² insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z.B. $\geq 5-10\%$ im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM

sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden.

³ zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg tgl.; bei der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Startdosis von 25 mg tgl.).

⁴ weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion: Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u.a., siehe Kapitel 6.2.2.2.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Symptomatische und supportive Therapie

Die symptomatische und supportive Therapie ist in [Tabelle 11](#) zusammengefasst.

Tabelle 11: Symptomatische und supportive Therapie

<p>Anaphylaxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Trigger-Faktoren, z.B. bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente, Sport, Stress etc. • Histaminarme Diät, Cromoglicinsäure zu den Mahlzeiten • HR1- und HR2-Blocker als Basis-Prophylaxe bei allen Patienten • Vorübergehend Glucocorticosteroide (in refraktären Fällen kann eine Dauertherapie notwendig werden), diese sollte aber möglichst vermieden werden (daher ggf. dann Omalizumab, Datenlage zur Wirksamkeit allerdings heterogen (off-label)) • Hyposensibilisierung (Bienen/Wespengift) • Notfallset (1. HR1-Blocker, 2. Glucocorticosteroide, 3. Adrenalin-Pen) und Notfallausweis • In refraktären (rezidivierenden) Fällen: Versuch mit Omalizumab (off-label)
<p>Haut</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HR1-Blocker • (P)UVA-Therapie bei Hautläsionen und Pruritus (meist nur kurzfristige Besserung) • Glucocorticosteroide bei schweren Verläufen
<p>Gastrointestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HR2-Blocker = Basisprophylaxe • Protonenpumpenhemmer (PPH) bei nicht ausreichendem Ansprechen des H2 Blockers, ggf. auch in Kombination mit H2-Blocker (CAVE: aufgrund von Arzneimittelinteraktionen dann zeitlich versetzte Einnahme) • Cromoglicinsäure (häufig initialer Flare, daher nach H2-Blockade) • Lokale Steroide (Budesonid) • Glucocorticosteroide (Aszites, z.B. vorübergehend bei therapierefraktärer Diarrhö mit schwerer Malabsorption) • Auslösende Nahrungsmittel ermitteln (Tagebuch) und ggf. vermeiden (cave: kein Nahrungsvermeidungsverhalten) • Glucocorticosteroide ± Interferon-alpha (manchmal gut wirksam gegen Aszites) • Paracentese bei Ascites • Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS), bei therapieresistentem Aszites
<p>Osteopenie und Osteoporose</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D: ein Vitamin D Mangel sollte unbedingt verhindert oder ausgeglichen werden • Bisphosphonate ab einem T Score von <-2 erwägen (oder bei sequentiellen DXA Messungen <-2), ggf. in Kombination mit Interferon-alpha (off-label) • RANKL-Inhibitoren ggf. in Kombination mit Bisphosphonaten in refraktären Fällen, alternativ Romosozumab, Teriparatid (off-label; häufig Probleme mit MD)

6.2.2 Antiproliferative medikamentöse Therapie

6.2.2.1 KIT-Inhibitoren

Midostaurin (Multikinase/KIT-Inhibitor): einziges in Deutschland zugelassenes Medikament zur Primärtherapie der AdvSM (ASM, SM-AHN und MCL). Die Wirkung ist unabhängig von Vortherapien und vom *KIT*-Mutationsstatus und führt zu einer signifikanten Reduktion von KM-Mastzellinfiltration, Serumtryptase, Splenomegalie und *KIT* D816V Mutationslast sowie v.a. zu einer Verbesserung von C-Findings. Die Ansprechrate liegt bei 60% und kann über mehrere Monate, mitunter Jahre anhalten. Daneben werden aber auch primäre Resistenz oder frühe Progression beobachtet. Diese Daten konnten in zwei voneinander unabhängigen Phase-II-Studien gezeigt werden. Im Langzeitverlauf scheint eine Verbesserung des Überlebens mit der Abwesenheit von pathogenetisch relevanten, somatischen Zusatzmutationen (z.B. *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*), dem Erreichen eines konventionellen Ansprechens und mit einer >25% Reduktion der *KIT* D816V Mutationslast nach 6 Monaten assoziiert zu sein [19, 30, 31].

Die initiale Dosis ist 2 x 100mg/Tag (in Kapseln à 25mg), in Abhängigkeit von z.B. Alter, Komorbidität und/oder Allgemeinzustand u.U. Beginn mit 2 x 50mg/Tag und weitere Anpassung entsprechend Wirkung und Nebenwirkungen. Viele Pat. berichten über eine z.T. erhebliche Übelkeit, die zumindest initial bei nahezu jedem Pat. eine regelmäßige Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Antagonisten, z.B. Ondansetron 2 x 4-8 mg/Tag erfordert. Die Übelkeit ist morgens stärker ausgeprägt als abends. Wir empfehlen die Abenddosis vor dem Zubettgehen einzunehmen, viele Pat. können dann im Verlauf sogar auf die abendliche Gabe eines 5-HT₃-Antagonisten ganz ver-

zichten. Langfristig nehmen viele Pat. morgens eine geringere Dosis als abends ein. Anhalten- des Erbrechen ist selten. Bei (sehr) schlechtem AZ und ausgeprägter Übelkeit trotz maximaler antiemetischer Therapie können systemische Glucocorticosteroide (Prednison, Prednisolon oder Dexamethason) hilfreich sein, die im Verlauf reduziert und abgesetzt werden sollten. Die häma- tologische Toxizität von Midostaurin ist eher gering, eine im Verlauf zunehmende Anämie und Thrombozytopenie kann von einer Progression der Erkrankung häufig nicht abgegrenzt werden.

Avapritinib: seit März 2022 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als nun zweiter TKI nach mindestens einer systemischen Vortherapie zugelassen. Bei Avapritinib handelt es sich um einen spezifischen KIT-Inhibitor, die Zulassung erfolgte auf Basis zweier nicht-randomisierter Studien EXPLORER (Phase I) und PATHFINDER (Phase II) [32, 33]. Die empfohlene Start- dosis beträgt 1 x 200mg/Tag. Die Gesamtansprechrate lag bei 60-75%; von den Teilnehmern der PATHFINDER-Studie erreichten 19% eine komplette Remission. Weder das mediane progres- sionsfreie noch das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung erreicht. Die Ansprechraten und das Überleben sind unabhängig vom Einsatz in der Erst- oder Zweitlinien- therapie, inkl. einer vorangegangenen Therapie mittels Midostaurin [33- 35]. Unter der Behand- lung sind tiefe Remissionen möglich. So wurde in 93%, 88% bzw. 60% eine $\geq 50\%$ Reduktion der Serumtrypsinase, der Mastzellinfiltration im Knochenmark und der *KIT* D816V Allellast („variant allele frequency“, VAF) erreicht. Bei ca. einem Drittel der Pat. (35%) erreichte die VAF von *KIT* einen Wert $< 1\%$. Eine komplette Remission der Erkrankung im KM ist ebenfalls erreichbar. Die Avapritinibtherapie kann somit zu einer tieferen Remission der AdvSM führen, als bisher unter Midostaurin bekannt. Dies hat unmittelbare Konsequenzen auch auf Behandlungssequenzen, z.B. auch für die Planung einer allogenen Stammzelltransplantation.

In den USA wurde Avapritinib in der Dosierung 1x tgl. 25mg (in der Mitte des Jahres 2023) für die ISM zugelassen. Die EMA hat Ende des Jahres 2023 eine Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen erteilt, wenn mit einer symptomatischen Behandlung keine ausrei- chende Kontrolle erzielt werden kann.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade in der PATHFINDER-Studie zählten peri- phere Ödeme (50%), periorbitale Ödeme (48%), Diarrhoe (23%), Nausea (18%), Emesis (18%) und Fatigue (15%). Kognitive Nebenwirkungen (u.a. Gedächtnisstörung, dosisabhängiger Effekt) fanden sich in 11%. Die häufigsten CTCAE Grad 3/4 Nebenwirkungen waren Neutropenie (24%), Thrombozytopenie (16%) und Anämie (16%). In der EXPLORER-Studie kam es zu 9 intrakrani- ellen Blutungen (zumeist subdurale Hämatome) bei Pat. mit einer Avapritinibdosis $> 200\text{mg/Tag}$ und/oder bei Thrombozyten $< 50 \times 10^9/\mu\text{L}$ vor oder unter Therapie. Die Zulassung wurde daher auf Pat. mit Thrombozyten $> 50 \times 10^9/\mu\text{L}$ begrenzt. Bei Thrombozytopenie sind entsprechende Dosisanpassungen und ggf. vorübergehende Therapiepausen entsprechend der Zulassungskri- terien vorzunehmen.

Imatinib/Nilotinib/Dasatinib (off-label): Die *KIT* D816V Mutation vermittelt eine primäre Imatinib-Resistenz. Potentiell sind diese TKI bei KIT-Wildtyp (Zulassung in USA), *KIT* K509I, *KIT* F522C und *KIT* V560G ($< 2\%$ der Patienten) wirksam. Hier gibt es auch Einzelfallberichte von kompletten Remissionen. Insbesondere Patienten mit WDSM-Phänotyp (häufig *KIT* D816V nega- tiv) sprechen auf die Gabe von Imatinib an. Trotz z.T. vielversprechender in-vitro Daten konnten in Phase II-Studien mit Nilotinib/Dasatinib keine objektiven Remissionen, sondern lediglich Sym- ptomverbesserungen beobachtet werden.

6.2.2.2 Konventionelle zytoreduktive Therapie

Hydroxurea (Hydroxycarbamid): palliative Therapie der refraktären, nicht transplantablen AdvSM. Bei SM-AHN vor allem zur Therapie der AHN, z.B. Leukozytose, Blasten, Splenomegalie.

Keine langanhaltenden Remissionen. In seltenen Fällen kommt es auch zu einem vorübergehenden Ansprechen bei anderweitig nicht beherrschbarer Splenomegalie.

Interferon (IFN)-alpha (off-label): in pegylierter Form, z.B. Peginterferon alpha-2a (90-180µg/Woche s.c.). Potentielle Indikationen sind die ISM und SSM mit therapierefraktärer Osteoporose mit/ohne Frakturen bzw. mit konventionell unkontrollierten Knochenschmerzen. Basierend auf individuellen Erfahrungen bei einzelnen Pat. unter Umständen Remission der Symptome bei konventionell therapierefraktärer und symptomatischer GI-Infiltration. Es gibt vereinzelt Fallberichte zum positiven Ansprechen bei SM-AHN, wenn die AHN-Komponente der Erkrankung prinzipiell auf IFN-alpha ansprechen kann, z.B. MPN, oder bei langsam fortschreitender ASM, v.a. bei überwiegendem Leber- und/oder GI-Befall. Besonders gut sprechen Pat. mit AdvSM- an, wenn ein Aszites im Vordergrund steht (hier wirkt vor allem die Kombination IFN-alpha + Glucocorticosteroide). Auch bei chronischer MCL kann bei Abwesenheit von C-Findings ein Versuch mit IFN-alpha unternommen werden, wenn sonst keine therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. Bei sorgfältiger Indikationsstellung sind partielle Remissionen in 20-30% der Pat. zu erwarten, jedoch keine kompletten Remissionen. Cave: IFN-alpha (auch die pegylierte Form) kann erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen, was vor allem bei älteren und psychisch labilen Pat. (oft bei SM vorliegend) zu Problemen führen kann (z.B. Autoimmunerkrankungen, Impotenz, schwere Depression; ggf. sollte ein Psychiater zur Beurteilung des Suizidrisikos eingebunden werden). Insgesamt ist jedoch der Stellenwert des Interferons bei der AdvSM durch die Verfügbarkeit der beiden TKIs Midostaurin und Avapritinib deutlich in den Hintergrund gerückt [31, 35-37].

Cladribin (off-label): Indikation bei SSM mit Zeichen einer beginnenden ASM und jeder Form der AdvSM ohne rasch-progredientem Verlauf. (Dosierung 3-6 Zyklen; 0,14mg/kg s.c. oder i.v. über 5 Tage; Zusatzmedikation mit Cotrimoxazol und Aciclovir in üblicher Dosierung). Eine Substitution von bestrahlten Blutprodukten unter Purinanalagontherapie wird empfohlen. Es zeigt sich eine nachgewiesene Wirksamkeit mit meist partiellem und zeitlich begrenztem Ansprechen (nur wenige Wochen bis u.U. mehrere Monate bis Jahre) in bis zu 50% der Pat. mit AdvSM, jedoch keine kompletten Remissionen. Bei der SSM dürfte die Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens höher sein. Insgesamt zeigt Cladribin eine relativ gute Verträglichkeit. Vereinzelt wurden jedoch protrahierte Zytopenien, ausgeprägte und lange persistierende entzündliche Dermatosen und/oder GI-Probleme beschrieben, ebenso eine Infektneigung (Prophylaxe, s.u.) [37, 38]. Eine aktuelle Register-basierte Analyse konnte eine signifikante Überlegenheit von Midostaurin gegenüber der Behandlung mit Cladribin zeigen, der Stellenwert der Substanz bei der Behandlung der AdvSM ist dementsprechend in den Hintergrund gerückt. Die in Kapitel 5.4 dargestellten Prognosescores erlauben keine Stratifizierung bei mit Cladribin behandelten Pat. [38- 40].

Intensive Polychemotherapie: bei rasch fortschreitender oder therapierefraktärer ASM, SM-AML und MCL ± AHN (z.B. bei raschem Anstieg der Tryptase oder raschem Anstieg der Mastzellen im Blut) ist eine Polychemotherapie indiziert, die ggf. umgehend eingeleitet werden muss. Die Schemata sind an die der *de novo* AML angelehnt (z.B. 3+7, FLAG, CLAG, etc), ggf. zusätzliche Therapie mit Midostaurin (wie bei *FLT3*-mutierter AML). Avapritinib ist zwar kein Standard, kann aber im Einzelfall erwogen werden. Komplette Remissionen sind sowohl für die MCL oder ASM als auch für die AHN (AML) beschrieben worden. Bei gutem Ansprechen oder CR sollte eine konsekutive allogene SZT je nach Verlauf und Gesamtsituation des Patienten angestrebt werden. Diese Pat. sollten in einem entsprechend spezialisierten Krankenhaus therapiert werden [41].

Azacitidin/Decitabin: nur Einzelerfahrungen, z.B. bei SM-MDS-EB, SM-CMML-2 oder SM-AML. Kontrolle der AHN ähnlich wie ohne SM möglich.

6.2.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die exakte Wertigkeit der allogenen SZT als einziger potentiell kurativer Therapieform bei der AdvSM ist aufgrund fehlender prospektiver Studien nicht geklärt. Bei allen jungen und fiten Pat. sollte nach einem Spender gesucht und diese Therapieoption diskutiert werden, sobald ein Spender gefunden wurde. Für Pat. mit rasch progredienter AdvSM gilt die allogene SZT aufgrund retrospektiver Daten als eine sinnvolle Therapie. In einer retrospektiven Analyse von 57 Pat. mit SM-AHN (n = 38), MCL (n = 12) und ASM (n = 7) erreichten 28% eine komplette Remission. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 57% für alle Pat., bei 74% für SM-AHN, 43% für ASM und 17% für MCL. Das Überleben war schlechter für Pat. mit dosisreduzierter im Vergleich zu myeloablativer Konditionierung und für Pat. mit progredienter Erkrankung im Vergleich zu Pat. mit stabiler SM oder SM in Remission. Patienten mit MCL zeigten das schlechteste Ergebnis, wobei das Gesamtüberleben von Patienten mit MCL ohne Transplantation unter 12 Monaten lag.

Insbesondere die mögliche Erreichbarkeit einer tiefen Remission (histologische Komplettremission, molekulare Remission der *KIT*-Mutation) der AdvSM durch Avapritinib lässt die Sequenztherapie mit Avapritinib und darauffolgender allogener Stammzelltransplantation in individuell bester erreichbarer Remission realisierbar und sinnvoll erscheinen. Auch eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin oder Avapritinib, z.B. nach 6 Monaten, wird in Expertenkreisen als sinnvoll erachtet (hier sind den Autoren auch mehrere Pat. in Langzeitremission bekannt, die als geheilt gelten). Generell sollten daher alle dafür geeigneten (Alter, Komorbidität, verfügbarer Spender) Pat. mit AdvSM frühzeitig an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine aktuelle deutsche Analyse zur allogenen SZT bei AdvSM bestätigt die Relevanz der Remissionsinduktion vor der Transplantation als relevanten Outcomeparameter [41, 42].

6.3 Besondere Schwerpunkte bei der Therapie der non-AdvSM

Innerhalb der non-AdvSM unterscheiden sich die individuellen klinischen Verläufe erheblich. Ein Teil der Pat. leidet unter keinerlei Symptomen, was *a priori* gegen eine SM-assoziierte oder *KIT* D816V-getriggerte Mastzell-Aktivierung spricht. Oft sind es die Begleiterkrankungen, welche Symptome verursachen, z.B. die IgE-abhängige Allergie. Vor allem die Hymenopterenngift-Allergie ist mit einer erheblichen Morbidität und z.T. auch Mortalität verbunden. Andere typische Befunde und Symptome sind Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Hautmanifestationen, gastrointestinale Beschwerden und Osteopenie/Osteoporose mit/ohne Sinterungsfrakturen.

Zur allgemeinen Therapieübersicht wird auf [Abbildung 3](#) verwiesen. Besonders relevante Schwerpunkte werden hier hervorgehoben. Die **prophylaktische Antimediator-Therapie** wird zunächst wie bei Pat. mit wenig belastenden Allergien durchgeführt, z.B. mit 1 Tablette/Kapsel eines HR1-Blockers pro Tag (z.B. Cetirizin, Fexofenadin, Desloratadin, Rupatadin) und mehrfacher Einnahme eines HR2-Blockers pro Tag (z.B. Famotidin 2-3 x 40 mg/Tag oder Cimetidin 2-3x 400mg/Tag; (für das früher häufiger verwendete Ranitidin wurde bei potentiell kanzerogener Potenz ein Ruhen der Zulassung bis mindestens 01/2025 angeordnet). Die Dosis der HR1/HR2 Blocker wird nach Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst. In schweren Fällen (z.B. Anaphylaxien) wird die Dosis (zumindest) so hoch wie bei einer schweren Allergie angesetzt. Teilweise lassen sich auch unterschiedliche HR1-Blocker kombinieren, so dass z.B. zentral wirksame Substanzen eher abends eingesetzt werden, um den bei ISM-Pat. oft eingeschränkten Schlaf zu unterstützen. Noch wichtiger ist, dass die HR2-Blocker abends eingenommen werden. Bei fehlender oder nachlassender Wirksamkeit kann eine Dosiserhöhung oder ein Präparatewechsel hilfreich sein.

Ein HR2-Blocker ist in den meisten Fällen mit gastrointestinalen Beschwerden ausreichend, um das Beschwerdebild zu beherrschen. Bei ausgeprägter und/oder resistenter Symptomatik kann die Dosis erhöht werden oder zusätzlich ein PPH verschrieben werden. Eine reine Umstellung

auf einen PPH ist hingegen nicht zielführend. Bei komplett refraktären Fällen muss die primäre Diagnose hinterfragt und der GI-Trakt ggf. nochmals untersucht werden (nur ISM oder doch ASM – aber auch: zusätzlich aktive GI-Erkrankung?). In der nächsten Stufe (unter Beibehaltung der HR1/HR2 + PPH Therapie; Cave: zeitversetzte Einnahme von HR2 und PPH wegen Interaktionspotential) kann der Einsatz eines Mastzellstabilisators (z.B. Cromoglicinsäure) oder Budesonid in Erwägung gezogen werden. Rezidivierende Symptome, die teilweise lange unerkannte Grunderkrankung sowie die Unsicherheit hinsichtlich Unverträglichkeiten/Allergien führt bei vielen Pat. auch zu einer psychischen Belastung, hier können auch Anxiolytika oder andere psychisch unterstützende Medikamente und Maßnahmen versucht werden. Als unterstützende Basis aller Therapien muss das konsequente Vermeiden von potentiell auslösenden Stoffen (histaminreiche Nahrung, Allergene, Auslöser von Unverträglichkeitsreaktionen) gefordert werden. Die Pat. sollten eine Liste mit sich führen, in welcher alle potentiell auslösenden Medikamente und Nahrungsmittel, Allergene etc. gelistet sind, daneben aber auch die Medikamente, welche bislang gut vertragen wurden (z.B. Schmerzmittel), da sonst bei mit SM nicht erfahrenen Ärzten ein Therapievermeidungsverhalten entstehen kann. Eine generelle Meidung aller histaminhaltigen Nahrungsmittel birgt die Gefahr eines generalisierten Nahrungsvermeidungsverhaltens und einer Mangelernährung. Es wird daher geraten, auslösende Nahrungsmittel zu identifizieren (z.B. mittels Tagebuch) und insbesondere diese in der Folge zu meiden.

Bei rekurrenter Anaphylaxie kann neben der Meidung entsprechender Trigger und konsequenter Einnahme der Basismedikation auch die Gabe des IgE-Antikörpers Omalizumab (off-label) erwogen werden. Eine Zulassung liegt hierfür jedoch nicht vor [43, 44]. Bei Insektengiftallergien sollte eine entsprechende Immuntherapie als Dauertherapie erfolgen. Ende des Jahres 2023 erfolgte zudem die Zulassung für die Therapie mit Avapritinib in reduzierter Dosis (1x tgl. 25mg) bei ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Eine besondere Bedeutung hat die **Therapie der Osteoporose** und deren primäre und sekundäre Prophylaxe hinsichtlich osteoporotischer Sinterungsfrakturen. Grundsätzlich können diese Maßnahmen analog den Empfehlungen der Leitlinie Osteoporose des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO) erfolgen, die Mastozytose stellt eine Hochrisiko-Situation dar. Jeder Patient/Patientin mit nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel sollte Vitamin D erhalten. Bei hohen Dosen (also bei ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel) sollte auf eine zusätzliche Zufuhr von Vitamin K2 und ggf Calcium geachtet werden, um vaskuläre Komplikationen durch Verschlechterung einer Arteriosklerose zu vermeiden. Im Unterschied zu den Leitlinien für Nicht-Mastozytose-Patiententinnen und Patienten darf bei einer Mastozytose nicht zu lange mit dem Start einer Bisphosphonat-Therapie gewartet werden, vor allem nicht bis eine manifeste Osteoporose erreicht ist. Vielmehr sollte laut Consensus-Guidelines [45] eine Bisphosphonat-Therapie eingeleitet werden, sobald der T-Score <-2 abfällt, um eine sich schnell verschlechternde Osteoporose rechtzeitig aufzuhalten. Eine weitere Indikation zur Bisphosphonat-Therapie sind gesicherte große Osteolyse und Pat. mit Osteopenie, die systemisch Glucocorticosteroide erhalten. Eine darüber hinaus gehende oder zusätzliche Therapie mit Denosumab oder Teriparatid (synthetisches Parathormon) sollte in Absprache mit einem in der Prophylaxe und Therapie der Osteoporose erfahrenen Endokrinologen/Endokrinologin erfolgen. Bei Bisphosphonat-refraktären Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit Denosumab oder eine Umstellung auf den IgG2-AK Romosozumab erwogen werden. Eine weitere Option für diese Pat., insbesondere bei Refraktärität oder Progression, besteht in einer (off-label) Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha [43]. Zur Verbesserung der Knochendichte unter TKI-Therapie liegen bislang keine Daten vor.

6.4 Besondere Gesichtspunkte bei der Therapie der fortgeschrittenen SM (AdvSM)

Die therapeutischen Optionen bei der AdvSM sind limitiert ([Abbildung 3](#)). Mit Ausnahme der allogenen Stammzell-Transplantation (SZT) ist die AdvSM mit den aktuell verfügbaren Medikamenten (viele davon off-label) nicht kurativ therapierbar. Patientinnen und Patienten mit nicht rasch progredienter AdvSM benötigen in der Regel eine zytoreduktive Therapie, z.B. zielgerichtet mit einem KIT-Inhibitor oder mit Cladribin (2-CdA). Leider existieren nur wenige auf nicht-randomisierten Studien basierende Publikationen mit kleinen Fallzahlen und inhomogenen Patientenkollektiven. Die Therapie der AdvSM sollte immer in einem Schwerpunkt-Zentrum, vorzugsweise in einem Center of Excellence des Europäischen Kompetenznetzes für Mastzellerkrankungen (ECNM), geplant und wenn möglich durchgeführt werden.

Für **Midostaurin** konnte eine entsprechende Wirksamkeit und Sicherheit in einer prospektiven klinischen Studie erstmalig dokumentiert werden. Durch die Zulassung von **Avapritinib** (spezifischer KIT-Inhibitor) nach mindestens einer vorangegangenen Systemtherapie, konnte das therapeutische Spektrum um eine hochwirksame Substanz erweitert werden, durch welche erstmals in der Behandlung der AdvSM komplette Remissionen möglich sind (siehe auch Kapitel [6.2.2.1](#)). Die Behandlung mit Interferon alpha oder Imatinib bei der sehr seltenen *KIT* D816V negativen Erkrankung bleibt Einzelfällen vorbehalten und kann nicht regelhaft empfohlen werden [[46](#), [47](#)].

Bei rasch progredienter ASM und MCL ist eine **intensivere Therapie** notwendig, in der Regel eine Polychemotherapie, wenn möglich mit nachgeschalteter allogener SZT. Dasselbe gilt für Pat. mit SM-AML, wobei hier die AML als Hochrisiko-AML (die sich sekundär entwickelt hat) eingestuft werden muss. Eine post-SZT Therapie mit einem KIT-Inhibitor kann in Erwägung gezogen werden, vor allem bei *KIT* D816V positiver AdvSM.

Zur palliativen Therapie eignet sich **Hydroxyurea**, in manchen Fällen muss auch eine Kombination von Hydroxyurea und Glucocorticosteroiden zur gleichzeitigen Kontrolle der Symptome eingesetzt werden. Einzelne Pat. sind zwischenzeitlich bei entsprechender Indikation, z.B. SM-CMML-2 oder SM-AML, mit Azacytidin oder Decitabine mit partiellen, aber regelhaft nicht anhaltenden Remissionen behandelt worden. Alle Pat. sollten, wenn möglich, innerhalb klinischer Studien behandelt werden ([Abbildung 2](#)) [[4](#), [47](#)]. Generell gilt bei SM-AHN, dass die AHN in der Form behandelt werden soll, als wäre keine SM vorhanden und auch die SM so, als wäre keine AHN diagnostiziert worden.

Bei der AdvSM stehen Mediator-vermittelte Symptome meist nicht so stark im Vordergrund der klinischen Symptomatik wie bei der ISM. Trotzdem erhalten auch hier alle Pat. prophylaktisch HR1- und HR2-Blocker. Besonders bei einer gleichzeitig laufenden zytoreduktiven Therapie ist eine konsequente **zusätzliche Therapie mit HR1- und HR2-Blockern** unverzichtbar (Abfangen von Nebenwirkungen, GI-Schleimhaut-Schutz, etc.). Vor einer ersten zytostatischen Therapie wird auch eine prophylaktische Therapie mit „Extradosen“ von HR1-Blockern plus Glucocorticosteroiden empfohlen. Als der „beste“ HR1-Blocker wird oft Desloratadin propagiert, da dieser (so wie auch Loratadin) eine gewisse wachstumshemmende Wirkung auf neoplastische Mastzellen ausüben kann. Bemerkenswerterweise hemmen auch Midostaurin und Avapritinib mitunter erheblich die Aktivierung der normalen und neoplastischen Mastzellen. Und letztlich können auch Glucocorticosteroide die Mastzellaktivierung hemmen. Sie haben bei Diarrhoe, Malabsorption, Gewichtsverlust und Aszites häufig eine gute symptomatische Wirkung. Das Ansprechen auf eine Antimediator-Therapie oder eine TKI-Therapie sollte mithilfe publizierter Response-Kriterien ermittelt werden, und zwar sowohl in der ISM als auch in der AdvSM [[3](#)].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ISM, BMM und stabiler SSM sollten im Verlauf mindestens einmal jährlich kontrolliert werden. Bei der AdvSM richten sich die Intervalle und das Ausmaß der Kontrolluntersuchungen (Tabelle 12) nach individuellen Gesichtspunkten, u.a. Symptome, Subtyp, Tryptase, Blutbildveränderungen, Organbeteiligung und -dysfunktion, *KIT*-Mutationslast, Therapiemodalität/Therapieintensität. Bisher gibt es nur wenige Daten bezüglich der Krankheitsevolution. Eine Progression der ISM, BMM oder SSM (cave: evtl. bereits multilineäre Beteiligung oder frühe SM-AHN) in eine AdvSM ist selten (< 5-10%). Ein Übergang der AdvSM in eine noch „aggressivere“ SM (sekundäre MCL oder AML) wird hingegen in bis zu 30% der Patienten beobachtet. Andererseits geht auch die SSM mit einer multilineären Beteiligung einher und ist trotzdem in der Regel mit einer günstigen Prognose assoziiert. Ein Frühzeichen für eine Progression und Indikation für eine rasche Abklärung ist der kontinuierliche Anstieg der basalen Serumtryptase oder der *KIT* D816V Mutationslast (cave: schwankende Tryptasewerte bei Mastzellaktivierung, z.B. bei Allergie). Bei der HAT findet sich kein regelhafter Anstieg der Serumtryptase, so dass ein kontinuierlicher Anstieg auch bei SM mit HAT ein Progressionszeichen darstellen kann [3, 29].

Tabelle 12: Verlaufskontrolle

Verlaufskontrolle (mit oder ohne Therapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung (Körpergröße, Gewicht, qualitativer und quantitativer Hautbefall, Leber/Milzgröße, Aszites, LK-Status) • Blutbild und Differentialblutbild • Serum: Tryptase, AP, Albumin, β2-Mikroglobulin, Vitamin D3, Fibrinogen, CRP • <i>KIT</i>D816V Mutationslast • Individuell: Allergiestatus (Gesamt-IgE, evtl. spezifisches IgE) [3] • Osteodensitometrie, Sono-Abdomen, KM-Zytologie/-Histologie, evtl. CT/MRT • Ansprechparameter: C-Findings, Tryptase, Monozytose/Eosinophilie, Organomegalie/-dysfunktion, KM-Infiltration, <i>KIT</i> D816V Mutationslast
V.a. Resistenz/ Progression	<ul style="list-style-type: none"> • KM-Punktion (Zytologie (MCL?, AML?), Histologie, evtl. Zytogenetik) • Myeloisches Panel (bekannte Mutationen, neue Mutationen, z.B. K/N-RAS, TP53)

Eine teilweise oder vollständige Rückbildung von C-Findings ohne gleichzeitige Verschlechterung von anderen C-Findings gilt als gutes bzw. komplettes klinisches Ansprechen. Daneben sind das Ausmaß des Rückgangs von KM-Infiltration, Tryptase und AP im Serum, *KIT* D816V Mutationslast und Splenomegalie zu berücksichtigen. Insbesondere unter dem neuen TKI Avapritinib kann eine komplette Remission erreicht werden, (Nachweis der SM nicht mehr möglich) [33, 48]. Zur Erfassung der Lebensqualität und anderer subjektiver Parameter eignen sich unter anderem standardisierte Symptomfragebogen wie der Mastozytose-Aktivitäts-Score (MAS) oder der Lebensqualitätsfragebogen Mastozytose (MCQoL) (Download über <https://moxie-gmbh.de/>).

9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28. DOI:10.1182/blood.2022015850
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021;5(11):e646. DOI:10.1097/HS9.0000000000000646

4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:361-86. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618
5. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25(7):603-25.
6. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283-95. DOI:10.1016/s0145-2126(01)00038-8 DOI:10.1016/j.iac.2014.01.003
7. Schwaab J, Cabral do OHN, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3121-7 e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.005
8. Arock M, Hoermann G, Sotlar K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1855-65. DOI:10.1016/j.jaci.2022.04.004
9. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2014;93(1):81-8. DOI:10.1007/s00277-013-1964-1
10. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2016;30(12):2342-50. DOI:10.1038/leu.2016.190
11. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia.* 2015;29(5):1115-22. DOI:10.1038/leu.2015.4
12. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;122(14):2460-6. DOI:10.1182/blood-2013-04-496448
13. Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(5):392-7. DOI:10.1111/eci.12607
14. Naumann N, Jawhar M, Schwaab J, et al. Incidence and prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with systemic mastocytosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57(5):252-9. DOI:10.1002/gcc.22526
15. Shah S, Pardanani A, Elala YC, et al. Cytogenetic abnormalities in systemic mastocytosis: WHO subcategory-specific incidence and prognostic impact among 348 informative cases. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1461-6. DOI:10.1002/ajh.25265
16. Jawhar M, Döhner K, Kreil S, et al. KIT D816 mutated/CBF-negative acute myeloid leukemia: a poor-risk subtype associated with systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2019;33(5):1124-34. DOI:10.1038/s41375-018-0346-z
17. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2019;JCO1900640. DOI:10.1200/JCO.19.00640
18. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica.* 2017;102(6):1035-43. DOI:10.3324/haematol.2017.163964
19. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood.* 2017;130(2):137-45. DOI:10.1182/blood-2017-01-764423

20. Munoz-Gonzalez JI, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e194-e204. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30400-2
21. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv.* 2018;2(21):2964-72. DOI:10.1182/bloodadvances.2018026245
22. Lubke J, Schwaab J, Christen D, et al. Prognostic Impact of Organomegaly in Mastocytosis: An Analysis of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(2):581-90 e5. DOI:10.1016/j.jaip.2022.10.051
23. Riffel P, Jawhar M, Gawlik K, et al. Magnetic resonance imaging reveals distinct bone marrow patterns in indolent and advanced systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2693-701. DOI:10.1007/s00277-019-03826-4
24. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):945-51. DOI:10.1007/s00432-019-03119-3
25. Kennedy VE, Perkins C, Reiter A, et al. Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECRM Registry. *Blood Adv.* 2023;7(9):1713-24. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008292
26. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1691-700. DOI:10.1093/annonc/mdu047
27. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638-e49. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30166-8
28. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):483-95. DOI:10.1016/j.iac.2018.04.003
29. Nedoszytko B, Arock M, Lyons JJ, et al. Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1). DOI:10.3390/ijms22010411
30. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* 2018;32(2):470-8. DOI:10.1038/leu.2017.234
31. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530-41.
32. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med.* 2021;27(12):2183-91. DOI:10.1038/s41591-021-01538-9
33. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med.* 2021;27(12):2192-9. DOI:10.1038/s41591-021-01539-8
34. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2022;36(8):2108-20. DOI:10.1038/s41375-022-01615-z
35. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv.* 2022;6(21):5750-62. DOI:10.1182/bloodadvances.2022007539
36. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol.* 2002;119(4):1090-7. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x

37. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2004;28(3):249-57. [DOI:10.1016/S0145-2126\(03\)00259-5](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(03)00259-5)
38. Lubke J, Naumann N, Metzgeroth G, et al. Response and resistance to cladribine in patients with advanced systemic mastocytosis: a registry-based analysis. *Ann Hematol.* 2023;102(8):2077-85. [DOI:10.1007/s00277-023-05180-y](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05180-y)
39. Lubke J, Schwaab J, Naumann N, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1783-94. [DOI:10.1200/JCO.21.01849](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01849)
40. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 2003;102(13):4270-6. [DOI:10.1056/NEJM199202273260907](https://doi.org/10.1056/NEJM199202273260907)
41. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1348-56. [DOI:10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018)
42. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3264-74. [DOI:10.1200/JCO.2014.55.2018](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2018)
43. Castells M, Butterfield J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1097-106. [DOI:10.1016/j.jaip.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.002)
44. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, et al. Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2387-95 e3. [DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.039](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.039)
45. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435-53. [DOI:10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x)
46. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(40):68950-63. [DOI:10.18632/oncotarget.10711](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10711)
47. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2367-76. [DOI:10.1093/annonc/mdx290](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx290)
48. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;121(13):2393-401. [DOI:10.1182/blood-2012-09-458521](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-458521)

10 Aktive Register (Stand 10/2023)

Europäisches Kompetenznetzwerk Mastozytose (ECNM)

Kontakt:

Prof. Dr. Peter Valent

Medical University of Vienna
 Department for Internal Medicine I
 Division for Hematology and Hemostaseology
 Waehringuer Guertel 18-20

1090 Vienna, Austria
peter.valent@meduniwien.ac.at

Deutschlandweites Register Eosinophilie- und Mastzellerkrankungen (GREM)

Kontakt:

Prof Dr. Andreas Reiter
Unverisitätsmedizin Mannheim
Hämatologie und Onkologie
Theodor-Kutzer Ufer 1-3
68167 Mannheim
Andreas.reiter@medma.uni-heidelberg.de

11 Therapieprotokolle

- [Mastozytose, systemische - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [Mastozytose, systemische - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

15 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): <https://www.ecnm.eu/>

16 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov
Universitätsspital Zürich
Klinik für Hämatologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
stefan.balabanov@usz.ch

Prof. Dr. med. Mohamad Jawhar
HELIOS Klinikum Pforzheim
Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin
Kanzlerstrasse 2-6
75175 Pforzheim
Mohamad.Jawhar@helios-gesundheit.de

PD Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Andreas Reiter

Hämatologie und internistische Onkologie
III. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
andreas.reiter@medma.uni-heidelberg.de

PD Dr. med. Juliana Schwaab

Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Hämatologie und Internistische Onkologie
Theodor-Kulzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
juliana.schwaab@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Reinhard Sperr

Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin I
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
wolfgang.r.sperr@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Peter Valent

Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin I
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien
peter.valent@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Nikolas von Bubnoff

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
NikolasChristianCornelius.vonBubnoff@uksh.de

17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Balabanov, Stefan	Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie Universitätsspital Zürich Rämistrasse 100 CH-8091 Zürich Schweiz	Ja Novartis Blueprint	Nein	Nein	Ja Novartis Blueprint	Nein	Nein	Nein
Jawhar, Mohamad	Helios Klinikum Pforzheim (seit 02/2023) Universitätsmedizin Mannheim (bis 02/2023)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Panse, Jens	Uniklinik RWTH Aachen	Ja Blueprint Medicines	Nein	Nein	Ja Blueprint Medicines	Nein	Ja Blueprint Medicines	Nein
Reiter, Andreas	Universitätsklinikum Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Nein	Nein	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Ja Abbvie AOP AstraZeneca Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Nein
Schwaab, Juliana	Universitätsmedizin Mannheim	Ja Blueprint	Nein	Nein	Ja Blueprint	Nein	Nein	Nein
Sperr, Wolfgang Reinhard	Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Ja AbbVie, Blueprint-Medicines, BMS-Celgene, Incyte, Jazz, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier, StemLine, Thermo Fisher	Ja Pfizer	Nein	Nein
Valent, Peter	Medizinische Universität Wien, Ludwig Boltzmann Institut	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis, Blueprint	Nein	Nein	Nein
von Bubnoff, Nikolas	UKSH Campus Lübeck	Nein	Nein	Nein	Ja Honorare für Vorträge Fa. Janssen, Novartis, BMS, Blueprint	Nein	Ja Reisekosten Fa. Janssen	Nein

Legende:

- ¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)
- ² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- ⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte
- ⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat
- ⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft