

Mastozytose: Klinische Charakterisierung, Diagnostik und Lebensqualität

Stephanie Maria Pulfer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Knut Brockow
2. Prof. Dr. Angela Krackhardt

Die Dissertation wurde am 30.09.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Mastozytose	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Krankheitsverlauf und Prognose	1
1.1.3 Klinisches Bild der Erkrankung	2
1.1.3.1 Hautmanifestationen	2
1.1.3.2 Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen	4
1.1.3.3 Nahrungsmittelassoziierte Beschwerden	5
1.1.3.4 Anaphylaktische Reaktionen	5
1.1.4 Klassifikation und diagnostische Methoden	6
1.1.4.1 Klassifikation der World Health Organization	6
1.1.4.2 Diagnosekriterien einer systemischen Mastozytose	7
1.1.4.3 Klinische Untersuchung und Diagnostik zur Abklärung einer Mastozytose	7
1.1.4.4 Problemstellungen der Diagnostik und mögliche Differentialdiagnosen	9
1.1.5 Therapie der Mastozytose	10
1.2 Lebensqualität	11
1.2.1 Der Begriff Lebensqualität	11
1.2.2 Bedeutung der Lebensqualität in der Medizin und Dermatologie	11
1.2.3 Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose	12
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Studienplanung	15
2.1.1 Studiendesign	15
2.1.2 Literaturrecherche	15
2.1.3 Studiengenehmigung	15
2.1.4 Datenverarbeitung und Datenschutz	16
2.2 Patienten	16
2.2.1 Studienpopulation	16
2.2.2 Einteilung in Diagnosekategorien	17
2.2.3 Befragung von Mastozytosepatienten	19
2.2.3.1 Auswahl der Patienten für die Befragung	19
2.2.3.2 Durchführung der Patientenbefragung	19
2.3 Daten der Mastozytosesprechstunde	22
2.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung	22
2.3.1.1 Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen	22
2.3.1.2 SCORUP Fragebogen für Hautmanifestationen	23
2.3.2 Laborwerte	23
2.3.3 Hautbiopsie und Knochenmarkuntersuchung	24
2.4 Fragebögen	24
2.4.1 Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)	24
2.4.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI)	25
2.4.3 Datenblatt Mastozytose	25

2.5	Auswertung der Daten	27
2.5.1	Definition von Variablen und Einteilung in Kategorien	27
2.5.2	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Patienten der Mastozytosesprechstunde	32
3.1.1	Baseline-Charakteristika	32
3.1.2	Einteilung in Diagnosekategorien	33
3.1.3	Hautbeteiligung der Mastozytose und Durchführung einer Hautbiopsie	35
3.1.4	Durchführung und Ergebnis von Knochenmarkuntersuchungen	35
3.1.5	Laborwerte	37
3.1.5.1	Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel in Abhängigkeit der Altersgruppe	37
3.1.5.2	Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel in Abhängigkeit einer Mastozytose	37
3.1.5.3	Serumtryptasespiegel und Hautbeteiligung	38
3.1.5.4	Serumtryptasespiegel und Ergebnis der Knochenmarkuntersuchung	39
3.1.5.5	Serumtryptasespiegel verschiedener Diagnosekategorien	39
3.1.6	Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen	41
3.1.6.1	Hautsymptome	41
3.1.6.2	Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung oder Juckreiz	42
3.1.6.3	Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen	43
3.1.6.4	Nahrungsmittelunverträglichkeit und Anaphylaxie	45
3.2	Patienteninterviews anhand Datenblatt Mastozytose	48
3.2.1	Baseline-Charakteristika	48
3.2.2	Krankheitsbeginn und erste Krankheitsmanifestationen	49
3.2.3	Verlauf der Diagnosestellung und Differentialdiagnosen	50
3.2.4	Vorstellungsgrund an der Klinik und Behandlungszeitraum	55
3.2.5	Body-Mass-Index und Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen	56
3.2.6	Medikamentöse Therapie der Mastozytose	58
3.2.7	Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik	58
3.2.8	Mastozytose-Notfallausweis und Notfallset	59
3.2.9	Einschränkungen und Belastungen durch die Mastozytose	60
3.3	MC-QoL Fragebogen bei Erwachsenen mit Mastozytose	64
3.3.1	Baseline-Charakteristika	64
3.3.2	MC-QoL Gesamt-Score und MC-QoL Score Kategorien	64
3.3.3	Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	66
3.3.3.1	Geschlecht	66
3.3.3.2	Alter in Jahren	67
3.3.3.3	Body-Mass-Index	69
3.3.3.4	Diagnosekategorie und Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung	71
3.3.3.5	Serumtryptasespiegel	74
3.3.3.6	Hautsymptome und Hautbeteiligung der Mastozytose	76
3.3.3.7	Symptome einer Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen	78
3.3.3.8	Symptombdauer	82
3.3.3.9	Krankheitsdauer der Mastozytose	85
3.3.3.10	Anaphylaxie	87
3.3.3.11	Nahrungsmittelunverträglichkeit	88
3.3.3.12	Pathologische Knochendichte	90
3.3.3.13	Psychische Erkrankung	91
3.3.3.14	Medikamentöse Therapie der Mastozytose	92
3.3.3.15	Multiple lineare Regressionsanalyse des MC-QoL Gesamt-Scores	94
3.3.4	Vergleich der MC-QoL Scores mit subjektiver Einschätzung der Patienten	95
3.3.5	Vergleich von MC-QoL und DLQI bei Erwachsenen	96

3.4	MC-QoL Fragebogen bei Minderjährigen mit Mastozytose	97
3.4.1	MC-QoL Gesamt-Score und MC-QoL Score Kategorien	97
3.4.2	Vergleich von MC-QoL und DLQI unter Minderjährigen	98
4	Diskussion	99
4.1	Studiendesign und Methoden	99
4.2	Patienten der Mastozytosesprechstunde	101
4.2.1	Diagnosekategorien und Hautbeteiligung	101
4.2.2	Diagnostik zur Abklärung einer Mastozytose	102
4.2.3	Klinische Symptomatik und Provokationsfaktoren bei Mastozytose	107
4.3	Patienteninterviews anhand Datenblatt Mastozytose	112
4.3.1	Krankheitsbeginn und erste Krankheitsmanifestationen	112
4.3.2	Verlauf der Diagnosestellung und assoziierte Schwierigkeiten	112
4.3.3	Body-Mass-Index und Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen	117
4.3.4	Medikamentöse Therapie der Mastozytose	121
4.3.5	Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik	121
4.3.6	Mastozytoseausweis und Notfallset	122
4.3.7	Einschränkungen und Belastungen durch die Mastozytose	123
4.4	Mastozytose und Lebensqualität	126
4.4.1	MC-QoL Fragebogen und Beurteilung der Lebensqualität bei Erwachsenen	126
4.4.2	MC-QoL Fragebogen und Beurteilung der Lebensqualität bei Minderjährigen	128
4.4.3	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Erwachsenen	129
4.4.3.1	Symptome, Nahrungsmittelunverträglichkeit und medikamentöse Therapie	129
4.4.3.2	Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index	131
4.4.3.3	Knochenmarkuntersuchung und Diagnosekategorie	131
4.4.3.4	Serumtryptasespiegel	132
4.4.3.5	Hautsymptome und Hautbeteiligung der Mastozytose	133
4.4.3.6	Symptom- und Krankheitsdauer der Mastozytose	133
4.4.3.7	Pathologische Knochendichte	134
4.4.3.8	Anaphylaxie und psychische Erkrankung	134
5	Zusammenfassung	136
6	Literaturverzeichnis	140
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	148
8	Veröffentlichungen	151
9	Anhang	152
10	Danksagung	166

Abkürzungsverzeichnis

Ausgeschl. MZ	Ausgeschlossene Mastozytose
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HB	Hautbeteiligung
ISM-	Indolent systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung
ISM+	Indolent systemische Mastozytose mit Hautbeteiligung
KM	Kutane Mastozytose
KM _{Kinder}	Kutane Mastozytose bei minderjährigen Patienten
KMU	Knochenmarkuntersuchung
Max.	Maximum
MC-QoL	Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
Min.	Minimum
MIS	Mastozytose der Haut (englisch: mastocytosis in the skin)
V.a. ISM-	Verdacht auf indolent systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung
Z.A. MZ	zum Ausschluss Mastozytose

Anmerkung: In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Mastozytose

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff „Mastozytose“ umfasst eine Gruppe heterogener Erkrankungen, die mit einer klonalen Vermehrung von Mastzellen einhergehen (Horny et al. 2008). Aus der erhöhten Freisetzung von Mastzellmediatoren und der Ansammlung von Mastzellen in verschiedenen Organen resultieren diverse Symptome und Krankheitsmanifestationen (Theoharides et al. 2015; Horny et al. 2008). Es wird eine kutane Mastozytose, bei welcher Mastzellinfiltrate nur in der Haut zu finden sind, von einer systemischen Mastozytose mit mindestens einem extrakutanen Befall abgegrenzt (Horny et al. 2008). Bei systemischer Manifestation ist das Knochenmark am häufigsten beteiligt, seltener können Infiltrate auch in Leber, Milz und anderen Organen nachgewiesen werden (Horny et al. 2008). Es handelt sich um ein vielseitiges Krankheitsbild, welches Kinder sowie Erwachsene betreffen kann (Horny et al. 2008; Hartmann et al. 2016; Theoharides et al. 2015).

Im Allgemeinen wird die Mastozytose als eine seltene Erkrankung angesehen, wobei epidemiologische Studien zur genauen Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz fehlen (Brockow 2014; Valent 2015). Im Jahr 2010 schätzten Experten die kumulative Prävalenz auf etwa 10 pro 100 000 Einwohner (Brockow 2014). Einzelne Studien berechneten für die indolente systemische Mastozytose, eine Variante der systemischen Mastozytose, eine Prävalenz von 13 pro 100 000 Einwohner (van Doormaal et al. 2013) bzw. 9,2 pro 100 000 Einwohner (Cohen et al. 2014). Das Verhältnis von Männern zu Frauen unter erkrankten Patienten wird zwischen 1 : 1 und 1 : 3 angegeben (Horny et al. 2008).

1.1.2 Krankheitsverlauf und Prognose

Abhängig vom Erkrankungsbeginn in der Kindheit (Childhood-Onset-Mastozytose) oder im Erwachsenenalter (Adulthood-Onset-Mastozytose) werden zwei Manifestationsformen der Mastozytose unterschieden (Hartmann et al. 2016). Im Kindesalter tritt die Mastozytose meist nur kutan und ohne systemische Beteiligung auf (Hannaford und Rogers 2001; Hartmann et al. 2016; Lange et al. 2013; Brockow und Metcalfe 2010). Eine ausgeprägte Abschwächung bis hin zu einer vollständigen Remission der Symptome wird häufig beobachtet (Méni et al. 2015; Middelkamp Hup et al. 2002; Valent et al. 2001; Hartmann et al.

2016). Dagegen zeigt eine Adulthood-Onset-Mastozytose in den meisten Fällen einen chronischen Verlauf (Hartmann et al. 2016; Caplan 1963; Middelkamp Hup et al. 2002; Brockow und Metcalfe 2010). Der überwiegende Anteil erwachsener Patienten erkrankt an einer systemischen Mastozytose (Berezowska et al. 2014; Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010).

Bei Patienten mit kutaner Mastozytose oder klinisch mild verlaufenden Formen einer systemischen Mastozytose, wie der indolenten systemischen Mastozytose, wird von einer guten Prognose mit meist normaler Lebenserwartung ausgegangen (Valent et al. 2017a; Horny et al. 2008). Seltener gibt es aggressivere Formen, wie die Mastzelleukämie oder die aggressive systemische Mastozytose, die mit einer schlechteren Prognose, insbesondere einer stark verkürzten Lebenserwartung, einhergehen können (Valent et al. 2019; Valent et al. 2017a; Horny et al. 2008).

1.1.3 Klinisches Bild der Erkrankung

1.1.3.1 Hautmanifestationen

Die meisten Patienten mit Mastozytose weisen eine Hautbeteiligung auf (Akin und Metcalfe 2004). Dabei werden folgende klinische Erscheinungsformen unterschieden (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018; Hartmann et al. 2016):

- Makulopapulöse kutane Mastozytose (englisch: maculopapular cutaneous mastocytosis, MPCM) bzw. früher bezeichnet als Urticaria pigmentosa;
- Diffuse kutane Mastozytose (englisch: diffuse cutaneous mastocytosis, DCM);
- Kutanes Mastozytom.

Im klinischen Alltag wird die MPCM am häufigsten beobachtet, wogegen die DCM und das Mastozytom der Haut seltener und hauptsächlich bei Kindern auftreten (Hartmann et al. 2016; Horny et al. 2008).

Die MPCM manifestiert sich klassischerweise in Form roter oder brauner Hautläsionen, wobei Form und Größe in Abhängigkeit des Manifestationsalters typischerweise variieren (Hartmann et al. 2016). Eine Childhood-Onset-Mastozytose geht meistens mit größeren, ovalen und polymorphen Hautläsionen einher, die sich im Verlauf der Erkrankung verändern können (Hartmann et al. 2016; Brockow et al. 2003). Dagegen sind bei einer Adulthood-Onset-Mastozytose vorwiegend kleine, runde und monomorphe Läsionen der Haut zu finden (Hartmann et al. 2016). Durch Temperaturwechsel oder mechanische Reizung kann es zusätzlich zu Schwellung und Rötung der Haut kommen (Akin und

Metcalfe 2004; Castells et al. 2011). Bei Kindern wird außerdem von Blasenbildung berichtet, welche ebenfalls durch verschiedene Provokationsfaktoren ausgelöst werden kann (Hartmann et al. 2016; Castells et al. 2011).

Abbildung 1 zeigt klinische Beispiele der Hautmanifestationen einer Mastozytose bei erwachsenen und minderjährigen Patienten.



Abbildung 1: Klinische Beispiele von Hautmanifestationen einer Mastozytose

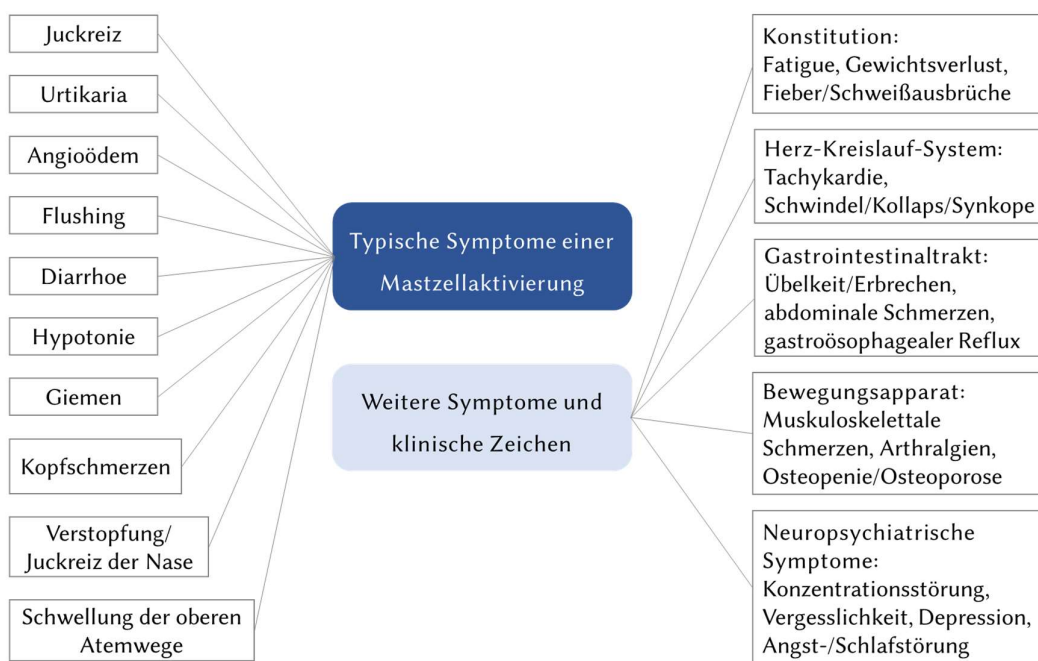
Bilder oben: Beispiel einer makulopapulösen kutanen Mastozytose im Erwachsenenalter (links) und Kindesalter (rechts).

Bild unten: Kutanes Mastozytom bei einem Kind.

Die Beispielbilder wurden durch die Klinik am Biederstein bereitgestellt.

1.1.3.2 Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen

Symptome einer Mastozytose präsentieren sich vielseitig und werden unter anderem einer übermäßigen Mediatorfreisetzung aus Mastzellen zugeschrieben (Valent 2013; Reggiani et al. 2015; Hadjivasilis et al. 2019; Behdad und Owens 2013; Desmond und Carmichael 2018; Pinto-Lopes et al. 2013, 2013; Ravichandran et al. 2016; Abramowitz und Weinerman 2012). An der Oberfläche von Mastzellen bindende Antigen-Antikörper-Verbindungen führen zur IgE-abhängigen Aktivierung und Degranulation der Zellen (Theoharides et al. 2015; Valent 2013). Auch andere Faktoren, wie IgG-Aggregate, Komplementfaktoren, Medikamente oder physikalische Trigger, können eine Zellstimulation hervorrufen (Theoharides et al. 2015). Die Mastzelldegranulation resultiert in einer Freisetzung zahlreicher vasoaktiver und proinflammatorischer Mediatoren, wie unter anderem Histamin, Tryptase und verschiedene Zytokine (Theoharides et al. 2015; Akin et al. 2010). Die verstärkte Mediatorfreisetzung kann zu zahlreichen akuten und chronischen Symptomen führen (Castells und Austen 2002; Valent 2013). Dabei werden Beschwerden unterschieden, die im Rahmen einer Mastzellaktivierung „typischer“ auftreten als andere, wie in Abbildung 2 veranschaulicht wird (Valent et al. 2012; Brockow 2013). Symptome entstehen spontan oder in Zusammenhang mit Provokationsfaktoren, wie beispielsweise körperliche Belastung, Stress, Insektenstiche, Alkohol, Nahrungsmittel, Hitze oder plötzliche Temperaturwechsel (Akin et al. 2010; Castells und Austen 2002; Castells et al. 2011).



In Anlehnung an Brockow, 2013; Castells & Austen, 2002; Theoharides et al., 2015; Valent et al., 2012; Valent, 2013;

Abbildung 2: Symptome und klinische Zeichen einer Mastozytose

1.1.3.3 Nahrungsmittelassoziierte Beschwerden

Zusätzlich werden bei einer Mastozytose Symptome in Zusammenhang mit verschiedenen Nahrungsmitteln oder Getränken beobachtet (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014). Einige Nahrungsmittel stehen im Verdacht, Symptome einer Mastozytose auszulösen oder zu verschlimmern (Escribano et al. 2002; Vlieg-Boerstra et al. 2005; Siebenhaar et al. 2014). Generell sind Reaktionen auf Nahrungsmittel durch toxische, immunologische (IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien) oder nicht-immunologische Vorgänge (Nahrungsmittelintoleranz/Pseudoallergie) möglich (Bruijnzeel-Koomen et al. 1995; Kleine-Tebbe et al. 2016). Eine IgE-unabhängige Verstärkung von Symptomen der Mastzellaktivierung durch einen hohen Histamingehalt in Nahrungsmitteln oder deren Fähigkeit zur verstärkten Histaminfreisetzung aus gewebsständigen Mastzellen wird von Patienten und einzelnen Ärzten diskutiert (Vlieg-Boerstra et al. 2005). Für genannte Spekulationen fehlen aber überzeugende Daten, wie beispielsweise placebo-kontrollierte Doppelblindstudien, welche den beschuldigten Lebensmitteln die unerwünschten Reaktionen nachweisen (Vlieg-Boerstra et al. 2005).

1.1.3.4 Anaphylaktische Reaktionen

Die Prävalenz von Allergien ist unter Mastozytosepatienten ähnlich hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (González de Olano et al. 2007), allerdings besteht im Rahmen einer Mastozytose ein erhöhtes Risiko für das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen (Brockow und Metcalfe 2010). Anaphylaxien stehen im Zusammenhang mit einer akuten Mastzellaktivierung, die unter anderem bei erhöhter Mastzellanzahl oder bei Hyperaktivität der Mastzellen einen schweren und lebensbedrohlichen Verlauf annehmen kann (Valent 2013). Die kumulative Prävalenz für Anaphylaxien bei Erwachsenen mit Mastozytose wurde von mehreren Studien mit Werten zwischen 22% und 49% berichtet (Brockow et al. 2008; Gülen et al. 2014; González de Olano et al. 2007). Insektengifte sind die häufigsten bekannten Auslöser von Anaphylaxien bei Mastozytose und mit einem erhöhtem Risiko für schwere systemische Reaktionen assoziiert (Brockow 2014; Bonadonna et al. 2014). Auch Nahrungsmittel und Medikamente sind mögliche Ursachen einer Anaphylaxie bei Mastozytose (Bonadonna et al. 2014). Alkohol, körperliche Belastung und Temperaturwechsel können als Kofaktoren einer Anaphylaxie auftreten (Bonadonna et al. 2014). Zudem wurden idiopathische Anaphylaxien mit unbekanntem Auslöser und Anaphylaxien in Folge einer Kombination von Auslösern beschrieben (Brockow et al. 2008; Gülen et al. 2014; Schuch und Brockow 2017).

1.1.4 Klassifikation und diagnostische Methoden

1.1.4.1 Klassifikation der World Health Organization

Die World Health Organization (WHO) unterscheidet mehrere Formen der Mastozytose (s. Tabelle 1). Es werden eine kutane und eine systemische Form sowie das Mastzellsarkom voneinander abgegrenzt (Horny et al. 2018; Horny et al. 2008).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Mastozytose

Kategorie	Untergruppen
Kutane Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> - Makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa - Diffuse kutane Mastozytose - Mastozytom der Haut
Systemische Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> - Indolente systemische Mastozytose (inkl. „Knochenmark-Mastozytose“) - „Schwelende“ systemische Mastozytose („Smouldering“) - Aggressive systemische Mastozytose - Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie - Mastzelleukämie
Mastzellsarkom	

In Anlehnung an Horny et al. 2018 und Horny et al. 2008;

Eine kutane Mastozytose schließt einen extrakutanen Befall aus, wogegen eine systemische Mastozytose mit oder ohne Hautveränderungen einhergehen kann (Horny et al. 2008). Die häufigste Erkrankungsform bei Krankheitsbeginn im Kindesalter ist die kutane Mastozytose (Akin und Metcalfe 2004). Bei Erwachsenen manifestiert sich typischerweise eine systemische Mastozytose und am häufigsten die indolente systemische Mastozytose (ISM), welche durch eine niedrige Mastzelleninfiltrationsrate gekennzeichnet ist (Horny et al. 2008; Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010). Andere aggressivere Formen einer systemischen Mastozytose treten seltener auf (Siebenhaar et al. 2014) und zeigen ausgeprägtere Befunde bezüglich Infiltration, Dysplasie und Myeloproliferation insbesondere eines fortschreitenden, invasiven Krankheitsbilds mit Organomegalie (Hepato-/Splénomegalie) oder Lymphadenopathie (Horny et al. 2008).

Bei Kindern wird eine kutane Manifestation einer Mastozytose üblicherweise auch ohne Untersuchung des Knochenmarks als kutane Mastozytose eingestuft (Hartmann et al. 2016), außer stark erhöhte Serumtryptasespiegel oder andere Hinweise auf eine systemische Beteiligung werden identifiziert (Valent et al. 2007; Valent et al. 2013). Im Gegensatz dazu kann eine kutane Mastozytose im Erwachsenenalter nur nach Ausschluss einer systemischen Beteiligung diagnostiziert werden (Valent et al. 2007). Für Erwachsene, die noch keine Knochenmarkuntersuchung durchführen ließen, wurde deshalb von der WHO

die Prädiagnose „Mastozytose der Haut“ (englisch: mastocytosis in the skin, MIS) eingeführt (Valent et al. 2007; Horny et al. 2018).

1.1.4.2 Diagnosekriterien einer systemischen Mastozytose

Die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfolgt anhand strenger Kriterien, welche durch die WHO definiert wurden (s. Tabelle 2) (Horny et al. 2018; Horny et al. 2008). Die Kriterien können anhand von Gewebeproben zumeist aus dem Knochenmark, aber auch aus anderen Organen, mit Ausnahme der Haut, beurteilt werden (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018).

Tabelle 2: WHO-Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose

Diagnosekriterien der WHO für eine systemische Mastozytose:	
Hauptkriterium + mindestens 1 Nebenkriterium oder ≥ 3 Nebenkriterien erfüllt;	
Hauptkriterium	Multifokale dichte Mastzelleninfiltrate (mit ≥15 Mastzellen) im Knochenmark oder in anderen Geweben/Organen außer der Haut
Nebenkriterien	>25% der Mastzellen in kompakten und/oder diffusen Infiltraten sind spindelförmig und/oder unreif
	KIT-D816V oder andere aktivierende Punktmutationen des <i>kit</i> -Gens
	Aberrante Expression von CD25 (oder CD2) durch Mastzellen
	Serumtryptasespiegel > 20 µg/l

In Anlehnung an Horny et al. 2018 und Horny et al. 2008;

1.1.4.3 Klinische Untersuchung und Diagnostik zur Abklärung einer Mastozytose

Inspektion und Darier-Zeichen

Typische, makroskopisch sichtbare Hautläsionen stellen das wichtigste Diagnosekriterium für eine Mastozytose der Haut dar (Hartmann et al. 2016). Zusätzlich wird das Darier-Zeichen angewandt (Hartmann et al. 2016). Dabei wird mit einem Spatel unter moderatem Druck mehrmals über die verdächtigen Stellen gestrichen und von einem positiven Darier-Zeichen gesprochen, wenn es zu Anschwellung und Rötung der Hautläsionen kommt (Skrabs 2002; Hartmann et al. 2016). Im Gegensatz zum Dermographismus ist die Reaktion auf erkrankte Hautpartien beschränkt (Hartmann et al. 2016).

Hautbiopsie

Neben der klinischen Untersuchung wird zur Beurteilung einer Mastozytose der Haut die Durchführung einer Hautbiopsie empfohlen (Hartmann et al. 2016). Eine erhöhte Anzahl von Mastzellen sowie die Detektion einer *kit*-Mutation in läsionaler Haut sprechen für eine

Hautbeteiligung (Hartmann et al. 2016). Dennoch ist bei einer Mastozytose das Auftreten von kutanen Läsionen mit normaler Mastzellzahl möglich (Hartmann et al. 2016). Deshalb sollte eine Bewertung der Ergebnisse von Hautbiopsien nur in Zusammenschau mit der klinischen Manifestation erfolgen (Hartmann et al. 2016).

Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel

Der Serumtryptasespiegel wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit Mastozytose eingesetzt (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018). Es werden mehrere Unterformen der Tryptase unterschieden, wobei die α - und β -Tryptase die Hauptformen der durch die Mastzellen produzierten und freigesetzten Enzymvarianten darstellen (Sperr und Valent 2016). Der mediane Serumtryptasespiegel von gesunden Menschen liegt durchschnittlich bei etwa 5 $\mu\text{g/l}$ (Valent et al. 2001; Sperr et al. 2009). Als Referenzbereich wird im klinischen Alltag häufig ein Serumtryptasespiegel bis 11,40 $\mu\text{g/l}$ verwendet (Hermans et al. 2019; Sperr und Valent 2016), welcher als obere 95. Perzentile von gesunden Probanden bestimmt wurde (Sperr und Valent 2016). Bei Patienten mit kutaner Mastozytose wird in den meisten Fällen ein normaler bis leichtgradig erhöhter Serumtryptasespiegel gemessen (Valent et al. 2001; Sperr et al. 2002). Ein dauerhaft über 20,00 $\mu\text{g/l}$ erhöhter Wert erhärtet den Verdacht auf eine systemische Mastozytose und ist durch die WHO als Nebenkriterium für die Diagnose dieser Erkrankungsform definiert (s. Kapitel 1.1.4.2) (Horny et al. 2008). Dennoch handelt es sich um keinen krankheitsspezifischen Laborwert, da auch andere hämatologische Erkrankungen, beispielsweise myeloische Neoplasien, erhöhte Serumtryptasespiegel aufweisen können (Sperr et al. 2009).

Zur erweiterten diagnostischen Abklärung einer systemischen Mastozytose zählt außerdem die Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels im Blut (Valent 2015). Bei einer IgE-abhängigen Allergie und dem Verdacht auf spezielle Antigene kann dieser durch die Messung von spezifischem IgE ergänzt werden (Valent 2015; Valent et al. 2007).

Knochenmarkuntersuchung

Das Knochenmark ist einer der häufigsten extrakutanen Manifestationsorte der Mastozytose und bei einer systemischen Erkrankungsform nahezu immer beteiligt (Akin und Metcalfe 2004; Horny et al. 2008; Valent et al. 2001). Die Knochenmarkbiopsie und -aspiration ist die Methode der Wahl zur Abklärung einer systemischen Mastozytose (Akin und Metcalfe 2004). Das so gewonnene Material wird entsprechend der Diagnosekriterien durch die WHO (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018) histologisch, immunhistochemisch und morphologisch untersucht (Valent et al. 2007). Erwachsenen Patienten mit einer Mastozytose der Haut oder mit erhöhten Serumtryptasespiegeln ($> 30 \mu\text{g/l}$) wird diese Untersuchung empfohlen (Valent

et al. 2013). Zusätzlich können eine typische Symptomatik, insbesondere schwere allergische Reaktionen oder andere Hinweise auf eine Mastzellaktivierung, eine Indikation zur Untersuchung des Knochenmarks rechtfertigen (Valent et al. 2013). Bei Kindern werden die Kriterien zur Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung strenger definiert, da eine systemische Beteiligung wesentlich seltener auftritt (Valent et al. 2013; Valent et al. 2007). Ein stark erhöhter Serumtryptasespiegel ($> 100 \mu\text{g/l}$) oder Zeichen ausgeprägter Organinfiltration stellen dabei wichtige Entscheidungskriterien dar (Valent et al. 2013; Valent et al. 2007).

1.1.4.4 Problemstellungen der Diagnostik und mögliche Differentialdiagnosen

Eine Mastozytose kann sich mit oder ohne sichtbare Hautläsionen manifestieren und vor allem letztere Erkrankungsform stellt Ärzte vor eine diagnostische Herausforderung (Valent et al. 2013; Akin und Metcalfe 2004). Der Serumtryptasespiegel, welcher als wichtiger Screeningparameter für eine systemische Mastozytose gilt (Valent 2015), wird in einigen Fällen einer indolenten Verlaufsform nur mäßig erhöht ($< 20,0 \mu\text{g/l}$) oder sogar innerhalb des Referenzbereichs ($\leq 11,4 \mu\text{g/l}$) gemessen (Hermans et al. 2019; Sperr et al. 2002; Sperr et al. 2009). Im Gegensatz dazu können auch 5% der gesunden Bevölkerung eine leichte Erhöhung des Serumtryptasespiegels ($> 15,0 \mu\text{g/l}$) aufweisen (Valent 2013). Kürzlich wurde eine vererbare Gen-Variante entdeckt, die zu hochnormalen oder leicht erhöhten Serumtryptasespiegeln und zur Bereitschaft schwerer Allergien oder zu allergieähnlichen Symptomen führen kann, die sogenannte Hereditäre Alpha Tryptasämie (HAT= $\text{H}\alpha\text{T}$) (Lyons 2018). Sie ist durch einen erhöhten basalen Serumtryptasespiegel und eine vermehrte Kopie-Anzahl des Alpha Tryptase Gens (TPSAB1) gekennzeichnet (Lyons 2018). Daneben ist eine leichte Erhöhung des Serumtryptasespiegel ($15 - 30 \mu\text{g/l}$) bei verschiedensten Erkrankungen möglich: atopische Erkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, chronische Wurminfektionen, schwere chronische Niereninsuffizienz oder hämatologische Erkrankungen (Valent et al. 2013).

Symptome einer Mastzellaktivierung sind vielfältig und können zahlreiche Differentialdiagnosen imitieren (Valent 2013). Dazu zählen kardiovaskuläre, endokrinologische, gastrointestinale, neurologische oder infektiöse Erkrankungen (Valent 2013). In der Literatur werden Fallberichte von Patienten mit systemischer Mastozytose beschrieben, welche zuvor fälschlicherweise als chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn) diagnostiziert wurden (Hadjivasilis et al. 2019; Reggiani et al. 2015). Auch eine Osteoporose kann die erste und einzige Manifestationsform einer Mastozytose

darstellen (Abramowitz und Weirnerman 2012; Pinto-Lopes et al. 2013). Einige Patienten berichten von einer langen Krankengeschichte mit seit Jahren andauernden Symptomen, ausgedehnter Diagnostik oder Therapieversuchen, bevor die Mastozytose diagnostiziert wird (Ravichandran et al. 2016; Desmond und Carmichael 2018; Pinto-Lopes et al. 2013).

1.1.5 Therapie der Mastozytose

Da für die Mastozytose keine kurative Therapie zur Verfügung steht, stellt die Symptomkontrolle einen zentralen Bestandteil in der Behandlung von Mastozytosepatienten dar (Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014). Trigger für Mastzellaktivierung oder Auslöser einer Anaphylaxie sollten identifiziert und vermieden werden (Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014). Patienten mit Mastozytose und einem erhöhten Risiko für Anaphylaxie wird das Mitführen eines Notfallsets, bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor, einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid, empfohlen (Brockow et al. 2008; Brockow und Metcalfe 2010; Hartmann und Henz 2001; Escribano et al. 2002). Bei Patienten mit systemischer Mastozytose und Insektengiftallergien kann eine lebenslange spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) indiziert sein (Valent et al. 2017a; Valent et al. 2019). Zudem steht ein monoklonaler Antikörper gegen IgE (Omalizumab) als Therapieoption zur Verfügung (Valent et al. 2017a; Valent et al. 2019). Symptome der Mastzellaktivierung können durch Antihistaminika gelindert werden (Valent et al. 2017a; Brockow und Metcalfe 2010). H1-Antihistaminika werden unter anderem zur Kontrolle von Juckreiz und episodischem Flushing eingesetzt (Escribano et al. 2002; Siebenhaar et al. 2014). H2-Antihistaminika oder Protonenpumpeninhibitoren können bei Beschwerden durch übermäßige Magensäureproduktion helfen (Escribano et al. 2002; Brockow und Metcalfe 2010). Oral verabreichte Cromoglicinsäure ist als Therapieoption bei gastrointestinalen Beschwerden möglich (Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010). Auch weitere Wirkstoffgruppen, wie Kortikosteroide oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten, können je nach Symptomkonstellation zur Anwendung kommen (Valent et al. 2017a; Escribano et al. 2002; Valent et al. 2007). Für aggressivere Formen einer systemischen Mastozytose werden inzwischen vorwiegend Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Midostaurin und Avapritinib, oder das Chemotherapeutikum Cladribin eingesetzt sowie in Einzelfällen eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen (Valent et al. 2017a; Valent et al. 2017b; Shomali und Gotlib 2021). Zielgerichtete Behandlungsmethoden, beispielsweise mit Tyrosinkinaseinhibitoren, und die Bewertung deren Wirksamkeit sind Gegenstand aktueller Forschung (Valent et al. 2017a; Shomali und Gotlib 2021).

1.2 Lebensqualität

1.2.1 Der Begriff Lebensqualität

Für den Begriff Lebensqualität besteht keine einheitliche Definition, da dieser vielmehr ein multidimensionales, vielschichtiges Konstrukt subjektiven Befindens beschreibt (Karimi und Brazier 2016; Koller et al. 2009). In der Literatur werden die Bezeichnungen Gesundheit, Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig für ähnliche Thematiken verwendet, da sie inhaltliche Überschneidungen aufweisen (Karimi und Brazier 2016). Grundsätzlich stützt sich die Erhebung der Lebensqualität auf die persönliche Einschätzung von Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit durch das Individuum selbst (Koller et al. 2009). Für die Evaluierung der Lebensqualität speziell im medizinischen Bereich spielt die Gesundheit eine zentrale Rolle (Koller et al. 2009), die wie folgt von der WHO definiert wird: Gesundheit ist ein Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Schwäche (World Health Organization 2014). Deshalb wird in diesem Kontext häufig der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet (Koller et al. 2009). Genauer wurden in der Medizin zahlreiche Definitionen der Lebensqualität verfasst, denen die Auffassung gemeinsam ist, dass der Begriff „das subjektive Befinden und Handlungsvermögen im körperlichen, im psychischen und im sozialen Bereich“ umfasst (Koller et al. 2009). Hervorzuheben ist, dass nicht nur dem körperlichen Zustand, sondern in gleicher Weise psychischen und sozialen Aspekten eine bedeutende Rolle zukommt und somit das mehrdimensionale Konzept der Lebensqualität unterstreicht.

1.2.2 Bedeutung der Lebensqualität in der Medizin und Dermatologie

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nimmt im medizinischen Bereich einen hohen Stellenwert ein (Koller et al. 2009; Müller et al. 2015; Haraldstad et al. 2019). Sie dient unter anderem zur Evaluation des Krankheitsverlaufs oder der Wirksamkeit ärztlicher Interventionen und Therapien in klinischen Studien (Augustin et al. 2004; Koller et al. 2009). Neben objektiven Parametern wird die Lebensqualität zudem als subjektive Einschätzung des Befindens in Studien der Versorgungsforschung miteinbezogen (Koller et al. 2009).

Eine bedeutende Rolle spielt die Evaluierung der Lebensqualität bei chronisch erkrankten Patienten mit ausgeprägtem Leidensdruck (Koller et al. 2009). Patienten in der Dermatologie sind häufig hohen Belastungen ausgesetzt, welche durch stark beeinträchtigende Symptome, wie Juckreiz oder Schmerzen, verursacht werden können (Müller et al. 2015;

Vakharia et al. 2017; Verhoeven et al. 2007). Zum anderen sind äußerlich sichtbare Hauterkrankungen eine mögliche Grundlage für Stigmatisierung und psychosoziale Belastung (Müller et al. 2015; Topp et al. 2019). Hauterkrankungen können mit depressiven Verstimmungen, Fatigue, Schlaf- und Angststörungen ebenso wie mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem reduzierten subjektiven Wohlbefinden einhergehen (Pärna et al. 2015; Slattery et al. 2011; Hong et al. 2008; Verhoeven et al. 2007; Schuster et al. 2020). Gerade auch deshalb ist die Erhebung der Lebensqualität in der Dermatologie von großer Bedeutung und dient bei der Durchführung von klinischen Studien sowie in der täglichen Krankenversorgung als wichtiges Instrument zur Einschätzung von Leidensdruck und Beeinträchtigungen betroffener Patienten (Augustin et al. 2004; Müller et al. 2015).

Es werden qualitative, quantitative oder kombinierte Ansätze zur Erfassung der Lebensqualität unterschieden (Koller et al. 2009). Standardisierte Fragebögen, die eine quantitative Auswertung ermöglichen, stehen dabei im Vordergrund (Koller et al. 2009; Augustin et al. 2004; Müller et al. 2015). Nach inhaltlichen Aspekten unterscheidet man allgemeine und krankheitsspezifische Fragebögen (Augustin et al. 2004; Koller et al. 2009). Erstere geben die allgemeine Lebensqualität ohne Bezug zu einem speziellen Krankheitsbild wieder, wogegen krankheitsspezifische Fragebögen für bestimmte Erkrankungen eingesetzt werden und entsprechende Belastungen oder klinische Veränderungen genauer erfassen können (Müller et al. 2015; Augustin et al. 2004).

1.2.3 Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose

Erste Ergebnisse deuten auf ein unterschiedliches Ausmaß an Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Mastozytosepatienten hin (Siebenhaar et al. 2016). Allerdings berichten die meisten Patienten von durch die Mastozytose bedingten emotionalen und symptombezogenen Auswirkungen auf ihr Leben (Jennings et al. 2014). Entsprechend gehen bei Mastozytosepatienten zahlreiche verschiedene Symptome mit Einschränkungen einher (Hermine et al. 2008). Patienten berichten insbesondere von neuropsychiatrischen Symptomen, wie Schmerzen, Fatigue, kognitive Störungen, Angst und Depressionen (Moura et al. 2014; Moura et al. 2012; Georgin-Lavialle et al. 2016; Hermine et al. 2008), die einen negativen Effekt auf die Lebensqualität ausüben können (Moura et al. 2014; Valent et al. 2019). Der Zusammenhang zwischen einer verminderten Lebensqualität und beispielsweise neuropsychiatrischen Symptomen wurde bereits bei Patientengruppen anderer Erkrankungen beschrieben

(Langlais et al. 2019; Agrawal et al. 2016; Gao et al. 2019; Hill et al. 2017; Tomazoni und Benvegnú 2018; Choi et al. 2017). Zudem wurden die Dauer der Erkrankung (Siebenhaar et al. 2016), die Angst vor anaphylaktischen Reaktionen sowie eine berichtete Fatigue mit Einschränkungen bei Mastozytose assoziiert (van Anrooij et al. 2016).

Allgemeine Einschränkungen der Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose wurden in Studien thematisiert und sind Gegenstand aktueller Forschung (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014; Siebenhaar et al. 2016; van Anrooij et al. 2016; Schuster et al. 2020; Siebenhaar et al. 2013; Jensen et al. 2019). Allerdings gibt es bislang kaum Studien, die auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Identifikation möglicher Einflussfaktoren anhand von krankheitsspezifischen Fragebögen eingehen (van Anrooij et al. 2016; Siebenhaar et al. 2016). Die Entwicklung spezifischer Messinstrumente zur Evaluierung der Lebensqualität bei Mastozytosepatienten in jüngster Zeit (van Anrooij et al. 2016; Siebenhaar et al. 2016) betont Aktualität und Bedeutung dieser Thematik.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Mastozytose stellt eine heterogene Erkrankung mit assoziierten Schwierigkeiten bei Diagnostik und Therapie dar. Damit einhergehende krankheitsbedingte Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität wurden bisher nur wenig untersucht.

An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München werden Patienten mit Mastozytose in einer speziell dafür eingerichteten Mastozytosesprechstunde betreut. Die Klinik ist auf genanntes Krankheitsbild spezialisiert und Anlaufstelle für eine große Anzahl von Patienten aller Altersgruppen.

In vorliegender Arbeit sollte das gesamte klinische Spektrum dieser Patienten abgebildet werden. Dazu wurden Diagnosekategorien, Laborwerte und angewandte Diagnostik, wie Hautbiopsien und Knochenmarkuntersuchungen, ausgewertet. Hautsymptome, assoziierte Provokationsfaktoren, Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen der Mastozytose, Komorbiditäten und die Anwendung medikamentöser Therapien wurden erfasst. Zudem erfolgte eine Analyse zu Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer und Verlauf der Diagnosestellung, um den diagnostischen Prozess und potenzielle assoziierte Schwierigkeiten zu skizzieren. Unterschiede verschiedener Krankheitsmanifestationen und Altersgruppen wurden herausgearbeitet.

Ein weiterer Schwerpunkt wurde auf das Leben mit einer Mastozytose aus der Perspektive betroffener Patienten gelegt. Durch die Mastozytose bedingte Einschränkungen der Lebensqualität, psychosoziale Belastungen und andere Auswirkungen auf das alltägliche Leben der Patienten wurden identifiziert. Darüber hinaus wurden demographische und klinische Einflussfaktoren auf die Lebensqualität untersucht, um mögliche Ansatzpunkte zur Steigerung der Lebensqualität zu etablieren.

Zusammenfassend wurden mit dieser Studie folgende Ziele angestrebt:

- Klinische Charakterisierung der Patienten der Mastozytosesprechstunde;
- Untersuchung des Krankheitsverlaufs, des Verlaufs der Diagnosestellung und assoziierter Schwierigkeiten bei Mastozytose;
- Beurteilung von krankheitsbedingten Alltagseinschränkungen, psychischen Belastungen, Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Identifizierung potenzieller Einflussfaktoren bei Mastozytosepatienten.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplanung

2.1.1 Studiendesign

Für die vorliegende Querschnittsstudie mit deskriptiv-explorativem Forschungsziel wurde ein quantitatives Studiendesign gewählt, welches durch einen qualitativen Methodenansatz ergänzt wurde. Neben der retrospektiven Datenerhebung aus Patientenakten wurden drei Fragebögen für die Patientenbefragung eingesetzt: „Mastocytosis Quality of Life Questionnaire“ (MC-QoL), „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) und „Datenblatt Mastozytose“ (s. Kapitel 2.4). Die Datenerhebung erfolgte von Januar 2017 bis Januar 2018. Die Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München (Technische Universität München) durchgeführt.

2.1.2 Literaturrecherche

Die Studienplanung beinhaltete eine umfassende Recherche zu aktueller Literatur über das Krankheitsbild der Mastozytose. Der Zugang zu entsprechender Literatur wurde über den E-Medienzugang der Universitätsbibliothek der Technischen Universität München bereitgestellt und erfolgte mittels der Online-Datenbank „PubMed“ (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, USA). Folgende Suchbegriffe wurden für die Literaturrecherche verwendet: adults, burden, children, classification, diagnostics, influencing factors, mastocytosis, mast cell activation (disease), (health-related) quality of life, impairments, skin, symptoms. Zur Archivierung und Verarbeitung der gesammelten Literatur wurde das Literaturprogramm Citavi (Version 5; Swiss Academic Software GmbH, Schweiz) verwendet.

2.1.3 Studiengenehmigung

Im Rahmen der Studienvorbereitung wurde gemäß den Empfehlungen der zuständigen Ethikkommission der Technischen Universität München ein Studienprotokoll für retrospektive und prospektive Datenerhebung erarbeitet (Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München n.d.). Darin wurden Ziele, Zielgrößen, Studienpopulation, Methodik und Durchführung der Studie erläutert. Das Studienprotokoll

(Version 21.10.2016) wurde am 13.12.2016 von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Zeichen: 520/16 S-K).

Ein Patienteninformationsblatt wurde erstellt, um Patienten über die Studienteilnahme zu informieren und aufzuklären (s. Anhang 1). Es wurden Studienziele und -ablauf, Nutzen und Risiken der Studienteilnahme sowie Bedingungen für die Teilnahme und den Rücktritt von der Studie erläutert. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde in zweifacher Ausführung für minderjährige und erwachsene Patienten erstellt (s. Anhang 2). Das Patienteninformationsblatt (Version 21.10.2016) und die Einwilligungserklärungen (Version 05.10.2016) wurden von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Das Patienteninformationsblatt und die Einwilligungserklärung inklusive eines frankierten Rücksendeumschlags wurden per Post verschickt. Der Rücksendeumschlag war an den Ort der Studiendurchführung, die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München, adressiert.

2.1.4 Datenverarbeitung und Datenschutz

Die elektronische Speicherung personenbezogener Daten erfolgte nach Pseudonymisierung des Datensatzes. Die Pseudonymisierung wurde durch die Zuordnung einer zufällig ausgewählten, dreistelligen Identifikationsnummer vorgenommen. Die im Studienverlauf nachträgliche Entschlüsselung der Daten ist lediglich anhand der Pseudonymisierungsliste und nur bei vorliegender schriftlicher Einwilligungserklärung möglich. Die Pseudonymisierungsliste liegt ausschließlich den Mitarbeitern der Studie vor. Sie wird separat von Studiendaten in schriftlicher Form, ebenso wie Einwilligungserklärungen und ausgefüllte Fragebögen im öffentlich nicht zugänglichen Bereich der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München aufbewahrt.

2.2 Patienten

2.2.1 Studienpopulation

Für die Studie wurden alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Juli 2017 die Klinik aufgrund einer Mastzellerkrankung besuchten, rekrutiert. Die Studienpopulation setzte sich aus insgesamt 352 Patienten (255 Erwachsene, 97 minderjährige Patienten) zusammen. Diese Patienten wurden mit mindestens einem Code der ICD-10-GM (Internationale und statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter

Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) für Mastzellerkrankungen an der Klinik verschlüsselt (s. Tabelle 3) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016). Im genannten Zeitraum wurden ausschließlich die Ziffern Q82.2 und D47.0 verwendet. Kein Patient wurde den Codes C96.2 oder C94.3 zugeordnet. Zusätzlich war bei ambulanter Behandlung eine Diagnosesicherheit angegeben: gesicherte Diagnose, ausgeschlossene Diagnose, (symptomloser) Zustand nach der betreffenden Diagnose und Verdachtsdiagnose bzw. auszuschließende Diagnose.

Tabelle 3: ICD-10-GM Codes (Version 2017, 10. Revision) zur Einteilung von Mastzellerkrankungen

Code nach ICD-10-GM	Diagnosen
Q82.2	Mastozytose (angeboren) Urticaria pigmentosa
D47.0	Histiozyten- und Mastzelltumor unsicheren oder unbekanntem Verhaltens Indolente systemische Mastozytose Mastozytom o. n. A. Mastzelltumor o. n. A. Systemische Mastozytose, assoziiert mit klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Krankheit [SM-AHNMD]
C96.2	Bösartiger Mastzelltumor Aggressive systemische Mastozytose Mastzellsarkom
C94.3	Mastzellenleukämie

2.2.2 Einteilung in Diagnosekategorien

Das Patientenkollektiv beinhaltete verschiedene Diagnosen und Diagnosesicherheiten von Mastzellerkrankungen (s. Kapitel 2.2.1). Deshalb wurden in Anlehnung an die Klassifikation der Mastozytose durch die WHO (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018) einheitliche Diagnosekategorien entwickelt (s. Tabelle 4).

Die Einteilung von minderjährigen (< 18 Jahre) und erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen und -verläufe nach getrennten Kriterien. Als Stichtag zur Berechnung des Alters wurde der letzte dokumentierte Besuch in der Klinik festgelegt. Minderjährige Patienten mit Mastozytose der Haut wurden als „KM_{Kinder}“ klassifiziert. Bei einem minderjährigen Patienten mit einer Mastozytose der Haut ergab sich zudem der Verdacht auf eine systemische Beteiligung. Diese wurde mittels Knochenmarkuntersuchung ausgeschlossen und der Patient ebenfalls in

die Kategorie KM_{Kinder} eingeteilt. Bei vollständiger Remission einer KM_{Kinder} erfolgte die Einordnung in „Z.n. KM “.

Erwachsene Patienten mit Hautmanifestationen einer Mastozytose wurden entsprechend der durchgeführten Diagnostik und anhand der Klassifikation durch die WHO als „MIS“, „ KM “ oder „ISM+“ eingeteilt (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018). Patienten ohne Hautmanifestationen aber mit gesicherter systemischer Mastozytose wurden der Kategorie „ISM-“ zugeordnet. Patienten ohne Hautbeteiligung und ohne durchgeführte Untersuchung des Knochenmarks wurden anhand des Serumtryptasespiegels ($>20,00$ bzw. $\leq 20,00 \mu\text{g/l}$) in die Kategorien „V.a. ISM-“ bzw. „z.A. MZ“ eingeteilt. Der Cut-off-Wert von $20,00 \mu\text{g/l}$ wurde entsprechend der WHO Kriterien (Minor-Kriterium einer systemischen Mastozytose) gewählt (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018). Außerdem wurden Patienten ohne dokumentierten Serumtryptasespiegel und ohne klinische Hinweise auf eine Mastozytose der Kategorie „z.A. MZ“ zugeordnet. Bei negativem Befund einer Knochenmarkuntersuchung und fehlender Hautbeteiligung wurde die Diagnosekategorie „ausgeschl. MZ“ gewählt. Ein erwachsener Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da aufgrund widersprüchlicher Befundergebnisse keine eindeutige Zuordnung zu einer Diagnosekategorie möglich war. Die endgültige Studienpopulation bezifferte sich somit auf insgesamt 351 Patienten (254 Erwachsene, 97 Minderjährige).

Tabelle 4: Kriterien für die Einteilung in Diagnosekategorien

	Diagnosekategorie	Abkürzung	Kriterien
Mastozytose	Mastozytose der Haut (englisch: mastocytosis in the skin)	MIS	Klinische Diagnose +/- Bestätigung durch Hautbiopsie (keine KMU durchgeführt)
	Kutane Mastozytose	KM	MIS + WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose nicht erfüllt (KMU durchgeführt)
	Kutane Mastozytose bei Kindern und Jugendlichen	KM_{Kinder}	Patienten <18 Jahre + MIS + kein klinischer Verdacht auf eine systemische Mastozytose (auch ohne KMU)
	Indolente systemische Mastozytose mit Hautbeteiligung	ISM+	MIS + WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose erfüllt (KMU durchgeführt)
	Indolente systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung	ISM-	Keine MIS + WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose erfüllt (KMU durchgeführt)
	Verdacht auf eine indolente systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung	V.a. ISM-	Keine MIS + Serumtryptasespiegel $> 20,00 \mu\text{g/l}$ (KMU nicht durchgeführt)
Keine Mastozytose	Zustand nach KM	Z.n. KM	Vollständige Remission einer KM_{Kinder} + kein weiterer Verdacht einer Mastozytose
	Zum Ausschluss Mastozytose	z.A. MZ	Keine MIS + Serumtryptasespiegel $\leq 20,00 \mu\text{g/l}$ (keine KMU durchgeführt)
	Ausgeschlossene Mastozytose	ausgeschl. MZ	Keine MIS + WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose nicht erfüllt (KMU durchgeführt)

Abkürzung: KMU=Knochenmarkuntersuchung;

2.2.3 Befragung von Mastozytosepatienten

2.2.3.1 Auswahl der Patienten für die Befragung

Nach Einteilung in Diagnosekategorien wurden sowohl minderjährige als auch erwachsene Patienten mit Mastozytose für die Befragung ausgewählt (s. Kapitel 2.2.2). Folgende Diagnosekategorien wurden eingeschlossen: Mastozytose der Haut (MIS), kutane Mastozytose (KM und KM_{Kinder}) und indolente systemische Mastozytose (ISM+/ISM-). Patienten mit Verdacht auf eine indolente systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung (V.a. ISM-) wurden ebenfalls eingeschlossen, um eine Studienteilnahme im Falle einer Diagnosesicherung zu ermöglichen. Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 242 Patienten mit Mastozytose. Insgesamt nahmen 131 der 242 Mastozytosepatienten an der Befragung teil. Die Zustellung der Studienunterlagen war bei 14 Patienten aufgrund ungültiger Kontaktdaten nicht möglich, woraus eine Response-Rate von 57,5% resultierte (131 von 228 kontaktierten Patienten).

2.2.3.2 Durchführung der Patientenbefragung

Die Patientenbefragung setzte sich aus zwei schriftlichen Fragebögen, welche von den Patienten selbst ausgefüllt wurden, sowie einem telefonischen Interview zusammen.

Fragebögen MC-QoL und DLQI

Die zwei schriftlichen Fragebögen MC-QoL (s. Kapitel 2.4.1) und DLQI (s. Kapitel 2.4.2) wurden den Patienten inklusive eines vorfrankierten Rücksendeumschlags per Post zugeschickt. Die Rücksendeumschläge waren an den Ort der Studiendurchführung, die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München, adressiert.

Telefonische Patienteninterviews

Patienten wurden für ein halbstrukturiertes Leitfadenterview telefonisch kontaktiert. Die Interviews wurden von der Doktorandin Stephanie Pulfer, die weder in einer persönlichen noch beruflichen Beziehung zu den Teilnehmern stand, durchgeführt. Zusätzlich zur bereits erfolgten schriftlichen Einverständniserklärung mussten die Patienten vor jedem Interview eine mündliche Zustimmung abgeben. Dafür wurden die Patienten von der Interviewerin aktiv gefragt, ob sie der Teilnahme am Interview zustimmen oder diese ablehnen. Nach erfolgter Zustimmung wurde mit der Befragung anhand des Leitfadens „Datenblatt

Mastozytose“ (s. Kapitel 2.4.3) begonnen. Bei minderjährigen Patienten erfolgte die Befragung unter Anwesenheit der Erziehungsberechtigten. Aufgrund der eingeschränkten Kontrollierbarkeit der Interviewsituation am Telefon wurden Teilnehmer zu Beginn nach ihrer aktuellen Situation sowie der Bereitschaft für das Interview gefragt und gegebenenfalls ein neuer Interviewtermin vereinbart. Falls Patienten nicht erreichbar waren, wurden fünf Kontaktversuche per Telefon unternommen. Die erhobenen Daten wurden von der Interviewerin auf dem Datenblatt Mastozytose notiert. Auf eine Audioaufnahme des Interviews wurde aufgrund von zeitlichen Limitationen und überwiegend kurzen, stichpunktartigen Fragen verzichtet.

Von allen an der Befragung teilnehmenden Patienten (n=131) lagen die zwei schriftlichen Fragebögen MC-QoL und DLQI ausgefüllt vor. Für das telefonische Interview standen insgesamt 107 der 131 Patienten zur Verfügung. Daneben waren 24 Patienten trotz mehrmaligen Kontaktversuchs telefonisch nicht erreichbar oder lehnten das Interview ab.

Bei wenigen Patienten der Diagnosekategorie V.a. ISM- konnte bis zum Abschluss der Datenerhebung keine gesicherte Diagnose einer Mastozytose gestellt werden. Für die Auswertung der Fragebögen MC-QoL und DLQI (n=4) sowie der telefonischen Interviews (n=2) wurden sie deshalb ausgeschlossen.

Die Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Durchführung der Befragung wurden in folgendem Flussdiagramm veranschaulicht (s. Abbildung 3).

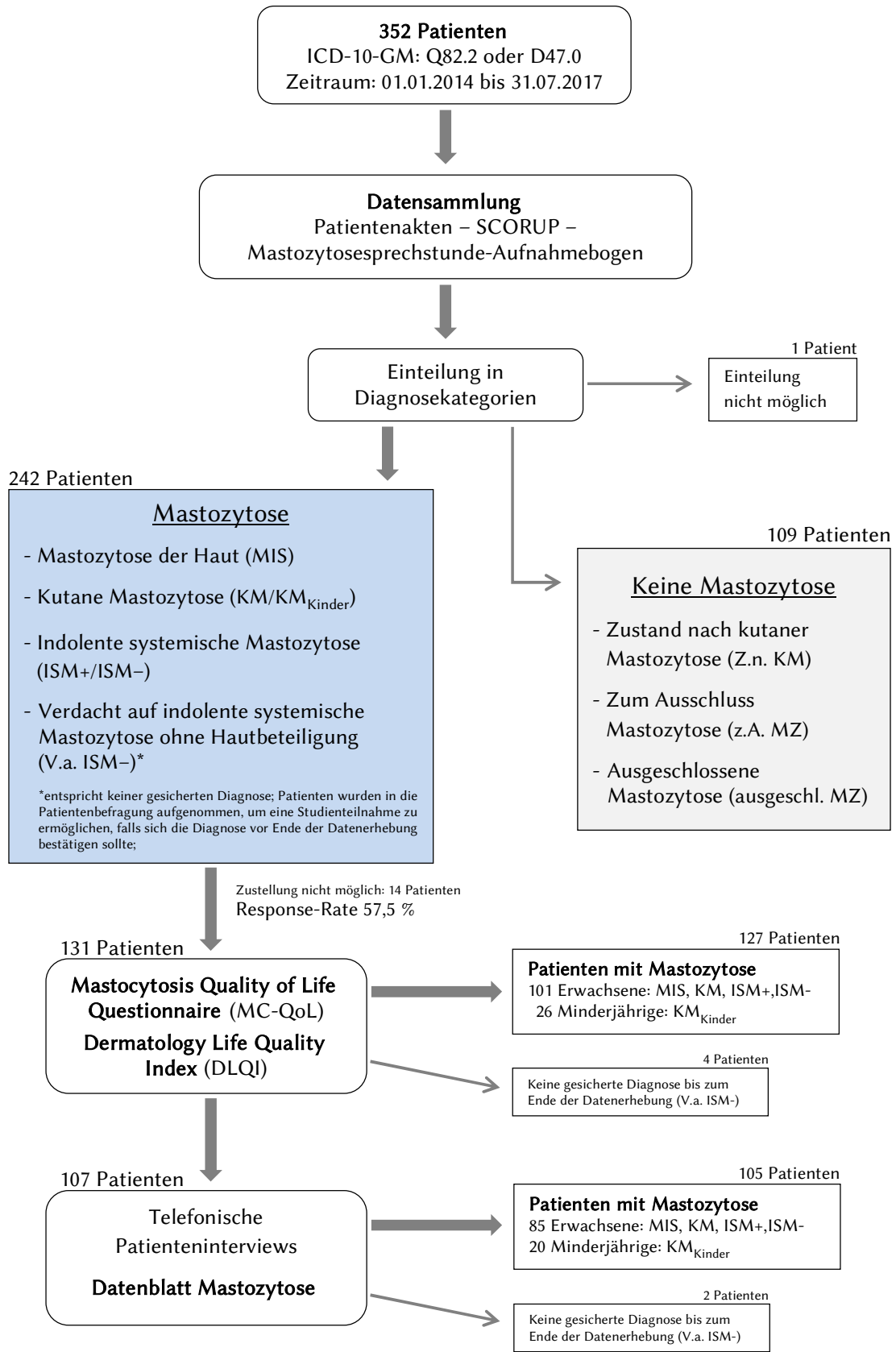


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung und Datensammlung

2.3 Daten der Mastozytosesprechstunde

An der dermatologischen Klinik am Biederstein werden Patienten mit Diagnose oder Verdachtsdiagnose Mastozytose in einer eigens dafür eingerichteten Sprechstunde betreut. Die Mastozytosesprechstunde ist für mehr als 400 Patienten Anlaufstelle für Diagnostik, Therapie und langjährige Anbindung (Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein n. d.). Die Vorstellung kann auf eigene Initiative der Patienten oder durch ärztliche Überweisung erfolgen. Patienten werden ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthalts betreut. Kinder, Jugendliche sowie Erwachsene sind Teil der Patientenklientel.

2.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnese, klinische Untersuchung und diagnostische Befunde werden schriftlich in Patientenakten dokumentiert. Eine standardisierte Dokumentation der klinischen Symptomatik und des Hautbefundes erfolgt mit Hilfe des Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogens (s. 2.3.1.1.) und des SCORUP Fragebogens (s. 2.3.1.2.).

Für die Studie wurden retrospektiv folgende allgemeine und klinische Daten aus den Patientenakten gesammelt: Geschlecht und Geburtsdatum, Datum des ersten und letzten Besuches in der Klinik, Diagnose, anamnestische Daten bezüglich Anaphylaxien und Unverträglichkeiten von Nahrungsmitteln insbesondere deren Auslöser.

2.3.1.1 Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen

Der von Herrn Prof. Dr. med. Knut Brockow entwickelte Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen dient zur standardisierten Erhebung der klinischen Symptomatik von Patienten (s. Anhang 3). Neben allgemeinen Daten zur Person werden Symptome und Organmanifestationen einer Mastozytose dokumentiert. Auf dem Fragebogen werden zwei Ankreuzmöglichkeiten unterschieden: „J“ (jetzt) für aktuell auftretende und „F“ für früher bestehende Symptome. Für die Studie wurden nur aktuell auftretende Symptome berücksichtigt („J“) und jeweils die aktuellste Version des Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogens verwendet. Folgende Symptome wurden analysiert:

- kutane Manifestationen: Juckreiz, Blasenbildung;
- Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung oder Juckreiz: Mechanisch/Reiben, Hitze/Wärme, Kälte, körperliche Anstrengung, Stress, Alkohol, ohne bekannten Auslöser;

- Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen: episodisches Flushing und dessen Auslöser, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Durchfall, Sodbrennen/gastroösophageale Refluxkrankheit, Rhinitis/Atemnot/Giemen, Herzpochen/Tachykardie, episodische Hypotonie/Kreislaufstörung, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Konzentrations-/Gedächtnisverlust/Persönlichkeitsveränderung, Arthralgien, muskuloskelettale Schmerzen, Abgeschlagenheit/Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust;
- Anaphylaxie und Nahrungsmittelunverträglichkeit insbesondere beschuldigte Auslöser.

2.3.1.2 SCORUP Fragebogen für Hautmanifestationen

Der SCORUP Fragebogen (s. Anhang 4) wurde von Herrn Prof. Dr. med. Knut Brockow erstellt und dokumentiert die standardisierte Befundung von Hautmanifestationen einer Mastozytose. Es werden Anzahl, Dichte, Farbe, Morphologie, Größe und Konfluenz der Hautläsionen beurteilt. Die Anzahl der Hautläsionen wird in Kategorien (Anzahl: 1, 2-5, 5-20, 20-100 und > 100 Läsionen) angegeben. Zudem werden der Typ der kutanen Mastozytose, das Darier-Zeichen und die Durchführung einer Fotoaufnahme und Hautbiopsie dokumentiert. Für die Studie wurde der aktuellste SCORUP Fragebogen verwendet. Angaben zu Anzahl der Hautläsionen und zur Durchführung einer Hautbiopsie wurden ausgewertet.

2.3.2 Laborwerte

Der Serumtryptasespiegel ist Teil der Routinediagnostik in der Mastozytosesprechstunde. Dabei handelt es sich um die Gesamt-Tryptasekonzentration im Serum (alle inaktiven Vorstufen von α - und β -Tryptase, sowie enzymatisch aktive, reife β -Tryptase) (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia AB, Uppsala, Schweden 2014). Die Messung erfolgt in der Einheit „ $\mu\text{g/l}$ “. Im Rahmen der Allergiediagnostik wird bei einigen Patienten zusätzlich der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum bestimmt und in der Einheit „IU/ml“ gemessen. An der Klinik erfolgt die in vitro Messung beider Laborwerte unter der Anwendung der ImmunoCAP Labortests von Phadia AB (Thermo Fisher Scientific Inc., Uppsala, Sweden). Laborergebnisse des Serumtryptasespiegels und Gesamt-IgE-Spiegels werden in Papierform in Patientenakten abgelegt. Für die Studie wurden Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel insbesondere Datum der Durchführung dokumentiert.

2.3.3 Hautbiopsie und Knochenmarkuntersuchung

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Mastozytose der Haut wird ergänzend zum klinischen Befund und zur Sicherung der Diagnose eine Biopsie aus der betroffenen Haut entnommen. Zur Abklärung einer systemischen Mastozytose wird in der Regel eine Untersuchung des Knochenmarks (Knochenmarkbiopsie und -aspiration) durchgeführt und entsprechend der definierten Diagnosekriterien durch die WHO auf Mastzellinfiltrate, Mastzellmorphologie, aktivierende *kit*-Mutationen und die Expression von CD25/CD2 durch Mastzellen untersucht (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018). Die Befunde von Hautbiopsien und Knochenmarkuntersuchungen werden in Patientenakten abgelegt. Für die Studie wurde die Durchführung, das Ergebnis und Datum der Untersuchungen dokumentiert.

2.4 Fragebögen

2.4.1 Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)

Der Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL, s. Anhang 5) wurde als erster krankheitsspezifischer Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose veröffentlicht (Siebenhaar et al. 2016). Er wurde für Erwachsene mit den Diagnosen MIS, KM oder ISM in Deutschland entwickelt und ist in deutscher sowie englischer Ausführung verfügbar (Siebenhaar et al. 2016).

Der Fragebogen setzt sich aus 27 einzelnen Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten in Form einer Likert-Skala zusammen: gar nicht, wenig, mittelmäßig, viel, sehr viel (Siebenhaar et al. 2016).

Entsprechend der Vorgaben von Siebenhaar et al. wurden ein Gesamt-Score („Total Score“) und vier einzelne Scores für folgende Kategorien berechnet: Haut („Skin“, 3 Fragen), Symptome („Symptoms“, 9 Fragen), Emotionen („Emotions“, 6 Fragen) und Sozialleben („Social Life/Functioning“, 9 Fragen) (Siebenhaar et al. 2016). Es konnten jeweils zwischen 0 und 100 Punkte erreicht werden, wobei ein hoher Wert einer hohen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprach (Siebenhaar et al. 2016).

Um die Einschränkung der Lebensqualität näher einzuordnen, wurden in Anlehnung an die Ergebnisse von Siebenhaar et al. zusätzlich vier Schweregrade anhand des MC-QoL Gesamt-Scores definiert (Siebenhaar et al. 2016): 0,0-20,0 Punkte = keine Einschränkung, 20,1-40,0 Punkte = leichte Einschränkung, 40,1-60,0 Punkte = mäßige Einschränkung und >60,0 Punkte = schwere Einschränkung der Lebensqualität.

2.4.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI, s. Anhang 6) wurde 1994 von Finlay und Khan entwickelt (FINLAY und KHAN 1994). Der Fragebogen dient zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen (FINLAY und KHAN 1994). Er ist ein häufig genutztes Hilfsmittel im klinischen und wissenschaftlichen Bereich der Dermatologie (Lewis und FINLAY 2004; Le Cleach et al. 2008).

Der DLQI besteht aus zehn Fragen und jeweils vier Antwortmöglichkeiten: sehr stark, stark, etwas, gar nicht (FINLAY und KHAN 1994). Dabei werden sechs Bereiche der Lebensqualität abgefragt: Symptome und Gefühle (2 Fragen), tägliche Aktivitäten (2 Fragen), Freizeit (2 Fragen), Arbeit und Schule (1 Frage), persönliche Beziehungen (2 Fragen) und Behandlung (1 Frage) (FINLAY und KHAN 1994).

Entsprechend der Vorgaben von Finlay und Khan wurde ein Gesamt-Score von 0 bis 30 Punkten errechnet, wobei ein hoher Wert einer hohen Einschränkung der Lebensqualität entsprach (FINLAY und KHAN 1994).

Zusätzlich wurde der DLQI Gesamt-Score in folgende Schweregrade eingeteilt: keine Beeinträchtigung (0-1 Punkte), leichte Beeinträchtigung (2-5 Punkte), mäßige Beeinträchtigung (6-10 Punkte), sehr große Beeinträchtigung (11-20 Punkte) und extrem große Beeinträchtigung (21-30 Punkte) (Hongbo et al. 2005). Für eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des MC-QoL wurden die letzten beiden Gruppen zu einer Kategorie zusammengefasst (DLQI: ≥ 11 Punkte = starke Beeinträchtigung). Die Fragen des DLQI konzentrieren sich speziell auf hautbezogene Symptome und Belastungen (FINLAY und KHAN 1994), weshalb die statistische Auswertung in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung der Mastozytose erfolgte.

2.4.3 Datenblatt Mastozytose

Das Datenblatt Mastozytose wurde für diese Studie erstellt und von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (s. Anhang 7). Es diente zur Dokumentation retrospektiver Daten aus Patientenakten der Mastozytosesprechstunde (s. Kapitel 2.3) sowie als Themen-Leitfaden für die telefonischen Patienteninterviews (s. Kapitel 2.2.3.2).

Neben allgemeinen persönlichen Daten wurden somit insbesondere klinische Angaben zur Mastozytose, Komorbiditäten, medikamentöse Therapien der Mastozytose, sowie Diagnose- und Krankheitsverlauf erfasst. Außerdem erfolgte ergänzend zu den quantitativen Methoden zur Erhebung der Lebensqualität (s. Kapitel 2.4.1 und 2.4.2) eine subjektive Einschätzung zu Alltagseinschränkungen und psychischen Belastungen durch die

Mastozytose. Dabei kam ein kombiniertes Fragendesign aus geschlossenen und offenen Fragen zur Anwendung, um möglichst viele Aspekte und Ursachen einer Beeinträchtigung abbilden zu können.

Die für die Auswertung relevanten Daten der telefonischen Patientenbefragung beinhalteten folgende Gliederungspunkte:

- Allgemeine Angaben: Körpergröße, Körpergewicht;
- Krankheitsverlauf: Symptombeginn (Datum/Welche?), Faktoren für eine Verbesserung der Symptomatik;
- Verlauf der Diagnosestellung: Erstdiagnose der Mastozytose (Datum/Wo?), Mastozytose als Zufallsbefund, andere Verdachtsdiagnosen und Kontakt zu verschiedenen Facharzttrichtungen im Rahmen der Abklärung, Vorstellungsgrund an der Klinik und überweisende Fachrichtung; Behandlungszeitraum (Datum des ersten und letzten Besuches im Rahmen der Mastozytose);
- Komorbiditäten (aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt bestehend): maligne Erkrankungen, psychische Erkrankungen, dermatologische Erkrankungen, sonstige Erkrankungen;
- Sonstige: Aktuelle medikamentöse Therapie der Mastozytose, Besitz eines Mastozytose-Notfallausweises* und/oder Notfallsets** (ja/nein, Verwendung);
- Lebensqualität: Alltagseinschränkungen bzw. psychische Belastung durch die Mastozytose (ja/nein; Welche?), größte Belastung der Erkrankung.

*Der Mastozytose-Notfallausweis enthält Informationen über potenziell Histamin freisetzende Medikamente, über Allergien des Patienten sowie Erste-Hilfe-Maßnahmen bei allergischen Reaktionen. Zudem ist ein Attest für Flugreisen beinhaltet, welches den Patienten zum Mitführen eines Notfallsets berechtigt.

**Notfallset für anaphylaktische Reaktionen, bestehend aus einem Antihistaminikum, einem Glukokortikoid und einem Adrenalin-Autoinjektor.

2.5 Auswertung der Daten

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde in drei große Abschnitte gegliedert:

- Auswertung klinischer Daten von Patienten der Mastozytosesprechstunde;
- Patienteninterviews zu Diagnose-, Krankheitsverlauf und krankheitsbezogenen Einschränkungen;
- Evaluierung der Lebensqualität und möglicher Einflussfaktoren (MC-QoL/DLQI).

Zur Auswertung der Daten wurden weitere Variablen und Kategorien definiert (s. Kapitel 2.5.1). Statistische Testverfahren und Methoden zur Darstellung der Ergebnisse werden in Kapitel 2.5.2 erläutert.

2.5.1 Definition von Variablen und Einteilung in Kategorien

Lebensalter

Die Berechnung des Alters erfolgte in Abhängigkeit der Datenauswertung. Im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung wurde der letzte dokumentierte Klinikbesuch als Stichtag definiert. Für die Auswertung der Patientenbefragung wurde das Alter zum Studienzeitpunkt (Datum der Einwilligung) berechnet. Die Angaben erfolgten in Jahren und auf eine Dezimalstelle gerundet.

Zur Übersicht und für einzelne Analysen wurde das Alter anschließend in Kategorien aufgeteilt. Es wurden zwei Gruppen gebildet: minderjährige (< 18 Jahre) und erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre). Das Alter Erwachsener wurde in weitere gleichmäßige Zeitabstände unterteilt: 18-30 Jahre, 31-50 Jahre, 51-70 Jahre und > 70 Jahre. Diese Einteilung richtete sich nach Siebenhaar et al. (Siebenhaar et al. 2016), um einen Vergleich der Studienpopulationen zu ermöglichen.

Laborwerte: Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel

Falls nicht anders angegeben, wurde für die Auswertung der jeweils zuletzt dokumentierte und dementsprechend aktuellste Serumtryptase- bzw. Gesamt-IgE-Spiegel verwendet. Der Serumtryptasespiegel wurde zudem in vier Kategorien gegliedert. Der Referenzwert von 11,40 µg/l wurde als erster Grenzwert definiert. Der darauf folgende Grenzwert wurde entsprechend des Minor-Kriteriums der WHO für eine systemischen Mastozytose (20,00 µg/l) gewählt (s. Kapitel 1.1.4.2)). Sehr hohe Serumtryptasespiegel > 100,00 µg/l wurden einer eigenen Kategorie zugeordnet.

Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI wurde nach der offiziell gültigen Definition für Erwachsene berechnet ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße})^2 [\text{m}^2]}$) und anschließend kategorisiert: Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), Präadipositas ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), Adipositas I° ($30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$), Adipositas II° ($35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas III° ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$) (World Health Organization 2019). Da die Beurteilung des BMI unter minderjährigen Patienten geschlechts- und altersabhängig nicht einheitlich möglich ist (World Health Organization 2019), wurde in dieser Altersgruppe aufgrund der geringeren Aussagekraft auf die Berechnung verzichtet.

Definition weiterer Zeitangaben

Bezeichnung	Zeitspanne
- Symptombdauer:	Symptombeginn - Studienzeitpunkt
- Krankheitsdauer:	Diagnose Mastozytose - Studienzeitpunkt
- Alter bei Symptombeginn:	Geburtsdatum - Symptombeginn
- Diagnostische Latenz:	Symptombeginn - Diagnose Mastozytose
- Behandlungszeitraum an der Klinik:	Datum erster - letzter Klinikbesuch

Die Krankheits- und Symptombdauer wurden in Anlehnung an Siebenhaar et al. („duration of mastocytosis“) in Kategorien eingeteilt: ≤ 5 Jahre, 6-15 Jahre, 16-25 Jahre, 26-35 Jahre und >35 Jahre (Siebenhaar et al. 2016). Für die Krankheitsdauer wurden die letzten zwei Kategorien aufgrund kleiner Gruppengrößen zusammengefasst.

Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen

Anhand des Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogens wurden Symptome einer Mastzellaktivierung und weitere klinischen Zeichen der Mastozytose dokumentiert. Kutane Manifestationen (Juckreiz/Blasenbildung) und systemische Symptome der Mastozytose (Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen) wurden entsprechend der Gliederung des Aufnahmebogens getrennt analysiert.

Zu Symptomen der Mastzellaktivierung und weiteren klinischen Zeichen der Mastozytose wurden gezählt: episodisches Flushing, abdominale Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Sodbrennen/gastroösophageale Refluxkrankheit, Rhinitis/Atemnot/Giemen, Kopfschmerzen, Herzpochen/Tachykardie, episodische Hypotonie/Kreislaufstörung, Schwächegefühl, psychologische Beschwerden (Konzentrationsverlust/Gedächtnisverlust/Persönlichkeitsveränderung), muskuloskelettale Schmerzen, Arthralgien, Abgeschlagenheit/Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust. Um die symptomatische Ausprägung der Mastozytose unter Patienten

besser einschätzen zu können, wurde die Anzahl an berichteten Symptomen pro Patient zu einer Gesamtsumme addiert (Maximalwert=16 Symptome). Zur Analyse des Einflusses auf den MC-QoL Score wurde diese Variable zusätzlich in zwei Gruppen gleicher Größe aufgeteilt (< 8 / ≥ 8 Symptome).

Daten aus telefonischen Patienteninterviews

Die Patienteninterviews beinhalteten geschlossene und offene Fragen. Die schriftlich dokumentierten Interviewdaten wurden sorgfältig gelesen und freie Antworten nach einer Inhaltsanalyse in Themengebiete zusammengefasst. Die meisten Fragen erlaubten mehr als eine Antwortmöglichkeit, wobei einzelne Kernaussagen nur jeweils einer Kategorie zugeordnet wurden. Die Kategorisierung erfolgte durch die Interviewerin. Anschließend wurde eine quantitativ deskriptive Auswertung der so gebildeten Kategorien durchgeführt. Die Auswertung der Kategorie „sonstige Erkrankungen“ begrenzte sich auf eine berichtete pathologische Knochendichte, da diese eine bekannte Manifestationsform einer Mastozytose darstellt (Horny et al. 2008; Theoharides et al. 2015; Brockow 2014). Zusätzlich wurde während der Datenerhebung auffallend häufig eine Funktionsstörung der Schilddrüse (Hypothyreose/L-Thyroxin Substitution) berichtet, weshalb diese gemäß eines explorativen Vorgehens ebenfalls in der Analyse berücksichtigt wurde.

Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu identifizieren, wurde der MC-QoL Score als abhängige Variable getrennt nach verschiedenen Variablen ausgewertet. Folgende unabhängige Variablen wurden analysiert: Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Diagnosekategorie, Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung, Serumtryptasespiegel, Hautsymptome und Hautbeteiligung der Mastozytose, Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen, Symptombdauer, Krankheitsdauer der Mastozytose, Anaphylaxie, Nahrungsmittelunverträglichkeit, pathologische Knochendichte, psychische Komorbidität, medikamentöse Therapie. Daten wurden unter anderem in den telefonischen Patienteninterviews erhoben oder aus Patientenakten ergänzt. Anschließend wurde mit dem MC-QoL Gesamt-Score (abhängige Variable) und den zuvor als signifikant identifizierten unabhängigen Variablen eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt (s. Kapitel 2.5.2). Bei minderjährigen Patienten wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen auf die Analyse möglicher Einflussfaktoren verzichtet.

2.5.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Windows (Version 25.0; Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Die graphischen Darstellungen von Ergebnissen erfolgte unter der Anwendung des Programms Excel (Microsoft Excel für Office 365 MSO, Redmond, WA: Microsoft Corp.).

Ergebnisse wurden unter Verwendung von Histogrammen, Kreis- und Säulendiagrammen visualisiert. Anhand von Boxplots wurden Minimum, Maximum, Ausreißer, Median, 25%- und 75%-Quartil, sowie ergänzend den Mittelwert (Markierung: \bar{x}) berichtet. Zur visuellen Überprüfung linearer Zusammenhänge wurden Streudiagramme erstellt.

Für die deskriptive Analyse metrischer Daten wurden Median, 25%- und 75%-Quartil, Mittelwert und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum angegeben. Zur Beschreibung der Verteilung kategorialer Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Die Häufigkeitsverteilung einer dichotomen Variablen wurde unter Verwendung des Binomialtests auf Signifikanz (exakt, zweiseitig) überprüft. Dabei wurde jeweils eine erwartete Auftretenswahrscheinlichkeit von 0,50 gewählt. Zusammenhänge kategorialer Merkmale wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) untersucht. Bei 2x2 Kreuztabellen wurde die asymptotische Signifikanz nach Kontinuitätskorrektur (Korrektur von Yates) angegeben. Für erwartete Zelloberhäufigkeiten $n < 5$ wurde der exakte Test nach Fisher (zweiseitige Signifikanz) verwendet.

Bei metrischen, nicht-normalverteilten Daten verbundener Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (2 Stufen) oder der Friedman-Test (> 2 Stufen) angewandt. Bei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U Test (2 Stufen) oder der Kruskal-Wallis Test (> 2 Stufen) durchgeführt. Als Post-hoc-Test und paarweiser Vergleich bei Stichproben mit mehr als zwei Stufen kam die Bonferroni-Methode zur Anwendung. Die berechneten p-Werte nach erfolgter Bonferroni Korrektur wurden entsprechend gekennzeichnet (p_b). Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mittels Q-Q-Diagrammen und unter Anwendung des Shapiro-Wilk Tests, wobei ein $p > 0,05$ als Hinweis auf eine Normalverteilung gewertet wurde.

Korrelationsanalysen erfolgten anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten R . Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt, da ein ungerichteter Zusammenhang getestet wurde. Zusätzlich wurden lineare Zusammenhänge mittels Regressionsanalyse näher untersucht. Für die einfache Regression wurde die Einschlussmethode gewählt, da in dieser Analyse nur eine unabhängige Variable in das Regressionsmodell aufgenommen

wurde. Dagegen untersuchte die multiple Regressionsanalyse den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable. Aufgrund des explorativen Studiendesigns wurde sie anhand der schrittweisen Selektion der Variablen durchgeführt. Als Kriterium für die Aufnahme einer Variablen galt eine Wahrscheinlichkeit des F-Werts $\leq 0,05$, für den Ausschluss eine Wahrscheinlichkeit $\geq 0,10$. Kategoriale Variablen wurden binär codiert. Zur Vermeidung von Multikollinearität unter metrischen Variablen wurde ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $R < 0,700$ und ein Toleranzwert von $T > 0,100$ vorausgesetzt.

Für alle statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. Falls nicht anders angegeben, handelte es sich um die asymptotische, zweiseitige Signifikanz. Fehlende Werte führten zum paarweisen Fallausschluss in der jeweiligen Analyse mit Ausnahme der multiplen linearen Regression (listenweiser Fallausschluss).

3 Ergebnisse

3.1 Patienten der Mastozytosesprechstunde

3.1.1 Baseline-Charakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 351 Patienten (38,2% Männer, 61,8% Frauen), die im Rahmen einer Mastozytose an der Klinik vorstellig waren (s. Abbildung 4). Der Anteil weiblicher Patienten unter Erwachsenen (68,9%) fiel im Vergleich zur Gruppe minderjähriger Patienten (43,3%) deutlich höher aus.

Das Alter zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Besuches lag im Schnitt bei 34,5 Jahren (SD=21,8 Jahre; Min.=0,1 Jahre; Max.=79,7 Jahre).

Es stellten sich 254 erwachsene (≥ 18 Jahre) und 97 minderjährige Patienten (< 18 Jahre) vor (s. Abbildung 4). Das mittlere Alter von Erwachsenen lag bei 45,7 Jahren (SD=13,9 Jahre) und das von Minderjährigen bei 5,3 Jahren (SD=5,2 Jahre).

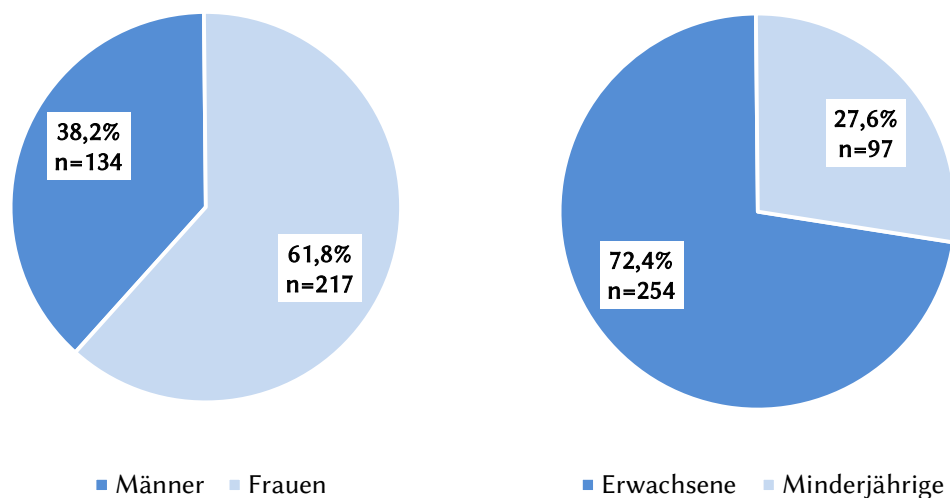


Abbildung 4: Geschlecht und Altersgruppen von Patienten der Mastozytosesprechstunde

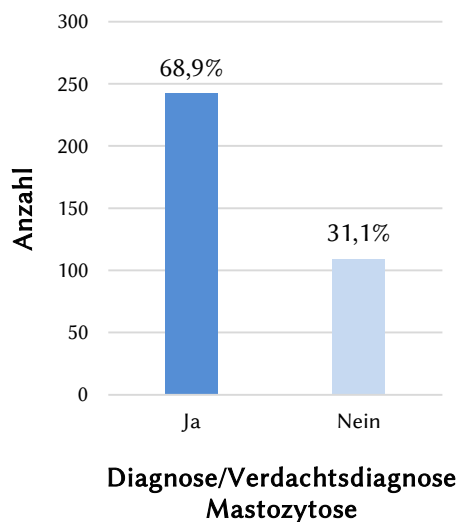
3.1.2 Einteilung in Diagnosekategorien

Von allen 351 Patienten wurde bei 242 Patienten (68,9%) die Diagnose einer Mastozytose gesichert bzw. der Verdacht aufrechterhalten. Bei 109 Patienten (31,1%) wurde eine Mastozytose ausgeschlossen bzw. der Verdacht zurückgestellt (s. Abbildung 5a).

Anhand des Geschlechts konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Diagnosewahrscheinlichkeit festgestellt werden ($p=0,616$). In der Gruppe männlicher Patienten wurde bei 70,9% die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose gestellt. Bei Frauen lag dieser Wert mit 67,7% nur knapp darunter. Folglich fiel die Geschlechterverteilung unter Mastozytosepatienten ähnlich zur Gesamtpopulation der Mastozytosesprechstunde aus (Frauenanteil unter Erwachsenen mit Mastozytose: 68,7%; Frauenanteil unter Minderjährigen mit Mastozytose: 44,3%).

Unter minderjährigen Patienten wurde bei insgesamt 81,4% eine Mastozytose diagnostiziert bzw. der Verdacht aufrechterhalten (79 von 97 Patienten). Bei erwachsenen Patienten fiel dieser Anteil mit 64,2% (163 von 254 Patienten) geringer aus (s. Abbildung 5b). Zwischen den Altersgruppen und der Diagnosewahrscheinlichkeit einer Mastozytose zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,003$).

a) Alle Patienten



b) Aufteilung nach Altersgruppen

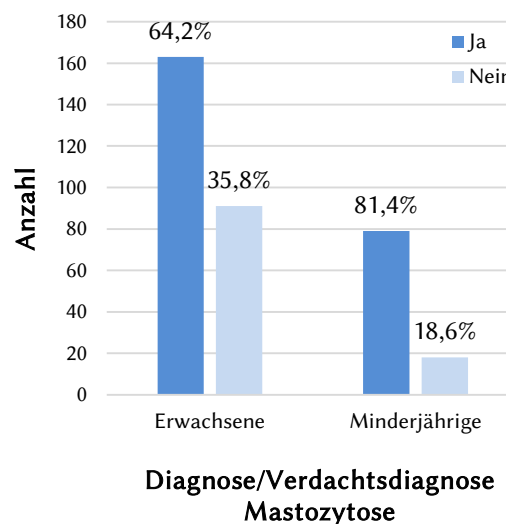


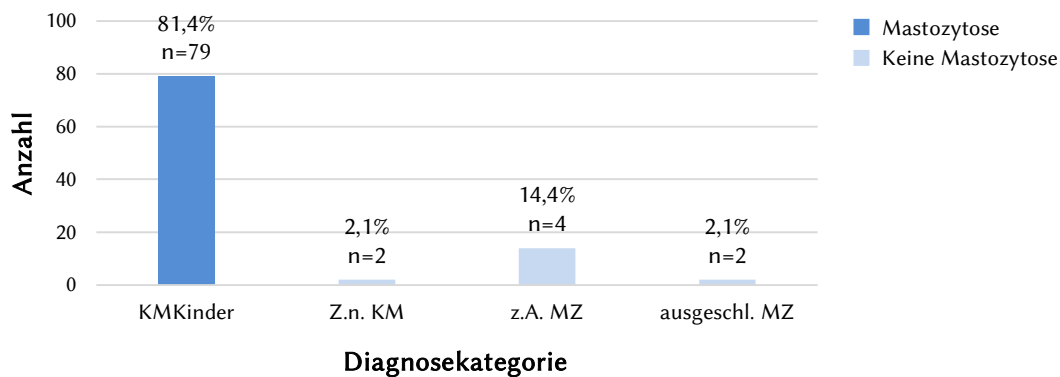
Abbildung 5: Diagnosewahrscheinlichkeit einer Mastozytose

Diagnosekategorien

Bei allen minderjährigen Patienten mit Mastozytose wurde die Diagnose einer KM_{Kinder} gestellt ($n=79$). Zwei Patienten zeigten eine vollständige Remission einer KM_{Kinder} (Z.n. KM). Bei 14 Patienten wurde der Verdacht auf eine Mastozytose zurückgestellt (z.A. MZ). Zwei Patienten ohne Hautbeteiligung wurden mittels Knochenmarkuntersuchung auf eine systemische Mastozytose untersucht, wobei jeweils ein negatives Ergebnis zum Ausschluss der Diagnose führte (s. Abbildung 6a).

Von 254 erwachsenen Patienten wurde bei 65 Patienten eine MIS , bei 10 Patienten eine KM und bei 82 Patienten eine ISM diagnostiziert. Bei 35 Patienten wurde eine systemische Mastozytose mittels Knochenmarkuntersuchung ausgeschlossen. Für 60 Patienten blieb eine Diagnose nach aktuellen Untersuchungsbefunden ausstehend. Davon wurde bei 6 Patienten der Verdacht auf eine ISM - aufrechterhalten (V.a. ISM -), bei 54 Patienten wurde die Verdachtsdiagnose einer Mastozytose zurückgestellt (z.A. MZ) (s. Abbildung 6b).

a) Minderjährige Patienten



b) Erwachsene Patienten

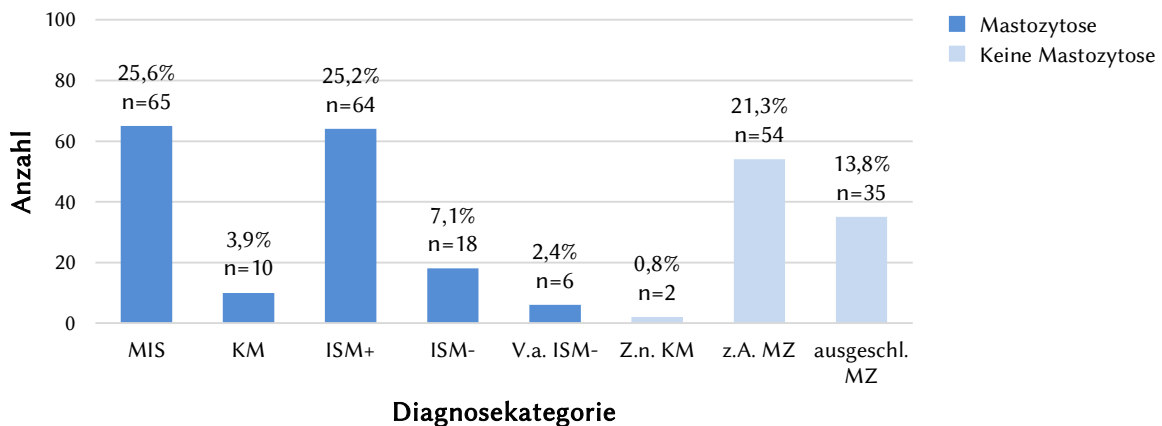


Abbildung 6: Diagnosekategorien bei minderjährigen und erwachsenen Patienten

3.1.3 Hautbeteiligung der Mastozytose und Durchführung einer Hautbiopsie

Alle minderjährigen Patienten mit Mastozytose wiesen eine Hautbeteiligung auf (n=79; 100%). Von 163 erwachsenen Patienten mit Diagnose oder Verdachtsdiagnose Mastozytose waren bei 139 Patienten mastozytosespezifische Hautveränderungen vorhanden (85,3%). So war auch unter Erwachsenen eine Mastozytose mit Hautbeteiligung signifikant häufiger zu beobachten als eine Mastozytose ohne Hautbeteiligung ($p<0,001$).

Bei insgesamt 148 von 351 Patienten wurde die Durchführung einer Hautbiopsie dokumentiert (42,2%). Diese erfolgten bei 133 Erwachsenen (52,4% von allen Erwachsenen) und 15 minderjährigen Patienten (15,5% von allen Minderjährigen).

Von 218 Patienten, welche eine Mastozytose mit Hautbeteiligung aufwiesen, ließen 123 Patienten (56,4%) mindestens eine Hautbiopsie zur diagnostischen Abklärung durchführen. Der Anteil war unter Erwachsenen mit 79,9% (111 von 139 Patienten) signifikant höher als unter minderjährigen Patienten (15,2%, 12 von 79 Patienten) ($p<0,001$) (s. Abbildung 7).

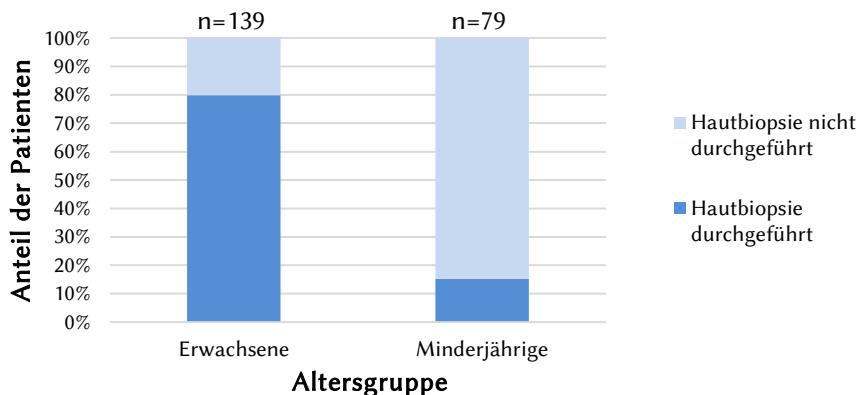


Abbildung 7: Hautbiopsien nach Altersgruppen bei Mastozytosepatienten mit Hautbeteiligung

3.1.4 Durchführung und Ergebnis von Knochenmarkuntersuchungen

Eine Knochenmarkuntersuchung wurde bei 3 von 97 minderjährigen Patienten (3,1%) durchgeführt. Darunter befanden sich zwei Patienten ohne Hautbeteiligung und ein Patient mit Hautveränderungen einer Mastozytose. Alle Knochenmarkuntersuchungen ergaben ein negatives Ergebnis (WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose nicht erfüllt) und damit den Ausschluss einer systemischen Mastozytose. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung zwischen 15 und 17 Jahren.

Unter Erwachsenen wurde eine Knochenmarkbiopsie bei der Hälfte aller Patienten (50,0%; n=127) durchgeführt. Darunter befanden sich 74 Patienten (58,3%) mit und 53 Patienten (41,7%) ohne mastozytosespezifische Hautveränderungen.

Bei 64,6% der Patienten (n=82) wurde eine systemische Mastozytose diagnostiziert. Dagegen konnte bei 35,4% (n=45) keine systemische Beteiligung nachgewiesen werden (s. Abbildung 8). Der Anteil eines positiven Ergebnisses (WHO-Kriterien einer systemischen Mastozytose erfüllt) war bei Patienten mit Hautveränderungen (86,5%; n=64) signifikant höher als bei Patienten ohne Hautveränderungen (34,0%; n=18) (p<0,001) (s. Abbildung 9).

Insgesamt wurde eine Knochenmarkuntersuchung bei Erwachsenen signifikant häufiger durchgeführt als bei minderjährigen Patienten (p<0,001).

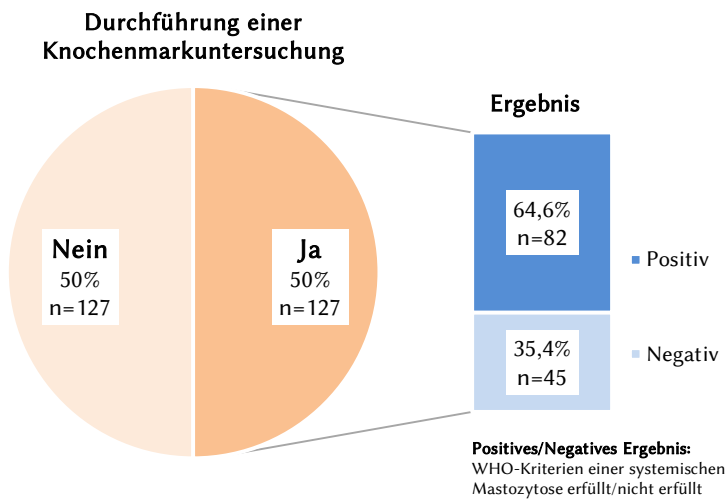


Abbildung 8: Durchführung und Ergebnis von Knochenmarkuntersuchungen bei Erwachsenen

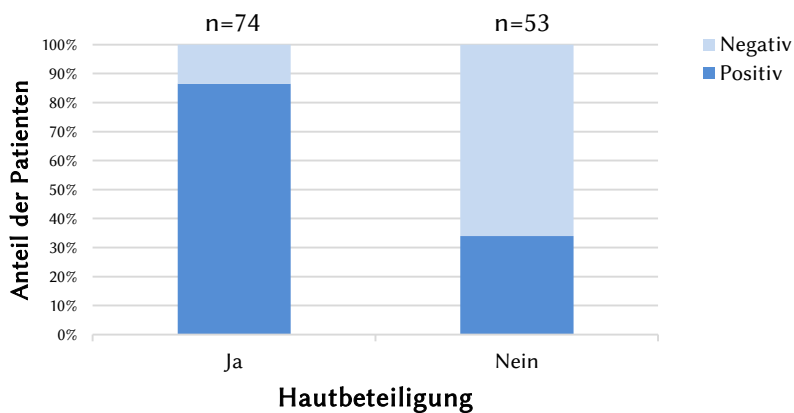


Abbildung 9: Ergebnis der Knochenmarkuntersuchungen bei Erwachsenen in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung

3.1.5 Laborwerte

3.1.5.1 Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel in Abhängigkeit der Altersgruppe

Der aktuelle Serumtryptasespiegel war unter erwachsenen Patienten signifikant höher als unter minderjährigen Patienten ($p < 0,001$) (s. Tabelle 5). Für den Gesamt-IgE-Spiegel konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Altersgruppen festgestellt werden ($p = 0,835$). Der Serumtryptasespiegel und der Gesamt-IgE-Spiegel wiesen eine große Streuung der Werte auf.

Tabelle 5: Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel (MW \pm SD(Median)) bei erwachsenen und minderjährigen Patienten

	Erwachsene	Minderjährige	p-Wert	Test
Serumtryptase-spiegel ($\mu\text{g/l}$)	n=246	n=48		Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben
	30,08 \pm 45,91 (12,90)	8,89 \pm 9,94 (5,51)	<0,001	
Gesamt-IgE (IU/ml)	n=202	n=27		
	80,67 \pm 161,49 (30,45)	117,93 \pm 337,09 (27,60)	0,835	

3.1.5.2 Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel in Abhängigkeit einer Mastozytose

In der Gruppe Erwachsener wurden bei einer Mastozytose (Diagnose/Verdachtsdiagnose) signifikant höhere Serumtryptasespiegel als bei nicht vorliegender Mastozytose gemessen ($p < 0,001$). Für Minderjährige konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden (s. Tabelle 6).

Bei vorliegender Mastozytose zeigte sich entsprechend des vorherigen Abschnitts ein altersabhängiger Anstieg des Serumtryptasespiegels. So wurden bei erwachsenen Mastozytosepatienten signifikant höhere Serumtryptasespiegel gemessen als bei minderjährigen Patienten mit Mastozytose ($p < 0,001$). Bei Patienten ohne Mastozytose konnte kein signifikanter Unterschied anhand der Altersgruppen berechnet werden ($p = 0,366$).

Erwachsene Patienten mit Mastozytose wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Mastozytose signifikant niedrigere Gesamt-IgE-Spiegel auf ($p < 0,001$). Für minderjährige Patienten konnte kein signifikanter Unterschied des Gesamt-IgE-Spiegels in Abhängigkeit einer Mastozytose festgestellt werden (s. Tabelle 6). Zwischen Minderjährigen und Erwachsenen wurde sowohl unter Patienten mit Diagnose/Verdachtsdiagnose Mastozytose ($p = 0,154$) als auch unter Patienten ohne Mastozytose ($p = 0,285$, exakte Signifikanz) kein signifikanter Unterschied des Gesamt-IgE Spiegels in Abhängigkeit der Altersgruppe gefunden.

Tabelle 6: Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel (MW±SD(Median)) bei erwachsenen und minderjährigen Patienten in Abhängigkeit einer Mastozytose

Erwachsene:	Diagnose/Verdacht auf Mastozytose		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
Serumtryptase-spiegel (µg/l)	n = 161	n=85	<0,001	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben
	41,99 ±52,89 (19,20)	7,52 ±5,58 (5,30)		
Gesamt-IgE (IU/ml)	n=136	n=66	<0,001	
	53,13 ±98,57 (20,15)	137,40 ±235,81 (76,95)		
Minderjährige:	Diagnose/Verdacht auf Mastozytose		p-Wert	
	Ja	Nein		
Serumtryptase-spiegel (µg/l)	n=42	n=6	0,263 ¹	
	9,22 ±10,36 (5,53)	6,61 ±6,47 (3,38)		
Gesamt-IgE (IU/ml)	n=22	n=5	0,928 ¹	
	131,73 ±372,87 (25,35)	57,22 ±54,72 (45,3)		

¹⁾ exakte Signifikanz;

3.1.5.3 Serumtryptasespiegel und Hautbeteiligung

Der Median des aktuellen Serumtryptasespiegels lag bei erwachsenen Mastozytosepatienten ohne Hautbeteiligung (ISM- und V.a. ISM-) bei 21,95 µg/l (MW=45,87 µg/l SD=56,43 µg/l). Dagegen wiesen Patienten mit kutanen Manifestationen (MIS, KM und ISM+) einen etwas niedrigeren Serumtryptasespiegel auf (Median=18,70 µg/l; MW=41,31 µg/l; SD=52,44 µg/l) (p=0,130).

Patienten mit Hautbeteiligung wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Hautbeteiligung häufiger einen Serumtryptasespiegel im Referenzbereich ≤ 11,40 µg/l auf (s. Tabelle 7). Insgesamt konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hautbeteiligung und dem Serumtryptasespiegel in Kategorien ermittelt werden (p=0,003).

Tabelle 7: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

		Serumtryptasespiegel (µg/l)				Gesamt	
		≤ 11,40	11,41-20,00	20,01-100,00	> 100,00		
Hautbeteiligung (HB)	Ja	n	49	21	49	18	137
		% von HB	35,8%	15,3%	35,8%	13,1%	100,0%
	Nein	n	1	10	10	3	24
		% von HB	4,2%	41,7%	41,7%	12,5%	100,0%
Gesamt	n	50	31	59	21	161	
	% von HB	31,1%	19,3%	36,6%	13,0%	100,0%	

3.1.5.4 Serumtryptasespiegel und Ergebnis der Knochenmarkuntersuchung

Der Serumtryptasespiegel ($\mu\text{g/l}$) von erwachsenen Patienten mit positivem Ergebnis in der Knochenmarkuntersuchung war mit einem Median von $30,30 \mu\text{g/l}$ (MW= $56,95 \mu\text{g/l}$; SD= $59,15 \mu\text{g/l}$) signifikant höher ($p<0,001$), als bei Patienten mit negativem Ergebnis (MW= $9,67 \mu\text{g/l}$; SD= $6,86 \mu\text{g/l}$; Median= $7,48 \mu\text{g/l}$).

Der Vergleich des Serumtryptasespiegels in Kategorien verdeutlichte, dass Patienten mit positivem Ergebnis in der Knochenmarkuntersuchung wesentlich häufiger einen Wert von $> 20,00 \mu\text{g/l}$ ($69,5\%$) aufwiesen als Patienten mit negativem Ergebnis ($6,7\%$). Dennoch war bei 25 Patienten ($30,5\%$) mit systemischer Mastozytose der Serumtryptasespiegel $\leq 20,00 \mu\text{g/l}$ und davon bei 11 Patienten ($13,4\%$) sogar unterhalb des Referenzwertes ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$).

Bei Patienten mit negativem Ergebnis wurde am häufigsten ein Serumtryptasespiegel $\leq 11,40 \mu\text{g/l}$ gemessen ($62,2\%$) (s. Tabelle 8). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Knochenmarkuntersuchung und dem Serumtryptasespiegel in Kategorien ($p<0,001$).

Tabelle 8: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit des Ergebnisses in der Knochenmarkuntersuchung bei erwachsenen Patienten

		Serumtryptasespiegel ($\mu\text{g/l}$)				Gesamt	
		$\leq 11,40$	11,41-20,00	20,01-100,00	$> 100,00$		
Ergebnis der KMU	Positiv	n	11	14	40	17	82
		% von KMU	13,4%	17,1%	48,8%	20,7%	100,0%
	Negativ	n	28	14	3	0	45
		% von KMU	62,2%	31,1%	6,7%	0,0%	100,0%
Gesamt		n	39	28	43	17	129
		% von KMU	30,2%	21,7%	33,3%	13,2%	100,0%

KMU: Knochenmarkuntersuchung

3.1.5.5 Serumtryptasespiegel verschiedener Diagnosekategorien

Erwachsene Patienten mit systemischer Mastozytose (ISM+/ISM-) wiesen die höchsten Serumtryptasespiegel auf (s. Tabelle 9), wobei jeweils am häufigsten ein Wert im Bereich von $20,01-100,00 \mu\text{g/l}$ gemessen wurde (s. Tabelle 10). Für Patienten mit KM, Z.n. KM, z.A. MZ und ausgeschl. MZ lag der mediane Serumtryptasespiegel innerhalb des Referenzbereichs ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$). Auch bei Patienten mit MIS wurde ein medianer Serumtryptasespiegel noch knapp innerhalb des Referenzbereichs ermittelt (Median= $11,30 \mu\text{g/l}$). Zwischen den Diagnosekategorien und dem Serumtryptasespiegel in Kategorien bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p<0,001$).

Tabelle 9: Serumtryptasespiegel (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Diagnosekategorie bei erwachsenen Patienten

Diagnosekategorie	n	Serumtryptasespiegel (µg/l)
MIS	63	26,90 ±38,75 (11,30)
KM	10	10,70 ±8,74 (8,50)
ISM+	64	60,28 ±61,04 (31,55)
ISM-	18	45,08 ±51,72 (22,90)
V.a. ISM-	6	48,22 ±74,45 (17,30)
Z.n. KM	2	6,30 ±1,73 (6,30)
z.A. MZ	48	6,21 ±4,70 (4,46)
Ausgeschl. MZ	35	9,37 ±6,34 (7,32)

Tabelle 10: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit der Diagnosekategorie bei erwachsenen Patienten

		Serumtryptasespiegel (µg/l)				Gesamt	
		≤ 11,40	11,41-20,00	20,01-100,00	> 100,00		
Diagnose- kategorie (DK)	MIS	n	32	11	17	3	63
		% von DK	50,8%	17,5%	27,0%	4,8%	100%
	KM	n	7	2	1	0	10
		% von DK	70,0%	20,0%	10,0%	0,0%	100%
	ISM+	n	10	8	31	15	64
		% von DK	15,6%	12,5%	48,4%	23,4%	100%
	ISM-	n	1	6	9	2	18
		% von DK	5,6%	33,3%	50,0%	11,1%	100%
	V.a. ISM-	n	0	4	1	1	6
		% von DK	0,0%	66,7%	16,7%	16,7%	100%
Z.n. KM	n	2	0	0	0	2	
	% von DK	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	
z.A. MZ	n	41	7	0	0	48	
	% von DK	85,4%	14,6%	0,0%	0,0%	100%	
Ausge- schl. MZ	n	21	12	2	0	35	
	% von DK	60,0%	34,3%	5,7%	0,0%	100%	
Gesamt	n	114	50	61	21	246	
	% von DK	46,3%	20,3%	24,8%	8,5%	100%	

3.1.6 Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen

Von 141 erwachsenen und 34 minderjährigen Patienten mit diagnostizierter Mastozytose lag ein ausgefüllter Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen vor (s. Tabelle 11). Das Alter minderjähriger Patienten lag im Schnitt bei 7,0 Jahren (SD=5,0 Jahre), das Alter erwachsener Patienten bei 45,4 Jahren (SD=14,0 Jahre).

Tabelle 11: Geschlecht und Diagnosekategorien bei Patienten mit Mastozytose und ausgefülltem Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen

Minderjährige Patienten	n	%	Erwachsene Patienten	n	%
Gesamt	34	100,0	Gesamt	141	100,0
Geschlecht			Geschlecht		
Weiblich	15	44,1	Weiblich	97	68,8
Männlich	19	55,9	Männlich	44	31,2
Diagnosekategorie			Diagnosekategorie		
KM _{Kinder}	34	100,0	MIS	57	40,4
			KM	9	6,4
			ISM+	59	41,8
			ISM-	16	11,3

3.1.6.1 Hautsymptome

Minderjährige und erwachsene Patienten mit Mastozytose berichteten etwa gleich häufig von begleitendem Juckreiz. Eine Blasenbildung dagegen wurde von 41,2% der Minderjährigen und nur von 9,9% der Erwachsenen geschildert. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Hautsymptome bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Symptom		Minderjährige		Erwachsene		p-Wert ¹
		Ja	Nein	Ja	Nein	
Juckreiz	n	21	13	n	88	1,000
	%	61,8	38,2	%	62,4	
Blasenbildung	n	14	20	n	14	<0,001
	%	41,2	58,8	%	9,9	

¹⁾ Chi-Quadrat-Test;

3.1.6.2 Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung oder Juckreiz

Der Provokationsfaktor Mechanisch/Reiben führte am häufigsten zu Aufschwellung oder Juckreiz der Haut bei minderjährigen Patienten (82,4%). Danach folgten Hitze/Wärme, Kälte und körperliche Anstrengung. Stress war ein verhältnismäßig seltener Trigger (8,8%).

Bei Erwachsenen wurden alle aufgelisteten Provokationsfaktoren relativ häufig genannt. Dabei berichteten die meisten Patienten von den Triggern Hitze/Wärme (57,4%) und Mechanisch/Reiben (54,6%). Kälte sowie körperliche Anstrengung wurde noch von einem guten Drittel, Stress bzw. Alkohol immerhin noch von einem Fünftel der Patienten erwähnt. Der Zusammenhang zwischen beiden Altersgruppen und den Provokationsfaktoren Mechanisch/Reiben und Alkohol war statistisch signifikant (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung/Juckreiz bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Provokationsfaktor		Minderjährige			Erwachsene		p-Wert ¹
		Ja	Nein		Ja	Nein	
Mechanisch/Reiben	n	28	6	n	77	64	0,006
	%	82,4	17,6	%	54,6	45,4	
Hitze/Wärme	n	14	20	n	81	60	0,129
	%	41,2	58,8	%	57,4	42,6	
Kälte	n	7	27	n	50	91	0,145
	%	20,6	79,4	%	35,5	64,5	
Körperliche Anstrengung	n	6	28	n	51	90	0,062
	%	17,6	82,4	%	36,2	63,8	
Stress	n	3	31	n	32	109	0,115
	%	8,8	91,2	%	22,7	77,3	
Alkohol	n	0	34	n	28	1113	0,010
	%	0,0	100,0	%	19,9	80,1	
Ohne bekannten Auslöser	n	3	31	n	10	131	0,719
	%	8,8	91,2	%	7,1	92,9	

¹⁾ Chi-Quadrat-Test;

3.1.6.3 Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen

Mehr als die Hälfte aller Erwachsenen (53,2%) und ein Drittel der Minderjährigen (32,4%) berichteten von episodischem Flushing. Am häufigsten wurde Flush mit unbekanntem Auslöser berichtet (s. Tabelle 14). Alkohol (29,3%) und Temperaturwechsel (16,0%) waren die häufigsten bekannten Auslöser unter Erwachsenen. Minderjährige identifizierten unter anderem körperliche Belastung/Sport (27,3%) und Stress (18,2%) als Auslöser von Flush.

Tabelle 14: Bekannte Auslöser für episodisches Flushing bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Minderjährige			Erwachsene		
Auslöser	n	% ¹	Auslöser	n	% ²
Unbekannter Auslöser	5	45,5	Unbekannter Auslöser	24	32,0
Körperliche Belastung/Sport	3	27,3	Alkohol	22	29,3
Stress	2	18,2	Temperaturwechsel	12	16,0
Temperaturwechsel	1	9,1	Nahrungsmittel/Getränke	10	13,3
Nahrungsmittel/Getränke	1	9,1	Stress	6	8,0
Mechanisch/Reiben	1	9,1	Körperliche Belastung/Sport	5	6,7
			Medikamente: Schmerzmittel	3	4,0
			Mechanisch/Reiben	2	2,7
			Sonstige ³	3	4,0

¹⁾ Prozent von 11 minderjährigen Patienten; ²⁾ Prozent von 75 erwachsenen Patienten; ³⁾ Sonstige: Klimakterium (n=1), Erkältung (n=1), Insektenstich (n=1);

Insgesamt berichteten Erwachsene sehr viel häufiger von Symptomen der Mastzellaktivierung und anderen klinischen Zeichen als minderjährige Patienten. Dieser Zusammenhang war mit Ausnahme der Symptome Fieber und Gewichtsverlust signifikant (s. Tabelle 15). Ebenso war die Anzahl an berichteten Symptomen pro Patient unter Erwachsenen (MW=5,9 Symptome) signifikant höher als unter minderjährigen Patienten (MW=1,6 Symptome; $p < 0,001$) (s. Abbildung 10).

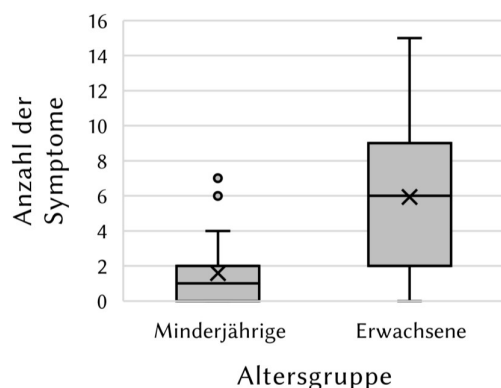


Abbildung 10: Anzahl berichteter Symptome bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Tabelle 15: Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinischen Zeichen bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Symptom	Minderjährige			Erwachsene			p-Wert ¹
	n	Ja	Nein	n	Ja	Nein	
Episodisches Flushing	n	11	23	n	75	66	0,047
	%	32,4	67,6	%	53,2	46,8	
Gastrointestinaltrakt		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Abdominale Schmerzen	n	8	26	n	63	78	0,039
	%	23,5	76,5	%	44,7	55,3	
Übelkeit	n	4	30	n	55	86	0,005
	%	11,8	88,2	%	39,0	61,0	
Durchfall	n	9	25	n	70	71	0,025
	%	26,5	73,5	%	49,6	50,4	
Sodbrennen/gastroösophageale Refluxkrankheit	n	2	32	n	50	91	0,001
	%	5,9	94,1	%	35,5	64,5	
Atemwege		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Rhinitis/Atemnot/Giemen	n	4	30	n	49	92	0,016
	%	11,8	88,2	%	34,8	65,2	
Herz-/Kreislaufsystem		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Herzpochen/Tachykardie	n	0	34	n	63	78	<0,001
	%	0,0	100,0	%	44,7	55,3	
Episodische Hypotonie/ Kreislaufstörung	n	0	34	n	57	84	<0,001
	%	0,0	100,0	%	40,4	59,6	
Schwächegefühl	n	1	33	n	59	82	<0,001
	%	2,9	97,1	%	41,8	58,2	
Neurologisch/psychiatrisch		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Kopfschmerzen	n	6	28	n	72	69	0,001
	%	17,6	82,4	%	51,1	48,9	
Psychologische Beschwerden ²	n	2	32	n	32	109	0,047
	%	5,9	94,1	%	22,7	77,3	
Bewegungsapparat		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Muskuloskelettale Schmerzen	n	0	34	n	49	92	<0,001
	%	0,0	100,0	%	34,8	65,2	
Arthralgien	n	1	33	n	56	85	<0,001
	%	2,9	97,1	%	39,7	60,3	
Konstitutionelle Symptome		Ja	Nein		Ja	Nein	p-Wert¹
Abgeschlagenheit/Fatigue	n	5	29	n	71	70	<0,001
	%	14,7	85,3	%	50,4	49,6	
Fieber	n	0	34	n	5	136	0,585
	%	0,0	100,0	%	3,5	96,5	
Gewichtsverlust	n	1	33	n	11	130	0,465
	%	2,9	97,1	%	7,8	92,2	

¹) Chi-Quadrat-Test; ²) Konzentrations-, Gedächtnisverlust und Persönlichkeitsveränderungen;

3.1.6.4 Nahrungsmittelunverträglichkeit und Anaphylaxie

Von einer Nahrungsmittelunverträglichkeit berichteten doppelt so viele Erwachsene (54,6%) wie minderjährige Patienten (26,5%). Für eine Anaphylaxie in der Krankengeschichte war der Unterschied zwischen beiden Altersgruppen noch deutlicher ausgeprägt. So berichteten Erwachsene viermal so häufig von einer Anaphylaxie wie minderjährige Patienten (Erwachsene: 36,9%; Minderjährige: 8,8%) (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Berichtete Nahrungsmittelunverträglichkeit und Anaphylaxie bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

		Minderjährige		Erwachsene		p-Wert ¹
		Ja	Nein	Ja	Nein	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	n	9	25	77	64	0,006
	%	26,5	73,5	54,6	45,4	
Anaphylaxie	n	3	31	52	89	0,003
	%	8,8	91,2	36,9	63,1	

¹⁾ Chi-Quadrat-Test;

Auslöser einer Anaphylaxie

Insektengifte waren die häufigste bekannte Ursache einer Anaphylaxie bei Erwachsenen (n=22; 42,3%). Auch von einer idiopathischen Anaphylaxie, also das Auftreten ohne bekannten Auslöser, wurde häufig berichtet (n=15; 28,8%). Danach folgten Medikamente und Nahrungsmittel. Bei minderjährigen Patienten kam es durch Insektengifte oder Nahrungsmittel zur anaphylaktischen Reaktion (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Berichtete Auslöser einer Anaphylaxie bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Minderjährige			Erwachsene		
Auslöser	n	% ¹	Auslöser	n	% ²
Insektengifte	2	66,7	Insektengifte	22	42,3
Nahrungsmittel	1	33,3	Unbekannt/idiopathisch	15	28,8
			Medikamente	10	19,2
			Nahrungsmittel	5	9,6

¹⁾ Prozent von 3 minderjährigen Patienten; ²⁾ Prozent von 52 erwachsenen Patienten;

Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit

Alkohol war die von erwachsenen Patienten häufigste genannte Ursache einer Nahrungsmittelunverträglichkeit (n=32; 41,6%). Danach folgten Obst/Früchte und verschiedenes Gemüse. Käse, Fisch/Meeresfrüchte und Fleisch/Fleischprodukte wurden von noch mindestens einem Fünftel der Erwachsenen als Auslöser berichtet. Der Verzehr von Sauerkraut wurde von 11 erwachsenen Patienten nicht vertragen (14,3%). Bei minderjährigen Patienten kamen unter anderem Obst/Früchte, Gemüse und Weißbrot als Ursache einer Nahrungsmittelunverträglichkeit in Betracht (s. Tabelle 18).

Einige minderjährige und erwachsene Patienten machten genauere Angaben zu verdächtigten Nahrungsmitteln, welche im Rahmen der Auswertung in die jeweilige Kategorie eingeordnet wurden (s. Tabelle 19). Besonders häufig wurden Tomaten (n=13), Erdbeeren (n=8) und Rotwein (n=10) erwähnt.

Tabelle 18: Berichtete Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Minderjährige			Erwachsene		
Auslöser	n	% ¹	Auslöser	n	% ²
Obst/Früchte	3	33,3	Alkohol	32	41,6
Gemüse	2	22,2	Obst/Früchte	28	36,4
Weißbrot	2	22,2	Gemüse	26	33,8
Käse	1	11,1	Käse	21	27,3
Fisch/Meeresfrüchte	1	11,1	Fisch/Meeresfrüchte	20	26,0
Fleisch/Fleischprodukte	1	11,1	Fleisch/Fleischprodukte	16	20,8
Nüsse	1	11,1	Nüsse	12	15,6
Milch/Milchprodukte	1	11,1	Sauerkraut	11	14,3
Fetteiche Speisen	1	11,1	Gewürze	8	10,4
Sonstige	3	33,3	Zusatzstoffe/Fertigprodukte	7	9,1
			Milch/Milchprodukte	7	9,1
			Nicht-alkoholische Getränke	7	9,1
			Zitrusfrüchte	5	6,5
			Fetteiche Speisen	3	3,9
			Weißbrot	2	2,6
			Sonstige	17	22,1

n: Anzahl der Patienten, die von der jeweiligen Kategorie der Auslöser berichteten;

¹⁾ Prozent von 9 minderjährigen Patienten; ²⁾ Prozent von 77 erwachsenen Patienten;

Tabelle 19: Kategorisierung näher bezeichneter Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Kategorie	Nahrungsmittel (n)
Alkohol	Rotwein (10), Wein (4), Bier (2), Weißwein (1)
Nicht-alkoholische Getränke	Kaffee (5), Fruchtsäfte (2), Cola (1)
Obst/Früchte	Erdbeeren (8), Kiwi (5), Apfel (5), Himbeeren (3), Kirsche (1), Ananas (3), Banane (2), Weintrauben (2), Aprikose (1), Mango (1), Kakipflaume (1), Steinobst (1)
Gemüse	Tomaten (13), Paprika (3), Möhre/Karotte (3), Spinat (3), Salat (3), Sellerie (3), Knoblauch (3), Zwiebel (2), Kartoffel (2), Aubergine (2), Kohl (1), Blumenkohl (1), Rosenkohl (1), Bohnen (1), Gurke (1), Avocado (1), Kürbis (1), rote Linsen (1), Pilze (1), Rucola (1)
Nüsse	Haselnuss (2), „Erdnuss“ (2), Walnüsse (1), Kokosnuss (1)
Fleisch/Fleischprodukte	Salami (4), Schweinefleisch (3), rotes Fleisch (2), geräuchertes Fleisch (2), Wurst (2), Kalbfleisch (1), Rohschinken (1), gepökelte Fleischprodukte (1), Rindfleisch (1)
Fisch/Meeresfrüchte	Fisch (11), Garnelen (3), Krusten-/Schalentiere (2), Krabben (2), Meeresfrüchte (2)
Käse	Alter Käse (2), Hartkäse (2), Käse (1), Parmesan (1), Camembert (1)
Milch/Milchprodukte	Milch (4), Milchprodukte (2), Buttermilch (1), Sahne (1)
Zusatzstoffe/Fertigprodukte	Glutamat/Geschmackverstärker (3), Fertigprodukte (2), Chinin (1), Konservierungsstoffe (1)
Gewürze	Scharfes Essen (3), Senf (2), Pfeffer (1), Kümmel (1), Ingwer (1)
Sonstige	Schokolade (5), Kakao (3), Hefe (2), Sojaprodukte (2), Gluten (1), Eiweiß (1), Marzipan (1), Gelatine (1), Rosinen (1)

3.2 Patienteninterviews anhand Datenblatt Mastozytose

3.2.1 Baseline-Charakteristika

Erwachsene Patienten

Insgesamt 85 erwachsene Mastozytosepatienten wurden in telefonischen Interviews befragt. Mehr Frauen (76,5%) als Männer (23,5%) waren in diesem Patientenkollektiv enthalten. Das Alter lag im Mittel bei 46,9 Jahren (SD=13,5 Jahre) und reichte von 18,0 bis 79,0 Jahren. Diagnosekategorien und Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Baseline-Charakteristika – Patientenbefragung Datenblatt Mastozytose

	n	%
Gesamt	85	100,0
Geschlecht		
Weiblich	65	76,5
Männlich	20	23,5
Alter		
18 – 30 Jahre	11	12,9
31 – 50 Jahre	42	49,4
51 – 70 Jahre	29	34,1
> 70 Jahre	3	3,5
Diagnosekategorie		
Mastozytose der Haut (MIS)	29	34,1
Kutane Mastozytose (KM)	5	5,9
Indolente systemische Mastozytose (ISM)		
mit Hautbeteiligung (ISM+)	39	45,9
ohne Hautbeteiligung (ISM-)	12	14,1

Minderjährige Patienten

Die telefonische Patientenbefragung erfolgte bei insgesamt 20 minderjährigen Mastozytosepatienten. Das Geschlechterverhältnis war bei neun männlichen (45,0%) und elf weiblichen Patienten (55,0%) annähernd ausgeglichen. Das Alter lag durchschnittlich bei 5,9 Jahren (SD=4,0 Jahre; Min.=1,4 Jahre; Max.=15,8 Jahre). Alle beteiligten Patienten waren an einer KM_{Kinder} erkrankt.

3.2.2 Krankheitsbeginn und erste Krankheitsmanifestationen

Erwachsene Patienten

Das mediane Alter von erwachsenen Patienten bei Symptombeginn lag bei 32,0 Jahren. Die mediane Symptombdauer der Mastozytose betrug zum Studienzeitpunkt 12,5 Jahre (s. Tabelle 21). Zwei Patienten konnten zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome der Mastozytose keine Angaben machen.

Tabelle 21: Alter bei Symptombeginn und Symptombdauer zum Studienzeitpunkt bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

	n	MW \pm SD (Median)	25%- und 75%- Quartil		Min.	Max.
Alter bei Symptombeginn (in Jahren), Fehlend: 2	83	31,0 \pm 12,5 (32,0)	22,0	40,0	0	63
Symptombdauer (in Jahren), Fehlend: 2	83	15,6 \pm 10,3 (12,5)	8,6	20,6	0	46

Die meisten Patienten erinnerten sich an Hautveränderungen mit oder ohne Juckreiz als erstes Symptom der Mastozytose (n=65, 76,5%). Bei 9 Patienten (10,6%) wurde die Mastozytose zum ersten Mal durch eine Allergie bzw. Anaphylaxie bemerkbar. 13 Patienten (15,3%) erwähnten andere Symptome, insbesondere Symptome der Mastzellaktivierung, als erste Krankheitsmanifestation (s. Abbildung 11). Vier Patienten berichteten zu Beginn der Mastozytose von zwei Symptomkategorien, sodass sich die Gesamtzahl der ersten Krankheitsmanifestationen auf n=89 erhöhte.

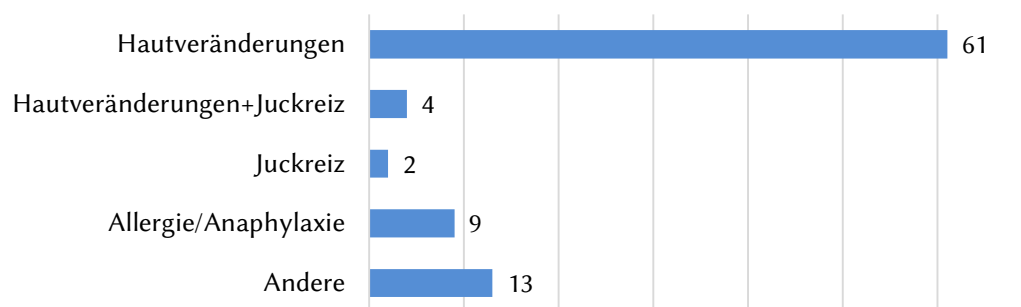


Abbildung 11: Erste Krankheitsmanifestationen bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Andere: Flush (n=4), abdominale Schmerzen/Diarrhoe (n=3), Kreislaufstörungen (n=2), Arthralgien (n=2), rezidivierende Urtikaria (n=2), starke Schwellung nach Insektenstich (n=1), Ausschlag nach Sonnenexposition (n=1), Kopfschmerzen (n=1), Rhinitis (n=1);

Minderjährige Patienten

Bei 85,0% der Patienten (n=17) traten Symptome innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate auf. Davon zeigten fünf Patienten (25,0%) bereits bei Geburt Symptome einer Mastozytose. Der Median für das Alter zu Symptombeginn lag bei 2,0 Monaten und für die Symptombdauer zum Studienzeitpunkt bei 48,5 Monaten (s. Tabelle 22). Hautveränderungen waren bei allen Patienten die ersten Zeichen der Mastozytose (n=20; 100%). Einmal wurde zusätzlich von Juckreiz und zweimal von episodischem Flushing bei Krankheitsbeginn berichtet.

Tabelle 22: Alter bei Symptombeginn und Symptombdauer zum Studienzeitpunkt bei minderjährigen Patienten mit Mastozytose

	n	MW \pm SD (Median)	25%- und 75%- Quartil		Min.	Max.
Alter bei Symptombeginn (in Monaten)	20	9,2 \pm 17,1 (2,0)	0,0	6,0	0	66
Symptombdauer (in Monaten)	20	61,6 \pm 41,7 (48,5)	38,8	75,5	16	185

3.2.3 Verlauf der Diagnosestellung und Differentialdiagnosen

Erwachsene Patienten

Ort der Erstdiagnose einer Mastozytose:

Bei den meisten erwachsenen Patienten wurde die Diagnose einer Mastozytose in einer dermatologischen Praxis gestellt (62,4%). Danach folgten die Klinik am Biederstein (17,6%) und andere dermatologische Kliniken (14,1%) (s. Abbildung 12). Ein Patient konnte zum Ort der Erstdiagnose keine Angabe machen.

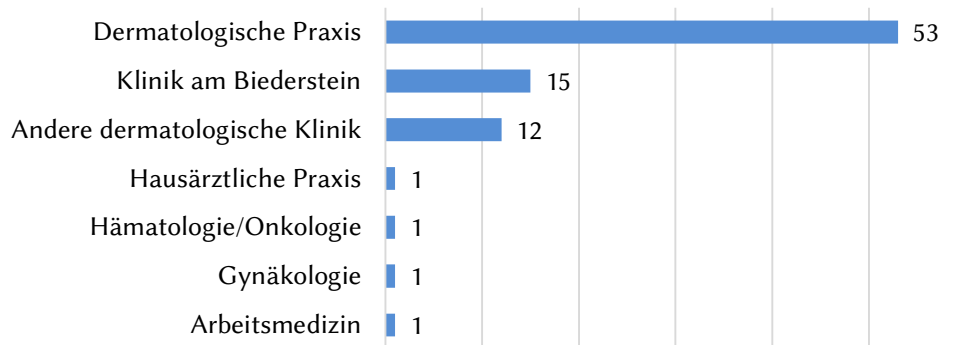


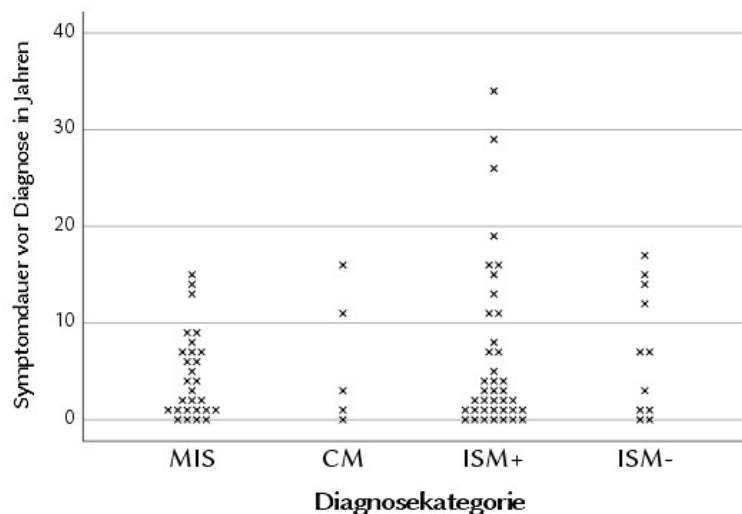
Abbildung 12: Ort der Erstdiagnose bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Diagnostische Latenz:

Die mediane Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung lag bei 3,0 Jahren (MW=5,9 Jahre; SD=7,0 Jahre; Min.=0 Jahre; Max.=34 Jahre). Für zwei Patienten konnte die diagnostische Latenz aufgrund fehlender Angaben zum Symptombeginn nicht berechnet werden. In Abhängigkeit der Diagnosekategorie zeigte sich vor allem für die Diagnose ISM+ eine große Spannweite der Symptombdauer vor Diagnosestellung (s. Abbildung 13). Die höchste mediane Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung wurde in der Kategorie ISM- ermittelt (Median=7,0 Jahre) (s. Tabelle 23). Die diagnostische Latenz in Abhängigkeit der Diagnosekategorie war nicht signifikant ($p=0,928$).

Tabelle 23: Diagnostische Latenz in Jahren bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

Diagnose- kategorie		n	MW \pm SD (Median)	25%- und 75%- Quartil		Min.	Max.
Diagnose- kategorie	MIS	28	4,6 \pm 4,4 (3,5)	1,0	7,0	0	15
	KM	5	6,2 \pm 7,0 (3,0)	0,5	13,5	0	16
	ISM+	39	6,5 \pm 8,6 (3,0)	1,0	11,0	0	34
	ISM-	11	7,0 \pm 6,5 (7,0)	1,0	14,0	0	17

**Abbildung 13:** Diagnostische Latenz bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

Zufallsbefund einer Mastozytose:

Einige Patienten berichteten, dass die Mastozytose oder Symptome der Erkrankung als Zufallsbefund im Rahmen eines Arztbesuches aus anderem Vorstellungsgrund entdeckt wurden (18,8%) (s. Abbildung 14). Dies geschah während eines Hautkrebsscreenings am häufigsten (50%). Danach folgten andere Untersuchungen in der Dermatologie (31,3%) und beim Hausarzt (12,5%). Die Mastozytose eines Patienten wurde anlässlich einer arbeitsmedizinischen Untersuchung entdeckt. Alle Patienten wiesen eine Hautbeteiligung der Mastozytose auf (n=16; 100,0%).

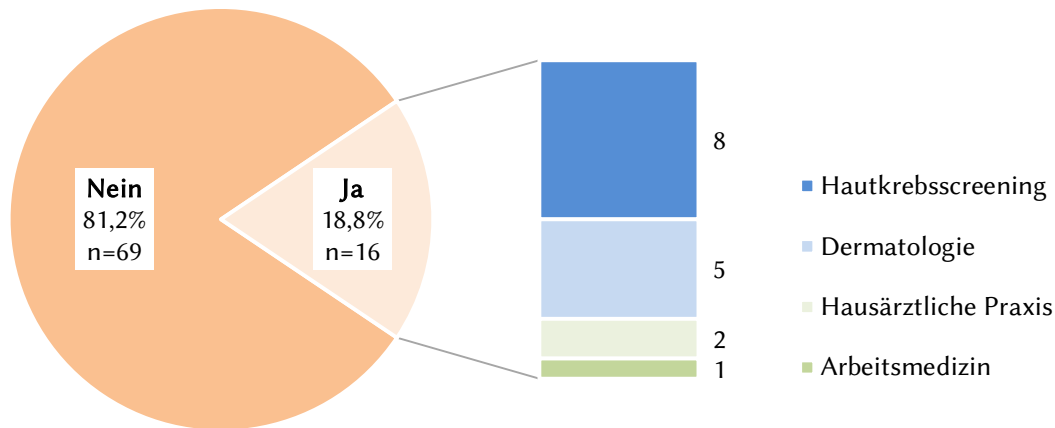


Abbildung 14: Zufallsbefund (ja/nein) bei anderem ärztlichen Vorstellungsgrund von Erwachsenen

Abklärung in anderen Fachrichtungen:

Insgesamt waren 46 von 85 erwachsenen Patienten (54,1%) nur im dermatologischen Fachbereich zur Abklärung ihrer Mastozytose bevor die Diagnose gestellt wurde. Dagegen konsultierten 39 Patienten (45,9%) mindestens eine andere medizinische Fachrichtung als die Dermatologie vor Diagnosestellung. Die meisten Patienten besuchten eine weitere Fachrichtung (27,1%; n=23), gefolgt von zwei (11,8%; n=10), drei (3,5%; n=3) bzw. vier Fachrichtungen (3,5%; n=3). So wurden insgesamt 64 Ärzte aus anderen Fachdisziplinen konsultiert, wobei Patienten am häufigsten bei ihrem Hausarzt vorstellig waren (35,9%; n=23). Danach folgten die Fachdisziplinen Innere Medizin (12,5%; n=8), Gastroenterologie (9,4%; n=6), Hämatologie/Onkologie (9,4%; n=6), Neurologie (6,3%; n=4) und Orthopädie (6,3%; n=4). Weniger häufig wurden andere Fachrichtungen genannt, darunter Kardiologie (n=3), Pneumologie (n=2), Gynäkologie (n=2), Rheumatologie (n=2), Endokrinologie (n=1), Urologie (n=1), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (n=1) und Radiologie (n=1).

Differentialdiagnosen:

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (n=46; (54,1%)) erinnerte sich an mögliche Differentialdiagnosen im Laufe der Abklärung ihrer Mastozytose. Am häufigsten wurden allergische Reaktionen (n=12; 26,1%) und sonstige Hautveränderungen (n=11; 23,9%) bzw. sonstige dermatologische Erkrankungen (n=8; 17,4%) genannt. Insgesamt zeichnete sich aber ein sehr vielfältiges Bild von verdächtigten Differentialdiagnosen ab (s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Differentialdiagnosen bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Differentialdiagnosen im Verlauf der Mastozytoseabklärung		n	% von 85 Patienten
	Ja	46	54,1
	Nein	39	45,9
Differentialdiagnosen		n	% von 46 Patienten
	Allergische Reaktionen	12	26,1
	Sonstige Hautveränderungen ¹	11	23,9
	Sonstige dermatologische Erkrankungen ¹	8	17,4
	Psychosomatische/Psychiatrische Erkrankungen	6	13,0
	Neurologische Erkrankungen ¹	6	13,0
	Histaminintoleranz	5	10,9
	Gastroenterologische Erkrankungen ¹	5	10,9
	Herz-/Kreislaufkrankungen ¹	4	8,7
	Erkrankungen des Bewegungsapparates ¹	4	8,7
	Infektiöse Erkrankungen ¹	4	8,7
	Sonnenallergie	3	6,5
	Urtikaria/Quincke Ödem	2	4,3
	Pneumologische Erkrankungen ¹	2	4,3
	Klimakterium	1	2,2
1) Nähere Bezeichnungen der Differentialdiagnosen (n):			
Sonstige Hautveränderungen	Pigmentstörung (4), Lentigines seniles (2), Nävi/Leberflecken (2), Verrucae seborrhoeicae (1), Purpura (1), Teleangiektasien (1), entzündliche Papel (1)		
Sonstige dermatologische Erkrankungen	Hautkrebs (2), Atopisches Ekzem (1), Vaskulitis (1), Lupus erythematodes (1), Parapsoriasis (1), Lymphomatoide Papulose (1), Leopardsyndrom (1)		
Neurologische Erkrankungen	Epilepsie (3), Migräne (1), Multiple Sklerose (2), Amyotrophe Lateralsklerose (1)		
Gastroenterologische Erkrankungen	Reizdarmsyndrom (2), CED (1), glutensensitive Enteropathie (1), Dyspepsie (1), Lebererkrankung (1), Darmerkrankung (1)		
Herz-/Kreislaufkrankungen	Myokardinfarkt (1), arterielle Hypertonie (1), nicht näher bezeichnet (2)		
Erkrankungen des Bewegungsapparates	Rheumatoide Arthritis (1), Fibromyalgie (1), Sehnenreizung (1), Gicht (1)		
Infektiöse Erkrankungen	Borreliose (2), Varizella-Zoster-Virus (1), Mykose (1)		
Pneumologische Erkrankungen	Asthma (1), nicht näher bezeichnet (1)		

Minderjährige Patienten

Ort der Erstdiagnose und Symptombdauer vor Diagnosestellung:

Bei den meisten minderjährigen Patienten wurde die Mastozytose an der Klinik am Biederstein (45,0%) oder in einer dermatologischen Praxis (45,0%) diagnostiziert. Bei zwei Patienten wurde die Diagnose durch den Kinderarzt gestellt (10,0%) (s. Abbildung 15a).

Die mediane Symptombdauer vor Diagnosestellung lag bei 5,0 Monaten (MW=10,3 Monate; SD=15,1 Monate; 25%-/75%-Quartil=1,0/9,6 Monate; Min.=0 Monate; Max.= 54 Monate).

Zufallsbefund einer Mastozytose:

Die Mastozytose wurde bei drei Patienten als Zufallsbefund entdeckt (15,0%). Zwei Patienten erhielten die Diagnose im Rahmen einer U-Untersuchung beim Kinderarzt. Ein Patient war in der Dermatologie aus anderem Grund vorstellig (s. Abbildung 15b).

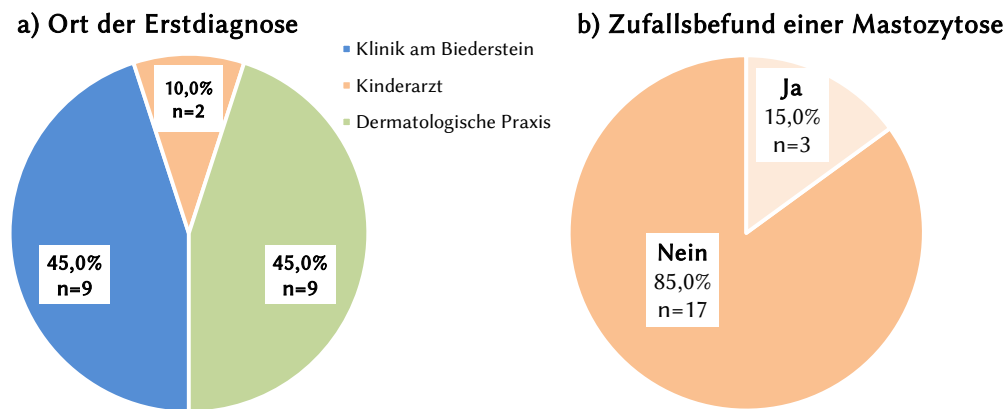


Abbildung 15: Ort der Erstdiagnose (a) und Zufallsbefund (b) der Mastozytose bei minderjährigen Patienten

Abklärung in anderen Fachrichtungen und Differentialdiagnosen:

Bei 19 Patienten (95,0%) wurde neben der Dermatologie mindestens eine weitere Fachrichtung vor Diagnosestellung konsultiert. Davon waren alle zur Abklärung beim Kinderarzt, bei einem Patienten erfolgte zusätzlich eine gastroenterologische Vorstellung.

Von verdächtigen Differentialdiagnosen wurde bei 9 von 20 Patienten (45,0%) berichtet. Diese waren hauptsächlich auf Erkrankungen der Haut beschränkt (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Differentialdiagnosen bei minderjährigen Patienten mit Mastozytose

Infektiöse Erkrankungen (n)	Herpes Infektion (2), Windpocken (1), Mykose (1), Bakterielle Infektion (1)
Sonstige Erkrankungen (n)	Sensible Haut/Hautirritation (1), Pityriasis rosea (1), Blasenbildende Erkrankung (1), Neugeborenenakne (1), Milchallergie (1)
Bösartige Erkrankungen (n)	Hautkrebs (1), Blutkrebs (1)

3.2.4 Vorstellungsgrund an der Klinik und Behandlungszeitraum

Erwachsene Patienten

Vorstellung aus eigener Initiative/durch ärztliche Überweisung:

Ein knappes Drittel (31,8%) der erwachsenen Patienten stellte sich auf eigene Initiative an der Klinik am Biederstein vor. Zwei Drittel kamen durch ärztliche Überweisung (68,2%). Davon wurden die meisten von Dermatologen eingewiesen (86,2%, s. Abbildung 16).

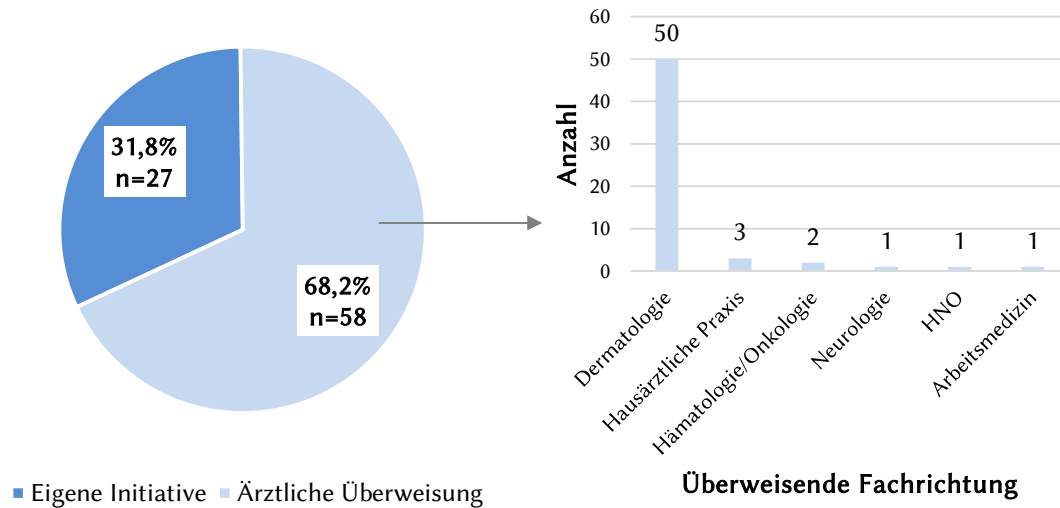


Abbildung 16: Vorstellung von erwachsenen Patienten aus eigener Initiative oder durch ärztliche Überweisung verschiedener Fachrichtungen

Anlass zur Vorstellung an der Klinik:

An die Klinik am Biederstein kamen die meisten Patienten zur Abklärung und Anbindung einer bereits diagnostizierten (63,5%) oder verdächtigen Mastozytose (16,5%). Für die Abklärung einer Allergie bzw. eines in diesem Rahmen erhöhten Serumtryptasespiegels stellten sich zehn Patienten vor (11,8%, s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Anlass zur Vorstellung an der Klinik bei erwachsenen Patienten

Anlass zur Vorstellung	n	%
Abklärung/Anbindung bei bekannter Diagnose	54	63,5
Abklärung bei Verdachtsdiagnose	14	16,5
Abklärung einer Allergie/eines erhöhten Serumtryptasespiegels	10	11,8
Abklärung von Hautveränderungen	4	4,7
Abklärung von Unverträglichkeiten/anderen Symptomen	2	2,4
Hyposensibilisierung	1	1,2

Behandlungszeitraum an der Klinik:

Zwischen erstem und letztem Besuch an der Klinik lagen im Schnitt 4,3 Jahre (SD=5,3 Jahre; Median=1,5 Jahre). Der Behandlungszeitraum variierte dabei zwischen 0,0 und 26,3 Jahren (25%-/75%-Quartil=0,1 Jahre/9,0 Jahre).

Minderjährige Patienten

Die meisten Minderjährigen wurden an die Klinik am Biederstein überwiesen (90,0%, n=18), darunter jeweils die Hälfte vom Kinderarzt bzw. aus dem Fachbereich der Dermatologie. Aus eigener Initiative stellten sich zwei Patienten vor (10,0%).

Am häufigsten kamen Patienten zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Mastozytose (n=8; 40,0%). Weitere Gründe zur Vorstellung waren die Abklärung bzw. Anbindung bei bekannter Diagnose (n=6; 30,0%) und die Abklärung von Hautveränderungen (n=6; 30,0%).

Der bisherige Behandlungszeitraum an der Klinik lag durchschnittlich bei 2,2 Jahren (SD=2,8 Jahre; Median=1,1 Jahre; 25%-/75%-Quartil=0,2 Jahre/3,1 Jahre) und reichte von 0,0 bis 11,6 Jahren.

3.2.5 Body-Mass-Index und Lebenszeitprävalenz ausgewählter ErkrankungenErwachsene PatientenBody-Mass-Index (BMI)

Der mittlere BMI lag bei 25,7 kg/m² (SD=5,5 kg/m²; Median=24,7 kg/m²). Der Großteil der Patienten war normalgewichtig (48,2%). Ein erhöhtes Körpergewicht (≥ 25 kg/m²) wurde bei insgesamt 47,6% der Patienten (n=40) festgestellt, wobei 14,3% der Patienten (n=12) eine Adipositas (≥ 30 kg/m²) aufwiesen (s. Tabelle 27). Bei einem Patienten fehlten Angaben zu Körpergröße und Gewicht.

Tabelle 27: Body-Mass-Index bei erwachsenen Mastozytosepatienten

Body-Mass-Index Kategorien		n	% von 84 Patienten
< 18,5 kg/m ²	Untergewicht	3	3,6
18,5 - 24,9 kg/m ²	Normalgewicht	41	48,8
25,0 - 29,9 kg/m ²	Präadipositas	28	33,3
30,0 - 34,9 kg/m ²	Adipositas Grad I	8	9,5
35,0 - 39,9 kg/m ²	Adipositas Grad II	2	2,4
$\geq 40,0$ kg/m ²	Adipositas Grad III	2	2,4

Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen

Ein Drittel der Patienten (32,9%, n=28) berichtete von einer pathologischen Knochendichte. Von psychischen Erkrankung waren 23,5% der Patienten (n=20) betroffen, wobei fünf Patienten jeweils zwei verschiedene Diagnosen nannten. Andere dermatologische Erkrankungen waren bei 14,1% der Patienten (n=12) bekannt. Von malignen Erkrankungen waren 8,2% der Patienten (n=7) betroffen, wobei ein Patient zwei Diagnosen (malignes Melanom und Mammakarzinom) berichtete (s. Tabelle 28). Darüber hinaus wurde eine Hypothyreose mit L-Thyroxin Substitution von einem knappen Viertel der Patienten berichtet (22,4%).

Tabelle 28: Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen erwachsener Mastozytosepatienten

Kategorie	n ¹	% von 85 Patienten	Berichtete Diagnosen	n ²	% von 85 Patienten
Pathologische Knochendichte	28	32,9	Osteopenie	14	16,5
			Osteoporose	14	16,5
Psychische Erkrankung	20	23,5	Depression	12	14,1
			Angst-/Panikstörung	5	5,9
			Psychosomatische Erkrankung	3	3,5
			Burnout	2	2,4
			(Posttraumat.) Belastungsstörung	2	2,4
			Bulimie	1	1,2
Dermatologische Erkrankung	12	14,1	Psoriasis	5	5,9
			Rosazea	5	5,9
			Atopisches Ekzem	1	1,2
			Vitiligo	1	1,2
Maligne Erkrankung	7	8,2	Hautkrebs/Präkanzerose	6	7,1
			Malignes Melanom	2	2,4
			Basalzellkarzinom	2	2,4
			Aktinische Keratose	1	1,2
			Nicht bekannt	1	1,2
			Andere		
			Mammakarzinom	1	1,2
Hodgkin Lymphom	1	1,2			

¹⁾ Anzahl der Patienten mit berichteter Erkrankung;

²⁾ Anzahl berichteter Diagnosen - innerhalb der Kategorien war die Nennung von mehr als einer Diagnose möglich, sodass die Summe von n² den Wert von n¹ übersteigen kann;

Minderjährige Patienten

Bei minderjährigen Patienten wurde im Hinblick auf die berücksichtigten Erkrankungen ausschließlich von anderen dermatologischen Erkrankungen berichtet. So war ein atopisches Ekzem bei drei Patienten bekannt (15,0%).

3.2.6 Medikamentöse Therapie der Mastozytose

Erwachsene Patienten

Ein Drittel der Patienten (32,9%; n=28) berichtete von einer medikamentösen Therapie der Mastozytose zum Studienzeitpunkt. Die meisten Patienten nahmen ein Medikament (53,6%; n=15) oder zwei verschiedene Medikamente (35,7%; n=10) ein. Drei Patienten gaben die Einnahme von drei Medikamenten an (10,7%).

Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe stellten H1-Antihistaminika (52,3%; n=23), Cromoglicinsäure (27,3%; n=12) und H2-Antihistaminika dar (11,4%; n=5). Seltener wurden andere Wirkstoffgruppen genannt, darunter ein monoklonaler Antikörper (Omalizumab, n=1), Glukokortikoide (n=1), Leukotrienrezeptor-Antagonisten (n=1) und Spasmolytika für den Gastrointestinaltrakt (n=1).

Minderjährige Patienten

Vier minderjährige Patienten nahmen Medikamente zur Therapie der Mastozytose ein (20,0%). Nur Wirkstoffe aus der Gruppe der H1-Antihistaminika wurden genannt. Demgegenüber standen 16 Patienten ohne medikamentöse Therapie (80,0%).

3.2.7 Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik

Erwachsene Patienten

Insgesamt berichteten 37 von 85 Patienten (43,5%) von Faktoren, die abgesehen von Medikamenten zu einer Verbesserung der Symptomatik führten. Am häufigsten wurden Ruhe bzw. Stressreduktion (40,5%) und Sonnenlicht bzw. Wärme genannt (27,0%). Auch die Vermeidung verschiedener Faktoren, wie beispielsweise von Nahrungsmitteln (27,0%), verhalf zu einer Symptomlinderung (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik bei erwachsenen Patienten

Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik bekannt		n	% von 85 Patienten
	Ja	37	43,5
	Nein	48	56,5
Faktoren zur Verbesserung		n	% von 37 Patienten
	Ruhe/Stressreduktion	15	40,5
	Sonnenlicht/Wärme	10	27,0
	Ausdauersport	4	10,8
	Meeresklima/Meerwasser	3	8,1
	Kühle Temperaturen	3	8,1
	Vermeidung von		
	Nahrungsmitteln	10	27,0
	Sonnenlicht/Wärme	3	8,1
	Sport	3	8,1

Minderjährige Patienten

Bei sieben minderjährigen Patienten waren Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik bekannt (35,0%). Am häufigsten wurde Sonnenlicht bzw. Wärme genannt (n=4; 57,1%). Danach folgten Meeresklima bzw. Meerwasser (n=1; 14,3%), kühle Temperaturen (n=1; 14,3%), homöopathische Anwendungen (n=1; 14,3%) und die Vermeidung von Provokationsfaktoren für Hautanschwellung und Juckreiz (n=1; 14,3%). Bei 13 Patienten waren keine Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik bekannt (65,0%).

3.2.8 Mastozytose-Notfallausweis und Notfallset**Erwachsene Patienten**

Die meisten Patienten waren in Besitz eines Mastozytose-Notfallausweises (98,4%; n=76). Dieser wurde von etwa zwei Drittel der Patienten (65,8%; n=50) bereits verwendet, wogegen 34,2% der Patienten berichteten, ihn bisher nicht benutzt zu haben.

Im Besitz eines Notfallsets für allergische Reaktionen waren fast alle erwachsenen Patienten (96,5%; n=82). Darunter haben 28,0% der Patienten (n=23) das Set schon mindestens einmal in Gebrauch nehmen müssen (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Mastozytose-Notfallausweis und Notfallset unter erwachsenen Mastozytosepatienten

Mastozytose-Notfallausweis vorhanden	n	%	Verwendung	n	%
Ja	76	89,4	Ja	50	65,8
			Nein	26	34,2
Nein	9	10,6			
Notfallset vorhanden	n	%	Verwendung	n	%
Ja	82	96,5	Ja	23	28,0
			Nein	59	72,0
Nein	3	3,5			

Minderjährige Patienten

Insgesamt waren 80,0% aller minderjährigen Patienten (n=16) im Besitz eines Mastozytoseausweises und bei etwas mehr als der Hälfte (56,3%; n=9) wurde er bereits verwendet. Im Besitz eines Notfallsets war ein Viertel der minderjährigen Patienten (n=5), wovon es bisher bei einem Patienten in Gebrauch genommen wurde (20,0%).

3.2.9 Einschränkungen und Belastungen durch die Mastozytose

Erwachsene Patienten

Einschränkungen im Alltag:

Etwa die Hälfte aller Erwachsenen fühlte sich im Alltag durch die Mastozytose eingeschränkt (50,6%). Als Ursache wurden nahrungsmittelassoziierte Faktoren (25,6%) und Hautveränderungen (23,3%) am häufigsten genannt. Psychologische Beschwerden wurden von 16,3% der beeinträchtigten Patienten als alltagseinschränkend wahrgenommen. Weitere Ursachen sind in Tabelle 31 aufgeführt.

Tabelle 31: Einschränkungen im Alltag durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten

Alltagseinschränkung durch die Mastozytose		n	% von 85 Patienten
	Ja	43	50,6
	Nein	42	49,4
Alltagseinschränkungen durch		n	% von 43 Patienten
	Nahrungsmittelassoziierte Beschwerden/Einschränkungen	11	25,6
	Hautveränderungen: kosmetischer Aspekt/Auswahl Kleidung	10	23,3
	Andere Symptome der Mastozytose	9	20,9
	Einschränkung bei Freizeitaktivitäten/beim Sport/im Urlaub	9	20,9
	Psychologische Beschwerden: depressive Verstimmung/ Leistungsminderung/Schlafstörung	7	16,3
	Angst vor Kollaps/Anaphylaxie	4	9,3
	Jahreszeit- und temperaturabhängige Beschwerden	4	9,3
	Generelle Vorsicht/Einschränkungen	3	7,0
	Juckreiz/Hautanschwellung	2	4,7
	Berufliche Einschränkung	2	4,7
	Unbekannte Erkrankung/Angst vor ungewissem Verlauf	1	2,3

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

Psychische Belastung:

Von einer psychischen Belastung durch die Erkrankung berichteten 42,4% der erwachsenen Mastozytosepatienten. Am häufigsten wurde dabei die Angst vor einem Kollaps oder einer Anaphylaxie erwähnt (30,6%). Ein Fünftel der psychisch belasteten Patienten nannte die Problematik einer unbekanntem Erkrankung bzw. die Angst vor einem ungewissen Krankheitsverlauf als Ursache (19,4%). Auch Hautveränderungen, psychologische

Beschwerden und eine generelle Vorsicht bzw. Einschränkungen durch die Mastozytose spielten mit jeweils 16,7% eine Rolle (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: Psychische Belastung durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten

Psychische Belastung durch die Mastozytose		n	% von 85 Patienten
	Ja	36	42,4
	Nein	49	57,6
Psychische Belastung durch		n	% von 36 Patienten
	Angst vor Kollaps/Anaphylaxie	11	30,6
	Unbekannte Erkrankung/Angst vor ungewissem Verlauf	7	19,4
	Hautveränderungen: kosmetischer Aspekt/Auswahl Kleidung	6	16,7
	Psychologische Beschwerden: depressive Verstimmung/Leistungsminderung/Schlafstörung	6	16,7
	Generelle Vorsicht/Einschränkungen	6	16,7
	Nahrungsmittelassoziierte Beschwerden/Einschränkungen	2	5,6
	Einschränkung bei Freizeitaktivitäten/beim Sport/im Urlaub	2	5,6
	Juckreiz/Hautanschwellung	2	5,6
	Jahreszeit- und temperaturabhängige Beschwerden	1	2,8
	Berufliche Einschränkung	1	2,8

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

Größte Belastung:

Unabhängig einer empfundenen Alltagseinschränkung oder psychischen Belastung, wurden alle Patienten nach der größten Belastung durch die Mastozytose gefragt. Einige Patienten machten dazu zwei oder drei Angaben, da diese für sie gleich belastend und nicht weiter differenzierbar waren.

Für ein knappes Drittel erwachsener Patienten mit Mastozytose stellten Hautveränderungen (kosmetischer Aspekt/Auswahl der Kleidung) die größte Belastung der Erkrankung dar (32,9%). Danach wurden am häufigsten die Problematik einer unbekannten Erkrankung oder die Angst vor einem ungewissen Krankheitsverlauf (22,4%), die Angst vor einem Kollaps oder einer Anaphylaxie (20,0%) und andere Symptome der Mastozytose genannt (12,9%). Für jeweils 7,1% ging die größte Belastung von psychologischen Beschwerden bzw. von Juckreiz und Hautanschwellungen aus (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: Größte Belastung durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten

Größte Belastung durch die Mastozytose	n	% von 85 Patienten
Hautveränderungen: kosmetischer Aspekt/Auswahl Kleidung	28	32,9
Unbekannte Erkrankung/Angst vor ungewissem Verlauf	19	22,4
Angst vor Kollaps/Anaphylaxie	17	20,0
Andere Symptome der Mastozytose	11	12,9
Nahrungsmittelassozierte Beschwerden/Einschränkungen	7	8,2
Psychologische Beschwerden: depressive Verstimmung/ Leistungsminderung/Schlafstörung	6	7,1
Juckreiz/Hautanschwellung	6	7,1
Jahreszeit- und temperaturabhängige Beschwerden	5	5,9
Erhöhtes Osteoporoserisiko	3	3,5
Generelle Vorsicht/Einschränkungen	1	1,2
Einschränkung bei Freizeitaktivitäten/beim Sport/im Urlaub	1	1,2
Regelmäßige Arztkontrollen	1	1,2

Minderjährige Patienten

Einschränkungen im Alltag:

Die meisten minderjährigen Patienten empfanden keine Beeinträchtigung durch die Mastozytose im Alltag (n=14; 70,0%). Dagegen wurde bei sechs Minderjährigen (30,0%) von einer Alltagseinschränkung berichtet. Dabei stand der kosmetische Aspekt von Hautveränderungen im Vordergrund (83,3%) (s. Tabelle 34).

Tabelle 34: Einschränkungen im Alltag durch die Mastozytose bei minderjährigen Patienten

Alltagseinschränkung durch die Mastozytose		n	% von 20 Patienten
	Ja	6	30,0
	Nein	14	70,0
Alltagseinschränkungen durch		n	% von 6 Patienten
	Hautveränderungen: kosmetischer Aspekt/Auswahl Kleidung	5	83,3
	Andere Symptome der Mastzellaktivierung	1	16,7
	Juckreiz/Hautanschwellung	1	16,7
	Einschränkung bei Freizeitaktivitäten/beim Sport/im Urlaub	1	16,7
	Jahreszeit- und temperaturabhängige Beschwerden	1	16,7

Psychische Belastung:

Ein Patient fühlte sich durch die Mastozytose psychisch belastet (5,0%). Als Ursache wurde der kosmetische Aspekt der Hautveränderungen genannt (Ablehnung in der Öffentlichkeit).

Größte Belastung:

Auch bei der Frage nach der größten Belastung durch die Mastozytose wurden Hautveränderungen an erster Stelle genannt (40,0%). Danach folgten die Ungewissheit einer unbekanntem Erkrankung bzw. des Krankheitsverlaufs (20,0%) und Juckreiz bzw. Hautanschwellungen (15,0%). Für zwei Patienten stellten regelmäßige Arztkontrollen insbesondere der Blutabnahme die größte Belastung der Erkrankung dar (10,0%).

Drei Patienten empfanden keinerlei Belastung durch die Erkrankung und konnten hierzu keine Angabe machen (15,0%). Ein Patient nannte zwei gleichwertige Belastungen. In Tabelle 35 wurden alle Antworten zusammengefasst.

Tabelle 35: Größte Belastung durch die Mastozytose bei minderjährigen Patienten

Größte Belastung durch die Mastozytose	n	% von 20 Patienten
Hautveränderungen: kosmetischer Aspekt/Auswahl Kleidung	8	40,0
Unbekannte Erkrankung/Angst vor ungewissem Verlauf	4	20,0
Juckreiz/Hautanschwellung	3	15,0
Regelmäßige Arztkontrollen (inkl. Blutabnahmen)	2	10,0
Andere Symptome der Mastzellaktivierung	1	5,0
Keine	3	15,0

3.3 MC-QoL Fragebogen bei Erwachsenen mit Mastozytose

3.3.1 Baseline-Charakteristika

Von insgesamt 101 erwachsenen Patienten mit Mastozytose lag ein ausgefüllter MC-QoL Fragebogen vor (s. Tabelle 36), wovon bei 88 Patienten ein Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen dokumentiert war und 85 Patienten an den telefonischen Interviews teilnahmen. Das mittlere Alter lag bei 47,7 Jahren (SD=13,5 Jahre; Min.=18,0 Jahre; Max.=79,1 Jahre). (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 36: Baseline-Charakteristika - MC-QoL bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

	n	%
Gesamt	101	100,0
Geschlecht		
Weiblich	75	74,3
Männlich	26	25,7
Alter		
18 - 30 Jahre	12	11,9
31 - 50 Jahre	48	47,5
51 - 70 Jahre	37	36,6
> 70 Jahre	4	4,0
Diagnosekategorie		
Mastozytose der Haut (MIS)	37	36,6
Kutane Mastozytose (KM)	5	5,0
Indolente systemische Mastozytose (ISM)		
mit Hautbeteiligung (ISM+)	45	44,6
ohne Hautbeteiligung (ISM-)	14	13,9

3.3.2 MC-QoL Gesamt-Score und MC-QoL Score Kategorien

Der Mittelwert des MC-QoL Gesamt-Scores lag bei 34,7 Punkten (SD=22,5; Median=34,3) und somit im Bereich einer leichten Einschränkung der Lebensqualität. Insgesamt berichteten jeweils ca. 30% der Erwachsenen von keiner bzw. einer leichten Einschränkung der Lebensqualität, 22,8% der Patienten fühlten sich mäßig und 13,9% schwer in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (s. Abbildung 17). Die Analyse der einzelnen MC-QoL Kategorien ergab die höchste Einschränkung in den Kategorien Symptome und Emotionen. Danach folgten die Kategorien Haut und Sozialleben (s. Abbildung 18). Die Symptome- ($p_b < 0,001$) und Emotionen-Scores ($p_b = 0,009$) wiesen im Vergleich zum Sozialleben-Score eine signifikant höhere Einschränkung auf. Insgesamt war eine große Streuung der einzelnen Scores in allen MC-QoL Kategorien erkennbar. (Pulfer et al. 2021)

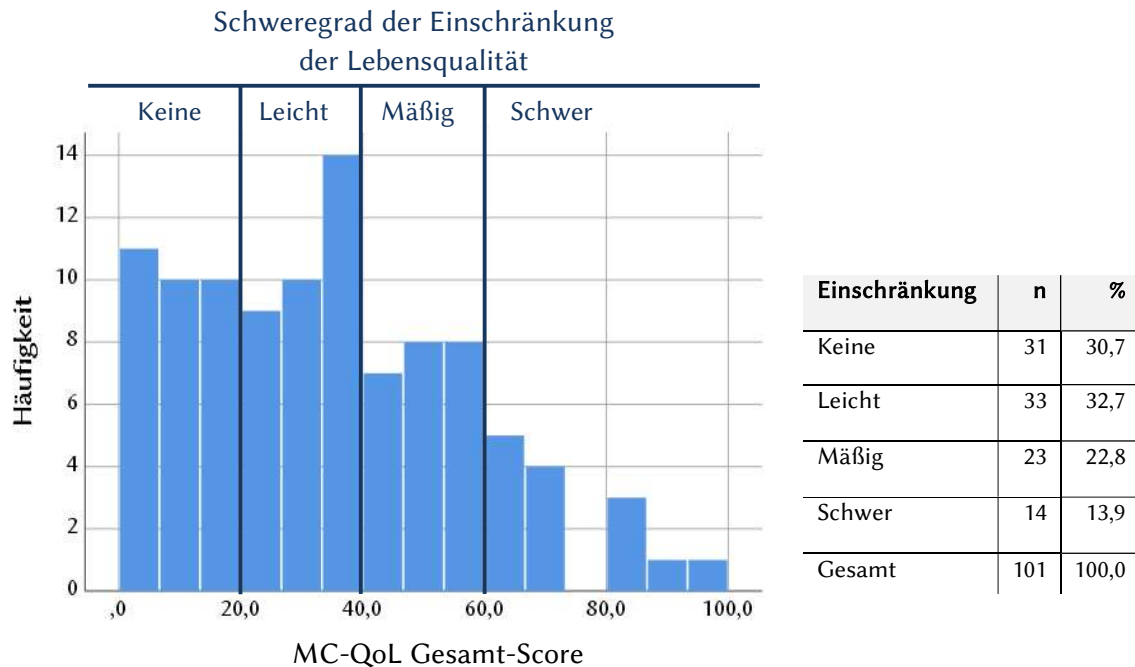
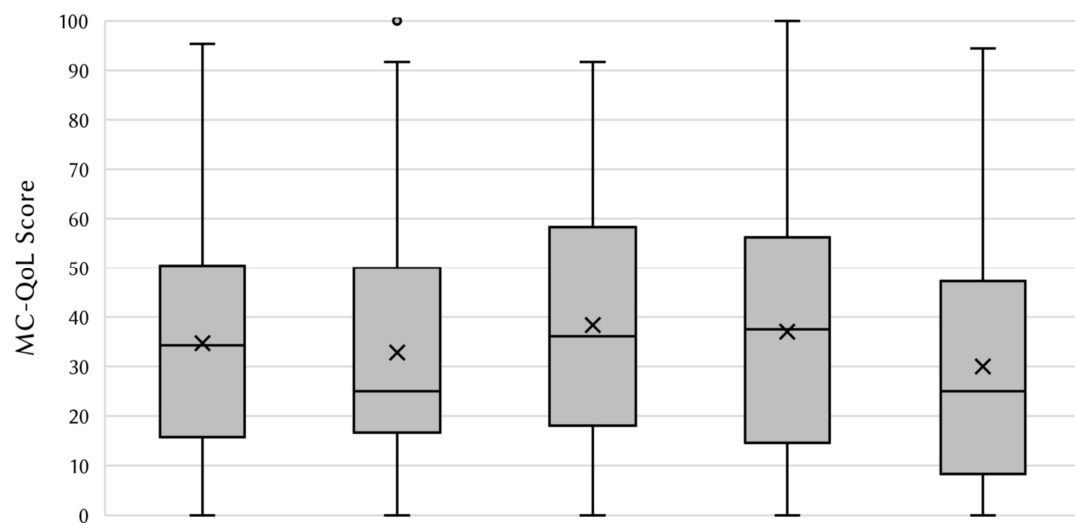


Abbildung 17: Histogramm des MC-QoL Gesamt-Scores von erwachsenen Patienten mit Mastozytose und Einteilung der Einschränkung in vier Schweregrade

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021



Kategorie	Gesamt	Haut	Symptome	Emotionen	Sozialleben
MW \pm SD	34,7 \pm 22,5	32,8 \pm 25,0	38,3 \pm 24,8	37,0 \pm 26,7	30,0 \pm 25,8
Median	34,3	25,0	36,1	37,5	25,0
25%/75% Qu.	15,7/50,5	16,7/50,0	18,1/58,3	14,6/56,3	8,3/47,2
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	95,4	100,0	91,7	100,0	94,4

Abbildung 18: Ergebnisse der MC-QoL Scores von erwachsenen Mastozytosepatienten

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

3.3.3.1 Geschlecht

In allen MC-QoL Kategorien erreichten Männer knapp höhere Scores, entsprechend einer gering höheren Beeinträchtigung, als Frauen (s. Tabelle 37 und Abbildung 19). Die Differenzen fielen in den Kategorien Symptome und Emotionen am größten aus. Dennoch war der Unterschied zwischen beiden Gruppen gering ausgeprägt und statistisch nicht signifikant. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 37: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) von Frauen und Männern

	Geschlecht		p-Wert	Test
	männlich	weiblich		
n (%)	26 (25,7%)	75 (74,3%)		
Gesamt	38,0 ±25,4 (35,2)	33,5 ±21,4 (33,3)	0,458	Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	34,3 ±25,5 (29,2)	32,3 ±25,0 (25,0)	0,678	
Symptome	42,1 ±28,1 (36,1)	37,0 ±23,6 (33,3)	0,475	
Emotionen	40,7 ±26,0 (41,7)	35,7 ±27,0 (33,3)	0,338	
Sozialleben	33,1 ±30,4 (25,0)	28,9 ±24,2 (25,0)	0,749	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

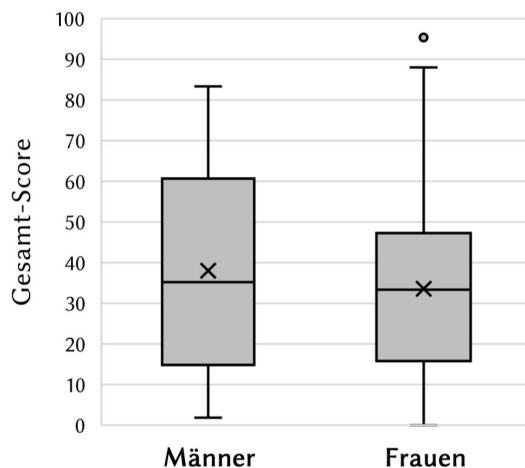


Abbildung 19: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores von Männern und Frauen

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.2 Alter in Jahren

Ältere Patienten (51-70 Jahre und >70 Jahre) zeigten in allen MC-QoL Kategorien die höchste Einschränkung der Lebensqualität, wogegen die geringsten Einschränkungen in der jüngsten Altersgruppe (18- bis 30-Jährige) zu finden waren. Zwischen den 18- bis 30-Jährigen und 51- bis 70-Jährigen ergab sich ein signifikanter Unterschied für den Gesamt- ($p_b=0,028$) und Sozialleben-Score ($p_b=0,020$) (s. Tabelle 38 und Abbildung 20). In Streudiagrammen war ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter in Jahren und nahezu allen MC-QoL Scores (Gesamt, Symptome, Emotionen und Sozialleben) erkennbar, welcher sich in der Korrelationsanalyse bestätigte (s. Abbildung 21). (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 38: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit des Alters

	Alter in Jahren				p-Wert	Test
	18 – 30	31 – 50	51 – 70	> 70		
n (%)	12 (11,9%)	48 (47,5%)	37 (36,6%)	4 (4,0%)		
Gesamt	19,9 \pm 13,8 (20,3)	32,9 \pm 22,0 (30,1)	41,3 \pm 23,4 (38,9)	39,3 \pm 21,4 (37,0)	0,033	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	27,8 \pm 25,2 (16,7)	31,6 \pm 25,1 (25,0)	35,0 \pm 24,9 (25,0)	41,7 \pm 30,4 (41,7)	0,626	
Symptome	24,8 \pm 15,9 (19,4)	36,7 \pm 24,4 (30,6)	44,5 \pm 25,8 (41,7)	41,0 \pm 31,0 (45,8)	0,128	
Emotionen	19,4 \pm 19,0 (14,6)	36,4 \pm 27,0 (37,5)	43,4 \pm 26,9 (45,8)	38,5 \pm 23,9 (35,4)	0,053	
Sozialleben	12,7 \pm 12,2 (15,3)	27,2 \pm 24,6 (23,6)	38,4 \pm 27,9 (30,6)	37,2 \pm 25,0 (36,1)	0,020	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

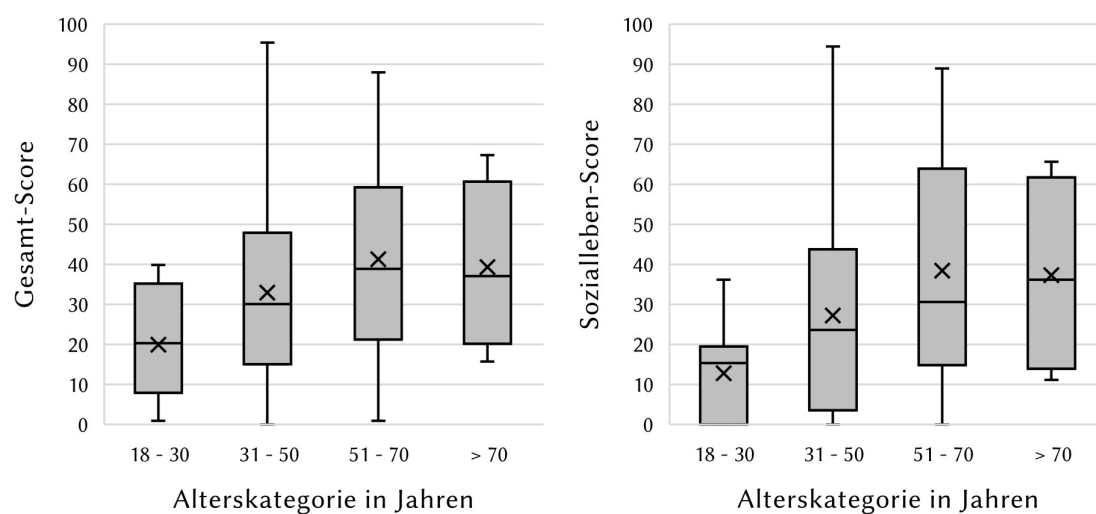


Abbildung 20: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Sozialleben-Scores verschiedener Altersgruppen

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

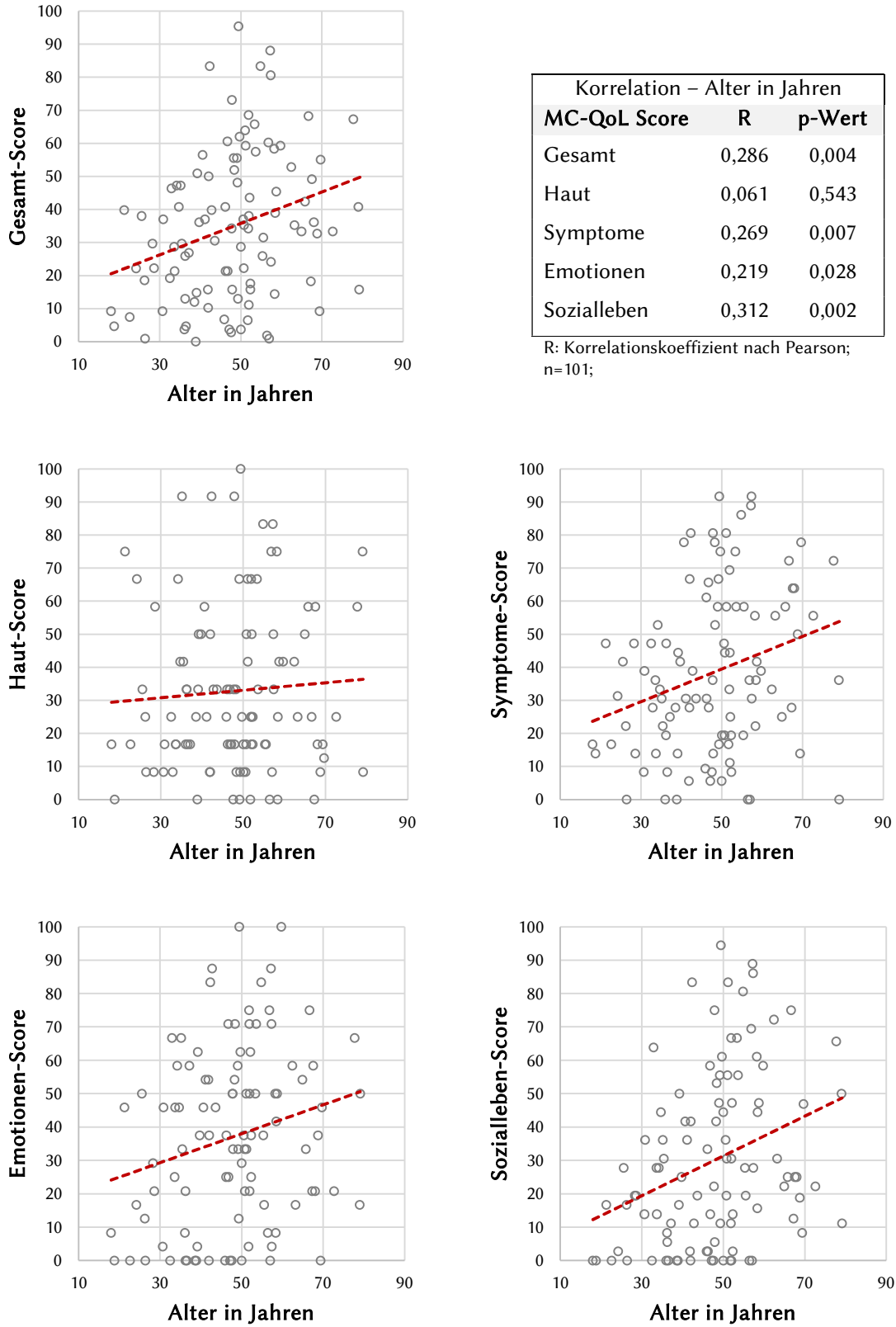


Abbildung 21: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Alter in Jahren

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.3 Body-Mass-Index

Der BMI lag im Schnitt bei $25,8 \text{ kg/m}^2$ ($SD=5,5 \text{ kg/m}^2$, $n=88$) und reichte von $16,9$ bis $51,1 \text{ kg/m}^2$. Patienten mit Normalgewicht wiesen überwiegend die niedrigsten MC-QoL Scores und damit die geringste Einschränkung der Lebensqualität auf (s. Tabelle 39). Dagegen erreichten Erwachsene der Gruppe Adipositas I-III die höchste Einschränkung, was in der Kategorie Symptome besonders deutlich wurde (s. Abbildung 22). Zwischen den BMI Kategorien ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der MC-QoL Scores. Der BMI (kg/m^2) und der Gesamt- ($p=0,033$) bzw. Symptome-Score ($p=0,007$) korrelierten signifikant (s. Abbildung 23). (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 39: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit des BMI

	BMI Kategorie				p - Wert	Test
	Untergewicht	Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas I-III		
n (%)	3 (3,4%)	43 (48,9%)	28 (31,8%)	14 (15,9%)		Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	37,3 \pm 15,3 (37,0)	31,3 \pm 23,1 (29,6)	36,4 \pm 21,1 (37,0)	46,3 \pm 22,8 (44,0)	0,162	
Haut	41,7 \pm 16,7 (41,7)	31,6 \pm 28,1 (25,0)	30,7 \pm 22,2 (25,0)	41,7 \pm 24,7 (50,0)	0,340	
Symptome	25,9 \pm 10,5 (30,6)	35,7 \pm 24,4 (31,3)	41,1 \pm 23,5 (37,5)	52,6 \pm 25,2 (54,2)	0,140	
Emotionen	44,4 \pm 20,6 (54,2)	32,1 \pm 28,3 (29,2)	40,8 \pm 26,2 (37,5)	47,0 \pm 23,5 (50,0)	0,178	
Sozialleben	42,6 \pm 26,9 (36,1)	26,3 \pm 25,5 (18,8)	30,7 \pm 26,2 (27,8)	41,0 \pm 26,6 (36,1)	0,192	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

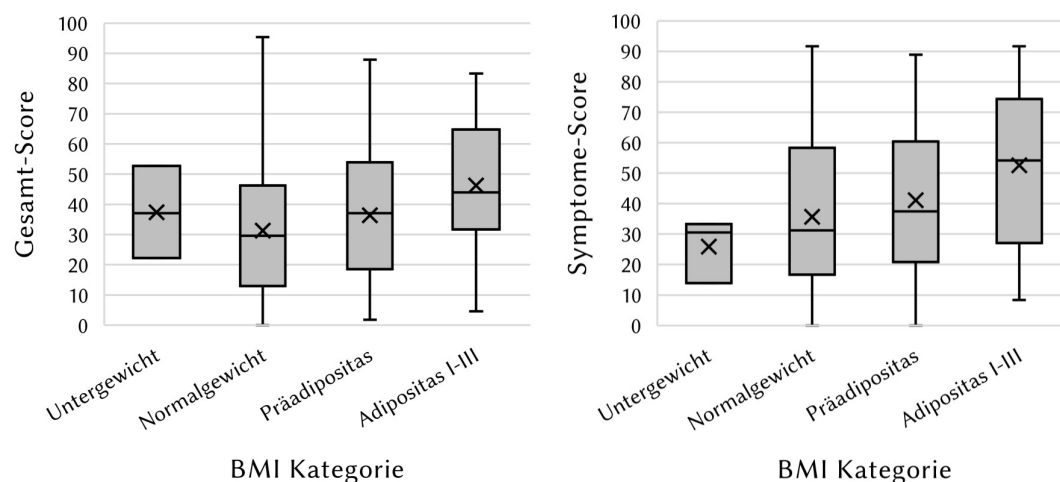


Abbildung 22: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Symptomescores in Abhängigkeit des BMI

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

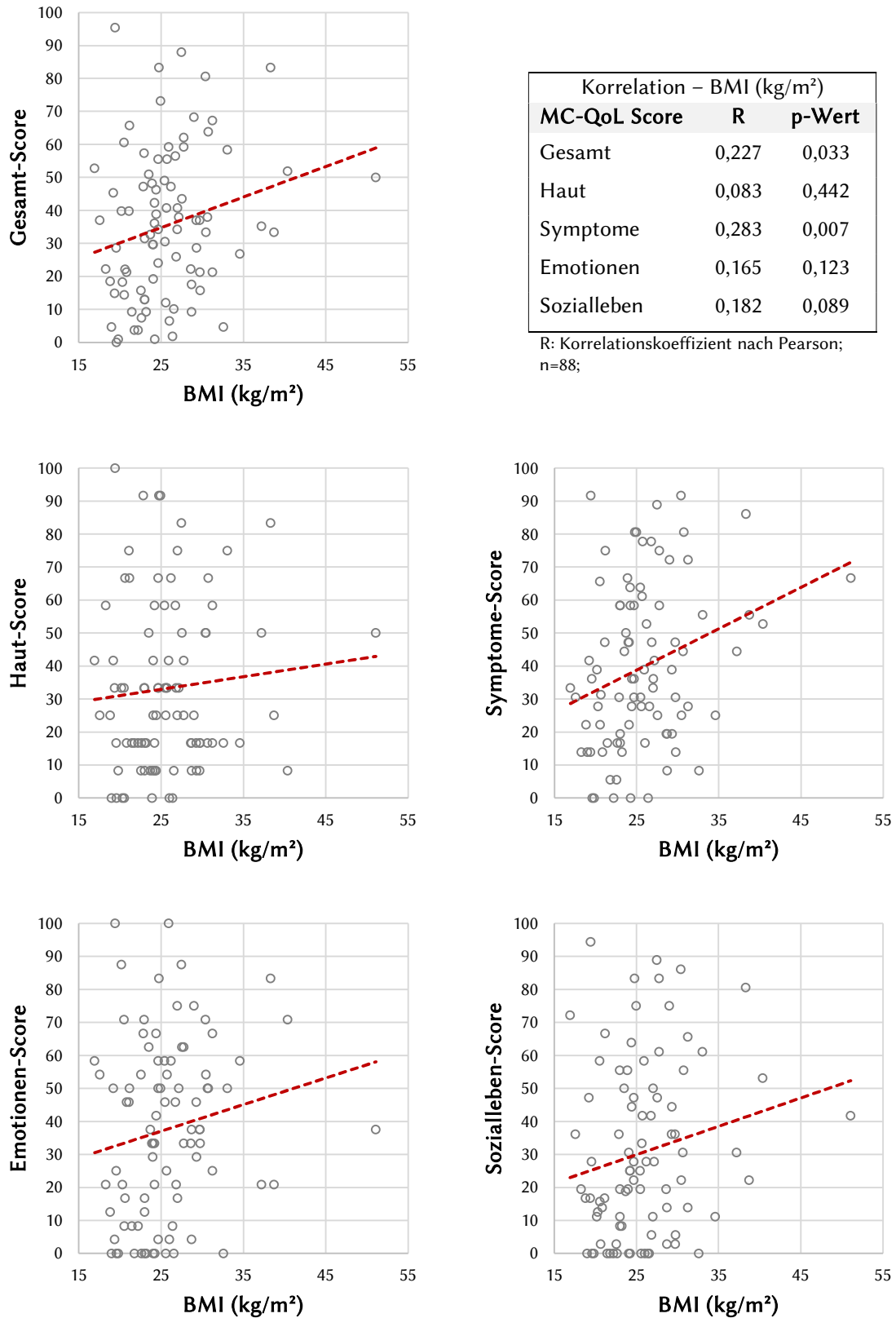


Abbildung 23: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Body-Mass-Index

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.4 Diagnosekategorie und Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung

Diagnosekategorie

Patienten mit der Diagnose MIS erzielten mit Ausnahme des Haut-Scores in allen MC-QoL Kategorien die niedrigsten Scores und demnach die geringste Einschränkung der Lebensqualität (s. Tabelle 40a und Abbildung 24). Dabei zeigten MIS Patienten eine signifikant höhere Lebensqualität als Patienten mit ISM+ (s. Tabelle 40b). In der Kategorie Symptome zeichnete sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit MIS und KM ab. Patienten mit ISM- waren in der Kategorie Haut signifikant geringer in ihrer Lebensqualität eingeschränkt als ISM+ Patienten. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 40: Ergebnisse der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

a. MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

	Diagnosekategorie				p - Wert	Test
	MIS	KM	ISM+	ISM-		
n (%)	37 (36,6%)	5 (5,0%)	45 (44,6%)	14 (13,9%)		Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	23,0 ±17,7 (18,5)	45,0 ±16,3 (36,1)	42,8 ±22,2 (40,7)	35,6 ±24,6 (30,7)	0,001	
Haut	28,2 ±20,3 (25,0)	31,7 ±23,1 (25,0)	41,0 ±26,7 (33,3)	19,0 ±24,3 (8,3)	0,010	
Symptome	25,0 ±17,5 (25,0)	55,6 ±16,0 (58,3)	47,4 ±25,6 (44,4)	38,5 ±26,1 (33,3)	<0,001	
Emotionen	25,9 ±26,7 (20,8)	41,7 ±21,4 (33,3)	43,3 ±23,7 (45,8)	44,6 ±30,1 (43,8)	0,011	
Sozialleben	17,4 ±20,1 (13,9)	41,1 ±31,9 (25,0)	38,4 ±25,0 (36,1)	32,1 ±28,9 (17,2)	0,001	

b. Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse (p_b) der MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

	Diagnose	n	Score	Diagnose	n	Score	p_b -Wert
Gesamt	MIS	37	23,0 ±17,7 (18,5)	ISM+	45	42,8 ±22,2 (40,7)	<0,001
Haut	ISM -	14	19,0 ±24,3 (8,3)	ISM+	45	41,0 ±26,7 (33,3)	0,008
Symptome	MIS	37	25,0 ±17,5 (25,0)	ISM+	45	47,4 ±25,6 (44,4)	<0,001
				KM	5	55,6 ±16,0 (58,3)	0,039
Emotionen	MIS	37	25,9 ±26,7 (20,8)	ISM+	45	43,3 ±23,7 (45,8)	0,012
Sozialleben	MIS	37	17,4 ±20,1 (13,9)	ISM+	45	38,4 ±25,0 (36,1)	<0,001

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

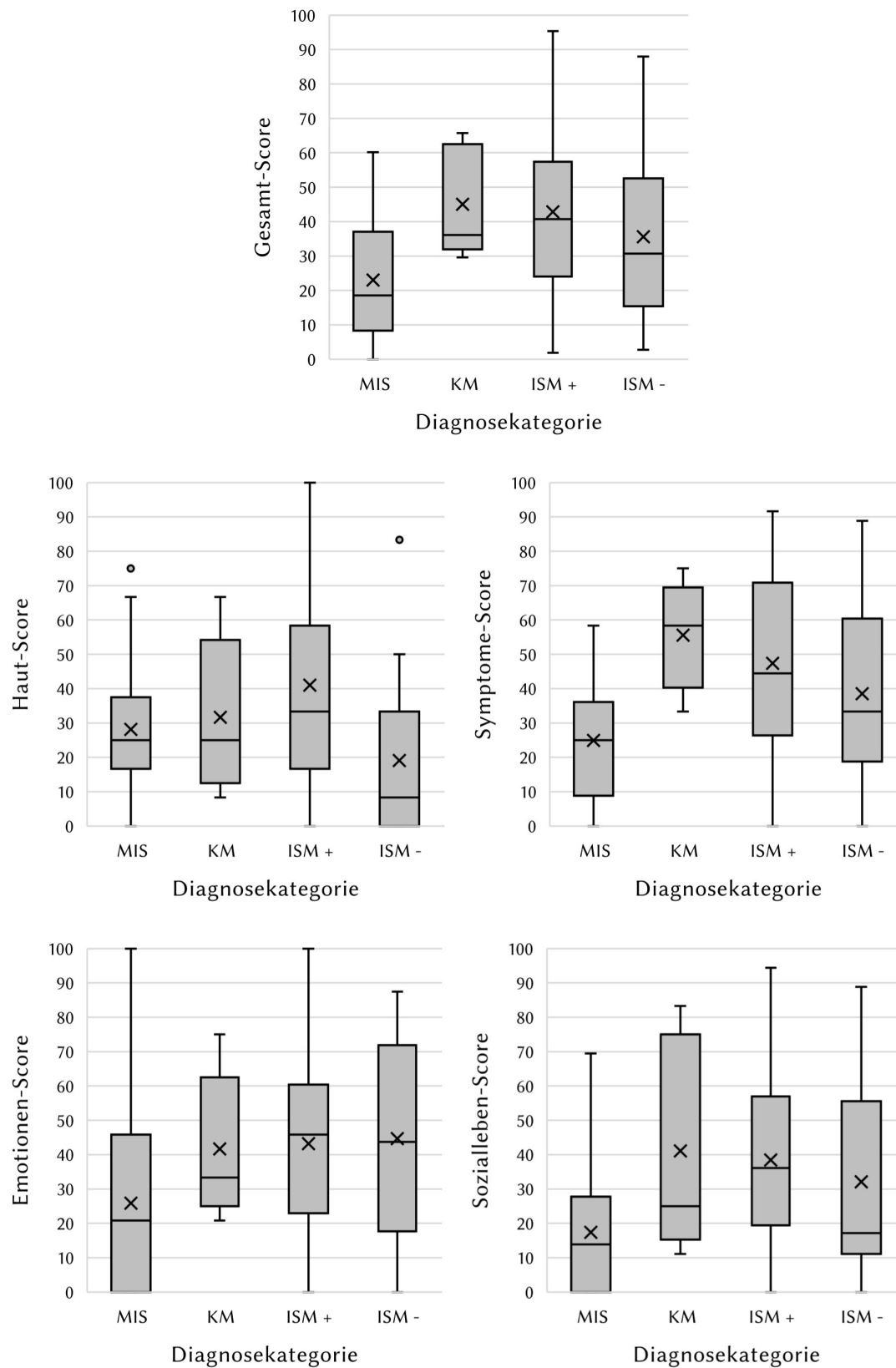


Abbildung 24: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Diagnosekategorie

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung

Zusätzlich wurden Patienten anhand einer durchgeführten Knochenmarkuntersuchung (ja/nein) verglichen. Mit Ausnahme der Kategorie Haut wurden für Patienten mit durchgeführter Knochenmarkuntersuchung signifikant höhere Scores in allen MC-QoL Kategorien berechnet (s. Tabelle 41 und Abbildung 25). Somit waren Patienten, die eine Knochenmarkuntersuchung durchführen ließen, signifikant stärker in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt als Patienten ohne erfolgte Knochenmarkuntersuchung. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 41: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer Knochenmarkuntersuchung

	Knochenmarkuntersuchung durchgeführt		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	64 (63,4%)	37 (36,6%)		
Gesamt	41,4 ±22,3 (38,0)	23,0 ±17,7 (18,5)	<0,001	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	35,5 ±27,2 (33,3)	28,2 ±20,3 (25,0)	0,293	
Symptome	46,1 ±25,2 (44,4)	25,0 ±17,5 (25,0)	<0,001	
Emotionen	43,4 ±24,7 (45,8)	25,9 ±26,7 (20,8)	0,001	
Sozialleben	37,3 ±26,1 (34,7)	17,4 ±20,1 (13,9)	<0,001	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

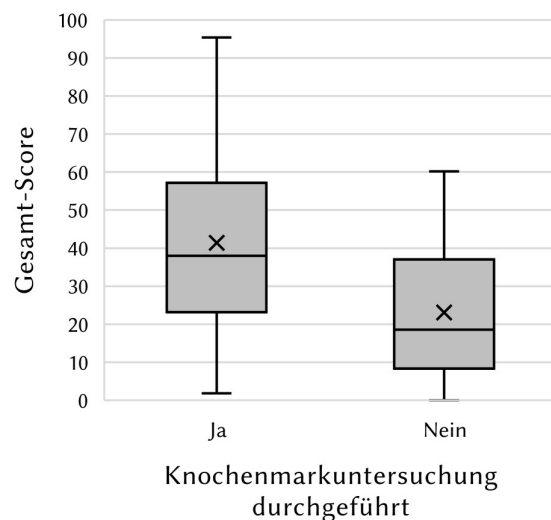


Abbildung 25: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer Knochenmarkuntersuchung

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.5 Serumtryptasespiegel

Patienten mit einem Serumtryptasespiegel $\leq 11,40 \mu\text{g/l}$ wiesen überwiegend die niedrigsten Scores und damit die geringste Einschränkung der Lebensqualität auf. Dagegen waren Patienten mit einem gemessenen Serumtryptasespiegel $> 100,00 \mu\text{g/l}$ am stärksten in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (s. Abbildung 26 und Tabelle 42). In der Kategorie Sozialleben ergab sich zwischen diesen beiden Patientengruppen ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$ und $> 100,00 \mu\text{g/l}$) ein signifikanter Unterschied ($p_b=0,013$). Mit Ausnahme der Kategorie Haut wurde für den Serumtryptasespiegel und alle MC-QoL Scores eine positive, signifikante Korrelation berechnet (s. Abbildung 27). (Pulfer et al. 2021)

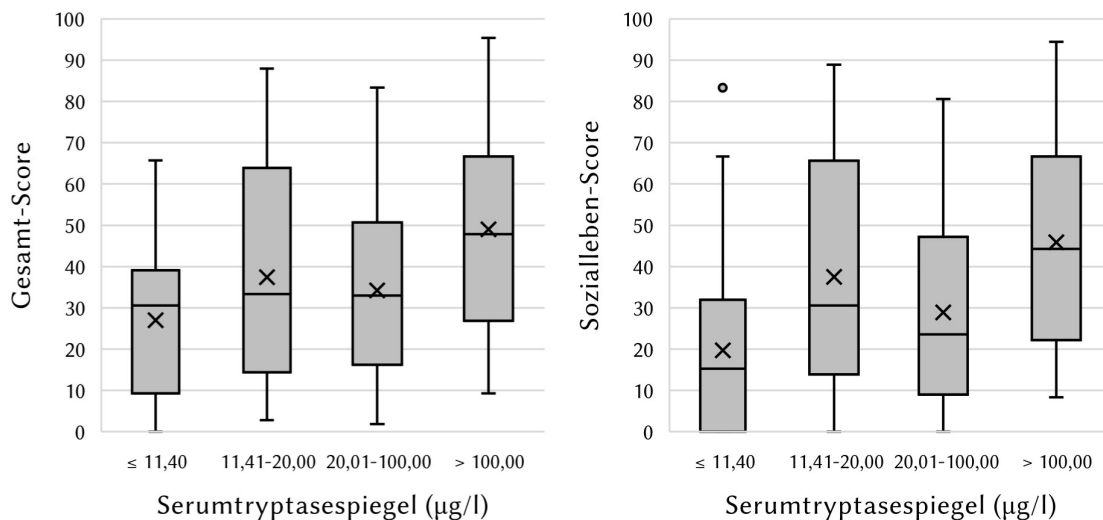


Abbildung 26: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Sozialleben-Scores in Abhängigkeit des Serumtryptasespiegels in Kategorien

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

Tabelle 42: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit des Serumtryptasespiegels

	Serumtryptasespiegel ($\mu\text{g/l}$)				p-Wert	Test
	$\leq 11,40$	11,41–20,00	20,01–100,00	$> 100,00$		
n (%)	30 (30,3%)	19 (19,2%)	36 (36,4%)	14 (14,1%)		
Gesamt	27,0 \pm 18,0 (30,6)	37,4 \pm 25,8 (33,3)	34,2 \pm 20,7 (33,0)	49,0 \pm 25,8 (47,9)	0,062	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	26,4 \pm 22,9 (16,7)	33,8 \pm 28,5 (25,0)	34,0 \pm 22,4 (33,3)	40,2 \pm 30,4 (33,3)	0,333	
Symptome	32,8 \pm 21,0 (34,7)	39,5 \pm 26,5 (27,8)	36,5 \pm 24,0 (32,3)	54,6 \pm 27,9 (51,4)	0,117	
Emotionen	29,3 \pm 23,1 (31,3)	36,2 \pm 29,8 (29,2)	38,9 \pm 25,4 (37,5)	49,1 \pm 31,1 (45,8)	0,207	
Sozialleben	19,7 \pm 21,8 (15,3)	37,5 \pm 29,0 (30,6)	28,9 \pm 23,5 (23,6)	45,9 \pm 28,1 (44,3)	0,012	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

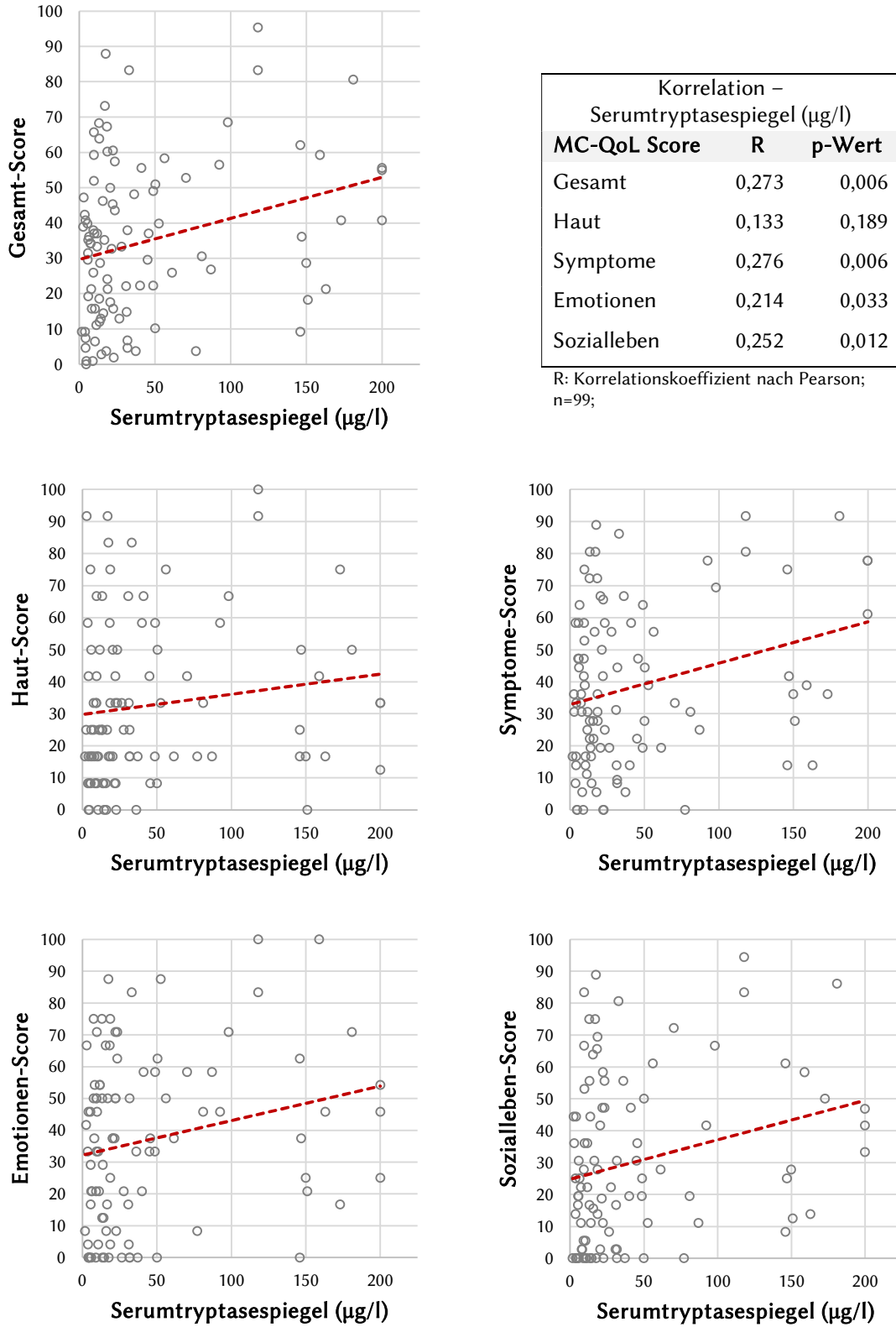


Abbildung 27: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Serumtryptasespiegel

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.6 Hautsymptome und Hautbeteiligung der Mastozytose

Hautsymptome

Berichtete Hautsymptome (Juckreiz oder Blasenbildung) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den MC-QoL Gesamt-Score (s. Tabelle 43). Allerdings wiesen Patienten mit Juckreiz höhere Scores und damit tendenziell eine höhere Einschränkung der Lebensqualität als Patienten ohne Juckreiz auf ($p=0,057$).

Tabelle 43: MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit von berichteten Hautsymptomen

Hautsymptome		n	MW \pm SD (Median)	Min.	Max.	p-Wert
Juckreiz	Ja	56	38,2 \pm 23,3 (35,2)	0,9	95,4	0,057
	Nein	32	28,2 \pm 21,0 (27,8)	0,0	68,5	
Blasenbildung	Ja	9	32,1 \pm 23,2 (25,9)	3,7	73,2	0,751
	Nein	79	34,8 \pm 22,9 (33,3)	0,0	95,4	

Hautbeteiligung

In der Gegenüberstellung von Patienten mit Hautbeteiligung (MIS, KM, ISM+) bzw. ohne Hautbeteiligung (ISM-) wurde ein signifikanter Unterschied in der MC-QoL Kategorie Haut festgestellt (s. Tabelle 44). Mastozytosepatienten ohne Hautbeteiligung wiesen hierbei deutlich niedrigere Score Werte und folglich eine niedrigere Einschränkung auf. Dagegen wurde für diese Patienten (ohne Hautbeteiligung) in der Kategorie Emotionen eine höhere Einschränkung gemessen als bei Patienten mit Hautbeteiligung ($p=0,253$).

Tabelle 44: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung

	Hautbeteiligung		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	87 (86,1%)	14 (13,9%)		Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	34,5 \pm 22,2 (34,3)	35,6 \pm 24,6 (30,7)	0,980	
Haut	35,0 \pm 24,6 (25,0)	19,0 \pm 24,3 (8,3)	0,008	
Symptome	38,3 \pm 24,7 (36,1)	38,5 \pm 26,1 (33,3)	0,996	
Emotionen	35,8 \pm 26,1 (37,5)	44,6 \pm 30,1 (43,8)	0,253	
Sozialleben	29,6 \pm 25,5 (25,0)	32,1 \pm 28,9 (17,2)	0,921	

Anzahl der Hautläsionen

Patienten mit einer geringeren Anzahl an Hautveränderungen (2 – 20 Läsionen) erzielten in allen MC-QoL Kategorien die niedrigsten Scores und demnach eine geringere Einschränkung der Lebensqualität. Dagegen wiesen Patienten mit vielen Hautveränderungen (> 100 Läsionen) überwiegend die höchste Einschränkung auf. In der Kategorie Haut wurde ein Unterschied knapp oberhalb des Signifikanzniveaus berechnet ($p=0,052$) (s. Tabelle 45 und Abbildung 28).

Tabelle 45: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit der Anzahl an Hautläsionen

	Anzahl der Hautläsionen			p-Wert	Test
	2 – 20	20 – 100	> 100		
n (%)	9 (11,0%)	24 (29,3%)	49 (56,3%)		Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	23,5 \pm 18,7 (19,2)	31,6 \pm 20,3 (35,7)	38,2 \pm 23,8 (34,3)	0,189	
Haut	19,4 \pm 16,2 (16,7)	30,7 \pm 23,1 (16,7)	39,5 \pm 26,2 (33,3)	0,052	
Symptome	33,6 \pm 22,8 (30,6)	35,8 \pm 25,3 (36,1)	41,4 \pm 25,2 (36,1)	0,610	
Emotionen	19,4 \pm 24,5 (8,3)	36,5 \pm 24,6 (41,7)	37,8 \pm 27,2 (37,5)	0,153	
Sozialleben	17,3 \pm 21,1 (2,8)	24,0 \pm 20,3 (25,0)	35,0 \pm 28,0 (27,8)	0,105	

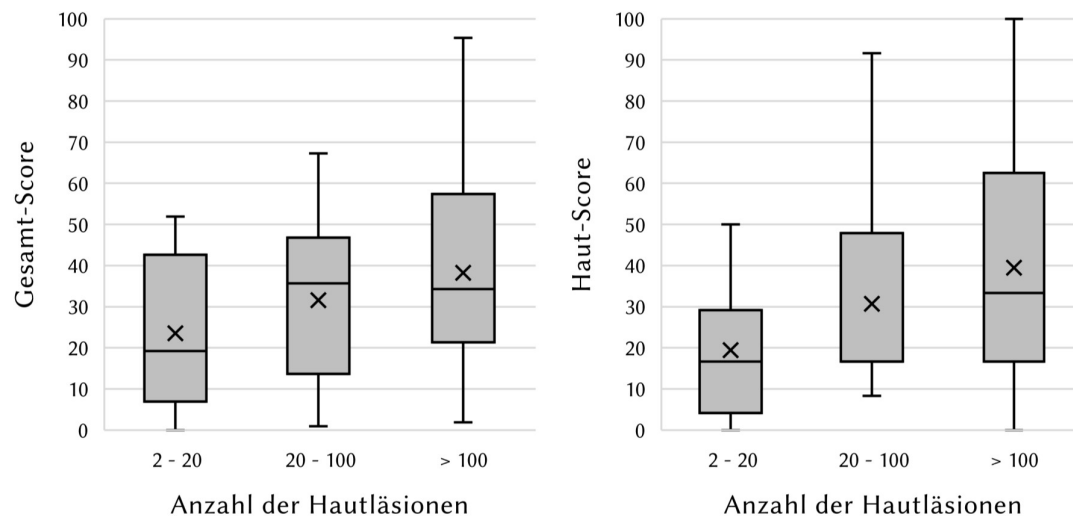


Abbildung 28: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Haut-Scores in Abhängigkeit der Anzahl an Hautläsionen

3.3.3.7 Symptome einer Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen

Patienten, die von insgesamt mehr Symptomen berichteten (≥ 8 Symptome), wiesen in allen MC-QoL Kategorien höhere Scores und dementsprechend eine höhere Einschränkung der Lebensqualität auf als Patienten mit weniger Symptomen (< 8 Symptome) (s. Tabelle 46 und Abbildung 29). Der positive Zusammenhang zwischen den MC-QoL Scores und der Anzahl an berichteten Symptomen bestätigte sich in der Korrelationsanalyse und wurde anhand der Streudiagramme in Abbildung 30 veranschaulicht. (Pulfer et al. 2021)

Zudem wurde für nahezu jedes einzeln berichtete Symptom ein höherer MC-QoL Gesamt-Score und damit eine höhere Einschränkung der Lebensqualität gemessen (s. Tabelle 47). Zu den wenigen Symptomen, die keinen signifikanten Unterschied im Gesamt-Score erzielten, zählten Herzpochen/Tachykardie, Fieber und Gewichtsverlust.

Tabelle 46: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit der Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose

	Anzahl berichteter Symptome		p-Wert	Test
	< 8 Symptome	≥ 8 Symptome		
n (%)	56 (63,6%)	32 (36,4%)		
Gesamt	24,2 \pm 18,1 (21,7)	52,6 \pm 18,9 (50,5)	<0,001	Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	24,7 \pm 20,3 (16,7)	44,1 \pm 28,2 (37,5)	0,001	
Symptome	26,9 \pm 19,6 (25,0)	60,8 \pm 18,0 (58,3)	<0,001	
Emotionen	26,0 \pm 24,7 (22,9)	51,2 \pm 21,7 (50,0)	<0,001	
Sozialleben	20,2 \pm 21,4 (14,8)	48,0 \pm 24,0 (47,2)	<0,001	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

Tabelle 47: MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit von berichteten Symptomen einer Mastzellaktivierung und weiteren klinischen Zeichen einer Mastozytose

Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen		n	MW \pm SD (Median)	Min.	Max.	p-Wert
Episodisches Flushing	Ja	46	44,2 \pm 20,5 (44,0)	3,7	95,4	<0,001
	Nein	42	24,0 \pm 20,7 (17,0)	0,0	88,0	
Abdominale Schmerzen	Ja	36	45,7 \pm 20,4 (45,8)	7,4	95,4	<0,001
	Nein	52	26,8 \pm 21,3 (21,7)	0,0	88,0	
Übelkeit	Ja	31	46,8 \pm 19,8 (40,7)	9,3	88,0	<0,001
	Nein	57	27,9 \pm 21,7 (24,1)	0,0	95,4	
Durchfall	Ja	40	40,6 \pm 21,2 (37,5)	0,0	83,3	0,016
	Nein	48	29,5 \pm 23,2 (25,5)	0,9	95,4	
Sodbrennen/gastroösophageale Refluxkrankheit	Ja	32	42,1 \pm 22,2 (39,7)	4,6	95,4	0,017
	Nein	56	30,3 \pm 22,3 (28,7)	0,0	88,0	
Rhinitis/Atemnot/Giemen	Ja	30	44,9 \pm 18,7 (43,1)	10,2	83,3	0,001
	Nein	58	29,2 \pm 23,1 (25,0)	0,0	95,4	
Herzpochen/Tachykardie	Ja	38	38,3 \pm 23,2 (35,2)	0,0	95,4	0,223
	Nein	50	31,7 \pm 22,4 (29,2)	0,9	83,3	
Episodische Hypotonie/ Kreislaufstörung	Ja	35	45,3 \pm 22,4 (45,4)	0,0	95,4	<0,001
	Nein	53	27,5 \pm 20,4 (22,2)	0,9	73,2	
Schwächegefühl	Ja	39	46,5 \pm 20,7 (45,4)	0,0	95,4	<0,001
	Nein	49	25,1 \pm 20,0 (19,2)	0,0	73,2	
Kopfschmerzen	Ja	45	44,7 \pm 22,3 (46,3)	0,0	95,4	<0,001
	Nein	43	24,0 \pm 18,5 (21,3)	0,9	68,5	
Konzentrations-/ Gedächtnisverlust/ Persönlichkeitsveränderung	Ja	20	46,5 \pm 22,3 (43,1)	6,5	95,4	0,010
	Nein	68	31,1 \pm 22,0 (29,2)	0,0	88,0	
Muskuloskelettale Schmerzen	Ja	28	51,0 \pm 22,8 (50,5)	3,7	95,4	<0,001
	Nein	60	26,9 \pm 18,6 (26,4)	0,0	67,3	
Arthralgien	Ja	34	44,1 \pm 23,1 (41,5)	0,9	95,4	0,003
	Nein	54	28,6 \pm 20,7 (26,4)	0,0	80,6	
Abgeschlagenheit/Fatigue	Ja	42	45,8 \pm 21,3 (39,8)	0,0	95,4	<0,001
	Nein	46	24,3 \pm 19,3 (20,3)	0,9	67,3	
Fieber	Ja	3	31,5 \pm 19,7 (35,2)	10,2	49,1	0,908
	Nein	85	34,7 \pm 23,0 (33,3)	0,0	95,4	
Gewichtsverlust	Ja	8	40,5 \pm 21,4 (35,7)	14,4	83,3	0,468
	Nein	80	34,0 \pm 23,0 (32,4)	0,0	95,4	

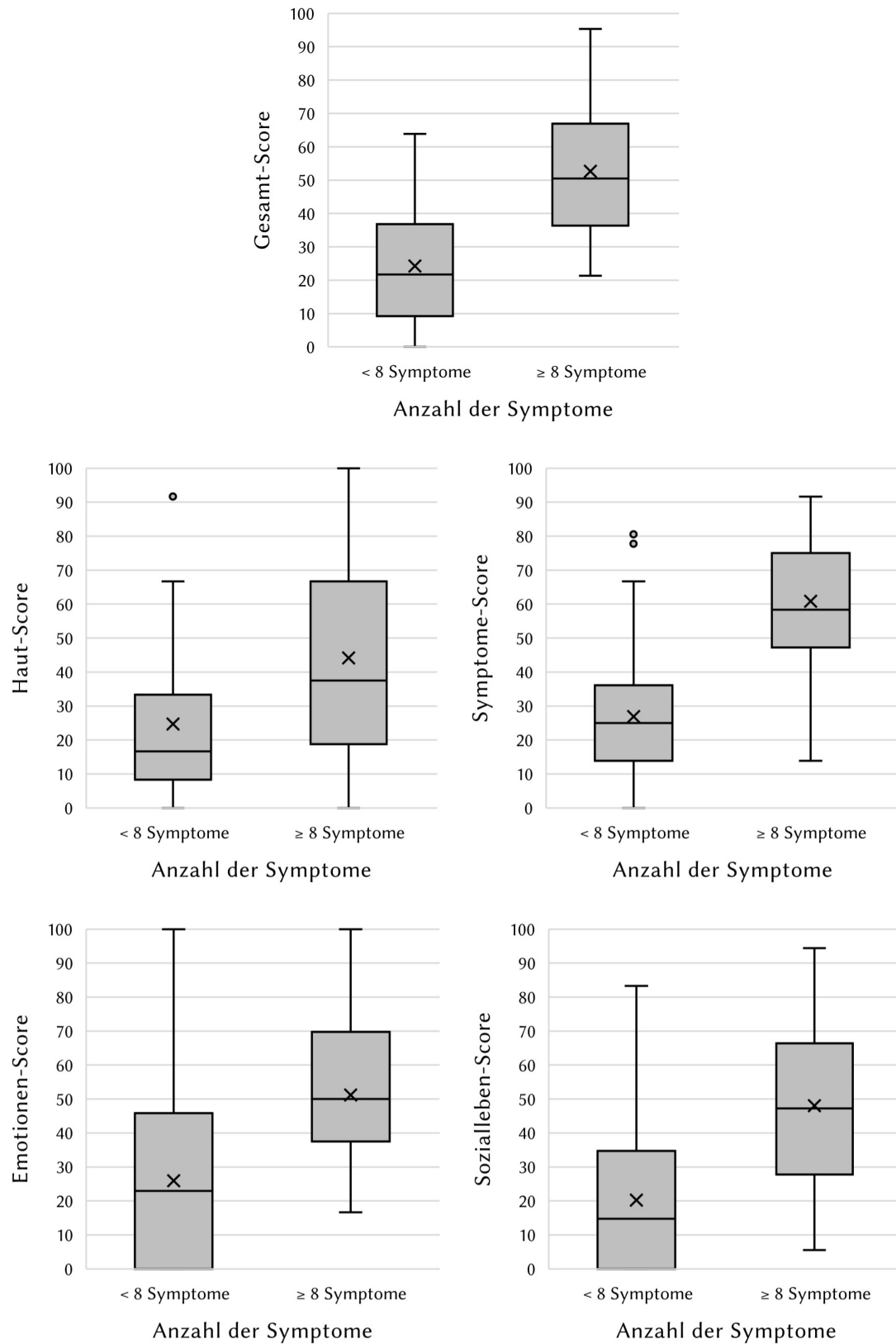


Abbildung 29: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

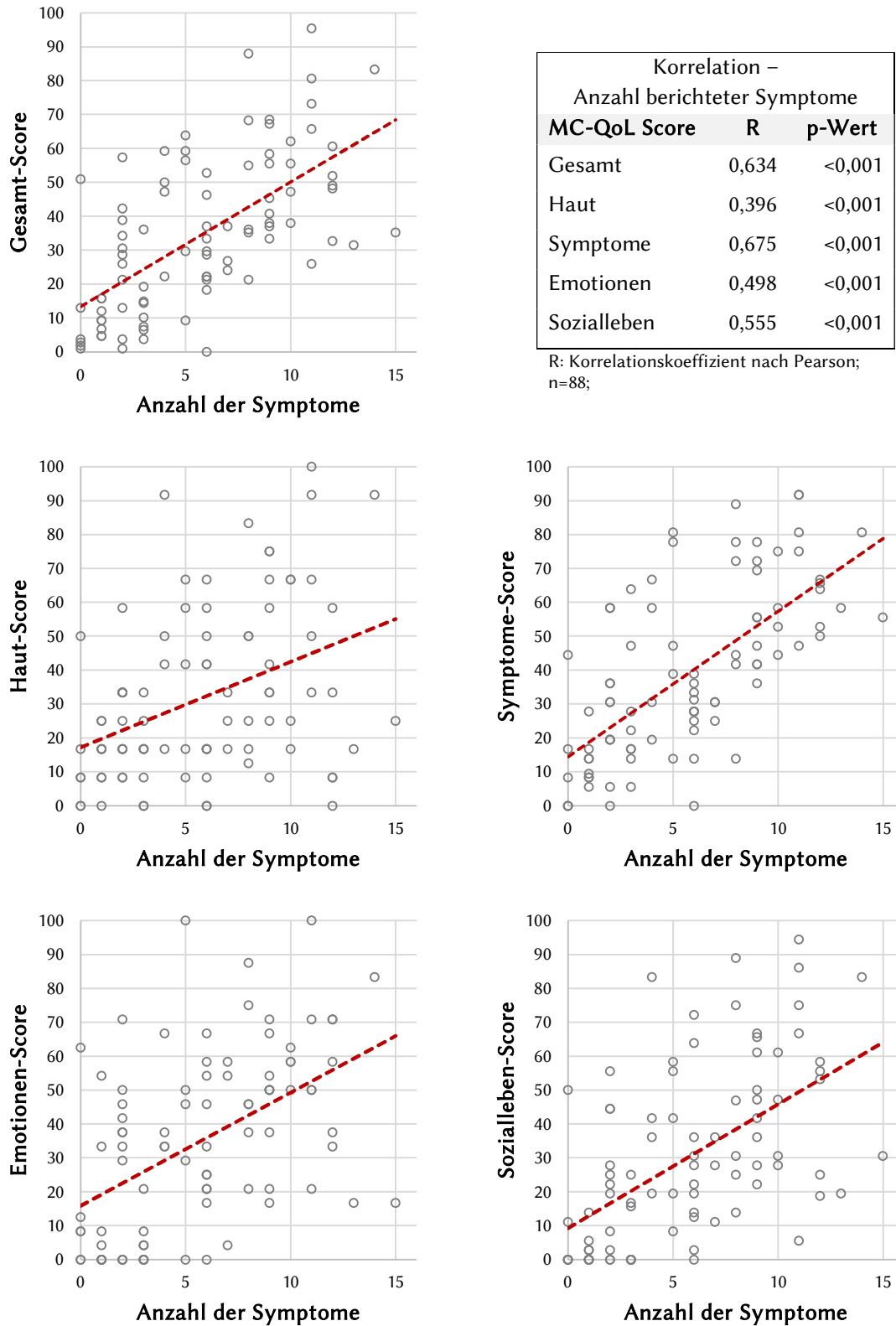


Abbildung 30: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und die Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.8 Symptombdauer

Im Schnitt waren bei den Patienten zum Studienzeitpunkt seit 14,8 Jahren (SD=10,1 Jahre; Median=12,0 Jahre; n=95) Symptome der Mastozytose vorhanden. Die Spannweite der Symptombdauer reichte von 0 bis 46 Jahren.

Insgesamt zeigte sich die Tendenz, dass mit zunehmender Symptombdauer die MC-QoL Scores stiegen und entsprechend die Einschränkung der Lebensqualität wuchs (s. Tabelle 48 und Abbildung 31). Auch in Streudiagrammen deutete sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Symptombdauer in Jahren und den meisten MC-QoL Scores an (s. Abbildung 32). Die Korrelationsanalyse berechnete für die Symptombdauer in Jahren einen positiven, signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamt-, Symptome- und Sozialleben-Score (s. Abbildung 32). (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 48: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Symptombdauer der Mastozytose

	Symptombdauer in Jahren					p-Wert	Test
	≤ 5	6 – 15	16 – 25	26 – 35	> 35		
n (%)	18 (18,9%)	39 (41,1%)	24 (25,3%)	9 (9,5%)	5 (5,3%)		
Gesamt	31,0 ±17,9 (29,2)	33,4 ±23,7 (33,3)	34,3 ±21,3 (35,8)	44,0 ±22,5 (40,7)	54,6 ±21,1 (52,8)	0,241	Kruskal- Wallis-Test bei unab- hängigen Stichproben
Haut	34,3 ±24,6 (29,2)	30,3 ±24,3 (25,0)	31,9 ±26,2 (29,2)	40,3 ±30,0 (25,0)	46,7 ±29,8 (41,7)	0,650	
Symptome	33,8 ±20,1 (30,9)	35,4 ±26,6 (30,6)	38,7 ±21,6 (36,1)	51,2 ±25,4 (47,2)	61,1 ±18,1 (63,9)	0,101	
Emotionen	36,6 ±28,3 (31,3)	37,0 ±26,7 (37,5)	36,1 ±25,5 (39,6)	43,5 ±27,0 (45,8)	50,0 ±28,1 (58,3)	0,780	
Sozialleben	23,5 ±20,1 (18,2)	30,1 ±26,7 (27,8)	29,5 ±24,8 (26,4)	37,6 ±25,5 (36,1)	53,7 ±28,2 (65,6)	0,250	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

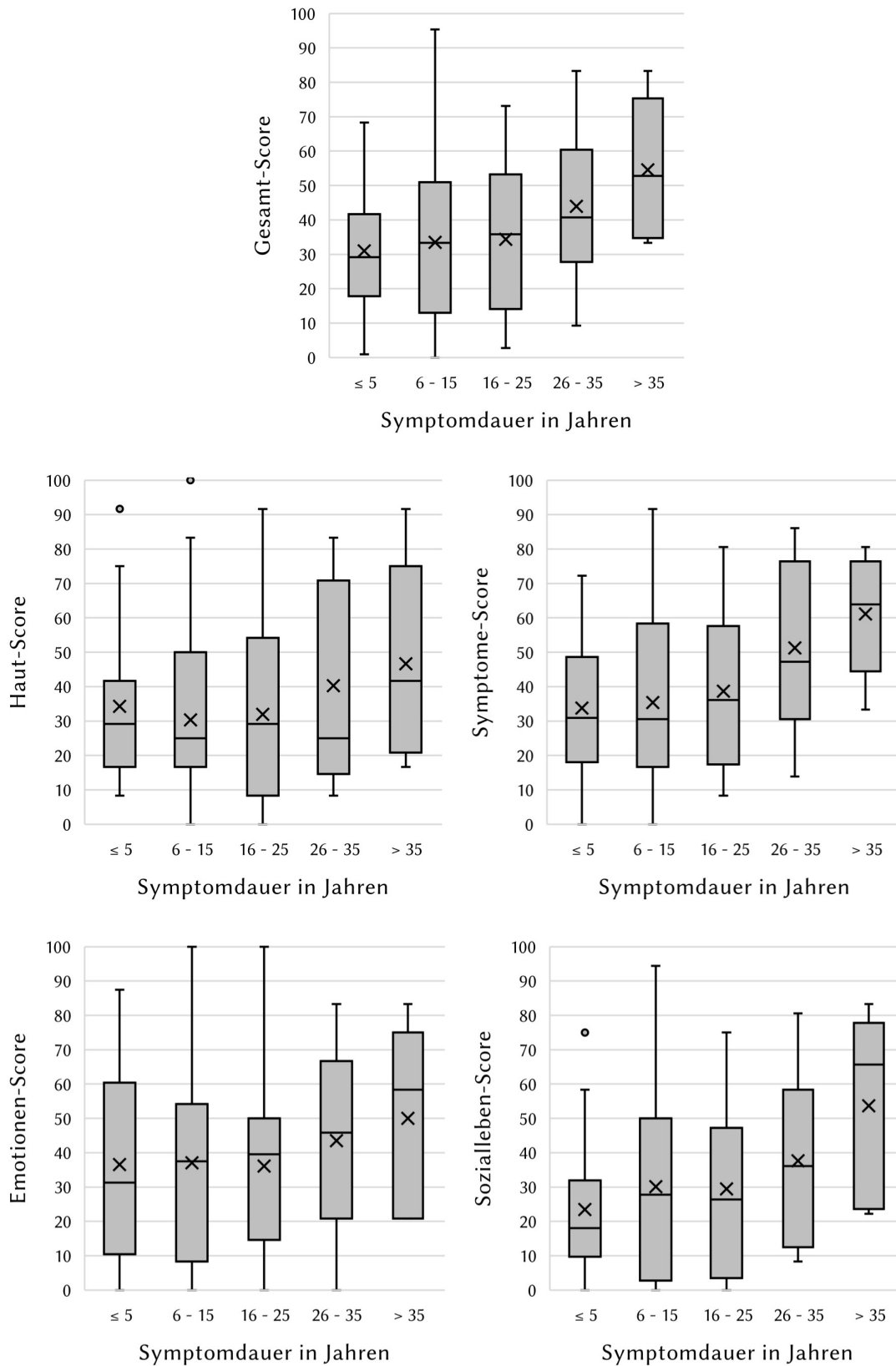


Abbildung 31: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Symptombdauer

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

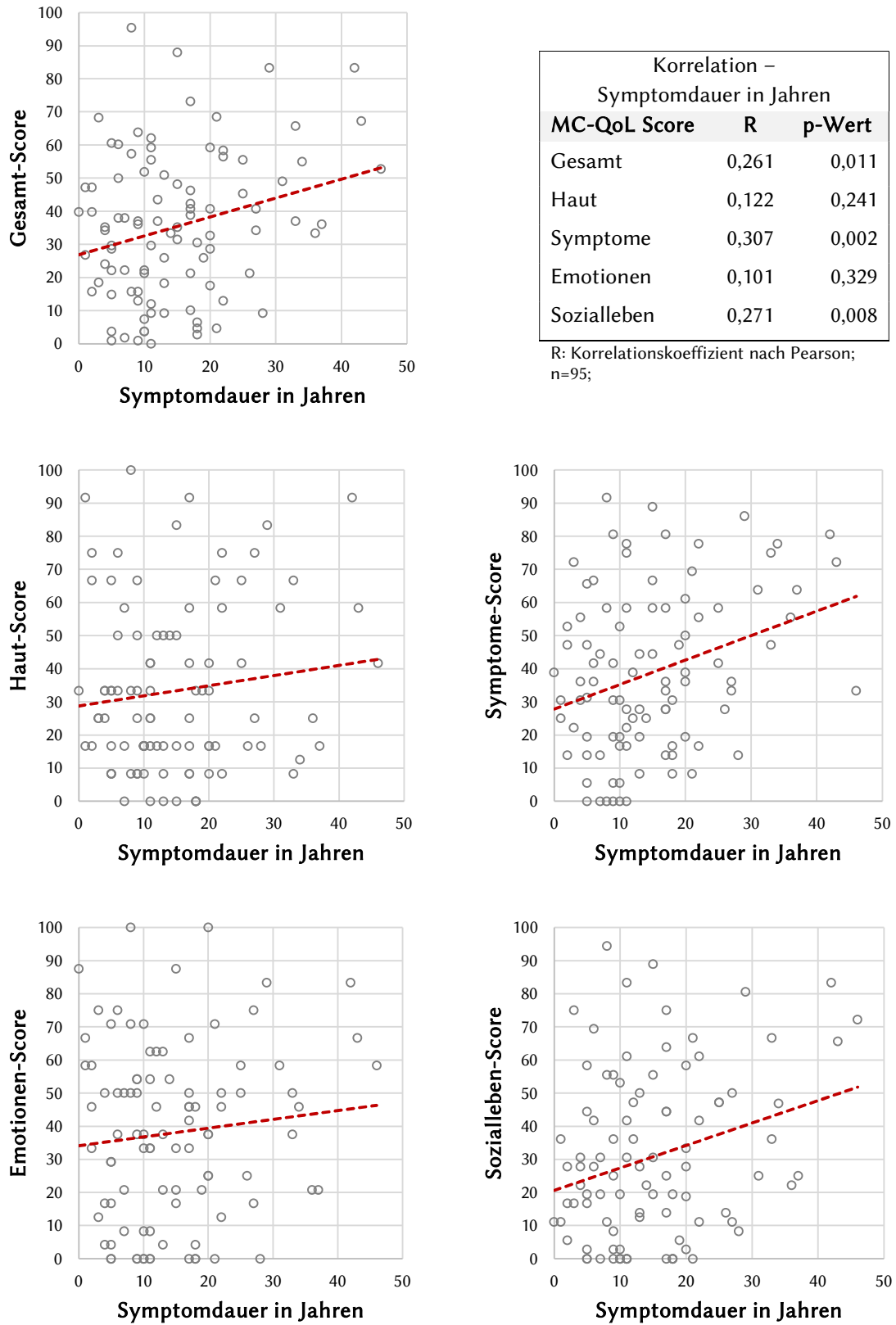


Abbildung 32: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Symptomdauer in Jahren

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.9 Krankheitsdauer der Mastozytose

Die Krankheitsdauer der Mastozytose (Zeit seit Erstdiagnose) lag im Schnitt bei 8,8 Jahren (SD=8,9 Jahre; Median=6,0 Jahre; n=85).

Die höchsten Scores waren vorwiegend in den Kategorien „16-25 Jahre“ und „> 25 Jahre“ zu finden, wodurch sich die Tendenz einer höheren Einschränkung bei einer länger andauernden Erkrankung zeigte (s. Tabelle 49 und Abbildung 33). Signifikante Unterschiede des MC-QoL Scores anhand der Krankheitsdauer in Kategorien wurden nicht identifiziert.

Die Streudiagramme des MC-QoL Gesamt-, Symptome- und Sozialleben-Scores deuteten den positiven Trend zwischen der Einschränkung der Lebensqualität und der Krankheitsdauer in Jahren an (s. Abbildung 34). In der Korrelationsanalyse war kein signifikanter Zusammenhang erkennbar.

Tabelle 49: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Krankheitsdauer der Mastozytose

	Krankheitsdauer in Jahren				p-Wert	Test
	≤ 5	6 – 15	16 – 25	> 25		
n (%)	41 (48,2%)	26 (30,6%)	11 (12,9%)	7 (8,2%)		
Gesamt	33,0 ±22,3 (29,6)	33,5 ±25,1 (31,6)	40,7 ±21,1 (46,3)	38,6 ±18,0 (36,1)	0,567	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	33,1 ±25,4 (25,0)	30,8 ±28,0 (25,0)	37,1 ±26,7 (33,3)	27,4 ±17,2 (25,0)	0,854	
Symptome	37,8 ±24,7 (30,6)	35,3 ±25,3 (30,6)	44,2 ±23,6 (47,2)	45,6 ±20,2 (47,2)	0,598	
Emotionen	37,7 ±27,6 (37,5)	33,5 ±27,7 (33,3)	43,2 ±27,8 (45,8)	39,9 ±27,7 (37,5)	0,760	
Sozialleben	24,9 ±24,7 (19,4)	32,7 ±27,7 (29,2)	36,6 ±25,2 (41,7)	34,4 ±25,4 (25,0)	0,401	

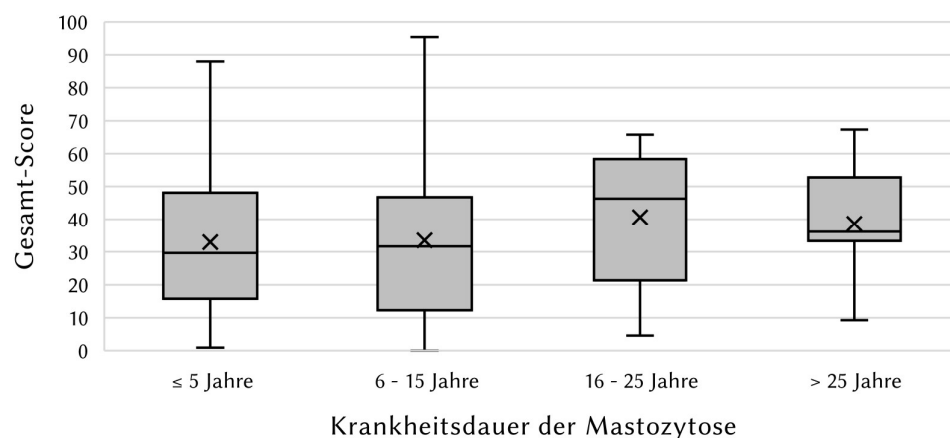
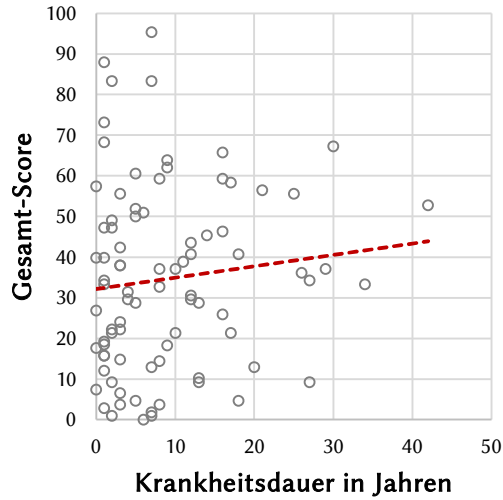


Abbildung 33: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit der Krankheitsdauer



Korrelation – Krankheitsdauer in Jahren		
MC-QoL Score	R	p-Wert
Gesamt	0,111	0,313
Haut	-0,020	0,859
Symptome	0,106	0,336
Emotionen	0,029	0,794
Sozialleben	0,179	0,102

R: Korrelationskoeffizient nach Pearson;
n=85;

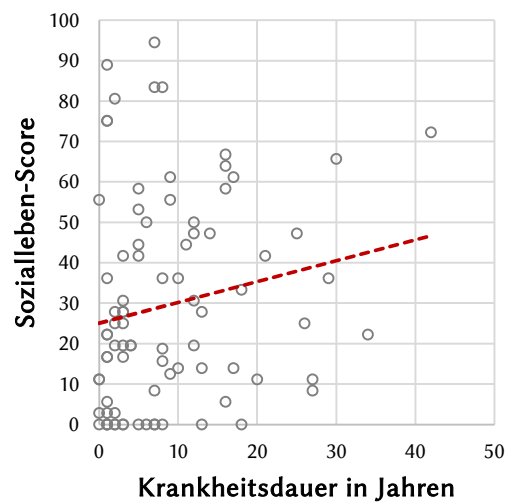
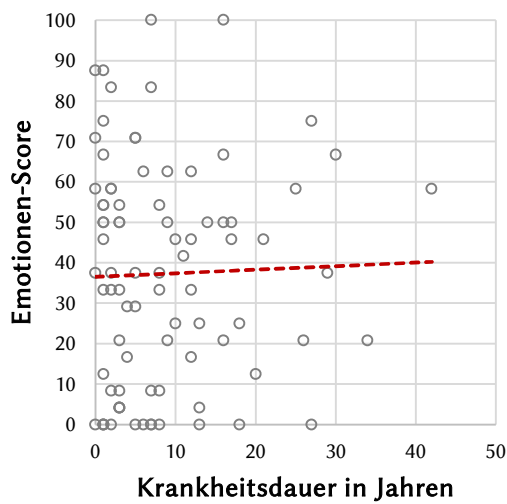
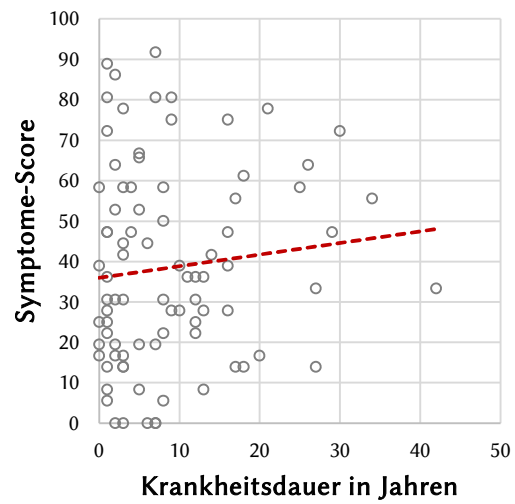
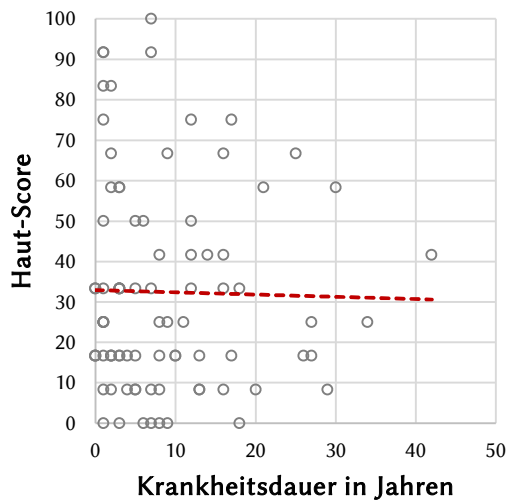


Abbildung 34: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Krankheitsdauer in Jahren

3.3.3.10 Anaphylaxie

Patienten mit Anaphylaxie zeigten zwar in allen MC-QoL Kategorien höhere Scores und damit eine etwas höhere Einschränkung als Patienten ohne berichtete Anaphylaxie. Diese Unterschiede fielen aber überwiegend gering und nicht signifikant aus. Die größte Differenz wurde in der Kategorie Emotionen gemessen. (Pulfer et al. 2021)

Die MC-QoL Scores für beide Patientengruppen sind in der Tabelle 50 dargestellt. Abbildung 35 vergleicht die Ergebnisse des MC-QoL Gesamt- und Emotionen-Scores von Patienten mit bzw. ohne berichtete Anaphylaxie anhand von Boxplots.

Tabelle 50: MC-QoL Scores (MW \pm SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten Anaphylaxie

	Anaphylaxie		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	43 (42,6%)	58 (57,4%)		
Gesamt	36,6 \pm 21,6 (35,2)	33,2 \pm 23,2 (30,6)	0,389	Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	35,3 \pm 26,8 (25,0)	31,0 \pm 23,7 (25,0)	0,489	
Symptome	39,1 \pm 23,7 (38,9)	37,8 \pm 25,8 (30,6)	0,628	
Emotionen	41,1 \pm 26,3 (45,8)	34,0 \pm 26,7 (33,3)	0,183	
Sozialleben	31,7 \pm 25,1 (30,6)	28,7 \pm 26,5 (20,8)	0,455	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

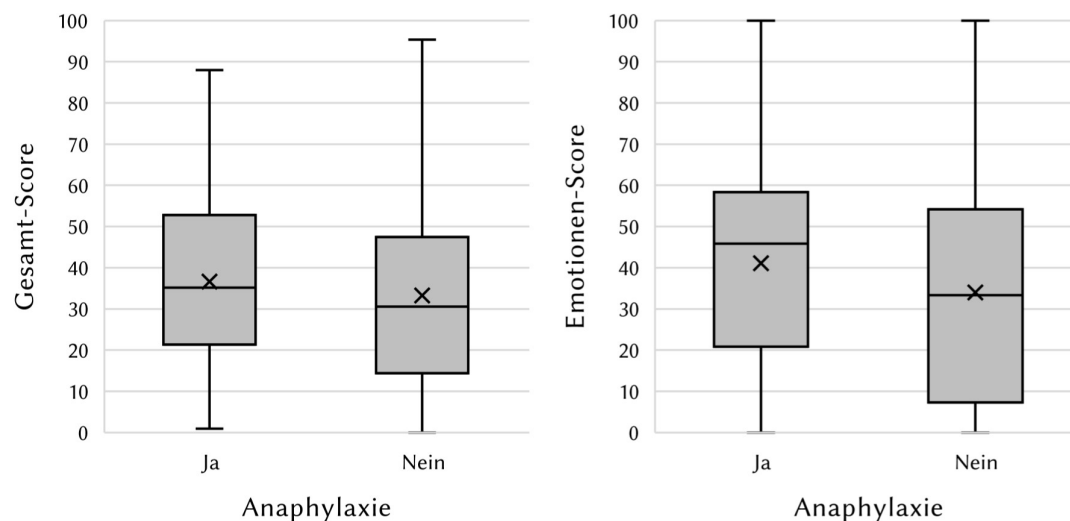


Abbildung 35: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Emotionen-Scores in Abhängigkeit einer berichteten Anaphylaxie

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.11 Nahrungsmittelunverträglichkeit

Patienten mit bzw. ohne anamnestisch berichteter Nahrungsmittelunverträglichkeit unterschieden sich in allen MC-QoL Kategorien signifikant. Dabei wiesen Patienten mit einer wahrgenommenen Nahrungsmittelunverträglichkeit in allen Kategorien höhere MC-QoL Scores und damit eine höhere Einschränkung der Lebensqualität auf. Der größte Unterschied war in der Kategorie Sozialleben erkennbar. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 51 stellt die Ergebnisse der MC-QoL Scores für beide Patientengruppen dar. Boxplots in Abbildung 36 veranschaulichen die Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne berichteter Nahrungsmittelunverträglichkeit.

Tabelle 51: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten Nahrungsmittelunverträglichkeit

	Nahrungsmittelunverträglichkeit		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	55 (54,5%)	46 (45,5%)		
Gesamt	40,8 ±20,9 (38,0)	27,3 ±22,3 (21,3)	0,001	Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	37,9 ±25,7 (33,3)	26,7 ±23,0 (16,7)	0,021	
Symptome	44,0 ±22,8 (41,7)	31,6 ±25,6 (25,0)	0,005	
Emotionen	42,3 ±25,7 (45,8)	30,7 ±26,7 (31,3)	0,027	
Sozialleben	37,7 ±25,3 (30,6)	20,8 ±23,6 (13,9)	<0,001	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

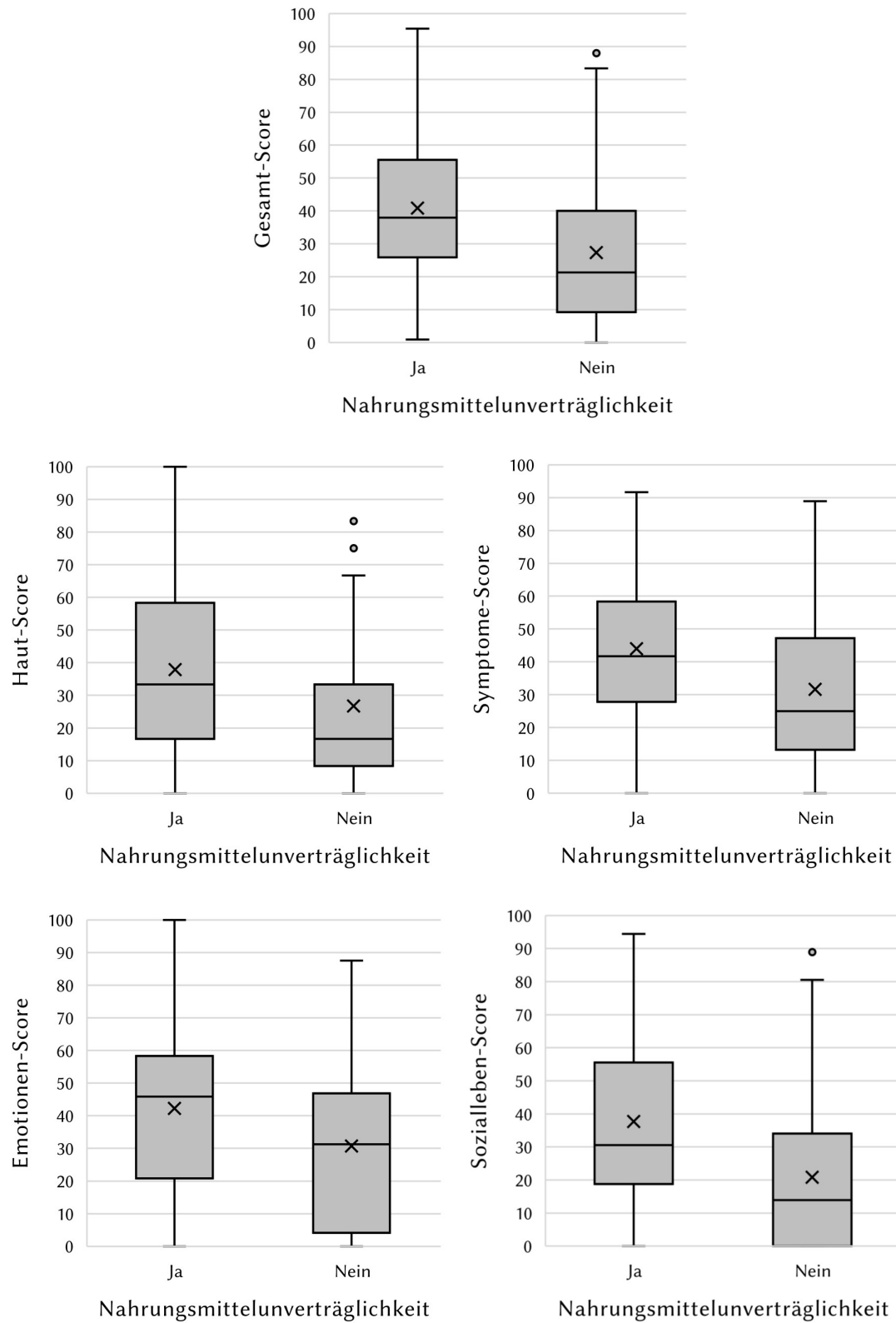


Abbildung 36: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer berichteten Nahrungsmittelunverträglichkeit

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.12 Pathologische Knochendichte

Patienten mit einer pathologischen Knochendichte (Osteopenie/Osteoporose) erreichten in allen MC-QoL Kategorien höhere Scores und wiesen demnach eine höhere Einschränkung der Lebensqualität auf als Patienten, die von keiner pathologischen Knochendichte berichteten. Für den Gesamt-, Symptome- und Sozialleben-Score ergaben sich signifikante Unterschiede (s. Tabelle 52 und Abbildung 37). (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 52: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten pathologischen Knochendichte

	Pathologische Knochendichte (Osteopenie/Osteoporose)		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	28 (32,9%)	57 (67,1%)		
Gesamt	42,0 ±22,0 (40,7)	31,0 ±22,1 (28,7)	0,039	Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Haut	36,0 ±26,8 (33,3)	30,7 ±24,9 (25,0)	0,320	
Symptome	47,5 ±24,1 (51,4)	34,1 ±23,3 (30,6)	0,017	
Emotionen	44,2 ±25,3 (50,0)	33,9 ±27,9 (33,3)	0,071	
Sozialleben	36,9 ±24,3 (29,2)	26,0 ±25,8 (19,4)	0,033	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

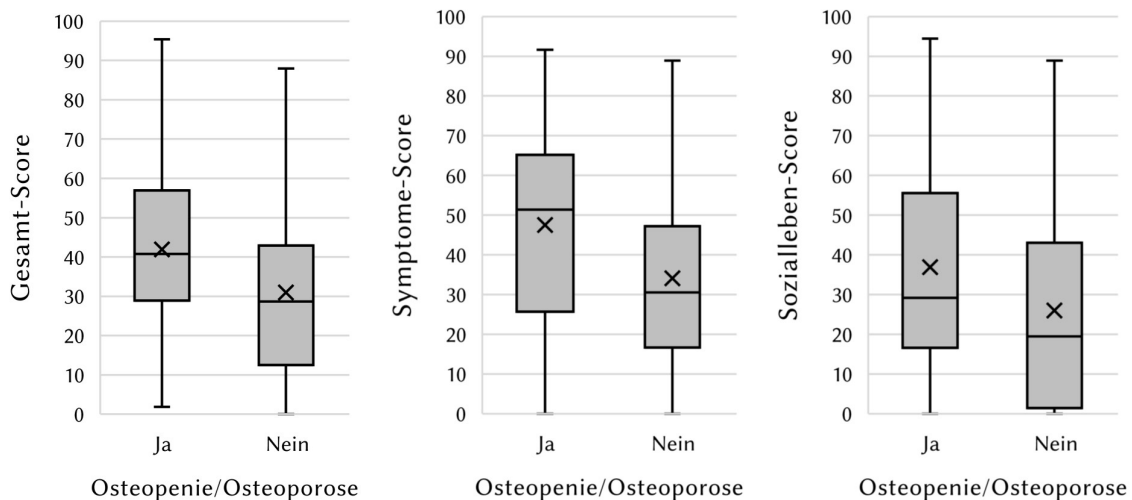


Abbildung 37: Boxplots des MC-QoL Gesamt-, Symptome- und Sozialleben-Scores in Abhängigkeit einer berichteten pathologischen Knochendichte

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.13 Psychische Erkrankung

Die MC-QoL Scores identifizierten zwischen Patienten mit bzw. ohne berichteter psychischer Erkrankung keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität. Patienten, die von einer psychischen Erkrankung berichteten, wiesen mit Ausnahme der Kategorie Haut lediglich geringgradig höhere MC-QoL Scores auf (s. Tabelle 53). Abbildung 38 veranschaulicht den kaum merklichen Unterschied der anhand des MC-QoL gemessenen Lebensqualität beider Gruppen. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 53: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten psychischen Erkrankung

	Psychische Erkrankung		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	20 (23,5%)	65 (76,5%)		Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	36,9 ±24,4 (35,7)	33,9 ±22,1 (33,3)	0,756	
Haut	30,0 ±29,9 (16,7)	33,2 ±24,2 (25,0)	0,263	
Symptome	41,8 ±25,2 (45,8)	37,5 ±24,1 (33,3)	0,500	
Emotionen	42,5 ±26,4 (43,8)	35,7 ±27,6 (37,5)	0,363	
Sozialleben	30,5 ±27,1 (23,6)	29,3 ±25,5 (22,2)	0,848	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

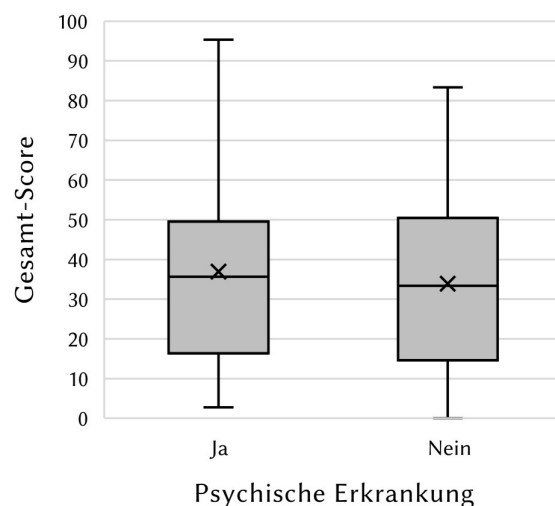


Abbildung 38: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer berichteten psychischen Erkrankung

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.14 Medikamentöse Therapie der Mastozytose

Zwischen Patienten mit bzw. ohne medikamentöse Therapie wurde in allen MC-QoL Kategorien ein signifikanter Unterschied gemessen. Demnach waren Patienten, die aktuell Medikamente einnahmen, signifikant stärker in ihrer Lebensqualität eingeschränkt als Patienten ohne derzeitige medikamentöse Therapie. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 54 fasst die Ergebnisse aller MC-QoL Kategorien zusammen. In Abbildung 39 werden die ermittelten Unterschiede beider Patientengruppen veranschaulicht.

Tabelle 54: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer medikamentösen Therapie der Mastozytose

	Medikamentöse Therapie		p-Wert	Test
	Ja	Nein		
n (%)	28 (32,9%)	57 (67,1%)		Mann-Whitney- U-Test bei unabhängigen Stichproben
Gesamt	50,3 ±17,9 (48,1)	26,9 ±20,6 (21,3)	<0,001	
Haut	46,4 ±29,7 (41,7)	25,6 ±20,2 (16,7)	0,002	
Symptome	53,3 ±19,4 (48,6)	31,2 ±23,2 (27,8)	<0,001	
Emotionen	56,4 ±21,4 (56,3)	27,9 ±25,1 (25,0)	<0,001	
Sozialleben	44,4 ±22,6 (43,1)	22,3 ±24,1 (16,7)	<0,001	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

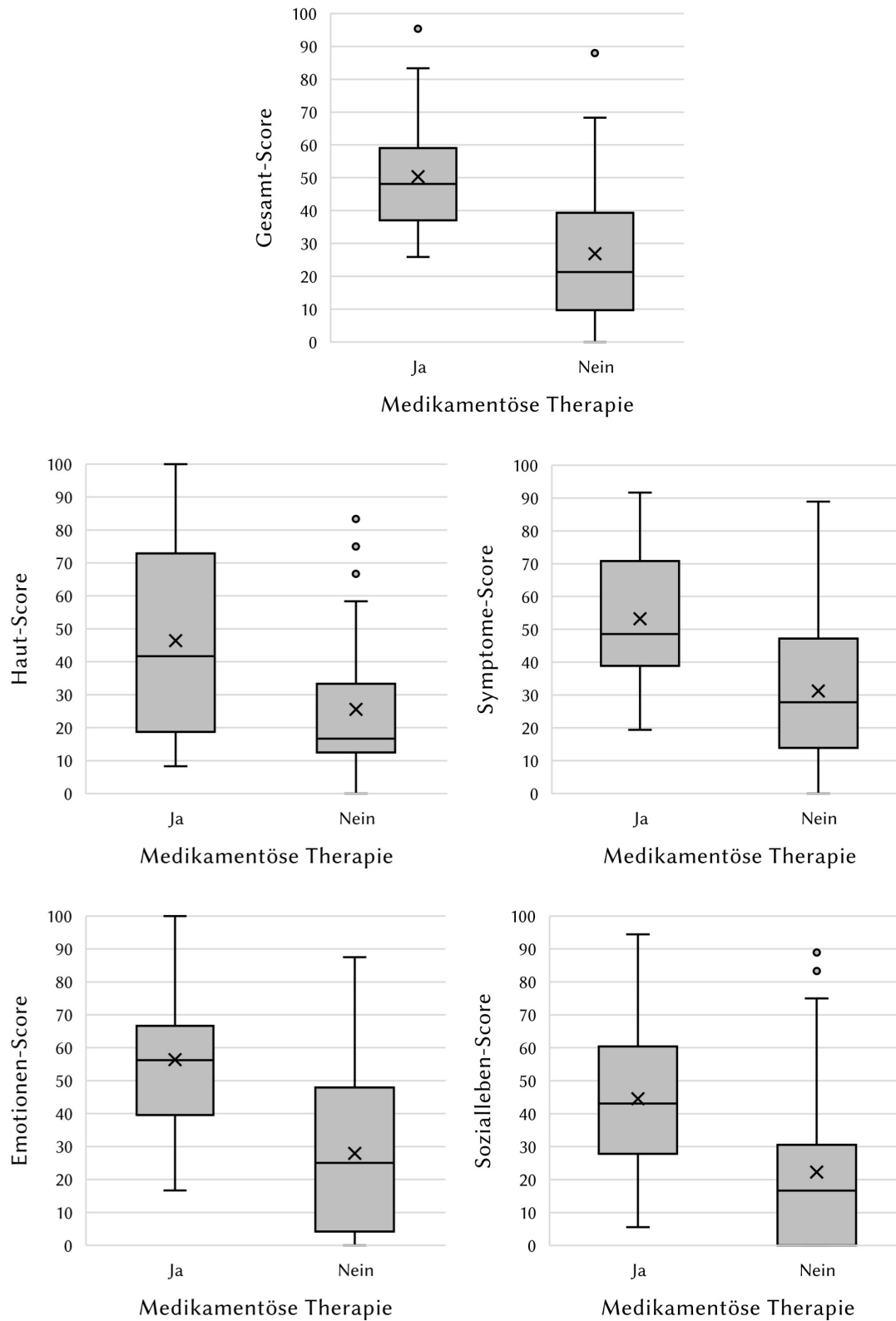


Abbildung 39: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer medikamentösen Therapie der Mastozytose

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.3.15 Multiple lineare Regressionsanalyse des MC-QoL Gesamt-Scores

In der multiplen linearen Regressionsanalyse des MC-QoL Gesamt-Scores (abhängige Variable) wurden zwei signifikante Regressionsmodelle berechnet (s. Tabelle 55). In beiden Modellen wurde die Anzahl der Symptome (Symptome einer Mastzellaktivierung und weitere klinischer Zeichen) als signifikante unabhängige Variable identifiziert. Zusätzlich zeigte die Nahrungsmittelunverträglichkeit (Ja/Nein) im zweiten Modell einen signifikanten Zusammenhang mit dem MC-QoL Gesamt-Score. Dem korrigiertem R^2 entsprechend werden 37,0% (Modell 1) bzw. 40,5% (Modell 2) der Streuung des MC-QoL Gesamt-Scores durch die Streuung der unabhängigen Variablen erklärt. (Pulfer et al. 2021)

Tabelle 55: Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse – MC-QoL Gesamt-Score

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	p-Wert
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	14,374	3,763	-	3,820	<0,001
	Anzahl der Symptome	3,655	0,555	0,616	6,582	<0,001
2	Konstante	11,031	3,944	-	2,797	0,007
	Anzahl der Symptome	3,129	0,588	0,527	5,325	<0,001
	Nahrungsmittel-unverträglichkeit^a	10,424	4,601	0,224	2,266	0,027
Modellstatistik: Modell 1: $R^2=0,379$; R^2 korrigiert=0,370; $p<0,001$; $n=73$; Modell 2: $R^2=0,421$; R^2 korrigiert=0,405; $p<0,001$; $n=73$;				^a Kodierung: Nein = 0; Ja = 1;		
Ausgeschlossene Variablen: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2), Diagnosekategorien (MIS, CM, ISM+, ISM-; Kodierung: Nein=0, Ja=1), Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung (Kodierung: Nein=0, Ja=1), Serumtryptasespiegel ($\mu\text{g}/\text{l}$), Symptombdauer (Jahre), pathologische Knochendichte (Kodierung: Nein=0, Ja=1), medikamentöse Therapie (Kodierung: Nein=0, Ja=1).						

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.4 Vergleich der MC-QoL Scores mit subjektiver Einschätzung der Patienten

Berichtete Alltagseinschränkungen und psychische Belastungen durch die Mastozytose stimmten mit den Ergebnissen des MC-QoL überein. Patienten, die sich im Alltag eingeschränkt oder psychisch belastet fühlten, wiesen anhand des MC-QoL eine signifikant höhere Einschränkung der Lebensqualität auf (s. Abbildung 40 und Tabelle 56). Die Interquartilsbereiche der Gesamt-Scores überschneiden sich nicht (Alltagseinschränkung: 7,2-29,6 (Nein); 37,0-60,6 (Ja)) oder nur kaum (Psychische Belastung: 9,3-37,0 (Nein); 31,1-63,4 (Ja)). (Pulfer et al. 2021)

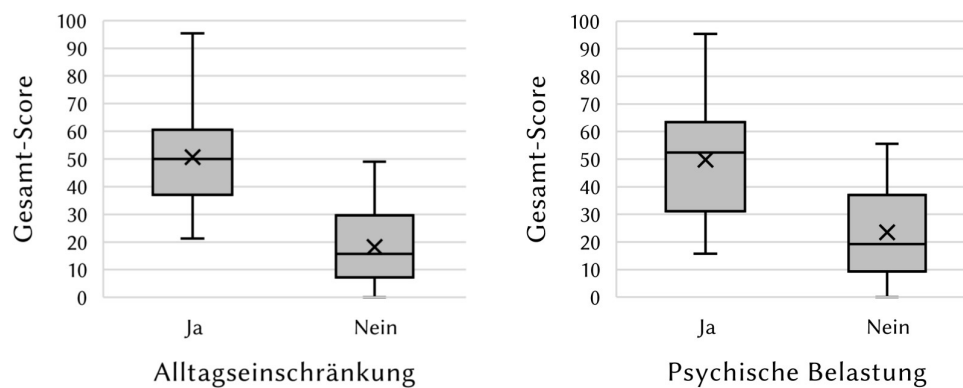


Abbildung 40: Boxplots der MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer berichteten Alltagseinschränkung oder psychischen Belastung durch die Mastozytose

Tabelle 56: MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer berichteten Alltagseinschränkung oder psychischen Belastung durch die Mastozytose

	Alltagseinschränkung				p-Wert	Test
	Ja		Nein			
n (%)	43 (50,6%)		42 (49,4%)			Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben
	MW±SD(Median)	1./3.Quartil	MW±SD(Median)	1./3.Quartil		
Gesamt	50,7 ±17,6 (50,0)	37,0/60,6	18,2 ±13,2 (15,7)	7,2/29,6	<0,001	
Haut	43,2 ±27,0 (33,3)	16,7/66,7	21,4 ±18,4 (16,7)	8,3/33,3	<0,001	
Symptome	53,1 ±20,6 (52,8)	36,1/72,2	23,5 ±17,8 (19,4)	12,5/34,0	<0,001	
Emotionen	54,2 ±21,9 (54,2)	37,5/66,7	20,0 ±20,9 (12,5)	0,0/34,4	<0,001	
Sozialleben	48,4 ±21,8 (47,2)	30,6/63,9	10,4 ±11,0 (8,3)	0,0/19,4	<0,001	
	Psychische Belastung				p-Wert	Test
	Ja		Nein			
n (%)	36 (42,4%)		49 (57,6%)			Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben
	MW±SD(Median)	1./3.Quartil	MW±SD(Median)	1./3.Quartil		
Gesamt	49,8 ±20,8 (52,4)	31,1/63,4	23,4 ±16,5 (19,2)	9,3/37,0	<0,001	
Haut	41,7 ±27,1 (33,3)	16,7/64,6	25,7 ±22,2 (16,7)	8,3/33,3	0,004	
Symptome	52,0 ±24,5 (52,8)	31,3/75,0	28,6 ±18,8 (27,8)	13,9/43,1	<0,001	
Emotionen	55,4 ±21,0 (50,0)	38,5/70,8	24,0 ±23,7 (16,7)	0,0/45,8	<0,001	
Sozialleben	46,6 ±25,6 (44,4)	21,5/66,4	17,1 ±17,4 (13,9)	0,0/26,4	<0,001	

In Anlehnung an Pulfer et al. 2021

3.3.5 Vergleich von MC-QoL und DLQI bei Erwachsenen

Im Folgenden wurden die Ergebnisse von MC-QoL und DLQI erwachsener Patienten in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung gegenübergestellt.

Patienten mit kutanen Manifestationen der Mastozytose (n=87) erreichten einen durchschnittlichen DLQI Gesamt-Score von 5,1 Punkten (SD=5,8; Median=3,0) und dementsprechend eine leichte Beeinträchtigung. Der MC-QoL Gesamt-Score befand sich ebenfalls im Bereich einer leichten Einschränkung (M=34,5; SD=22,2; Median=34,3). Die Gesamt-Scores von DLQI und MC-QoL korrelierten dabei signifikant ($R=0,731$; $p<0,001$).

Der Mittelwert des DLQI Gesamt-Score von Patienten ohne Hautbeteiligung der Mastozytose (n=14) lag bei 2,7 Punkten (SD=5,6; Median=0,5) und entsprach damit einer leichten Einschränkung, wogegen der Median keiner Beeinträchtigung gleichzusetzen war. Der MC-QoL Gesamt-Score wurde durchschnittlich im Bereich einer leichten Beeinträchtigung gemessen (M=35,6; SD=24,6; Median=30,7). Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen DLQI und MC-QoL Gesamt-Scores festgestellt ($R=0,702$; $p=0,005$). Die DLQI Gesamt-Scores von Patienten mit bzw. ohne Hautbeteiligung unterschieden sich signifikant ($p=0,012$), wogegen der MC-QoL Gesamt-Score keinen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen erkennen ließ ($p=0,980$).

Die Einteilung der Einschränkung in Schweregrade (DLQI und MC-QoL) zeigte unter Patienten mit Hautbeteiligung eine bessere Übereinstimmung (Chi²-Test: $p<0,001$) als unter Patienten ohne Hautbeteiligung ($p=0,070$) (s. Abbildung 41).

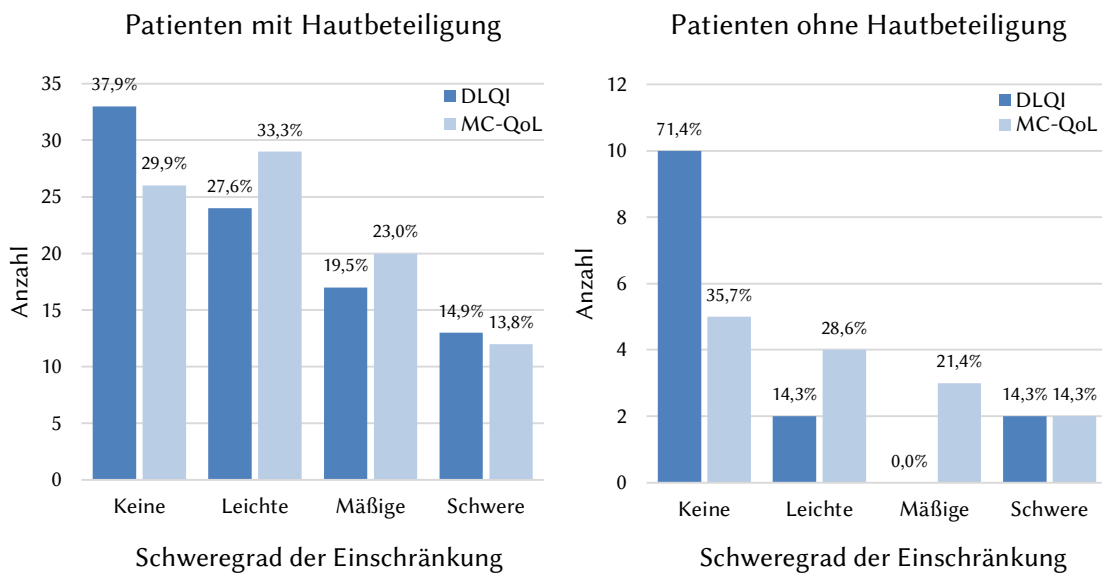


Abbildung 41: Schweregrad der Einschränkung gemessen anhand der DLQI und MC-QoL Gesamt-Scores erwachsener Mastozytosepatienten

3.4 MC-QoL Fragebogen bei Minderjährigen mit Mastozytose

3.4.1 MC-QoL Gesamt-Score und MC-QoL Score Kategorien

Bei 26 minderjährigen Patienten mit Mastozytose (KM_{Kinder}) wurde die Lebensqualität anhand des MC-QoL Fragebogens ermittelt. Das Geschlechterverhältnis war mit 12 männlichen (46,2%) und 14 weiblichen Patienten (53,8%) annähernd ausgeglichen. Das Alter lag im Schnitt bei 6,6 Jahren ($SD=4,7$ Jahre; $Min.=1,4$ Jahre; $Max.=17,6$ Jahre). Bei einem Patienten konnten aufgrund fehlender Angaben lediglich die Haut- und Symptome-Scores berechnet werden.

Fast alle Patienten ($n=24$; 96,0%) erreichten einen MC-QoL Gesamt-Score unter 20 Punkte und empfanden demnach keine Einschränkung der Lebensqualität. Nur ein Patient (4,0%) erzielte einen höheren Wert (30,6) und fühlte sich in seiner Lebensqualität leicht eingeschränkt. So lag der Gesamt-Score von minderjährigen Patienten mit Mastozytose im Schnitt bei 6,4 Punkten ($SD=7,2$; $Median=5,0$) und damit im Bereich von keiner Einschränkung (s. Tabelle 57). Die höchsten Scores wurden in der Kategorie Haut mit einem Mittelwert von 16,3 Punkten ($SD=18,2$; $Median=8,3$) erzielt. Danach folgten die Kategorien Symptome, Emotionen und Sozialleben. Die Ergebnisse der Kategorie Haut fielen im Vergleich zu den Kategorien Emotionen ($p_b=0,016$) und Sozialleben ($p_b=0,044$) signifikant höher aus.

Im Vergleich zu Erwachsenen mit Mastozytose erzielten minderjährige Patienten signifikant niedrigere MC-QoL Scores in allen Kategorien (Gesamt-, Symptome-, Emotionen- und Sozialleben-Score: $p<0,001$; Haut-Score: $p=0,001$).

Tabelle 57: MC-QoL Scores bei minderjährigen Mastozytosepatienten

MC-QoL Kategorie	n	MW \pm SD	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	25	6,4 \pm 7,2	5,0	0,0	30,6
Haut	26	16,3 \pm 18,2	8,3	0,0	58,3
Symptome	26	7,5 \pm 10,6	1,4	0,0	38,9
Emotionen	25	4,0 \pm 9,0	0,0	0,0	37,5
Sozialleben	25	3,4 \pm 5,7	0,0	0,0	25,0

3.4.2 Vergleich von MC-QoL und DLQI unter Minderjährigen

Im Schnitt erreichten minderjährige Patienten mit Mastozytose einen DLQI Gesamt-Score von 1,2 Punkten (SD=1,3; Median=1,0), was gemäß der Einteilung in Schweregrade keiner Beeinträchtigung entsprach. Zwischen den Gesamt-Scores von MC-QoL und DLQI wurde eine starke Korrelation berechnet ($R=0,729$; $p<0,001$).

Bei zwei Drittel der Patienten ($n=18$; 69,2%) wurde anhand des DLQI Gesamt-Scores keine Einschränkung und bei einem knappen Drittel ($n=8$; 30,8%) eine leichte Einschränkung gemessen. Die Einteilung der Einschränkung in Schweregrade von DLQI und MC-QoL wies dabei keinen signifikanten Zusammenhang auf (Chi²-Test: $p=0,617$).

Der DLQI Gesamt-Score minderjähriger Patienten fiel im Vergleich zu erwachsenen Mastozytosepatienten mit Hautbeteiligung (MW=5,1; SD=5,8; Median=3,0) signifikant niedriger aus ($p<0,001$).

4 Diskussion

4.1 Studiendesign und Methoden

Die vorliegende Studie beinhaltet eine klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs der Mastozytosesprechstunde an der Klinik für Dermatologie der Technischen Universität München. Es wurden Erkenntnisse zu Diagnosehäufigkeiten und zur symptomatischen Ausprägung der Mastozytose verschiedener Altersgruppen gewonnen. Herausforderungen im Rahmen der Diagnosestellung einer Mastozytose (Valent et al. 2013; Valent et al. 2014) wurden anhand der durchgeführten Diagnostik und des Diagnoseverlaufs näher beleuchtet. Patienteninterviews ermöglichten einen Blick auf Krankheitsverlauf, krankheitsbedingte Einschränkungen und Belastungen aus der Perspektive betroffener Patienten. Ein zusätzlicher Schwerpunkt lag auf der Erhebung der Lebensqualität und der Identifikation möglicher Einflussfaktoren unter Anwendung des krankheitsspezifischen Fragebogens MC-QoL (Siebenhaar et al. 2016).

Es handelt sich um eine Querschnittsstudie unter Anwendung eines gemischten Studiendesigns. Die telefonische Befragung anhand halbstrukturierter Patienteninterviews mit qualitativem Methodenansatz erlaubte die Darstellung subjektiver Belastungen und Einschränkungen bei Mastozytose. Die Erhebung der Lebensqualität anhand des Fragebogens MC-QoL (Siebenhaar et al. 2016) ermöglichte darüber hinaus eine Quantifizierung der Beeinträchtigung und eine Analyse potenzieller Einflussfaktoren. Damit ergänzt die Studie frühere Untersuchungen, die einen qualitativen (Jensen et al. 2019) oder quantitativen Methodenansatz (Siebenhaar et al. 2016; van Anrooij et al. 2016) zur Evaluierung krankheitsbezogener Belastungen der Mastozytose wählten. Zudem handelt es sich nach derzeitigem Wissensstand um eine der ersten Studien zu Lebensqualität und möglichen Einflussfaktoren bei Mastozytose unter Anwendung eines krankheitsspezifischen Fragebogens (Siebenhaar et al. 2016; van Anrooij et al. 2016).

Die Studie wurde an einer auf Mastozytose spezialisierten dermatologischen Klinik durchgeführt, wodurch eine hohe Diagnosesicherheit gewährleistet und trotz der seltenen Erkrankung eine hohe Teilnehmerzahl erreicht werden konnte. Durch die Kontaktaufnahme per Post bzw. per Telefon konnte ein größeres Patientenkollektiv generiert werden, da keine zusätzlichen Termine an der Klinik erforderlich waren. Um das gesamte Spektrum erkrankter Patienten abzubilden, wurden sämtliche Altersstufen sowie Diagnosekategorien der Mastozytose berücksichtigt, wogegen sich andere Studien auf Patienten mit systemischen Erkrankungsformen beschränkten (Jensen et al. 2019; van Anrooij et al. 2016).

Im Hinblick auf sensible und emotionale Fragen zu Belastungen und Einschränkungen wurde anhand der telefonischen Interviews eine möglichst angenehme Atmosphäre für Studienteilnehmer in ihrer bekannten Umgebung geschaffen. Aufgrund der dadurch eingeschränkten Kontrollierbarkeit der Interviewsituation am Telefon wurden Teilnehmer zu Beginn nach ihrer aktuellen Situation sowie der Bereitschaft für das Interview gefragt und gegebenenfalls ein neuer Interviewtermin vereinbart.

Im Rahmen der Datenerhebung und -auswertung der vorliegenden Studie sollten einige Limitationen beachtet werden. So waren anhand der retrospektiven Datenerhebung fehlende Angaben nicht zu vermeiden, welche entsprechend gekennzeichnet wurden. Bei anamnestisch berichteten Erkrankungen und Diagnosen sollte zudem eine gewisse diagnostische Unsicherheit berücksichtigt werden. Recall-Bias können aufgrund von weit in der Vergangenheit zurückliegenden Ereignissen, wie Symptombeginn oder diagnostischer Verlauf, zu Ergebnisverzerrungen geführt haben. Bei sensiblen Fragen zu psychischen Belastungen und Einschränkungen ist ein sozial erwünschtes Antwortverhalten nicht auszuschließen. In der Studie waren keine Patienten mit fortgeschrittenen, aggressiveren Varianten der Mastozytose wie beispielsweise einer Mastzelleukämie enthalten, sodass über diese Krankheitsformen keine Aussage getroffen werden kann. Die Studie wurde an einer Klinik in Deutschland durchgeführt, sodass regionale und ethnische Unterschiede zu berücksichtigen sind. Die Patientenklientel einer Klinik könnte schwerere Formen einer Mastozytose beinhalten, wobei zudem eine höhere Einschränkung möglicherweise zu einer gesteigerten Teilnahmebereitschaft geführt hat. Das Geschlechterverhältnis erwachsener Patienten war zugunsten der Frauen verschoben, was mit einer in der Literatur berichteten Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei Mastozytose (Cohen et al. 2014; Valent et al. 2013; Fuchs et al. 2020; Trizuljak et al. 2020; Horny et al. 2008) bzw. mit einer geschlechterabhängigen Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt werden könnte.

Aufgrund des Querschnittsdesigns der Studie insbesondere zur Erhebung der Lebensqualität und Identifizierung von Einflussfaktoren wird für die ermittelten Ergebnisse kein kausaler Zusammenhang postuliert. Das Auftreten möglicher Confounder kann dabei nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf Einflussfaktoren sollten als erste Einschätzung angesehen werden, die in weiteren Studien näher untersucht werden müssen. Da keine vergleichenden Patientenkollektive gesunder Probanden oder anderer Erkrankungen einbezogen wurden, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob die allgemeine Einschränkung bei Mastozytose höher ist als in entsprechenden Vergleichsgruppen, insbesondere da eine kürzlich veröffentlichte Studie nur geringe Unterschiede bezüglich der Lebenszufriedenheit beschrieben hat (Schuster et al. 2020).

4.2 Patienten der Mastozytosesprechstunde

4.2.1 Diagnosekategorien und Hautbeteiligung

Bei einem hohen Anteil erwachsener Patienten, die zur Abklärung einer Mastozytose an der Klinik vorstellig waren, wurde die Diagnose einer Mastozytose ausgeschlossen oder zurückgestellt (35,8%). Dieses Ergebnis deutet auf Erschwernisse in der Vorselektion von potenziell erkrankten Patienten hin. Dabei können Erkrankungsformen ohne kutane Manifestationen, die Abklärung einer systemischen Beteiligung oder zahlreiche Differentialdiagnosen mit ähnlicher Symptomatik die Diagnose einer Mastozytose erschweren (Valent 2013; Reggiani et al. 2015; Hadjivasilis et al. 2019; Behdad und Owens 2013; Desmond und Carmichael 2018; Pinto-Lopes et al. 2013, 2013; Ravichandran et al. 2016; Abramowitz und Weinerman 2012).

Insgesamt wiesen 85,3% aller erwachsenen Patienten mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer Mastozytose eine Hautbeteiligung auf. Dies entspricht in etwa der in der Literatur angegebenen Häufigkeit für das Auftreten einer Hautbeteiligung von 80% (Akin und Metcalfe 2004). Dass der Anteil von Patienten mit Hautbeteiligung dennoch etwas höher ausfiel, könnte mit der Studiendurchführung an einer Klinik für Dermatologie in Zusammenhang stehen. Die meisten erwachsenen Patienten mit Mastozytose erhielten die Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer indolenten systemischen Mastozytose (54,0% unter Erwachsenen mit Diagnose/Verdachtsdiagnose Mastozytose), was die ISM als häufigste Form einer Mastozytose unter Erwachsenen bestätigt (Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010). Eine ebenfalls große Gruppe stellten Patienten mit der Diagnose MIS dar (39,9% unter Patienten mit Diagnose/Verdachtsdiagnose Mastozytose). Dieser hohe Anteil verdeutlicht die klinische Bedeutsamkeit dieser „Prädiagnose“, welche von der WHO für Patienten ohne weitere diagnostische Abklärung bezüglich einer systemischen Verlaufsform eingeführt wurde und von dem Begriff „kutane Mastozytose“ abgegrenzt werden muss (Horny et al. 2018; Valent et al. 2007). Gründe, warum diese Patienten keine Knochenmarkbiopsie durchführen ließen sind dabei nicht bekannt. Es könnte mit einem geringeren Leidensdruck der Patienten und folglich einer geringeren Motivation zur Durchführung einer Knochenmarkbiopsie erklärt werden (s. Kapitel 4.4.3.3). Auch fehlende kurative Therapieoptionen (Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014) und folglich geringer Konsequenz einer gesicherten systemischen Beteiligung könnten im Rahmen milder Verlaufsformen eine Rolle spielen. Zudem gilt es Ängste, die in

Zusammenhang mit der invasiven Untersuchungsmethode berichtet werden, zu berücksichtigen (Kuivalainen et al. 2012; Tanasale et al. 2013; Vanhelleputte et al. 2003).

In der Gruppe minderjähriger Patienten (81,4%) wurde im Vergleich zu Erwachsenen (64,2%) signifikant häufiger eine Mastozytose bestätigt, was unter anderem durch die einfachere und weniger invasive Diagnostik sowie das häufigere Auftreten einer rein kutanen Form der Mastozytose bedingt sein kann (Valent et al. 2013; Valent et al. 2007). Bei allen minderjährigen Patienten wurde eine kutane Mastozytose diagnostiziert. Dies steht im Einklang mit der Literatur, wonach bei minderjährigen Patienten hauptsächlich eine kutane Mastozytose ohne systemische Beteiligung auftritt (Hartmann et al. 2016; Hannaford und Rogers 2001; Lange et al. 2013).

4.2.2 Diagnostik zur Abklärung einer Mastozytose

Hautbiopsie

Bei den meisten erwachsenen Mastozytosepatienten mit Hautbeteiligung wurde eine Hautbiopsie durchgeführt (79,9%). Neben der klinischen Untersuchung werden die Ergebnisse einer Hautbiopsie zur Bestätigung einer Mastozytose der Haut (MIS) herangezogen (Hartmann et al. 2016; Valent et al. 2007). Erwachsenen Patienten mit MIS wird zur Abklärung einer systemischen Mastozytose die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung empfohlen, weshalb die histologische Bestätigung einer Hautbeteiligung, wie auch im vorliegenden Patientenkollektiv, einen wichtigen Baustein im diagnostischen Algorithmus darstellt (Valent et al. 2007).

Im Gegensatz dazu erfolgte eine Hautbiopsie unter minderjährigen Mastozytosepatienten (15,2%) signifikant seltener als bei Erwachsenen ($p < 0,001$), was auf die meist mildere Krankheitsausprägung ohne systemische Beteiligung (Valent et al. 2007) bzw. die im Verlauf der Pubertät häufig zu beobachtende spontane Remission der Mastozytose zurückgeführt werden kann (Hartmann et al. 2016). Trotz bestätigter Hautbeteiligung war eine Knochenmarkuntersuchung in nur vereinzelt Ausnahmefällen indiziert (Valent et al. 2007; Valent et al. 2013), weshalb die klinische Diagnose bei minderjährigen Patienten im Vordergrund steht.

Knochenmarkuntersuchung

Eine Knochenmarkuntersuchung wurde bei Erwachsenen (50,0%) signifikant häufiger durchgeführt als unter minderjährigen Patienten (3,1%, $p < 0,001$), was durch die geringere Wahrscheinlichkeit einer systemischen Beteiligung (Hartmann et al. 2016; Lange et al. 2013;

Brockow und Metcalfe 2010) und eine strengere Indikationsstellung bei jüngeren Patienten erklärt werden kann (Valent et al. 2013; Valent et al. 2007).

Das Ergebnis der Knochenmarkuntersuchungen bei Erwachsenen und demnach die Bestätigung bzw. der Ausschluss einer systemischen Mastozytose war stark vom Auftreten einer Hautbeteiligung abhängig. Ein negatives Ergebnis in einem Drittel aller Fälle und speziell bei zwei Drittel der Patienten ohne Hautbeteiligung bestätigt die Schwierigkeiten in der Vorselektion von Risikopatienten, insbesondere bei Patienten ohne kutane Manifestationen einer Mastozytose (Valent et al. 2013).

Serumtryptasespiegel

In Abhängigkeit der Altersgruppe

Insgesamt wiesen minderjährige Patienten (Median=5,51 µg/l) einen niedrigeren Serumtryptasespiegel auf als Erwachsene (Median=12,90 µg/l; $p<0,001$), was sich zusätzlich in der Patientengruppe mit Mastozytose (Erwachsene: 19,20 µg/l; Minderjährige: 5,53 µg/l $p<0,001$) bestätigte. Da der Serumtryptasespiegel als Indikator für die Mastzellzahl angesehen wird (Sperr et al. 2002; Valent et al. 2001), kann dieses Ergebnis durch die unterschiedliche Krankheitsausprägung der Mastozytose bei minderjährigen und erwachsenen Patienten erklärt werden (Hartmann et al. 2016). Zudem wird ein altersabhängiger Anstieg des Serumtryptasespiegels bei Gesunden diskutiert (Schliemann et al. 2012; Sperr et al. 2009), was sich auch in vorliegender Studie andeutete, aber nicht bestätigt werden konnte (Erwachsene ohne Mastozytose: Median=5,30 µg/l, Minderjährige ohne Mastozytose: Median=3,38 µg/l, $p=0,336$). Dabei muss außerdem die niedrige Fallzahl minderjähriger, nicht an einer Mastozytose erkrankter Patienten berücksichtigt werden.

In Abhängigkeit einer Mastozytose

Erwachsene Patienten mit Mastozytose wiesen signifikant höhere Serumtryptasespiegel auf (Median=19,20 µg/l) als Patienten ohne diagnostizierte Mastozytose (Median=5,30 µg/l; $p<0,001$). Der Serumtryptasespiegel dient zur Einschätzung der Mastzellzahl (Sperr et al. 2002; Valent et al. 2001) und wurde als Nebenkriterium für eine systemische Mastozytose definiert (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018), wodurch dieses Ergebnis nachvollziehbar ist. Mit einem Median von 5,30 µg/l wurden bei Patienten ohne Mastozytose ähnliche Werte wie in anderen Studien unter gesunden Probanden (Median=5,2 µg/l (Sperr et al. 2009)) bzw. unter Patienten mit anderen dermatologischen Erkrankungen gefunden (Median=4,46 µg/l (Schliemann et al. 2012)).

Bei Minderjährigen war der Trend eines erhöhten Serumtryptasespiegels unter Mastozytosepatienten ebenfalls erkennbar. Allerdings waren Unterschiede geringer ausgeprägt und nicht signifikant, was für die mildere Krankheitsausprägung und die niedrigere Wahrscheinlichkeit einer systemischen Beteiligung spricht (Hannaford und Rogers 2001; Hartmann et al. 2016; Lange et al. 2013).

In Abhängigkeit einer Hautbeteiligung bei Mastozytose

Bei gut einem Drittel der erwachsenen Patienten mit Hautbeteiligung wurde ein Serumtryptasespiegel innerhalb des Referenzbereichs ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$; 35,8%) gemessen, wogegen dies bei Patienten ohne Hautbeteiligung nur selten zu beobachten war (4,2%). Patienten ohne Hautveränderungen fallen wohlmöglich nur durch einen erhöhten Serumtryptasespiegel auf, wobei die Mastozytose bei Patienten mit Hautbeteiligung häufiger auch ohne einen pathologisch erhöhten Laborwert entdeckt werden kann. Dies könnte ebenfalls mit einer höheren Dunkelziffer an Patienten mit systemischer Mastozytose aber ohne Hautbeteiligung einhergehen, die beispielsweise nur durch eine Insektengiftallergie und erhöhte Serumtryptasespiegel identifiziert werden (Brockow 2014).

In Abhängigkeit des Ergebnisses in der Knochenmarkuntersuchung

Ein erhöhter Serumtryptasespiegel ($> 20,00 \mu\text{g/l}$) wurde von der WHO als Nebenkriterium für die Bestätigung einer systemischen Mastozytose definiert (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018). In vorliegender Studie fiel der Serumtryptasespiegel bei Patienten mit positivem Ergebnis in der Knochenmarkuntersuchung (=systemische Mastozytose) deshalb erwartungsgemäß höher aus als bei Patienten, die ein negatives Ergebnis erhielten ($p < 0,001$). Insgesamt wiesen 95% der Patienten mit Serumtryptasespiegel $> 20,00 \mu\text{g/l}$ eine systemische Mastozytose auf (57 von 60 Patienten), weshalb ein erhöhter Wert stark für eine systemische Beteiligung spricht. Allerdings wurde auch bei einem knappen Drittel der Patienten mit systemischer Mastozytose (=positives Ergebnis) das Auftreten eines Serumtryptasespiegels im Bereich von $\leq 20,00 \mu\text{g/l}$ beobachtet (30,5%), die dementsprechend das von der WHO definierte Nebenkriterium für eine systemische Mastozytose nicht erfüllten (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018).

In Abhängigkeit der Diagnosekategorie

Erwartungsgemäß wiesen ISM Patienten die höchsten Serumtryptasespiegel auf. Allerdings wurde auch bei 13,4% der ISM Patienten ein Serumtryptasespiegel innerhalb des Referenzbereichs ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$) gemessen. Dies entspricht den Werten anderer Studien, die etwa in 10% aller ISM Patienten einen niedrigen Serumtryptasespiegel von $\leq 11,40 \mu\text{g/l}$

(Hermans et al. 2019) bzw. $< 15 \mu\text{g/l}$ (Sperr et al. 2009) beobachteten. Außerdem liegt der Anteil an Patienten mit systemischer Mastozytose und einem Serumtryptasespiegel $\leq 20,00 \mu\text{g/l}$ in vorliegender Studie (30,5%) im Bereich der Ergebnisse weiterer Studien (28,3% (Hermans et al. 2019), 24,8% (Fradet et al. 2019) und 37% (Berezowska et al. 2014)).

Patienten mit KM wiesen mit einem medianen Serumtryptasespiegel von $8,50 \mu\text{g/l}$ die niedrigsten Werte unter Mastozytosepatienten auf und lagen damit auf einem ähnlichen Niveau von Patienten früherer Studien (Median= $10 \mu\text{g/l}$ (Sperr et al. 2002), Median= $11 \mu\text{g/l}$ (Sperr et al. 2009)). Insgesamt wurde in vorliegender Studie bei 90% der Patienten mit KM ein Serumtryptasespiegel unterhalb von $20,00 \mu\text{g/l}$ beobachtet, was das Ergebnis einer anderen Studie bestätigt (Serumtryptasespiegel $< 20,00 \mu\text{g/l}$ bei Patienten mit KM: 87% (Sperr et al. 2002). Der Serumtryptasespiegel von Patienten mit MIS (Median= $11,30 \mu\text{g/l}$) lag zwischen den gemessenen Werten von Patienten mit kutaner (Median= $8,50 \mu\text{g/l}$) bzw. systemischer Mastozytose (Median= $31,55 \mu\text{g/l}$ (ISM+); Median= $22,90 \mu\text{g/l}$ (ISM-)). Es ist zwar davon auszugehen, dass in dieser Gruppe überwiegend Patienten mit ISM enthalten sind (Hartmann et al. 2016; Brockow und Metcalfe 2010), allerdings wird auch ein gewisser Anteil ohne systemischer Beteiligung mitinbegriffen sein, was die gemessenen Werte im mittleren Bereich insgesamt erklären könnte.

Die niedrigsten Serumtryptasespiegel wurden erwartungsgemäß unter Patienten ohne Mastozytose (Z.n. KM, z.A. MZ und ausgeschl. MZ) gefunden. Die medianen Serumtryptasespiegel befanden sich auf einem ähnlichen oder nur leicht höheren Niveau wie bei nicht an Mastozytose erkrankten Patienten (Median= $4,46 \mu\text{g/l}$ (Schliemann et al. 2012)) bzw. gesunden Probanden anderer Studien (Median= $5,2 \mu\text{g/l}$ (Sperr et al. 2009)).

Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine große Variabilität des Serumtryptasespiegels zwischen verschiedenen Diagnosekategorien. Aber auch innerhalb der einzelnen Kategorien wurden Abweichungen erkennbar. Ein Serumtryptasespiegel $> 20,00 \mu\text{g/l}$ sprach zwar stark für das Auftreten einer systemischen Beteiligung, allerdings waren niedrigere Werte unter Patienten mit systemischer Mastozytose keine Seltenheit (30,5%). Als Richtwert zur Indikationsstellung einer Knochenmarkuntersuchung (Valent et al. 2013) und als Kriterium zur Bestätigung einer systemischen Mastozytose (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018) ist die alleinige Betrachtung des Serumtryptasespiegels deshalb nicht ausreichend. Vor allem bei Patienten ohne Hautbeteiligung und mit unspezifischer Symptomatik dürfte dies eine Herausforderung darstellen (Valent et al. 2013; Valent et al. 2014), zudem ein erhöhter Serumtryptasespiegel $> 15 \mu\text{g/l}$ in etwas fünf Prozent der gesunden Bevölkerung auftreten kann (Valent 2013). Neuere diagnostische Methoden, wie die Bestimmung einer *kit-*

Mutation im peripheren Blut (Erben et al. 2014; Jara-Acevedo et al. 2015; Hoermann et al. 2014), sind daher vielversprechende Möglichkeiten, das diagnostische Vorgehen bei einer Mastozytose zu optimieren. Über das durch die WHO festgelegte Diagnosekriterium einer systemischen Mastozytose (Serumtryptasespiegel $> 20 \mu\text{g/l}$ (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018)) kann diskutiert werden, wie bereits in einer vorangehenden Studie thematisiert wurde (Hermans et al. 2019). So wäre beispielsweise ein weiterer Messwert der Tryptase, der Tryptasespiegel im Knochenmarkaspirat, als sensitive Methode zur Evaluierung einer systemischen Beteiligung in Erwägung zu ziehen (Bulai Livideanu et al. 2016; Fradet et al. 2019).

Der Serumtryptasespiegel wurde als Nebenkriterium für die Diagnose einer systemische Mastozytose definiert (Horny et al. 2008; Horny et al. 2018) und deshalb auch in vorliegender Studie zur Einteilung der Diagnosekategorien herangezogen (s. Kapitel 2.2.2). Insbesondere der Zusammenhang zwischen Serumtryptasespiegel und den Diagnosekategorien V.a. ISM- und z.A. MZ sollte vorsichtig bewertet werden, da die Einteilung durch das Fehlen einer Hautbeteiligung und weiterführender Diagnostik relativ stark durch den Serumtryptasespiegel beeinflusst wurde.

Gesamt-IgE-Spiegel

Der mediane Gesamt-IgE-Spiegel von Erwachsenen mit Mastozytose (20,15 IU/ml) war auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie in einer anderen Studie (20 IU/ml) (González de Olano et al. 2007) und damit signifikant niedriger als bei Patienten ohne Mastozytose (Median=76,95 IU/ml; $p<0,001$), was mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt (Müller et al. 1990; Brockow et al. 2003; González de Olano et al. 2007). Der Theorie nach könnte eine erhöhte Anzahl an Gewebsmastzellen bei Mastozytose vermehrt zirkulierendes IgE binden (Müller et al. 1990) und folglich zu einer erniedrigten Konzentration an freiem IgE im Blut führen, was durch vorliegende Ergebnisse bekräftigt wird.

In der Gruppe minderjähriger Patienten wurde bei Patienten mit Mastozytose zwar ebenfalls ein niedrigerer medianer Gesamt-IgE-Spiegel festgestellt als bei Patienten ohne Mastozytose, allerdings war der Unterschied im Vergleich zu Erwachsenen nicht so stark ausgeprägt und bei insgesamt niedrigen Fallzahlen (Patienten mit Mastozytose: $n=22$; ohne Mastozytose: $n=5$) nicht sicher zu beurteilen. Eine niedrigere Mastzelllast unter minderjährigen Patienten (Hartmann et al. 2016; Hannaford und Rogers 2001; Lange et al. 2013) könnte dabei aber entsprechend der oben zitierten Theorie zu einer geringeren Menge an gebundenem IgE geführt haben (Müller et al. 1990).

4.2.3 Klinische Symptomatik und Provokationsfaktoren bei Mastozytose

Hautsymptome

Juckreiz war unabhängig der Altersgruppe ein häufig berichtetes Symptom unter Mastozytosepatienten (Erwachsenen: 62,4%; Minderjährige: 61,8%), welches außerdem zu den typischen Symptomen einer Mastzellaktivierung gezählt wird (Brockow 2013; Valent et al. 2012). In einer anderen Studie wurde sogar noch häufiger von Juckreiz bei Mastzellerkrankungen berichtet (79,3%) (Jennings et al. 2014). Auch symptombezogene Einschränkungen durch Juckreiz stellen mit einem Anteil von 82% ein häufiges Problem unter Mastozytosepatienten dar (Hermine et al. 2008).

Dagegen wurde eine Blasenbildung bei minderjährigen Patienten (41,2%) signifikant häufiger genannt als bei Erwachsenen (10%; $p < 0,001$). Eine Blasenbildung wird typischerweise bei einem Erkrankungsbeginn der Mastozytose im Kindesalter und bei sehr jungen Patienten innerhalb der ersten drei Lebensjahre beschrieben, was mit diesem Ergebnis in Einklang steht (Hartmann et al. 2016; Lange et al. 2016).

Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung und Juckreiz

Die häufigsten Provokationsfaktoren für Hautsymptome unter minderjährigen Patienten stellten physikalische Reize dar (Mechanisch/Reiben, Hitze und Kälte). Temperaturwechsel und physikalische Reize sind als Auslöser für Aufschwellung oder Rötung von typischen Hautläsionen einer Mastozytose bekannt (Akin und Metcalfe 2004; Castells et al. 2011). Außerdem werden körperliche Anstrengung und Stress als mögliche Trigger von Hautsymptomen bei Kindern mit kutaner Mastozytose erwähnt (Castells et al. 2011). Auch in vorliegender Studie wurde körperliche Anstrengung mit knapp 20% noch recht häufig genannt, wogegen Stress einen eher selten berichteten Provokationsfaktor darstellte (8,8%). Bei Erwachsenen wurde eine breitere Verteilung der Provokationsfaktoren deutlich. Neben den häufigen physikalischen Faktoren (Mechanisch/Temperatur) waren auch körperliche Anstrengung, Stress und Alkohol relevante Faktoren, die von noch mindestens einem Fünftel der Patienten als Auslöser beschuldigt wurden. Dieses altersabhängige Ergebnis kann auch mit einer unterschiedlichen Auftretenswahrscheinlichkeit der jeweiligen Faktoren in Zusammenhang stehen, wobei Stress, körperliche Anstrengung und der Verzehr von alkoholischen Getränken bei erwachsenen Patienten häufiger zu erwarten sind.

Zudem wurden Hautreaktionen durch unbekannte Auslöser berichtet (jeweils unter 10%), wobei die ursächlichen Provokationsfaktoren bisher nicht identifiziert wurden oder eine spontane Aktivierung der Mastzellen bzw. eine spontane Freisetzung von Mastzellmediatoren zugrunde liegen könnte (Castells und Austen 2002; Castells et al. 2011).

Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinische Zeichen

Episodisches Flushing trat als typisches Zeichen der Mastzellaktivierung (Brockow 2013; Valent et al. 2012) in beiden Altersgruppen sehr häufig auf. Mit 53,2% unter Erwachsenen zeigte sich ein ähnlicher Wert wie in einer weiteren Studie, wonach sich 52% der Patienten durch das Auftreten von Flush beeinträchtigt fühlten (Hermine et al. 2008). In vorliegender Studie wurde am häufigsten von Flush ohne bekannten Auslöser berichtet, was, ähnlich zu den im vorherigen Abschnitt berichteten unbekanntem Provokationsfaktoren, mit einer spontanen Mastzellaktivierung bzw. Mastzellmediatorfreisetzung in Zusammenhang stehen kann (Castells und Austen 2002; Castells et al. 2011). Dies könnte als Ausdruck der Unvorhersehbarkeit von Symptomen gewertet werden, welche von Patienten als wichtigster Auslöser emotionaler Beeinträchtigung aufgeführt wurde (Jennings et al. 2014).

Neben Flush wurden vor allem Durchfälle (Erwachsene: 49,6%, Minderjährige: 26,5%) und Kopfschmerzen (Erwachsene: 51,1%, Minderjährige: 17,6%) als typische Symptome der Mastzellaktivierung berichtet (Brockow 2013; Valent et al. 2012). Darüber hinaus stellten abdominale Schmerzen (Erwachsene: 44,7%, Minderjährige: 23,5%) und Abgeschlagenheit/Fatigue (Erwachsene: 50,4%, Minderjährige: 14,7%) häufig genannte Symptome dar, welche nicht typischerweise der Mastzellaktivierung zugeschrieben werden (Brockow 2013; Valent et al. 2012). Unter Erwachsenen wurden zudem psychologische Beschwerden (Konzentrations-/Gedächtnisverlust oder Persönlichkeitsveränderungen) von einem guten Fünftel der Patienten berichtet (22,7%). Bereits andere Studien beschrieben das häufige Auftreten von Fatigue und anderen neuropsychiatrischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, kognitive Einschränkungen und Depressionen, bei Mastozytose (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014; Georgin-Lavialle et al. 2016; Moura et al. 2014). Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind weitestgehend unbekannt, könnten aber mit einer Überaktivität von Mastzellen im Gehirn sowie einer chronischen Inflammation in Zusammenhang stehen (Moura et al. 2014).

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für ein vielseitiges klinisches Bild der Mastozytose, das sich insbesondere in der Altersgruppe Erwachsener nicht nur auf typische Symptome der Mastzellaktivierung begrenzte (Brockow 2013; Valent et al. 2012) und damit die Komplexität pathophysiologischer Prozesse im Rahmen der Mastozytose widerspiegelte (Theoharides et al. 2015). Nahezu alle Symptome, mit Ausnahme von psychologischen Beschwerden (22,7%), Gewichtsverlust (7,8%) und Fieber (3,5%), traten bei mindestens einem Drittel der erwachsenen Patienten und damit signifikant häufiger als bei jüngeren Patienten auf. Dabei

waren verschiedenste Organsysteme, mitunter der Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und das Herz-Kreislaufsystem, betroffen. Daraus leiten sich zahlreiche Differentialdiagnosen ab (Valent 2013), die im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit abgeklärt werden sollten und die diagnostischen Herausforderungen einer Mastozytose verdeutlichen.

Minderjährige Patienten berichteten von deutlich weniger Symptomen im Vergleich zu Erwachsenen ($p < 0,001$). Dies kann durch die milderen Krankheitsformen mit selten auftretender systemischer Beteiligung erklärt werden (Hannaford und Rogers 2001; Hartmann et al. 2016; Lange et al. 2013). Es gilt außerdem zu beachten, dass junge Patienten verschiedene Symptome gegebenenfalls nicht entsprechend benennen oder differenzieren können. Zwischen minderjährigen und erwachsenen Patienten ergaben sich insbesondere im Bereich des Herz-/Kreislaufsystems und des Bewegungsapparats große Unterschiede, was durch die im Alter zunehmenden kardiovaskulären und orthopädischen Komorbiditäten beeinflusst wird. Zudem kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Beschwerden nicht durch die Mastozytose ausgelöst wurden, sondern mit anderen Komorbiditäten in Zusammenhang stehen.

Nahrungsmittelunverträglichkeit

Mit mehr als der Hälfte der Erwachsenen (54,6%) und einem Viertel der Minderjährigen (26,5%) stellten nahrungsmittelassoziierte Beschwerden insgesamt ein sehr häufig beklagtes Problem unter Mastozytosepatienten dar. In anderen Umfragen zu Mastzellerkrankungen berichteten ähnlich viele Patienten von Nahrungsmittelallergien bzw. -intoleranzen (50,3% unter minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastzellerkrankungen (Jennings et al. 2014) bzw. 61% unter erwachsenen Mastozytosepatienten (Hermine et al. 2008)). Zudem wurden Nahrungsmittel und Zusatzstoffe als Trigger für Symptome der Mastzellaktivierung von 31,1% (Jennings et al., 2014) bzw. 63% der Patienten beschuldigt (Nowak et al. 2011).

Als häufigster Auslöser wurden unter erwachsenen Patienten alkoholische Getränke genannt (41,6%), welche bei minderjährigen Patienten altersbedingt keine Rolle spielten. Auch verschiedenes Obst und Gemüse (Erwachsene: 36,4% und 33,8%; Minderjährige: 33,3% und 22,2%) wurden in beiden Altersgruppen häufig verdächtigt, was mit den Ergebnissen einer anderen Befragung gut vergleichbar ist (29,5% und 27,3%) (Jennings et al. 2014). Insbesondere bei Erwachsenen zeigte sich ein sehr breites Spektrum berichteter Auslöser. Darunter fielen viele Nahrungsmittel, denen ein erhöhter Histamingehalt oder Histamin-freisetzende Eigenschaften zugeschrieben werden, wie beispielsweise Erdbeeren, Tomaten, Wein, Fisch- und Fleischprodukte (Vlieg-Boerstra et al. 2005). Der Zusammenhang zwischen

Histamin und einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ist allerdings schwer zu evaluieren, da der Histamingehalt von Lebensmitteln in der Literatur nicht einheitlich bewertet wird (San Mauro Martin et al. 2016) und abhängig von Verarbeitung und Reifedauer schwanken kann (Reese et al. 2017). Es fehlen Studien, die die Histamin-freisetzenden Eigenschaften von Nahrungsmitteln oder die Wirksamkeit einer histaminarmen Ernährung belegen (Vlieg-Boerstra et al. 2005), insbesondere da der Erfolg einer histaminarmen Ernährung von betroffenen Patienten unterschiedlich bewertet wird (Russell et al. 2019). Einige der Lebensmittel werden außerdem bei entsprechender Prädisposition verdächtig, unabhängig von einer Mastozytose Unverträglichkeitsreaktionen hervorzurufen, was unter dem Begriff einer Histaminunverträglichkeit zusammengefasst wird (Reese et al. 2017) und eine Abgrenzung von der Mastozytose erschwert. Hierbei sei erwähnt, dass aus den anamnestischen Daten der vorliegenden Studie die zugrundeliegende Pathogenese der Unverträglichkeitsreaktionen, beispielsweise immunologische oder nicht-immunologische Prozesse (Bruijnzeel-Koomen et al. 1995; Kleine-Tebbe et al. 2016), nicht näher differenziert werden kann. Dies kann auch den insgesamt höheren Anteil im Vergleich zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen unter Patienten mit Mastzellerkrankungen (20,6%) (Jarkvist et al. 2020) oder in der allgemeinen Bevölkerung (17,3%) (Nwaru et al. 2014) erklären, insbesondere da „echte“, IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien unter Patienten mit Mastzellerkrankungen mit 3,4% selten auftreten (Jarkvist et al. 2020). Generell sollte bedacht werden, dass die Prävalenz von selbst berichteten Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der allgemeinen Bevölkerung häufig überschätzt wird (Nwaru et al. 2014; Sicherer und Sampson 2018; Rentzos et al. 2019).

Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse die Bedeutung von nahrungsmittelassoziierten Beschwerden unter Mastozytosepatienten. Aufgrund der Vielzahl an verdächtigten Auslösern (Jennings et al. 2014), der in der Literatur beschriebenen Variabilität des Histamingehalts in Lebensmitteln (San Mauro Martin et al. 2016; Pechanek et al. 1983; Reese et al. 2017) und der unzureichenden Datenlage über Nahrungsmittelinteraktionen bei Mastozytose (Vlieg-Boerstra et al. 2005) kann keine einheitliche Diättempfehlung ausgesprochen werden, insbesondere nicht präventiv bei Patienten ohne berichtete Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Jarkvist et al. 2020). Patienten sollten über mögliche Histamin-abhängige Interaktionen zwischen der Mastozytose und verschiedenen Nahrungsmitteln mit erhöhtem Risiko, wie beispielsweise Alkohol (Vlieg-Boerstra et al. 2005), aufgeklärt werden. Im Fokus sollte eine persönliche Ernährungsberatung stehen, um individuelle Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit zu identifizieren und auf den

einzelnen Patienten zugeschnittene Diätpläne zu entwickeln. Dabei könnte man sich an dem Vorgehen im Rahmen einer Histaminunverträglichkeit orientieren, welches anstatt von pauschalen, stark einschränkenden Diäten auf eine individuelle Ernährungsumstellung und -anpassung abzielt (Reese et al. 2017). Bisher wird nur ein geringer Bruchteil von Patienten an einen Ernährungsberater überwiesen (10,7%) (Russell et al. 2019), was auf ein unzureichendes Bewusstsein für diese Thematik hindeutet und somit als Ansatzpunkt zur Verbesserung der Patientenversorgung dienen kann.

Anaphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen wurden unter Erwachsenen signifikant häufiger berichtet als unter minderjährigen Patienten, was die Ergebnisse einer anderen Studie bestätigt (Brockow et al. 2008). Die Häufigkeit einer Anaphylaxie von 36,9% unter Erwachsenen liegt im Bereich anderer Studien (22% - 49%) (Gülen et al. 2014; González de Olano et al. 2007; Brockow et al. 2008). Auch unter minderjährigen Patienten bestätigt die Häufigkeit einer Anaphylaxie von 8,8% frühere Ergebnisse von 6,3% bzw. 9% (Brockow et al. 2008; González de Olano et al. 2007).

Auslöser einer Anaphylaxie waren unter Erwachsenen vor allem Insektengifte (42,3%). Eine andere Studie identifizierte ebenfalls Insektenstiche als häufigsten Trigger einer Anaphylaxie, lag mit 19% aber deutlich unter dem Wert der vorliegenden Studie (Brockow et al. 2008). Auch eine idiopathische Anaphylaxie (unbekannter Auslöser) war mit 28,8% sehr häufig vertreten und fiel im Vergleich der genannten Studie mehr als doppelt so hoch aus (13%) (Brockow et al. 2008). Diese ungleiche Verteilung könnte darin begründet liegen, dass in der Studie von Brockow et al. (2008) zusätzlich die Kombination verschiedener Auslöser berücksichtigt wurde, welche ebenfalls einen hohen Anteil von ca. 26% einnahm. Allerdings scheint die Verteilung von Auslösern auch vom Schweregrad der Anaphylaxie abzuhängen, da in derselben Studie in 20% der Fälle einer Grad III Anaphylaxie der Auslöser unbekannt blieb (Brockow et al. 2008). Der Schweregrad der Anaphylaxie sowie die Kombination verschiedener Auslöser wurde in vorliegender Studie nicht berücksichtigt und könnte das Ergebnis beeinflusst haben, neben dem Aspekt, dass bei durch Patienten berichtete Informationen eine gewisse diagnostische Unsicherheit miteinberechnet werden sollte.

4.3 Patienteninterviews anhand Datenblatt Mastozytose

4.3.1 Krankheitsbeginn und erste Krankheitsmanifestationen

Das mediane Alter erwachsener Patienten bei Symptombeginn der Mastozytose lag bei 32,0 Jahren, wobei sich mastozytose typische Hautveränderungen als das häufigste erste Anzeichen einer Mastozytose herausstellten (76,5%). Diese Ergebnisse sind mit einer anderen Studie vergleichbar, die für das Auftreten erster Hautläsionen bei Patienten mit einer Mastozytose der Haut (Adulthood-Onset-Mastozytose) ein medianes Alter von 35 Jahren angibt (Berezowska et al. 2014). Die meisten erwachsenen Patienten erkrankten zwar bis zu einem Alter von 40 Jahren (75%-Quartil), dennoch deuten die Ergebnisse dieser (Spannweite: 0-63 Jahre) und eben genannter Studie (15-63 Jahre) (Berezowska et al. 2014) auf einen variablen Krankheitsbeginn der Mastozytose hin. Trotz der diversen Symptomatik einer Mastozytose stellten Hautveränderungen die wichtigste Manifestation für die Wahrnehmung einer beginnenden Mastozytose dar, was durch die exponierte Stellung der Haut und der damit verbundenen objektiveren Beurteilung im Gegensatz zu „nicht sichtbaren“ Symptomen begünstigt wird.

Bei allen minderjährigen Patienten wurde von Hautveränderungen als erste Krankheitsmanifestation berichtet, wobei sich die Mastozytose in den meisten Fällen innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate entwickelte (85,0%). Vergleichbar beschrieb eine andere Studie die höchste Inzidenzrate für eine Mastozytose im Kindesalter innerhalb des ersten Lebensjahres (39 von 65 Patienten; 60,0%) (Middelkamp Hup et al. 2002). Dass eine Mastozytose des Kindesalters sogar meist innerhalb des ersten Lebenshalbjahres beginnt (Hartmann et al. 2016), wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenfalls bestätigt (75,0%-Quartil = 6,0 Monate).

4.3.2 Verlauf der Diagnosestellung und assoziierte Schwierigkeiten

Ort der Diagnosestellung einer Mastozytose

Die Mastozytose wurde bei fast allen erwachsenen (95,2%) und minderjährigen Patienten (90,0%) im Fachbereich der Dermatologie diagnostiziert. Dies ist durch die häufige Hautbeteiligung einer Mastozytose in 80% der Fälle (Akin und Metcalfe 2004), die sich auch in vorliegender Studienpopulation zeigte (Erwachsene: 85,9%; Minderjährige: 100,0%), gut nachvollziehbar. Zudem können bei einem erhöhten Risiko für anaphylaktische Reaktionen (Brockow und Metcalfe 2010) allergologische Fragestellungen zur Vorstellung in der Dermatologie geführt haben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere Studie, in der

94% der Mastozytosepatienten die Diagnose im Fachbereich der Dermatologie erhielten (Nowak et al. 2011). Dabei wurde übereinstimmend bei etwa 32% der Patienten aus vorliegender Studie und bei 36% der eben genannten Umfrage (Nowak et al. 2011) die Diagnose in einer Klinik für Dermatologie gestellt. Im Gegensatz dazu berichteten Studienteilnehmer in einer durch eine amerikanische Gesellschaft durchgeführten Befragung zu Mastzellerkrankungen in nur 46,7% der Fälle die Dermatologie als Ort der Diagnosestellung, wobei allerdings das Fachgebiet der Allergologie und Immunologie mit 31,0% gesondert aufgelistet wurde (Russell et al. 2019). Die Abweichung kann weiter im Studiendesign begründet sein, da in vorliegender Studie und der Studie von Nowak et al. (2011) ein Patientenkollektiv einer dermatologischen Klinik gewählt wurde, wogegen es sich bei der amerikanischen Studie um eine frei zugängliche Online-Befragung handelte (Russell et al. 2019).

Konsultation weiterer Ärzte und Differentialdiagnosen der Mastozytose

Neben der Dermatologie konsultierte knapp die Hälfte der Erwachsenen aus vorliegender Studie mindestens eine andere ärztliche Fachrichtung bevor die Mastozytose diagnostiziert war (45,9%). Dabei stellte die hausärztliche Praxis eine wichtige Anlaufstelle für Patienten mit Mastozytose dar (59,5%). Bei Minderjährigen wurde sogar in 95% der Fälle der Kinderarzt konsultiert, wogegen nur 10% der Patienten dort die Diagnose erhielten. Auch andere Studien beschrieben unter Erwachsenen eine höhere Anzahl konsultierter Ärzte bevor die Diagnose gestellt wurde. So berichteten mindestens die Hälfte der Patienten drei oder mehr Ärzte besucht zu haben (58% der Patienten (Nowak et al. 2011) bzw. eine mediane Anzahl von drei konsultierten Spezialisten (Lee et al. 2016)). Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass in vorliegender Studie nur nach Ärzten aus anderen Fachgebieten als der Dermatologie gefragt wurde, wogegen in der Studie von Nowak et al. nicht nach Fachbereichen differenziert wurde (Nowak et al. 2011) und in der Studie von Lee et al. auch Dermatologen (67%), sowie Allergologen/Immunologen (67%) berücksichtigt wurden. In letzterer Studie wurde aber auch die Bedeutung von Hausärzten bzw. Internisten hervorgehoben, die in 63% der Fälle konsultiert wurden (Lee et al. 2016). Insgesamt stellt die Dermatologie eine wichtige Anlaufstelle für die Diagnose einer Mastozytose dar. Aber auch andere Fachdisziplinen, insbesondere Haus- und Kinderärzte, könnten eine Schlüsselrolle in der frühzeitigen Erfassung von Mastozytosepatienten spielen. Daher wären Kenntnisse in Bezug auf das symptomatische Krankheitsbild und die weiterführende Diagnostik speziell in diesen Fachbereichen förderlich.

Ebenso repräsentiert die Vielfalt an in Betracht gezogenen Differentialdiagnosen die diagnostischen Herausforderungen einer Mastozytose bei Erwachsenen. Diese umfassten in vorliegender Studie neben allergischen oder dermatologischen Erkrankungen verschiedenste Fachbereiche der Medizin, insbesondere psychiatrische, neurologische und internistische Krankheitsbilder. Durch die zahlreichen Beschwerden, welche sichtbare Hautmanifestationen ebenso wie systemische und nicht sichtbare Symptome umfassen (Theoharides et al. 2015; Hartmann et al. 2016; Brockow 2013), kann dies gut nachvollzogen werden. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den beschriebenen Differentialdiagnosen einer Mastzellaktivierung (Valent 2013) und stellen eine mögliche Ursache für die Konsultation verschiedenster Ärzte im Rahmen der Abklärung dar (Nowak et al. 2011). Dass die Diagnose einer Mastozytose einen interdisziplinären Ansatz in Anspruch nimmt, verdeutlichte ebenfalls eine weitere Studie, in der 34% der Patienten von mehr als einer an der Diagnose beteiligten medizinischen Fachrichtung berichteten (Russell et al., 2019).

Dagegen begrenzten sich in Erwägung gezogene Differentialdiagnosen bei minderjährigen Patienten fast ausschließlich auf Hauterkrankungen. Dies ist aufgrund der üblichen Manifestationsform der Mastozytose im Kindesalter mit sichtbaren Hautläsionen und ohne systemische Beteiligung gut nachvollziehbar (Hartmann et al., 2016).

Vorstellungsgrund an der Klinik am Biederstein

Ein knappes Drittel der erwachsenen Patienten war aus eigener Initiative an der Klinik am Biederstein vorstellig (31,8%). Dies könnte mit einem hohen Leidensdruck oder dem Wunsch nach besserer Aufklärung und der Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum in Zusammenhang stehen, vor allem da sich die meisten Patienten zur Abklärung und Anbindung einer bereits diagnostizierten oder zumindest verdächtigten Mastozytose vorstellten (Erwachsene: 80,0%). Letzteres zeichnete sich ebenfalls in der Gruppe minderjähriger Patienten ab, wonach sich 70,0% der Patienten zur Abklärung und Anbindung einer diagnostizierten oder verdächtigten Mastozytose vorstellten. Dies zeigt die Bedeutung spezialisierter Zentren in der Versorgung von Mastozytosepatienten und kann als Ausdruck der Unzufriedenheit insbesondere unter Erwachsenen gesehen werden, die eine unzureichende Aufklärung über die Diagnose und Therapiemöglichkeiten einer Mastzellerkrankung beklagten (Russell et al., 2019) sowie den Wunsch nach einer besseren Verfügbarkeit von Experten und spezialisierten Kliniken äußerten (Valent et al. 2012).

Diagnostische Latenz einer Mastozytose

Die mediane diagnostische Latenz einer Mastozytose unter Erwachsenen lag bei drei Jahren (Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung). In anderen Studien wurden

vergleichbare Ergebnisse gefunden und eine mediane Diagnosezeit von 33 Monaten (\approx 2,8 Jahre) (Lim et al. 2009) bzw. ebenfalls von genau drei Jahren berichtet (Jennings et al. 2014). Eine weitere Studie berichtete, dass 68% der Patienten mit Mastozytose die richtige Diagnose nach zwei Jahren erhielten (Nowak et al. 2011). Die diagnostische Latenz könnte sogar höher liegen, da andere Studien eine mediane Diagnosezeit von etwa sieben Jahren beschrieben (Lee et al. 2016; van der Veer et al. 2012). In vorliegender Studie wurde ein vergleichbarer Wert nur bei Patienten ohne Hautbeteiligung gefunden (ISM-; Median=7,0 Jahre), was die zusätzlichen diagnostischen Herausforderungen bei Erkrankungsformen ohne kutane Manifestationen hervorhebt (Valent et al. 2013; Valent et al. 2014). Insgesamt zeigte sich ein variables Bild bezüglich der diagnostischen Latenz unter erwachsenen Patienten, wie in der Gruppe von Patienten mit diagnostizierter ISM+ deutlich wurde (Spannweite: 0-34 Jahre) und durch eine weitere Studie unter ISM Patienten bestätigt wird (0-37 Jahre) (van der Veer et al. 2012). Der Weg zur Diagnose einer Mastozytose präsentiert sich daher sehr unterschiedlich und offenbart bei einem Teil der Patienten eine zügige Diagnosestellung wogegen andere erst nach jahrelang andauernden Symptomen die entsprechende Diagnose erhalten. Dies hat unter der Berücksichtigung zahlreicher beeinträchtigender Symptome (Hermine et al. 2008) und der Belastung, die mit der Unsicherheit einer nicht diagnostizierten Erkrankung einhergehen kann (Jensen et al. 2019) für betroffene Patienten eine erhebliche Relevanz. So berichten Patienten von einer Erleichterung nach Stellung der Diagnose, da für das Auftreten verschiedenster Symptome endlich eine Erklärung gefunden wurde und folglich ihnen von der Gesellschaft als auch von medizinischem Fachpersonal mehr Verständnis entgegen gebracht werde (Jensen et al. 2019).

Im Vergleich zu Erwachsenen konnte die Mastozytose bei Minderjährigen innerhalb einer wesentlich kürzeren Zeit nach Symptombeginn diagnostiziert werden (Median=5,0 Monate). Durch die kutan betonte Erkrankungsform der Mastozytose ohne systemische Beteiligung (Hartmann et al. 2016; Hannaford und Rogers 2001; Lange et al. 2013) und der weniger aufwendigen und invasiven Diagnostik (Valent et al. 2007; Valent et al. 2013) kann dieses Ergebnis gut nachvollzogen werden.

Mastozytose als Zufallsbefund

Daneben wurde die Mastozytose bei einigen Patienten rein zufällig entdeckt (Erwachsene: 18,8%; Minderjährige: 15,0%), was auf eine milde, unspezifische Symptomatik oder auf einen niedrigen Leidensdruck zu diesem Zeitpunkt hindeuten kann. Erwachsene Patienten erhielten die Zufallsdiagnose einer Mastozytose am häufigsten bei einem

Hautkrebscreening (50,0%), was mit einem Symptombeginn der Mastozytose im frühen Erwachsenenalter zusammenhängen könnte (Berezowska et al., 2014), da das Screening in Deutschland ab 35 Jahren empfohlen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Bei allen Patienten lag eine Hautbeteiligung der Mastozytose vor, was darauf hinweisen könnte, dass Patienten diese nicht als Folge einer Erkrankung bzw. insgesamt als nicht abklärungsbedürftig eingeschätzt haben.

Die Mastozytose als eine diagnostische Herausforderung

Insgesamt präsentierte sich der Weg zur Diagnose in diesem Patientenkollektiv mit variablem Verlauf. Minderjährige Patienten erhielten in den meisten Fällen innerhalb von Monaten eine Diagnose, wobei Erwachsene teils Jahre auf die richtige Diagnose warteten und dabei mehrere Ärzte konsultierten. Die Gründe für Schwierigkeiten im Rahmen der Diagnosestellung liegen dabei vermutlich im klinisch heterogenen und teils unspezifischen Krankheitsbild, ebenso wie dem insgesamt seltenen Auftreten der Mastozytose (Brockow 2014). Die vielfältigen in Betracht zu ziehenden Differentialdiagnosen (Valent 2013) spiegelten sich auch in vorliegender Studie wider und stehen repräsentativ für das klinisch heterogene Bild der Mastozytose sowie die damit verbundenen Anforderungen einer interdisziplinären Abklärung. Dabei könnte die Mastozytose selbst als Differentialdiagnose übersehen werden, da Ärzte außerhalb von spezialisierten Zentren vermutlich nur selten mit dieser Erkrankung konfrontiert werden. Diagnostische Herausforderungen bei seltenen Erkrankungen sind vielfältig und emotional belastend (Blöß et al. 2017). Patienten berichten von einer „diagnostischen Odyssee“, die mit zahlreichen Arztbesuchen, falschen Diagnosen oder Stigmatisierung assoziiert wird (Blöß et al. 2017) und durch die vorliegenden Ergebnisse auch bei Mastozytosepatienten gut nachvollziehbar ist. Frustration und Selbstzweifel stellen dabei mögliche emotionale Folgen für betroffene Patienten dar (Blöß et al. 2017). Abgesehen davon könnte eine milde und unspezifische Symptomatik der Mastozytose zu einer verzögerten ärztlichen Abklärung und dementsprechend diagnostischen Latenz geführt haben, was durch das Auftreten von Zufallsbefunden weiter unterstützt wird. Es wäre erstrebenswert, Angriffspunkte für eine effizientere und schnellere Identifizierung erkrankter Patienten zu entwickeln. Studien unter medizinischem Personal können dabei helfen, diese Thematik und assoziierte Problemstellungen aus ärztlicher Perspektive besser zu bewerten. Insgesamt stehen die Schwierigkeiten im Rahmen der Diagnosestellung einer Mastozytose sinnbildlich für die von Patienten berichtete unzureichende Verfügbarkeit von Experten und spezialisierten Zentren (Valent et al. 2012), sowie den diagnostischen Problemen, die mit einer seltenen Erkrankung einhergehen und

sowohl Patienten als auch Ärzte vor Herausforderungen stellen können (Jensen et al. 2019; Blöß et al. 2017).

4.3.3 Body-Mass-Index und Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen

Body-Mass-Index

Der BMI erwachsener Patienten lag mit einem mittleren Wert von 25,7 kg/m² (Median=24,7 kg/m²) im Bereich von Mastozytosepatienten anderer Untersuchungen (Median=25,8 kg/m² (van der Veer et al. 2012); MW=27 kg/m² (Indhirajanti et al. 2018)) und zusätzlich auf etwa gleichem Niveau wie in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (MW=26,0 kg/m² (Statistisches Bundesamt - Destatis 2018)).

Die meisten befragten Patienten waren normalgewichtig (48,2%) oder leicht übergewichtig (=Präadipositas, 32,9%) wogegen eine Adipositas bei 14,7% der Patienten festgestellt wurde. Neben einem etwas höheren Anteil normalgewichtiger und einem geringeren Anteil übergewichtiger Patienten wurden damit im Vergleich zur allgemeinen erwachsenen Bevölkerung in Deutschland keine größeren Abweichungen erkennbar (Statistisches Bundesamt - Destatis 2018).

Pathologische Knochendichte

Insgesamt berichteten die Patienten in vorliegender Studie mit 16,5% seltener von einer Osteoporose als in anderen Studien, die bei 20% bis 31% der Patienten mit systemischer Mastozytose und vergleichbarer Altersstruktur eine Osteoporose mittels Osteodensitometrie identifizierten (Barete et al. 2010; Rossini et al. 2011; van der Veer et al. 2012). Diese Abweichung könnten zum einen durch die zusätzlich berücksichtigten Diagnosekategorien (MIS und CM) bedingt sein, da eine verminderte Knochendichte vor allem bei systemischer Mastozytose beschrieben wird (Horny et al. 2008; Brockow 2014). Zum anderen können die von Patienten berichteten Diagnosen, auch hinsichtlich der Unterscheidung zwischen einer Osteopenie und Osteoporose, zu Verzerrungen geführt haben. So wurde eine Osteopenie (16,5%) in vorliegender Studie ebenso häufig berichtet wie eine Osteoporose, wonach sich für die gesamte Häufigkeit einer pathologischen Knochendichte ein vergleichbar hoher Wert von 32,9% ergab. Dies stimmt mit den Ergebnisse einer Befragung unter Patienten mit Mastzellerkrankungen überein, die in 31,4% der Fälle eine Osteopenie oder Osteoporose berichteten (Russell et al. 2019).

In einer vorangehenden Kohortenstudie wurde für Patienten mit systemischer Mastozytose ein erhöhtes Osteoporoserisiko im Vergleich zu nicht an einer Mastozytose erkrankten

Probanden beschrieben (Broesby-Olsen et al. 2016), was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. Nachträgliche Berechnungen ermittelten für das Auftreten einer Osteoporose unter Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren eine Häufigkeit von 25,7% (9 von 35 Patienten) und damit einen deutlich höheren Anteil als in einer groß angelegten Befragung in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (10.660 Teilnehmer), wonach nur 8,7% der interviewten Personen im Alter von über 50 Jahren eine Osteoporose bestätigten (Puth et al. 2018). Dabei sollte beachtet werden, dass eine Osteoporose bei Mastozytose unter Umständen häufiger entdeckt wird als in der allgemeinen Bevölkerung, da im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer systemischen Mastozytose in der Regel die Durchführung einer Knochendichtemessung empfohlen wird (Valent 2015). Zudem ist die Vergleichbarkeit aufgrund des kleineren Patientenkollektivs der vorliegenden Studie eingeschränkt.

Psychische Erkrankungen

Eine psychische Erkrankung wurde von einem knappen Viertel der befragten Mastozytosepatienten berichtet (23,5%), was auf einem ähnlich hohen Niveau wie in einer durchgeführten Umfrage unter erwachsenen Einwohnern in Europa liegt, die eine Lebenszeitprävalenz für psychische Störungen von 25% berechnete (Alonso et al. 2004). Auch die Häufigkeit einer berichteten Depression war mit 14,1% in vorliegender Studie und 14% für die geschätzte Lebenszeitprävalenz einer affektiven Störung („mood disorder“) bzw. knappen 13% für die Lebenszeitprävalenz einer Depression („major depression“) in der von Alonso et al. veröffentlichten Analyse vergleichbar (Alonso et al. 2004). Speziell in Deutschland wurde die Lebenszeitprävalenz einer Depression etwas niedriger berechnet (11,6%), wobei Frauen mit einem Anteil von 15,4% häufiger von dieser Diagnose berichteten als Männer (7,8%) (Busch et al. 2013). Der etwas höhere Wert in vorliegender Befragung könnte demnach auch durch den höheren Frauenanteil (76,5%) bedingt sein, was sich durch die ergänzende Berechnung zur geschlechtsspezifischen Häufigkeit einer Depression in dieser Studie bestätigte (Frauen: 16,9%; Männer: 5,0%).

In vorliegender Studie handelt es sich um aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt bestehende psychische Erkrankungen, weshalb sie an dieser Stelle mit der Lebenszeitprävalenz verglichen wurden. Insgesamt konnte aus den Ergebnissen kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer psychischen Erkrankung, insbesondere einer Depression, unter Mastozytosepatienten abgeleitet werden. Im Allgemeinen sollten psychologische Symptome bei Mastozytose dennoch nicht unterschätzt werden, da sie viele Patienten betreffen und häufige damit assoziierte Einschränkungen hervorrufen können (Hermine et al. 2008; Georgin-Lavialle et al. 2016; Moura et al. 2012).

Hypothyreose

Mit einem knappen Viertel (22,4%) der befragten Patienten wurde eine Hypothyreose oder L-Thyroxin Substitution unter erwachsenen Mastozytosepatienten häufig berichtet. Direkte Rückschlüsse auf die Ätiologie der Grunderkrankung waren durch die Art der Datenerhebung nicht möglich. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass auch bei den meisten Patienten mit Schilddrüsenhormonsubstitution eine Unterfunktion zugrunde liegt (Viniol et al. 2013). Für die Prävalenz von medikamentös behandelten Schilddrüsenerkrankungen wurde in der bundesdeutschen Wohnbevölkerung ein Wert von nur 5,5% ermittelt (Melchert et al. 2002). Auch unter zusätzlicher Berücksichtigung einer latenten Hypothyreose, welche nicht zwingend eine L-Thyroxin Substitution erfordert und deren Prävalenz auf 3-10% geschätzt wird (Schübel et al. 2017), handelt es sich bei den ermittelten 22,4% in dieser Studie um einen relativ hohen Anteil betroffener Patienten. Dieses Ergebnis kann aufgrund der restriktiven Datenlage lediglich als erste Einschätzung dienen. Zur Evaluation eines potenziell erhöhten Risikos von Schilddrüsenerkrankungen bei Mastozytosepatienten sind weitere Studien mit spezifischer Datenerhebung zu dieser Thematik erforderlich, die sich unter anderem mit ätiologischen Gesichtspunkten und der Differenzierung einer latenten und manifesten Hypothyreose auseinandersetzen. Zudem sollte eine mögliche Prädominanz von Schilddrüsenerkrankungen in Bezug auf das weibliche Geschlecht und ein höheres Lebensalter berücksichtigt werden (Melchert et al. 2002).

Maligne Erkrankungen

Maligne Erkrankungen der Haut wurden von 7,1% der erwachsenen Mastozytosepatienten berichtet. Darunter wurde neben dem malignen Melanom und dem Basalzellkarzinom auch die aktinische Keratose berücksichtigt, die als Carcinoma in situ zum nicht-melanozytären Hautkrebs gezählt wird (Zink 2017). Andere maligne Erkrankungen waren in dem Patientenkollektiv selten (Mammakarzinom und das Hodgkin-Lymphom jeweils zu 1,2%). In einer Studie zur Prävalenz von Hauterkrankungen in der europäischen Bevölkerung wurde die Lebenszeitprävalenz von Hautkrebs mit 2,6% niedriger geschätzt (Ofenloch et al. 2019). Dies könnte mit dem in einer dänischen Kohortenstudie berichteten erhöhten Risiko für solide Krebserkrankungen unter Patienten mit systemischer Mastozytose in Zusammenhang stehen (Broesby-Olsen et al. 2016). Besonders das maligne Melanom und der nicht-melanozytären Hautkrebs wurden häufiger bei Mastozytosepatienten (≥ 15 Jahre) als in der Vergleichskohorte beobachtet (Broesby-Olsen et al. 2016). Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass eine erhöhte Detektionsrate von Hauterkrankungen durch die ärztliche Anbindung von Mastozytosepatienten in der Dermatologie bedingt sein könnte.

Dermatologische Erkrankungen

Bei 14,1% der erwachsenen Mastozytosepatienten waren andere dermatologische Erkrankungen bekannt, wobei am häufigsten eine Psoriasis und Rosazea mit jeweils 5,9% vertreten waren. Die Häufigkeit einer Psoriasis fiel etwas höher aus als die in einer anderen Studie berechnete Prävalenz unter krankenversicherten Erwachsenen in Deutschland (2,78%) (Radtko et al. 2017). Dagegen lag die Häufigkeit einer berichteten Rosazea auf einem ähnlichen Niveau, wie die in einer Review-Analyse weltweit geschätzte Prävalenz von 5,46%, (Gether et al. 2018). Allerdings variieren epidemiologische Zahlen zur Rosazea in Deutschland und geschätzte Häufigkeiten bewegen sich abhängig von der Erhebungsmethode zwischen 1% und 12,3% (Dirschka et al. 2015; Tan et al. 2016). Da die Psoriasis und Rosazea chronische Erkrankungen darstellen (Dirschka et al. 2015; Gether et al. 2018; Parisi et al. 2013), wurden die Ergebnisse an dieser Stelle mit Werten der Prävalenz verglichen.

Minderjährige Patienten

Unter minderjährigen Mastozytosepatienten berichteten erwartungsgemäß weniger Studienteilnehmer von anderen Erkrankungen (15%). Dabei handelte es sich in allen Fällen um ein atopisches Ekzem, welches mit einer geschätzten Prävalenz von 15% bis 20% unter Kindern im Allgemeinen eine häufige dermatologische Erkrankung darstellt (Nuttgen 2015; Weidinger und Novak 2016).

Limitationen

Die Evaluation des Body-Mass-Index und die Erfassung von Häufigkeiten verschiedener Erkrankungen sollten das Krankheitsbild der Mastozytose klinisch näher charakterisieren und mögliche assoziierte Risiken aufzeigen. Dabei handelt es sich um von Patienten berichtete Diagnosen, sodass eine gewisse diagnostische Unsicherheit berücksichtigt werden sollte. Es wurden Lebenszeitprävalenzen der jeweiligen Erkrankungen ohne zeitlichen Bezug zur Mastozytose erhoben und deshalb kein kausaler Zusammenhang postuliert. Insgesamt sollten die nicht bevölkerungsstandardisierten Ergebnisse als grobe Einschätzung zu ausgewählten Erkrankungen unter Mastozytosepatienten gesehen werden. Für die Mastozytose wurden zwar viele Komorbiditäten beschrieben (Valent et al. 2019), bislang gibt es aber nur wenige Studien, die das Risiko für bestimmte Erkrankungen an größeren Studienpopulationen genauer evaluieren (Brosby-Olsen et al. 2016). Weitere Untersuchungen zu diesem Themengebiet wären hilfreich, um das klinische Bild der Erkrankung besser erfassen und prognostisch einordnen zu können.

4.3.4 Medikamentöse Therapie der Mastozytose

Ein Drittel der erwachsenen (32,9%) und ein Fünftel der minderjährigen Patienten (20,0%) nahmen Medikamente für die Mastozytose ein. Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffgruppen stellten H1-Antihistaminika (Erwachsene: 52,3%; Minderjährige: 100%) und Cromoglicinsäure (Erwachsenen: 27,3%) dar. H1-Antihistaminika werden bei einer Mastozytose unter anderem gegen Juckreiz und episodisches Flushing eingesetzt (Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014), weshalb sie aufgrund der hohen Symptomprävalenz (s. Kapitel 4.2.3) eine wichtige Wirkstoffgruppe bei der Therapie von Mastozytosepatienten darstellen. Cromoglicinsäure wird vor allem bei einer gastrointestinalen Symptomatik empfohlen (Akin und Metcalfe 2004; Brockow und Metcalfe 2010) und deutet auf einen damit verbundenen Leidensdruck unter erwachsenen Patienten hin. Dieser kann mit den in dieser Studie häufig berichteten Magen-Darm-Beschwerden (39% bis 50%) und nahrungsmittelassozierten Reaktionen (54,6%) in Zusammenhang gebracht werden (s. Kapitel 4.2.3).

Allerdings nahmen die meisten befragten Patienten zum Studienzeitpunkt keine Medikamente für die Mastozytose ein (Erwachsene: 67,1%; Minderjährige: 80,0%). Da es sich bei der Mastozytose um vorwiegend symptomatische Therapiemöglichkeiten handelt (Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014), wiesen diese Patienten möglicherweise eine mildere Symptomatik auf. Andererseits könnten bereits verwendete Therapeutika nicht zur gewünschten Symptomverbesserung oder stattdessen zu Nebenwirkungen geführt haben, weshalb sie abgesetzt wurden. Letzte These wird durch die von betroffenen Patienten geäußerten Wünsche nach effektiveren Therapiemöglichkeiten und besseren Strategien zur Symptomkontrolle unterstützt (Valent et al. 2012).

4.3.5 Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik

Die von Patienten häufig berichteten Faktoren zur Symptomverbesserung einer Mastozytose (43,5%) sprechen für eine gewisse Beeinflussbarkeit des Beschwerdebildes und assoziierter Beeinträchtigungen im positiven Sinne. Dabei wurden sowohl direkt verbessernde als auch die Vermeidung verschiedener Faktoren genannt.

Einen wichtigen Anteil zur Symptomverbesserung stellten Ruhe und Stressreduktion dar (40,5%), was als Ausdruck einer psychisch und emotional belastenden Komponente der Mastozytose gesehen werden kann (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014). Auch die Vermeidung von Nahrungsmitteln (27,0%) als positiver Effekt kann angesichts der in dieser Studie berichteten Häufigkeit von Nahrungsmittelunverträglichkeiten gut nachvollzogen

werden (s. Kapitel 4.2.3). Ebenso viele Patienten (27,0%) berichteten von einer Verbesserung bei Sonnenlicht oder Wärme. Bei minderjährigen Patienten stellten Sonnenlicht und Wärme sogar den wichtigsten Faktor zur Verbesserung der Symptomatik dar (57,1%), obwohl diese ebenso als Provokationsfaktoren für eine Mastzellaktivierung gelten (Akin et al. 2010; Castells und Austen 2002) und auch in vorliegender Studie als häufiger Trigger für Hautaufschwellung und Juckreiz berichtet wurden (s. Kapitel 4.2.3). Diese Gegensätze lassen auf eine wohlmöglich individuell ausgeprägte Provokation bzw. Kontrollierbarkeit von Symptomen der Mastozytose schließen.

Die Beeinflussung des Beschwerdebilds bei Mastozytosepatienten im positiven Sinne könnte einen weiteren Therapieansatz unter betroffenen Patienten darstellen. Da die meisten Studien bisher nur Trigger oder Provokationsfaktoren für eine Verschlimmerung der Symptomatik untersuchten (Jennings et al. 2014; Nowak et al. 2011), sollte zukünftig den Faktoren für eine potenzielle Verbesserung der Symptomatik mehr Aufmerksamkeit zukommen. Zusammen mit medikamentösen Therapieoptionen könnte dies die behandelnden Ärzte bei der Versorgung und Beratung erkrankter Patienten weiter unterstützen.

4.3.6 Mastozytoseausweis und Notfallset

Die Mehrheit erwachsener (89,4%) und minderjähriger Patienten (80,0%) war in Besitz eines Mastozytose-Notfallausweises. Dies entspricht Ergebnissen einer anderen Umfrage unter Patienten mit Mastzellerkrankungen, wonach 90,0% der Befragten an einem Identitätsausweis für Mastzellerkrankungen interessiert sind (Jennings et al. 2014). Auch der häufige Gebrauch des Ausweises mit jeweils mehr als der Hälfte der Patienten (Erwachsene: 65,8%; Minderjährige: 56,3%) betont Nutzen und Akzeptanz des Ausweises unter erkrankten Patienten.

Fast alle erwachsenen Patienten waren in Besitz eines Notfallsets für anaphylaktische Reaktionen (96,5%). Dies liegt deutlich über dem ermittelten Wert anderer Studien, wonach 72% (Nowak et al. 2011) bzw. 77,0% (Jennings et al. 2014) der Patienten berichteten, Notfallmedikamente verschrieben bekommen zu haben. Hierbei gilt zu bedenken, dass bei letzterer Studie auch Patienten mit anderen Mastzellerkrankungen als der Mastozytose enthalten waren und die jeweilige Diagnose zudem auf anamnestische Patientendaten beruhte (Jennings et al. 2014). Auch der Behandlungsort scheint ein wichtiger Faktor zu sein, denn das Verhältnis von einer Verschreibung eines Notfallsets in der Praxis zu dem in der Klinik wurde mit 25% zu 75% angegeben (Nowak et al. 2011). Da allen erwachsenen

Patienten mit Mastozytose das Mitführen eines Notfallsets empfohlen wird (Brockow et al. 2008) sollte daher insbesondere im niedergelassenen Bereich auf die Verschreibung von Notfallmedikamenten bei Mastozytosepatienten geachtet werden.

Im Gegensatz zu den erwachsenen Studienteilnehmern war ein Notfallset unter minderjährigen Patienten wesentlich seltener vorhanden (25,0%). Dies entspricht der üblichen Empfehlung, wonach die Verschreibung eines Notfallsets im Kindesalter vorwiegend auf Fälle mit schweren Krankheitsformen oder bereits stattgehabten Anaphylaxien begrenzt ist (Brockow et al. 2008).

4.3.7 Einschränkungen und Belastungen durch die Mastozytose

Krankheitsbedingte Alltagseinschränkungen (50,6%) und psychische Belastungen (42,4%) waren unter erwachsenen Patienten häufig vertreten. Auch in anderen Studien wurden krankheitsbedingte Einschränkungen von den meisten Patienten berichtet (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014). In einer Studie waren 70% der Mastozytosepatienten von Einschränkungen betroffen (Hermine et al. 2008). In einer Befragung unter Patienten mit Mastzellerkrankungen waren sogar fast alle Studienteilnehmer von emotionalen Auswirkungen auf ihr Leben betroffen (96,6%) (Jennings et al. 2014). Der höhere Patientenanteil in diesen Studien könnte durch eine unterschiedliche Fragenmethodik in den genannten Studien bedingt sein, die im Gegensatz zu vorliegender Studie eine Abstufung der Einschränkung in verschiedene Schweregrade beinhaltete (Hermine et al. 2008; Jennings et al. 2014). Patienten aus vorliegender Studie haben dabei eine leichte Einschränkung möglicherweise als nicht relevant eingestuft und deshalb nicht berichtet. Unter Berücksichtigung einer dadurch eventuell unterschätzten Anzahl betroffener Patienten verdeutlichen die Ergebnisse umso mehr die Bedeutung der Mastozytose im alltäglichen Leben und deren Auswirkungen auf das psychische Befinden erkrankter Patienten.

Einschränkungen im Alltag wurden von Erwachsenen häufig mit nahrungsmittel-assoziierten Beschwerden und anderen Symptomen der Mastozytose in Zusammenhang gebracht. Eine andere Studie bestätigte ebenfalls die stark symptomabhängigen Einschränkungen unter erwachsenen Mastozytosepatienten, wonach sämtliche Symptome, insbesondere Nahrungsmittelunverträglichkeiten, psychische Beschwerden oder Juckreiz, signifikant häufiger zu Beeinträchtigungen führten als in einer gesunden Kontrollgruppe (Hermine et al. 2008). Dabei können nicht nur die Symptome an sich zu Einschränkungen

führen, sondern ebenso ihr plötzliches Auftreten und deren Unberechenbarkeit, die das Verhalten und tägliche Routinen betroffener Patienten stark beeinflussen (Jennings et al. 2014; Jensen et al. 2019).

Psychische Belastungen unter erwachsenen Patienten wurden dagegen überwiegend durch Ängste vor einem Kollaps oder einer Anaphylaxie (30,6%) ausgelöst. Dies unterstützt das Ergebnis einer weiteren Studie, wonach die Angst vor einer Anaphylaxie als bedeutender Einflussfaktor auf die Lebensqualität von Mastozytosepatienten bewertet wurde (van Anrooij et al. 2016). Dabei leiden Mastozytosepatienten nicht nur an den belastenden Erinnerungen einer erlebten anaphylaktischen Reaktion, sondern auch die Angst vor weiteren Episoden wird als beeinträchtigend empfunden und beeinflusst betroffene Patienten stark in ihrem sozialen Leben (Jensen et al. 2019). Psychische Auswirkungen können durch den beschriebenen Zusammenhang von lebensbedrohlichen Episoden einer Anaphylaxie und Mastzellaktivierungssyndromen gut nachvollzogen werden (Valent et al. 2012; Akin et al. 2010; Valent et al. 2018; Blank et al. 2020).

Als weitere Ursache psychischer Belastung wurde von Erwachsenen die Mastozytose als unbekannte Erkrankung bzw. die Angst vor einem ungewissen Verlauf genannt (19,4%), was ebenfalls den zweithäufigsten Grund für die größte Belastung der Erkrankung unter erwachsenen (22,4%) und minderjährigen Patienten darstellte (20,0%). Dies könnte ebenfalls als Ursache dafür gesehen werden, dass Patienten die Förderung von Expertenwissen sowie eine bessere Verfügbarkeit spezialisierter Zentren als ein zentrales Anliegen in der Versorgung von Patienten mit Mastzellerkrankungen äußerten (Valent et al. 2012). Zudem steht das Ergebnis im Einklang mit der von Patienten geäußerten Unzufriedenheit über eine unzureichende Aufklärung bezüglich der Diagnose und Therapiemöglichkeiten einer Mastozytose in etwa 30% bis 40% der Fälle (Russell et al. 2019). Zu Bedenken gilt auch, dass eine seltene Erkrankung wie die Mastozytose nicht nur im medizinischen Bereich, sondern auch im sozialen Umfeld auf Unwissen treffen kann und sich erkrankte Patienten deshalb nicht verstanden oder ernst genommen fühlen (Jensen et al. 2019). Auch bei anderen seltenen Erkrankungen sind emotionale Belastungen durch die Unwissenheit des Umfelds und damit verbundene Selbstzweifel oder Frustration ein belastender Faktor (Blöß et al. 2017). Gerade hier könnte der Austausch mit anderen erkrankten Mastozytosepatienten als Unterstützung dienen und Patienten helfen, mit ihren Sorgen und Belastungen besser umzugehen.

Hinsichtlich der Hautveränderungen einer Mastozytose und deren Auswirkungen auf den Alltag und das psychische Befinden waren vor allem die kosmetischen Aspekte und weniger die symptomatischen Ausprägungen, wie Juckreiz oder Hautanschwellung, ursächlich für Beeinträchtigungen. So wurden die optischen Auswirkungen von Hautveränderungen sowohl in der Gruppe erwachsener (32,9%) als auch minderjähriger Patienten (40,0%) als häufigste Ursache für die größte Belastung der Mastozytose eingestuft. Auch Alltagseinschränkungen (Erwachsene: 23,3%; Minderjährige: 83,3%) und psychische Belastungen (Erwachsene: 16,7%; Minderjährige: 100,0%) wurden häufig mit diesem Aspekt in Zusammenhang gebracht. In einer Studie berichteten Mastozytosepatienten, dass Hautveränderungen zum einen das Selbstbild und Wohlbefinden in der Öffentlichkeit beeinträchtigen und zum anderen zu Vermeidungsverhalten sowie sozialer Isolation führen können, weshalb Patienten ihre Hautläsionen mit Kleidung und Make-up überdecken (Jensen et al. 2019). Hautveränderungen der Mastozytose können zwar mittels Phototherapie behandelt werden, allerdings ist der Therapieerfolg nur als eingeschränkt zu bewerten (Siebenhaar et al. 2014). Deshalb sollte die Etablierung von Therapieansätzen zur Unterstützung von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen gefördert werden (Topp et al. 2019), insbesondere da die Sichtbarkeit der Symptome zu Stigmatisierung sowie emotionaler Belastung führen kann (Topp et al. 2019; Pärna et al. 2015; Ring et al. 2019).

Insgesamt waren Alltagseinschränkungen (30,0%) und psychische Belastungen (5,0%) unter Minderjährigen seltener vertreten als unter erwachsenen Patienten. Dies steht im Einklang mit der in dieser Altersgruppe als gering eingestuften Einschränkung der Lebensqualität durch die Mastozytose (Heinze et al. 2017). In vorliegender Studie nahm der kosmetische Aspekt von Hautveränderungen bei der Bewertung von Einschränkungen und Belastungen insgesamt den größten Stellenwert ein, wodurch die vorwiegend kutane Manifestationsform der Mastozytose unter minderjährigen Patienten betont wird (Hartmann et al. 2016). Ebenso wurde die Mastozytose als eine unbekannte Erkrankung mit ungewissem Verlauf als belastend eingestuft (20,0%). Bei diesen Ergebnissen sollte berücksichtigt werden, dass es sich nicht ausschließlich um von Patienten berichtete Wahrnehmungen handelte, sondern aufgrund des jungen Alters vielmehr auch um die Einschätzungen der Erziehungsberechtigten. Dies verdeutlicht die Bedeutung einer ausführlichen ärztlichen Aufklärung von minderjährigen Patienten und deren Erziehungsberechtigten über die Erkrankung als auch deren Verlauf, insbesondere da die Mastozytose im Kindesalter in den meisten Fällen eine gute Prognose aufweist (Hartmann et al. 2016; Brockow und Metcalfe 2010) und so mögliche Ängste und Belastungen frühzeitig adressiert werden können.

4.4 Mastozytose und Lebensqualität

4.4.1 MC-QoL Fragebogen und Beurteilung der Lebensqualität bei Erwachsenen

MC-QoL Gesamt-Score und Schweregrad der Einschränkung

Insgesamt wurde bei erwachsenen Mastozytosepatienten eine leichte Einschränkung der Lebensqualität gemessen (MW=34,7 Punkte) und damit ein vergleichbares Ergebnis wie in der Validierungsstudie des MC-QoL erzielt (MW=35,7; SD=23,1) (Siebenhaar et al. 2016).

Unter den Patienten wurden deutliche Unterschiede im Ausmaß der Einschränkung erkennbar, wie bereits die große Spannweite des MC-QoL Gesamt-Scores andeutete (0,0 - 95,4 Punkte bei einem möglichen Wertebereich von 0 - 100 Punkte). Zudem berichtete ein Drittel der Patienten von einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Lebensqualität, wogegen sich ein knappes Drittel nicht eingeschränkt fühlte. Diese breite Verteilung der berichteten Einschränkung bestätigt die Ergebnisse der Studie von Siebenhaar et al. (2016). Eine ähnliche Variabilität der Einschränkung wurde auch in einer weiteren Studie unter erwachsenen Mastozytosepatienten beschrieben, wonach 30% der Befragten keine Einschränkung, 29% eine leichte, 23% eine mäßige und 17% eine schwere oder nicht tolerierbare Einschränkung berichteten (Hermine et al. 2008). Diese Ergebnisse betonen die Notwendigkeit, krankheitsbedingte Einschränkungen und potenzielle Einflussfaktoren näher zu untersuchen, um das individuelle Ausmaß der Belastungen besser zu verstehen sowie Angriffspunkte zur Verbesserung der Lebensqualität entwickeln zu können.

MC-QoL Kategorien

Ähnlich wie in der Studie von Siebenhaar et al. (2016) wurde die stärkste Beeinträchtigung unter erwachsenen Patienten in der Kategorie „Symptome“ gefunden. Dagegen berichteten Patienten dieser Studie eine höhere emotionale Belastung und eine niedrigere hautbezogene Einschränkung, obwohl in beiden Studien die Häufigkeit einer Hautbeteiligung vergleichbar hoch war (vorliegende Studie: 86,2%; Siebenhaar et al: 88,5%) (Siebenhaar et al. 2016). Dabei sollte erwähnt werden, dass sich die Fragen in der Kategorie „Haut“ inhaltlich nicht auf den kosmetischen Aspekt der Hautveränderungen, sondern auf symptomatische Ausprägungen, wie Juckreiz, Schwellung oder Rötung, beziehen (Siebenhaar et al. 2016). Insgesamt lagen die Mittelwerte der einzelnen MC-QoL Kategorien aber in einem engen Bereich (vorliegende Studie: 30,0 bis 38,3 Punkte; Siebenhaar et al.: 31,8 bis 40,7 Punkte (Siebenhaar et al. 2016)), sodass allen berücksichtigten Kategorien ein annähernd vergleichbar starker Einfluss auf die Lebensqualität zugeschrieben werden kann. Dies unterstützt die Ergebnisse einer weiteren

Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Deutschland, wonach Patienten mit chronischen Erkrankungen in sämtlichen Bereichen der Lebensqualität, also in physischen, emotionalen und sozialen Faktoren, signifikant höhere Beeinträchtigungen berichteten als nicht erkrankte Studienteilnehmer (Ellert und Kurth 2013).

Vergleich mit subjektiver Beurteilung von Alltagseinschränkungen/psychischer Belastung

Die subjektive Einschätzung von Alltagseinschränkungen und psychischer Belastung durch die Mastozytose spiegelte sich in den Ergebnissen des MC-QoL wider. Die Interquartilsbereiche des Gesamt-Scores der jeweiligen Gruppen (Ja/Nein) überschritten sich dabei nicht (Alltagseinschränkung) oder nur knapp (psychische Belastung), wonach ein Grenzwert für eine von Patienten wahrgenommene, relevante Einschränkung zwischen 30 und 40 Punkten des MC-QoL Gesamt-Scores vermutet werden kann. Dieser Wert entspricht in etwa dem Übergang von einer leichten (20-40 Punkte) zu einer mäßigen Einschränkung (40-60 Punkte) der Lebensqualität und könnte als Anhaltspunkt für die Beurteilung der Ergebnisse des MC-QoL im klinischen Alltag herangezogen werden. Daraus könnte zudem die Vermutung abgeleitet werden, dass eine Einschränkung im Alltag oder eine psychische Belastung ab einem mäßigen Schweregrad der Beeinträchtigung als solche von Patienten wahrgenommen bzw. als relevant eingestuft wird.

Vergleich der Ergebnisse von MC-QoL und DLQI

Beide Fragebögen (MC-QoL und DLQI) ermittelten ein ähnlich hohes Ausmaß der Einschränkung unter erwachsenen Mastozytosepatienten, was sich durch eine positive Korrelation zudem bestätigte. Ebenso fiel die Einteilung der Einschränkung in Schweregrade anhand von DLQI und MC-QoL bei Patienten mit Hautbeteiligung annähernd ausgeglichen aus (62% (DLQI) bzw. 70% (MC-QoL) der Patienten waren von Einschränkungen betroffen), wogegen bei einer Mastozytose ohne Hautbeteiligung deutlichere Unterschiede erkennbar wurden (29% (DLQI) bzw. 64% (MC-QoL)). Anhand des DLQI konnte zwischen Mastozytosepatienten mit bzw. ohne Hautbeteiligung differenziert werden ($p=0,012$), was darauf zurückzuführen ist, dass die Fragen des DLQI speziell auf die Haut bezogene Einschränkungen erfassen (FINLAY und KHAN 1994). Diese stellen aber nur einen Teilaspekt krankheitsbedingter Sorgen und Belastungen unter Mastozytosepatienten dar (Jensen et al. 2019), wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten. Daneben werden dem DLQI bei der Erfassung psychischer Beeinträchtigungen Schwächen nachgesagt, die sich vor allem bei Erkrankungen mit gering ausgeprägter physischer Symptomatik aber hoher mentaler Belastung, wie beispielsweise bei der Vitiligo oder der

Alopezie, bemerkbar machen (Nijsten 2012; Both et al. 2007). Auch bei Mastozytosepatienten könnten deshalb anhand des DLQI wichtige Bereiche der Lebensqualität nicht erfasst oder unterschätzt werden. Krankheitsspezifische Fragebögen dagegen ermöglichen eine umfassendere Darstellung von Einschränkungen (Nijsten 2012), da diese auf die Mastozytose und assoziierte Symptome bzw. Risiken ausgerichtet sind und dabei sämtliche Bereiche der Lebensqualität abbilden (Siebenhaar et al. 2016; van Anrooij et al. 2016).

4.4.2 MC-QoL Fragebogen und Beurteilung der Lebensqualität bei Minderjährigen

Minderjährige Mastozytosepatienten waren laut den Ergebnissen des MC-QoL und DLQI kaum durch ihre Erkrankung beeinträchtigt (Patienten ohne Einschränkung: 96,0% (MC-QoL) bzw. 69,2% (DLQI)). Dies steht im Einklang mit einer weiteren Studie, die überwiegend keinen (79%) oder nur einen milden Effekt (56%) der Mastozytose auf die Lebensqualität minderjähriger Patienten berichtete (Heinze et al. 2017). Dies ist außerdem interessant, da im Verlauf der Mastozytose und mit zunehmendem Alter kein Anstieg der Einschränkungen der Lebensqualität erkennbar war (Heinze et al. 2017). Bei minderjährigen Patienten wurde sowohl im MC-QoL als auch im DLQI eine signifikant niedrigere Einschränkung der Lebensqualität als bei Erwachsenen gemessen, was die überwiegend mildere Krankheitsform sowie die gute Prognose mit häufig spontan auftretender Remission widerspiegelt (Hartmann et al. 2016; Brockow und Metcalfe 2010).

Allerdings erfasste der DLQI bei minderjährigen Patienten eine etwas höhere Einschränkung als der MC-QoL. Da der DLQI hautbedingte Einschränkungen misst (FINLAY und KHAN 1994), kann dies mit der kutan betonten Symptomatik der Mastozytose im Kindesalter in Zusammenhang stehen (Hartmann et al. 2016; Hannaford und Rogers 2001; Lange et al. 2013). Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten erzielten minderjährige Patienten im MC-QoL die höchste Einschränkung in der „Haut“ Kategorie, was die vor allem hautbedingten Auswirkungen der Mastozytose bei Kindern weiter unterstreicht (Hartmann et al. 2016; Hannaford und Rogers 2001; Lange et al. 2013).

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Fragebögen MC-QoL und DLQI an erwachsenen Studienteilnehmern erprobt und validiert wurden (Siebenhaar et al. 2016; FINLAY und KHAN 1994). In vorliegender Studie wurde zwar eine kaum merkliche Beeinträchtigung unter minderjährigen Mastozytosepatienten festgestellt, dennoch sollten Untersuchungen

unter Anwendung altersspezifischer Fragebögen ergänzt werden, um das Ergebnis besser einordnen zu können.

4.4.3 Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Erwachsenen

4.4.3.1 Symptome, Nahrungsmittelunverträglichkeit und medikamentöse Therapie

Der stärkste Zusammenhang zwischen Einschränkungen der Lebensqualität und möglichen Einflussfaktoren wurde für die symptomatische Ausprägung einer Mastozytose identifiziert. Sowohl die meisten einzelnen Beschwerden als auch die individuelle Gesamtanzahl berichteter Symptome gingen mit einer erhöhten Einschränkung der Lebensqualität einher. Auch in einer weiteren Studie traten symptombedingte Einschränkungen unter Mastozytosepatienten signifikant häufiger auf als in einer gesunden Kontrollgruppe (Hermine et al. 2008). Zudem waren in vorliegender Studie nicht nur erwartungsgemäß in den symptombezogenen Kategorien des MC-QoL (Kategorien „Haut“ und „Symptome“) verstärkte Beeinträchtigungen erkennbar, sondern ebenso in den Bereichen „Emotionen“ und „soziales Leben“, die insbesondere auf funktionale und emotionale Belastungen hindeuten. Generell sind symptombezogene Einflüsse auf das emotionale Wohlbefinden bei Mastzellerkrankungen ein von Patienten beklagtes Problem, wobei die Unberechenbarkeit von Symptomen einen zu berücksichtigenden Faktor darstellt (Jennings et al. 2014). Soziale Isolation und ein negatives Selbstbild können resultieren (Jensen et al. 2019), was die Einschränkungen auf emotionaler und sozialer Ebene gut nachvollziehen lässt.

Zudem war in vorliegender Studie eine berichtete Nahrungsmittelunverträglichkeit mit einer erhöhten Einschränkung der Lebensqualität in allen Kategorien des MC-QoL assoziiert. Obwohl Allergien gegen Nahrungsmittel bei einer Mastozytose nicht häufiger auftreten als in der normalen Bevölkerung (Jarkvist et al. 2020), gaben in einer weiteren Studie knappe zwei Drittel der Mastozytosepatienten an, sich durch eine Nahrungsmittelallergie bzw. -intoleranz eingeschränkt zu fühlen (Hermine et al. 2008). Gastrointestinale Beschwerden wurden als zweithäufigster Grund für emotionale Einschränkungen aufgeführt (Jennings et al. 2014) und könnten unter anderem die den Nahrungsmitteln zugeschriebenen Einschränkungen erklären. Eine Studie berichtete, dass nur 10,7% der befragten Patienten mit Mastzellerkrankungen an einen Ernährungsberater überwiesen wurden (Russell et al. 2019), was auf eine unzureichende Anerkennung dieser mutmaßlich stark beeinträchtigenden Problematik hindeuten könnte. Aufgrund der subjektiven Wahrnehmung nahrungsmittelassoziierter Beschwerden und dessen

potenzieller Einfluss auf die Lebensqualität sollte dies bei der Betreuung von Mastozytosepatienten berücksichtigt und eine weiterführende diagnostische Abklärung, wie beispielsweise unter Einbeziehung oraler Provokationstests (Boyce et al. 2010), in Erwägung gezogen werden. Die Pathogenese nicht-allergischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei Mastozytose und entsprechende Therapiekonzepte sind bisher nicht ausreichend geklärt und bedürfen zudem weiterer, systematischer Untersuchung (Vlieg-Boerstra et al., 2005).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass sich Mastozytosepatienten unter medikamentöser Therapie signifikant stärker beeinträchtigt fühlten als Patienten, die aktuell keine Medikamente für die Mastozytose einnahmen. Die größte Diskrepanz wurde dabei in der Kategorie „Emotionen“ beobachtet, deren Fragen vor allem mit ängstlichen und depressiven Gefühlen assoziiert sind (Siebenhaar et al. 2016). Da es sich bei der Mastozytose um vorwiegend symptomatische Therapiekonzepte handelt, wie beispielsweise unter Anwendung von Antihistaminika oder Cromoglicinsäure (Brockow und Metcalfe 2010; Siebenhaar et al. 2014), könnten Patienten mit einer ausgeprägten Symptomatik und einem erhöhten, emotionalen Leidensdruck, eher nach einer geeigneten Therapie suchen. Eine Studie unter Anwendung eines Antihistaminikums der zweiten Generation hatte bereits von einer Reduktion Mediator-assoziiertes Symptome bei Mastozytosepatienten berichtet, die ebenfalls mit einem positiven Effekt auf die Lebensqualität einherging (Siebenhaar et al. 2013).

Die symptomatische Ausprägung der Mastozytose insbesondere nahrungsmittelassoziierte Beschwerden stellen einen wichtigen Aspekt bei der Betreuung von Mastozytosepatienten dar und sollten in der Evaluation krankheitsbedingter Belastungen berücksichtigt werden. Nicht nur die Symptome selbst (Hermine et al. 2008) sondern auch die daraus resultierenden sozialen Auswirkungen (Jensen et al. 2019) verdeutlichen den negativen Einfluss auf die subjektiv empfundene Lebensqualität. Eine effektive symptomatische Therapie, die Aufklärung über potenzielle Provokationsfaktoren sowie eine bessere Kenntnis über mögliche symptomverbessernde Faktoren könnten helfen, die Lebensqualität dieser Patienten zu steigern. Ebenso die Möglichkeit einer weiterführenden diagnostischen Abklärung sowie einer professionellen Ernährungsberatung im Patientengespräch angeboten werden, um die Identifizierung und Therapie potenzieller Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu unterstützen. Sie könnte dazu beitragen, Essgewohnheiten sowie assoziierte Beschwerden besser einzuschätzen und mögliche Therapieansätze insbesondere individueller Diätpläne zu entwickeln.

4.4.3.2 Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index

Zwischen Männern und Frauen mit Mastozytose wurde kein relevanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität festgestellt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Siebenhaar et al., wonach für das Geschlecht kein signifikanter Einfluss auf den MC-QoL berichtet wurde (Siebenhaar et al. 2016). In beiden Studien waren männliche Patienten (25,7% in vorliegender Studie, 29,7% in der Studie von Siebenhaar et al. (2016)) weniger häufig vertreten als Frauen, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die Einschränkung der Lebensqualität bei Mastozytosepatienten im Alter sowie mit steigendem BMI zunimmt. Diese These muss allerdings zurückhaltend bewertet werden, da generelle durch das Alter oder Übergewicht bedingte Einschränkungen miteinzubeziehen sind (Heo et al. 2010; Hayes et al. 2017; Hopman et al. 2009).

4.4.3.3 Knochenmarkuntersuchung und Diagnosekategorie

In allen Bereichen der Lebensqualität wurde für Patienten, die eine Knochenmarkuntersuchung durchführen ließen, eine höherer Grad der Einschränkung identifiziert. Dies erlaubt die Vermutung, dass eine stärkere Wahrnehmung beeinträchtigender Faktoren zu der Bereitschaft geführt haben kann, eine Knochenmarkuntersuchung durchführen zu lassen. Andererseits könnten Patienten aufgrund der Notwendigkeit dieser invasiven diagnostischen Methode den Einfluss der Mastozytose auf ihre Lebensqualität als stärker beeinträchtigend empfunden haben. Dies könnte auch damit in Zusammenhang stehen, dass Patienten eine Knochenmarkuntersuchung mit Angst und Schmerzen in Verbindung bringen (Vanhelleputte et al. 2003; Tanasale et al. 2013; Kuivalainen et al. 2012). Eine ängstliche Haltung liegt dabei wohlmöglich in der vorbestehenden Ungewissheit und der resultierenden Diagnose begründet (Yuvali Karacan et al. 2017). Auch wenn die Mastozytose in den meisten Fällen einen benignen Verlauf nimmt, können dennoch maligne Erkrankungsformen auftreten (Horny et al. 2008; Valent et al. 2017a; Brockow 2014), weshalb Ängste und Sorgen während der diagnostischen Abklärung auch bei Mastozytosepatienten nachvollziehbar sind. Die Ergebnisse der telefonischen Patientenbefragung, die die Angst vor einem ungewissen Verlauf bzw. einer unbekanntem Erkrankung als häufige Ursache psychischer Belastung identifizierten, unterstützen diese These.

Übereinstimmend mit den zuvor berichteten Ergebnissen zeigten Patienten mit MIS die geringste Einschränkung der Lebensqualität, wogegen ISM+ Patienten eine vergleichsweise hohe Einschränkung berichteten. Da davon ausgegangen wird, dass die meisten erwachsenen Patienten mit einer MIS an einer ISM+ leiden (Brockow und Metcalfe 2010; Hartmann et al. 2016), wurde durch den hohen separaten Anteil an MIS Patienten die Einschränkung der Lebensqualität in der ISM+ Gruppe möglicherweise überschätzt, was sich bei Zusammenfassung der Diagnosen ausgleichen würde. So könnte auch die geringere Einschränkung von ISM- im Vergleich zu ISM+ Patienten erklärt werden, die sich in ergänzenden Berechnungen relativierte (MC-QoL Gesamt-Scores von MIS und ISM+ Patienten zusammengefasst in einer Gruppe: $MW \pm SD = 33,9 \pm 22,3$ (Median=33,8)). Bestehen bleibt das Ergebnis, dass anhand der „Haut“ Kategorie des MC-QoL zwischen ISM- und ISM+ Patienten differenziert werden kann (ergänzende Berechnung des MC-QoL Haut-Score von MIS und ISM+ Patienten: $MW \pm SD = 35,2 \pm 24,8$ (Median=25,0), $p_b = 0,023$), was durch die fehlende Hautbeteiligung bei ISM- Patienten und der damit geringer ausgeprägten hautbezogenen Symptomatik gut nachvollziehbar ist.

Zwischen Patienten mit (ISM+/ISM-) und ohne systemische Beteiligung (KM) wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität identifiziert. KM Patienten zeigten zwar eine gering höhere Einschränkung, insbesondere in der ergänzenden Berechnung mit Zusammenfassung der MIS und ISM+ Patienten (s. vorheriger Abschnitt), wobei allerdings die niedrige Fallzahl an KM Patienten berücksichtigt ($n=5$) und das Ergebnis zurückhaltend bewertet werden muss. Insgesamt unterstützt das Ergebnis aber die These einer anderen Studie, wonach sich die Lebensqualität und krankheitsbedingte Einschränkungen zwischen Patienten mit kutaner und systemischer Mastrozytose nicht wesentlich unterscheiden (Hermine et al. 2008).

4.4.3.4 Serumtryptasespiegel

Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumtryptasespiegels und dem Schweregrad der Einschränkungen in der Lebensqualität hin, wobei Unterschiede vor allem zwischen Mastrozytosepatienten mit niedrigem ($\leq 11,40 \mu\text{g/l}$) und sehr hohem Serumtryptasespiegel ($> 100,00 \mu\text{g/l}$) gefunden wurden. Der Serumtryptasespiegel gilt als Indikator für die Mastzelllast in Mastrozytosepatienten (Valent et al. 2001; Sperr et al. 2002), wodurch ein Zusammenhang mit krankheitsbedingten Einschränkungen erklärt werden könnte. Sollte sich dieses Ergebnis in weiterführenden

Studien bestätigen, könnten vor allem niedrige und hohe Serumtryptasespiegel als Biomarker für krankheitsbedingte Einschränkungen der Lebensqualität in Erwägung gezogen werden.

4.4.3.5 Hautsymptome und Hautbeteiligung der Mastozytose

Hautsymptome (Juckreiz und Blasenbildung) beeinflussten die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Mastozytosepatienten in dieser Studie zwar nicht signifikant, dennoch ging das Auftreten von Juckreiz mit einer tendenziell höheren Einschränkung einher. In einer weiteren Studie waren ein knappes Viertel der Patienten mit Mastozytose von einer schweren oder nicht tolerierbaren Einschränkung durch Juckreiz betroffen, was auf die belastende Wirkung dieses Symptoms hindeutet (Hermine et al. 2008).

Der MC-QoL (Kategorie „Haut“) konnte zwischen Patienten mit bzw. ohne Hautbeteiligung unterscheiden. Dies kann auf die fehlende Hautbeteiligung bei ISM- Patienten und der damit wohlmöglich geringer ausgeprägten hautbezogenen Symptomatik zurückzuführen sein (s. Kapitel 4.4.3.3), da die Fragen inhaltlich auf das Auftreten von Hautsymptomen eingehen (Siebenhaar et al. 2016). Dagegen überraschte das Ergebnis, dass die Lebensqualität in der Kategorie „Emotionen“ von Patienten mit Hautbeteiligung als besser bewertet wurde, da Hautveränderungen und deren kosmetischer Effekt als häufiger Grund für Alltagseinschränkungen und die größte Belastung der Erkrankung geschildert wurden (s. Kapitel 4.3.7). Dabei können allerdings die von Hautveränderungen betroffenen Körperregionen als auch die Schwere der Hautbeteiligung eine Rolle spielen, wie die tendenziell stärkere Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit einer höheren Anzahl an Hautläsionen andeutete. Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Hautbefalls und der empfundenen Belastung könnte dabei gut nachvollzogen werden.

4.4.3.6 Symptom- und Krankheitsdauer der Mastozytose

Eine längere Symptombdauer ging tendenziell mit einer höheren Einschränkung der Lebensqualität einher, was sich vor allem in den Bereichen „Symptome“ und „soziales Leben“ widerspiegelte. Dagegen wurde für die Krankheitsdauer, definiert als die Zeit seit Stellung der Diagnose, kein wesentlicher Trend bezüglich der Lebensqualität erkennbar. Den Ergebnissen zufolge könnte damit bezüglich der Lebensqualität dem Symptombeginn mehr Relevanz zugesprochen werden als dem Zeitpunkt der Diagnose. Dies kann durch den in dieser Studie identifizierten Einfluss der symptomatischen Ausprägung auf die Lebensqualität gut nachvollzogen werden (s. Kapitel 4.4.3.1). Auch in der Studie von

Siebenhaar et al. wurde die Dauer der Erkrankung („duration of disease in months“) als einziger signifikanter Einflussfaktor auf den MC-QoL Gesamt-Score identifiziert, wobei ebenfalls eine längere Dauer der Erkrankung mit einer höheren Einschränkung der Lebensqualität einherging (Siebenhaar et al. 2016). Aus der Publikation geht jedoch nicht hervor, wie die Dauer der Erkrankung definiert wurde, sodass zwischen Symptom- und Krankheitsdauer, wie in vorliegender Studie, nicht differenziert werden kann. Insgesamt könnte damit die Dauer der Mastozytose einen negativen Effekt auf die empfundene Lebensqualität ausüben, wobei allerdings eine sich gegenseitig beeinflussende Korrelation zwischen Dauer der Mastozytose und dem Patientenalter (Korrelation von Symptombdauer und Alter: Korrelationskoeffizient $R=0,423$; $p<0,001$; Krankheitsdauer und Alter: $R=0,313$; $p=0,004$) berücksichtigt werden sollte.

4.4.3.7 Pathologische Knochendichte

Eine berichtete Osteopenie oder Osteoporose war in dieser Studie mit einer erhöhten Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Im Allgemeinen wird bei Patienten mit Osteoporose eine reduzierte Lebensqualität häufig beobachtet (Wilson et al. 2012; Hopman et al. 2019; Dhillon et al. 2005; Beaudart et al. 2018), was mit muskuloskelettalen Schmerzen oder einem erhöhten Frakturrisiko in Zusammenhang stehen könnte (Hopman et al. 2019; Dhillon et al. 2005). Da eine Osteoporose bei Mastozytosepatienten häufig auftritt (Dhillon et al. 2005; Hopman et al. 2019) und Patienten mit systemischer Mastozytose sogar ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose aufweisen könnten (Rossini et al. 2011; Rossini et al. 2014; van der Veer et al. 2012; Broesby-Olsen et al. 2016), würden assoziierte Einschränkungen folglich einen hohen Patientenanteil betreffen. Die Bestimmung der Knochendichte sowie die Therapie einer vorliegenden Osteoporose sind somit auch unter dem Aspekt der Lebensqualität wichtiger Bestandteil bei der ärztlichen Betreuung von Mastozytosepatienten (Brockow & Metcalfe, 2010; Siebenhaar et al., 2014; Valent et al., 2007). Zudem könnte die Anwendung frühzeitiger präventiver Maßnahmen zur Erhaltung der Knochendichte diesem potenziell negativen Effekt auf die Lebensqualität entgegenwirken.

4.4.3.8 Anaphylaxie und psychische Erkrankung

Patienten mit einer berichteten Anaphylaxie zeigten tendenziell eine höhere Einschränkung der Lebensqualität, insbesondere in den Kategorien „Emotionen“ und „soziales Leben“. Dieses Ergebnis steht mit der Angst vor einem Kollaps bzw. einer Anaphylaxie als Ursache

für psychische Belastung im Einklang (s. Kapitel 4.3.7), allerdings weniger stark ausgeprägt als erwartet. Ein Grund dafür könnte sein, dass mehr die Angst und nicht die tatsächlich stattgehabte anaphylaktische Reaktion zu Einschränkungen und Belastungen bei Mastozytosepatienten führt und daher zusätzliche individuelle Faktoren eine Rolle spielen. Dies wird zudem durch das Ergebnis einer weiteren Studie bekräftigt, nach der die Lebensqualität von Mastozytosepatienten vor allem durch die Angst vor einer Anaphylaxie beeinträchtigt wird (van Anrooij et al. 2016). Zudem könnte die Lebensqualität vermehrt durch die Anzahl an stattgehabten anaphylaktischen Reaktionen sowie deren jeweiligen Schweregrad beeinflusst werden, was aus den Daten der vorliegenden Studie nicht hervorgeht.

Zusätzlich war zwischen Patienten mit bzw. ohne berichteter psychischer Erkrankung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einschränkung der Lebensqualität erkennbar. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu bisherigen Studien, wonach psychische Erkrankungen bei anderen dermatologischen oder nicht-dermatologischen Grunderkrankungen mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert wurden (Agrawal et al. 2016; Sampogna et al. 2020; Kleemann et al. 2019). Allerdings berichteten Patienten mit psychischer Erkrankung auch in vorliegender Studie eine leicht höhere Einschränkung in der Kategorie „Emotionen“, was dennoch auf gewisse Unterschiede beider Patientengruppen hindeutet. Aus den vorliegenden Daten kann nicht abgeleitet werden, ob eine psychische Erkrankung aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt bestand, was neben der jeweiligen Diagnose und dem Schweregrad einer psychischen Erkrankung ein wichtiger Faktor bezüglich der empfundenen Lebensqualität darstellen könnte.

5 Zusammenfassung

Ziele und Methodik

Die Mastozytose umfasst ein heterogenes Krankheitsbild mit assoziierten Schwierigkeiten bei Diagnostik und Therapie. Hinzu kommen krankheitsbedingte Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität, die bisher nur wenig untersucht wurden.

In vorliegender Studie wurden die klinische Ausprägung, Diagnostik und Lebensqualität bei Mastozytose anhand des Patientenkollektivs der Mastozytosesprechstunde an der Klinik für Dermatologie am Biederstein der Technischen Universität München mittels eines gemischten qualitativ-quantitativen Methodenansatzes untersucht.

In einer retrospektiven Auswertung wurden Diagnosehäufigkeiten der Mastozytose, angewandte Diagnostik und Symptome bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit bestätigter oder zurückgestellter Diagnose einer Mastozytose analysiert. In halbstrukturierten Leitfadeninterviews mit qualitativem Methodenansatz wurden Patienten mit Mastozytose zu Krankheitsverlauf, Verlauf der Diagnosestellung sowie Alltagseinschränkungen und psychischen Belastungen befragt. Ergänzend erfolgte eine quantitative Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand eines krankheitsspezifischen Fragebogens, dem Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) (Siebenhaar et al. 2016), welcher zudem die Identifizierung potenzieller Einflussfaktoren auf die Lebensqualität erwachsener Mastozytosepatienten ermöglichte.

Diagnostik und assoziierte Schwierigkeiten bei Mastozytose

In dem Patientenkollektiv von insgesamt 351 Patienten (254 Erwachsene, 97 Minderjährige) wurde unter Erwachsenen das häufige Auftreten einer Hautbeteiligung (85,3 %) ebenso wie die ISM als häufigste Form einer Mastozytose (54,0 %) bestätigt (Brockow und Metcalfe 2010; Akin und Metcalfe 2004). Dennoch zeigte ein ebenfalls hoher Anteil an Patienten mit der Diagnose MIS (Mastocytosis in the skin) die Bedeutung dieser durch die WHO eingeführten „Prädiagnose“ (Horny et al. 2018; Valent et al. 2007), wobei Gründe für die Nicht-Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung in weiterführenden Studien erörtert werden sollten. Fehlende therapeutische Konsequenz (Siebenhaar et al. 2014; Brockow und Metcalfe 2010) und ein in dieser Studie ermittelter geringerer Leidensdruck könnten dabei eine Rolle spielen.

Als Indiz für Schwierigkeiten im Rahmen der Diagnosestellung einer Mastozytose bei Erwachsenen wurde ein hoher Anteil zurückgestellter Diagnosen von mehr als einem Drittel sowie eine diagnostische Latenz von ca. drei Jahren ermittelt. Unter Einbeziehung

der heterogenen Symptomatik, insbesondere nicht typischer Symptome einer Mastzellaktivierung sowie zahlreicher Differentialdiagnosen, welche sich auch in vorliegendem Patientenkollektiv widerspiegeln, kann die diagnostische Herausforderung einer Mastozytose gut nachvollzogen werden (Valent et al. 2014; Valent et al. 2013).

Im Diagnosealgorithmus dient der Serumtryptasespiegel als guter Richtwert (Valent et al. 2013), sollte aber nicht als alleiniges Kriterium bewertet werden, da er der Literatur sowie den vorliegenden Ergebnissen zufolge bei systemischer Mastozytose in mindestens 10% der Fälle innerhalb des Referenzwertes bzw. in ca. 20-30% unter dem diagnostischen Grenzwert von 20 µg/l liegen kann (Hermans et al. 2019; Fradet et al. 2019; Berezowska et al. 2014). Zudem stellen Erkrankungsformen ohne Hautbeteiligung erschwerte Bedingungen an das diagnostische Vorgehen (Valent et al. 2014; Valent et al. 2013), was anhand der signifikant häufiger negativ ausfallenden Knochenmarkuntersuchungen bei Patienten ohne Hautveränderungen (66,0% versus 13,5%) und der höchsten diagnostischen Latenz von ca. sieben Jahren bei Patienten mit ISM- (Indolente systemische Mastozytose ohne Hautbeteiligung) bestätigt wurde. Die Bedeutung der Hautbeteiligung spiegelte sich zudem darin wider, dass drei Viertel aller Mastozytosepatienten Hautveränderungen (mit oder ohne Juckreiz) als erstes Symptom der Mastozytose wahrnahmen. Anhand dessen und unter zusätzlicher Berücksichtigung allergologischer Fragestellungen lässt sich die Dermatologie als häufigste diagnostizierende Fachdisziplin gut nachvollziehen (Nowak et al. 2011), wobei Hausärzte und Kinderärzte als zweit häufigste Anlaufstelle nicht zu vernachlässigen sind. Daneben kann die Vorstellung an der Klinik aus eigener Initiative mit einem knappen Drittel als Hinweis auf einen erhöhten Leidensdruck oder den Wunsch nach Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum gedeutet werden, insbesondere da sich die meisten Patienten mit einer bereits diagnostizierten oder zumindest dem Verdacht auf eine Mastozytose vorstellten. Dies verdeutlicht die von Patienten beklagte unzureichende Aufklärung über Erkrankung und Therapie (Russell et al. 2019), sowie den Wunsch nach einer besseren Verfügbarkeit von Expertenwissen sowie spezialisierter Zentren (Valent et al. 2012).

Krankheitsbedingte Einschränkungen und Lebensqualität bei Mastozytose

Alltägliche Einschränkungen und psychische Belastungen in Zusammenhang mit einer Mastozytose waren bei einem hohen Anteil der befragten Patienten vorhanden (50,6% bzw. 42,2%) und vielfältiger Ursache. Im Alltag wurden vor allem symptomassoziierte Einschränkungen berichtet, wobei psychische Belastungen häufiger mit der Angst vor spontanen, unkontrollierbaren Situationen (Kollaps/Anaphylaxie) oder den Unsicherheiten aufgrund eines seltenen Krankheitsbildes (unbekannte Erkrankung/ungewisser Verlauf) in

Verbindung gebracht wurden, was bereits in einzelnen Studien angedeutet wurde (Jensen et al. 2019; van Anrooij et al. 2016). Bezüglich der Hautbeteiligung stand weniger die symptomatische Ausprägung, sondern vor allem der kosmetische Aspekt im Vordergrund, was ebenfalls die häufigste Ursache für die größte krankheitsbedingte Belastung unter allen befragten Mastozytosepatienten darstellte.

Die Auswirkungen der Mastozytose auf die Lebensqualität (MC-QoL) waren unterschiedlich stark ausgeprägt und deckten die gesamte Bandbreite von keiner bis hin zu einer schweren Einschränkung ab, was im Einklang mit den berichteten Ergebnissen der Validierungsstudie steht (Siebenhaar et al. 2016). Ein knappes Drittel der Patienten empfand keine Einschränkung der Lebensqualität, wogegen etwas mehr als ein Drittel eine moderate bis schwere Einschränkung berichtete. Als mögliche Einflussfaktoren wurden vorwiegend die symptomatische Ausprägung einer Mastozytose sowie nahrungsmittelassoziierte Beschwerden identifiziert, die als potenzieller Angriffspunkt für eine Steigerung der Lebensqualität betrachtet werden können. Bei einer Mastozytose werden Trigger-assoziierte Symptome als auch Symptome durch spontane Aktivierung bzw. ohne identifizierten Provokationsfaktor geschildert (Castells und Austen 2002), weshalb nicht nur das Symptom an sich, sondern dessen Unvorhersehbarkeit und soziale Auswirkungen von Patienten als sehr belastend eingestuft werden (Jensen et al. 2019). Die Identifizierung potenzieller Provokationsfaktoren sowie die Förderung positiver Einflüsse, wie sie in vorliegender Studie gesammelt und von knapp der Hälfte der Patienten berichtet wurden, ebenso wie eine effektive symptomatische Therapie sind daher wichtige Bestandteile bei der Behandlung von Mastozytosepatienten. Daneben stellen nahrungsmittelassoziierte Beschwerden aufgrund ihres häufigen Auftretens (54,6% der Erwachsenen) sowie ihres potenziell belastenden Faktors für Patienten und Ärzte eine Herausforderung dar. Ein breites Spektrum beschuldigter Auslöser (Jennings et al. 2014), verschiedene Pathomechanismen, insbesondere Allergien, ein erhöhter Histamingehalt oder Histamin-freisetzende Eigenschaften, sowie die unzureichende Datenlage über Nahrungsmittelinteraktionen bei Mastozytose (Vlieg-Boerstra et al. 2005) ermöglichen keine einheitliche Diättempfehlung. Die Aufklärung über mögliche Histamin-abhängige Interaktionen zwischen einer Mastozytose und verschiedenen Nahrungsmitteln (Vlieg-Boerstra et al. 2005) sollten daher patientenabhängig und durch eine persönliche Ernährungsberatung ergänzt werden, um individuelle Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit zu identifizieren und daran angepasste Diätpläne zu entwickeln.

Mastozytose bei minderjährigen Patienten

Die Studie bestätigt die vorwiegend kutane Manifestation einer Mastozytose bei minderjährigen Patienten (Hartmann et al. 2016), die ebenso mit einer weniger invasiven Diagnostik und „einfacheren“ Diagnosestellung einherging. Ebenso waren Auswirkungen auf das Leben (Alltagseinschränkungen/psychische Belastung) seltener und überwiegend auf die Hautveränderungen insbesondere des kosmetischen Aspekts beschränkt. Eine Einschränkung der Lebensqualität war laut den Ergebnissen des MC-QoL unter Minderjährigen kaum vorhanden (96,0% der Patienten berichteten keine Einschränkung), was sich mit den Ergebnissen einer weiteren Studie deckt (Heinze et al. 2017).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie beschreiben das heterogene Krankheitsbild der Mastozytose unter erwachsenen Patienten und geben einen Anhaltspunkt für damit assoziierte Schwierigkeiten im diagnostischen Vorgehen. Die Diagnose bei Patienten ohne Hautbeteiligung, mit normalem oder gering erhöhtem Serumtryptasespiegel sowie einer unspezifischen Symptomatik kann insbesondere aufgrund einer großen Bandbreite an Differentialdiagnosen eine Herausforderung darstellen.

Krankheitsbedingte Einschränkungen unter erwachsenen Mastozytosepatienten waren vielfältiger Ursache und von interindividuell großer Bandbreite. Dabei reichten die Auswirkungen der Mastozytose auf die Lebensqualität von keiner bis hin zu einer schweren Einschränkung. Die symptomatische Ausprägung sowie nahrungsmittelassoziierte Beschwerden zeigten dabei einen stärkeren Einfluss als andere, objektivere Faktoren und könnten einen Angriffspunkt zur Steigerung der Lebensqualität darstellen. Eine effektive symptomatische Therapie, die Anbindung an eine Ernährungsberatung, ebenso wie eine frühe und umfassende Aufklärung über das Krankheitsbild könnten helfen, durch die Mastozytose bedingte Einschränkungen zu reduzieren. Einen weiteren wichtigen belastenden Faktor stellte der kosmetische Aspekt der Hautveränderungen dar, welcher die Auswirkungen dermatologischer Erkrankungen auf das Leben betroffener Patienten unterstreicht. Daneben bedürfen weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Lebensqualität näherer Untersuchung, um Therapiekonzepte weiterzuentwickeln und ein besseres Verständnis über die Einschränkungen im Leben mit einer Mastozytose zu erhalten.

6 Literaturverzeichnis

- Abramowitz, Jessica D.; Weinerman, Stuart A. (2012): Osteoporosis as the sole manifestation of systemic mastocytosis in a young man. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 18 (6), e158-61. DOI: 10.4158/EP12062.CR.
- Agrawal, Niruj; Bird, Jacob S.; Oertzen, Tim J. von; Cock, Hannah; Mitchell, Alex J.; Mula, Marco (2016): Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 62, S. 246–250. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.020.
- Akin, Cem; Metcalfe, Dean D. (2004): Systemic mastocytosis. In: *Annual review of medicine* 55, S. 419–432. DOI: 10.1146/annurev.med.55.091902.103822.
- Akin, Cem; Valent, Peter; Metcalfe, Dean D. (2010): Mast cell activation syndrome. Proposed diagnostic criteria. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 126 (6), 1099-104.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.035.
- Alonso, J.; Angermeyer, M. C.; Bernert, S.; Bruffaerts, R.; Brugha, T. S.; Bryson, H. et al. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe. Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (420), S. 21–27. DOI: 10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x.
- Augustin, Matthias; Amon, Ulrich; Braathen, Lasse; Bullinger, Monika; Gieler, Uwe; Klein, Georg F.; Schultz-Amlung, Walter (2004): Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2 (9), S. 802–806.
- Barete, S.; Assous, N.; Gennes, C. de; Grandpeix, C.; Feger, F.; Palmerini, F. et al. (2010): Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (10), S. 1838–1841. DOI: 10.1136/ard.2009.124511.
- Beaudart, Charlotte; Biver, Emmanuel; Bruyère, Olivier; Cooper, Cyrus; Al-Daghri, Nasser; Reginster, Jean-Yves; Rizzoli, René (2018): Quality of life assessment in musculo-skeletal health. In: *Aging clinical and experimental research* 30 (5), S. 413–418. DOI: 10.1007/s40520-017-0794-8.
- Behdad, Amir; Owens, Scott R. (2013): Systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract. Case report and review. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 137 (9), S. 1220–1223. DOI: 10.5858/arpa.2013-0271-CR.
- Berezowska, Sabina; Flaig, Michael J.; Ruëff, Franziska; Walz, Christoph; Haferlach, Torsten; Krokowski, Manuela et al. (2014): Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 27 (1), S. 19–29. DOI: 10.1038/modpathol.2013.117.
- Blank, Simon; Pehlivanli, Sinan; Methe, Heiko; Schmidt-Weber, Carsten B.; Biedermann, Tilo; Horny, Hans-Peter et al. (2020): Fatal anaphylaxis following a hornet sting in a yellow jacket venom-sensitized patient with undetected monoclonal mast cell activation syndrome and without previous history of a systemic sting reaction. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 8 (1), 401-403.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.021.
- Blöß, Susanne; Klemann, Christian; Rother, Ann-Katrin; Mehmecke, Sandra; Schumacher, Ulrike; Mücke, Urs et al. (2017): Diagnostic needs for rare diseases and shared pre-diagnostic phenomena. Results of a German-wide expert Delphi survey. In: *PLoS ONE* 12 (2), e0172532. DOI: 10.1371/journal.pone.0172532.
- Bonadonna, P.; Lombardo, C.; Zanotti, R. (2014): Mastocytosis and allergic diseases. In: *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 24 (5), 288-97; quiz 3 p preceding 297.
- Both, Hilde; Essink-Bot, Marie-Louise; Busschbach, Jan; Nijsten, Tamar (2007): Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. In: *The Journal of investigative dermatology* 127 (12), S. 2726–2739. DOI: 10.1038/sj.jid.5701142.
- Boyce, Joshua A.; Assa'ad, Amal; Burks, A. Wesley; Jones, Stacie M.; Sampson, Hugh A.; Wood, Robert A. et al. (2010): Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored expert panel. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 126 (6 Suppl), S1-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
- Brockow, K. (2013): Mastzellaktivierungssyndrome. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 64 (2), S. 102–106. DOI: 10.1007/s00105-012-2452-6.
- Brockow, K.; Jofer, C.; Behrendt, H.; Ring, J. (2008): Anaphylaxis in patients with mastocytosis. A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. In: *Allergy* 63 (2), S. 226–232. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
- Brockow, Knut (2014): Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 34 (2), S. 283–295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
- Brockow, Knut; Akin, Cem; Huber, Mary; Metcalfe, Dean D. (2003): Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis. Relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 48 (4), S. 508–516. DOI: 10.1067/mjd.2003.98.
- Brockow, Knut; Metcalfe, Dean D. (2010): Mastocytosis. In: *Chemical immunology and allergy* 95, S. 110–124. DOI: 10.1159/000315946.

- Broesby-Olsen, Sigurd; Farkas, Dóra Körmendiné; Vestergaard, Hanne; Hermann, Anne Pernille; Møller, Michael Boe; Mortz, Charlotte Gotthard et al. (2016): Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis. A nationwide population-based study. In: *American journal of hematology* 91 (11), S. 1069–1075. DOI: 10.1002/ajh.24490.
- Bruijnzeel-Koomen, C.; Ortolani, C.; Aas, K.; Bindslev-Jensen, C.; Björkstén, B.; Moneret-Vautrin, D.; Wüthrich, B. (1995): Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. In: *Allergy* 50 (8), S. 623–635. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02579.x.
- Bulai Livideanu, C.; Apoil, P. A.; Lepage, B.; Eischen, M.; Laurent, C.; Laharrague, P. et al. (2016): Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. In: *Clin Exp Allergy* 46 (1), S. 133–141. DOI: 10.1111/cea.12627.
- Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00103-013-1688-3.
- Caplan, Richard M. (1963): The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. In: *Archives of dermatology* 87, S. 146–157. DOI: 10.1001/archderm.1963.01590140008002.
- Castells, Mariana; Austen, K. Frank (2002): Mastocytosis. Mediator-related signs and symptoms. In: *International archives of allergy and immunology* 127 (2), S. 147–152. DOI: 10.1159/000048188.
- Castells, Mariana; Metcalfe, Dean D.; Escribano, Luis (2011): Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. Practical recommendations. In: *American journal of clinical dermatology* 12 (4), S. 259–270. DOI: 10.2165/11588890-000000000-00000.
- Choi, Seong-Min; Kim, Byeong C.; Jung, Hyun-Jung; Yoon, Geum-Jin; Kang, Kyung Wook; Choi, Kang-Ho et al. (2017): Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 45, S. 105–109. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.002.
- Cohen, Sarah S.; Skovbo, Stine; Vestergaard, Hanne; Kristensen, Thomas; Møller, Michael; Bindslev-Jensen, Carsten et al. (2014): Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. In: *British journal of haematology* 166 (4), S. 521–528. DOI: 10.1111/bjh.12916.
- Desmond, Daniel H.; Carmichael, Mark G. (2018): Systemic Mastocytosis: The Difficult Patient with a Rare Disease. Case Presentation and Brief Review. In: *Hawaii J Med Public Health* (77(2)), S. 27–29.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2016): ICD-10-GM Version 2017 Systematisches Verzeichnis. Internationale und statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification -. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/>, zuletzt aktualisiert am 23.09.2016, zuletzt geprüft am 04.02.2019.
- Dhillon, Veena; Hurst, Nigel; Hannan, Jim; Nuki, George (2005): Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16 (5), S. 483–489. DOI: 10.1007/s00198-004-1705-3.
- Dirschka, Thomas; Micali, Giuseppe; Papadopoulos, Linda; Tan, Jerry; Layton, Alison; Moore, Simon (2015): Perceptions on the Psychological Impact of Facial Erythema Associated with Rosacea. Results of International Survey. In: *Dermatology and therapy* 5 (2), S. 117–127. DOI: 10.1007/s13555-015-0077-2.
- Ellert, U.; Kurth, B. M. (2013): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 643–649. DOI: 10.1007/s00103-013-1700-y.
- Erben, Philipp; Schwaab, Juliana; Metzgeroth, Georgia; Horny, Hans-Peter; Jawhar, Mohamad; Sotlar, Karl et al. (2014): The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. In: *Annals of hematology* 93 (1), S. 81–88. DOI: 10.1007/s00277-013-1964-1.
- Escribano, L.; Akin, C.; Castells, M.; Orfao, A.; Metcalfe, D. D. (2002): Mastocytosis. Current concepts in diagnosis and treatment. In: *Annals of hematology* 81 (12), S. 677–690. DOI: 10.1007/s00277-002-0575-z.
- Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Hg.) (n.d.): Antragstellung bei sonstigen Studien (nicht AMG / MPG). Einzureichende Unterlagen vor Studienbeginn, zuletzt aktualisiert am n.d., zuletzt geprüft am 26.04.2019.
- FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. In: *Clin Exp Dermatol* 19 (3), S. 210–216. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
- Fradet, M.; Negretto, M.; Tournier, E.; Laurent, C.; Apoil, P. A.; Evrard, S. et al. (2019): Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis. A cohort study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 33 (9), S. 1713–1718. DOI: 10.1111/jdv.15638.

- Fuchs, David; Kilbertus, Alex; Kofler, Karin; Bubnoff, Nikolas von; Shoumariyeh, Khalid; Zanotti, Roberta et al. (2020): Scoring the Risk of Having Systemic Mastocytosis in Adult Patients with Mastocytosis in the Skin. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.022.
- Gao, Keming; Su, Meilei; Sweet, Jennifer; Calabrese, Joseph R. (2019): Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. In: *Journal of affective disorders* 244, S. 9–15. DOI: 10.1016/j.jad.2018.09.063.
- Georgin-Lavialle, Sophie; Gaillard, Raphaël; Moura, Daniela; Hermine, Olivier (2016): Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. In: *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* 174, 77–85.e1. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.013.
- Gether, L.; Overgaard, L. K.; Egeberg, A.; Thyssen, J. P. (2018): Incidence and prevalence of rosacea. A systematic review and meta-analysis. In: *The British journal of dermatology* 179 (2), S. 282–289. DOI: 10.1111/bjd.16481.
- González de Olano, D.; La Hoz Caballer, B. de; Núñez López, R.; Sánchez Muñoz, L.; Cuevas Agustín, M.; Diéguez, M. C. et al. (2007): Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain. A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 37 (10), S. 1547–1555. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.
- Gülen, T.; Hägglund, H.; Dahlén, B.; Nilsson, G. (2014): High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 44 (1), S. 121–129. DOI: 10.1111/cea.12225.
- Hadjivasilis, Alexandros; Ioakim, Kalliopi J.; Neocleous, Anastasia; Demetriou, Karolos; Panjiyar, Soni; Iacovou, Froso et al. (2019): Indolent systemic mastocytosis mimicking Crohn's disease. In: *Annals of gastroenterology* 32 (2), S. 208–210. DOI: 10.20524/aog.2018.0342.
- Hannaford, R.; Rogers, M. (2001): Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. In: *The Australasian journal of dermatology* 42 (1), S. 15–21.
- Haraldstad, K.; Wahl, A.; Andenæs, R.; Andersen, J. R.; Andersen, M. H.; Beisland, E. et al. (2019): A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 28 (10), S. 2641–2650. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9.
- Hartmann, K.; Henz, B. M. (2001): Mastocytosis. Recent advances in defining the disease. In: *The British journal of dermatology* 144 (4), S. 682–695. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04123.x.
- Hartmann, Karin; Escribano, Luis; Grattan, Clive; Brockow, Knut; Carter, Melody C.; Alvarez-Twose, Ivan et al. (2016): Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis. Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 137 (1), S. 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
- Hayes, M.; Baxter, H.; Müller-Nordhorn, J.; Hohls, J. K.; Muckelbauer, R. (2017): The longitudinal association between weight change and health-related quality of life in adults and children. A systematic review. In: *Obesity Reviews* 18 (12), S. 1398–1411. DOI: 10.1111/obr.12595.
- Heinze, Adam; Kuemmet, Travis J.; Chiu, Yvonne E.; Galbraith, Sheila S. (2017): Longitudinal Study of Pediatric Urticaria Pigmentosa. In: *Pediatr Dermatol* 34 (2), S. 144–149. DOI: 10.1111/pde.13066.
- Heo, Moonseong; Pietrobelli, Angelo; Wang, Dan; Heymsfield, Steven B.; Faith, Myles S. (2010): Obesity and functional impairment. Influence of comorbidity, joint pain, and mental health. In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 18 (10), S. 2030–2038. DOI: 10.1038/oby.2009.400.
- Hermans, M. A. W.; Schreurs, M. W. J.; van Daele, P. L. A. (2019): Systemic mastocytosis with normal serum tryptase. Rule or exception? In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. DOI: 10.1111/jdv.15800.
- Hermine, Olivier; Lortholary, Olivier; Leventhal, Phillip S.; Catteau, Adeline; Soppelsa, Frédérique; Baude, Cedric et al. (2008): Case-Control Cohort Study of Patients' Perceptions of Disability in Mastocytosis. In: *PLoS one* 3 (5), e2266. DOI: 10.1371/journal.pone.0002266.
- Hill, Nikki L.; McDermott, Caroline; Mogle, Jacqueline; Munoz, Elizabeth; DePasquale, Nicole; Wion, Rachel; Whitaker, Emily (2017): Subjective cognitive impairment and quality of life. A systematic review. In: *International psychogeriatrics* 29 (12), S. 1965–1977. DOI: 10.1017/S1041610217001636.
- Hoermann, G.; Gleixner, K. V.; Dinu, G. E.; Kundi, M.; Greiner, G.; Wimazal, F. et al. (2014): The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. In: *Allergy* 69 (6), S. 810–813. DOI: 10.1111/all.12409.
- Hong, Judith; Koo, Bonnie; Koo, John (2008): The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. In: *Dermatologic therapy* 21 (1), S. 54–59. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00170.x.
- Hongbo, Yan; Thomas, Charles L.; Harrison, Michael A.; Sam Salek, M.; FINLAY, ANDREW Y. (2005): Translating the Science of Quality of Life into Practice. What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? In: *Journal of Investigative Dermatology* 125 (4), S. 659–664. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x.

- Hopman, W. M.; Berger, C.; Joseph, L.; Morin, S. N.; Towheed, T.; Anastassiades, T. et al. (2019): Longitudinal assessment of health-related quality of life in osteoporosis. Data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study. In: *Osteoporos Int* 30 (8), S. 1635–1644. DOI: 10.1007/s00198-019-05000-y.
- Hopman, W. M.; Harrison, M. B.; Coo, H.; Friedberg, E.; Buchanan, M.; VanDenKerkhof, E. G. (2009): Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. In: *Chronic diseases in Canada* 29 (3), S. 108–116.
- Horny, H. P.; Akin, C.; Metcalfe, D. D.; Escribano, L.; Bennett, J. M.; Valent, P.; Bain, B. J. (2008): Mastocytosis. In: Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein et al. (Hg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 2).
- Horny, H. P.; Sotlar, K.; Metzgeroth, G.; Reiter, A.; Valent, P. (2018): Mastocytosis and the Updated WHO Classification (2016, 2017): What is Really New? In: *Annals of Hematology & Oncology* (5 (2)), S. 1–2.
- Indhirajanti, Swasti; van Daele, Paul L.A.; Bos, Sven; Mulder, Monique T.; Bot, Ilze; van Roeters Lennep, Jeanine E. (2018): Systemic mastocytosis associates with cardiovascular events despite lower plasma lipid levels. In: *Atherosclerosis* 268, S. 152–156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.030.
- Jara-Acevedo, Maria; Teodosio, Cristina; Sanchez-Muñoz, Laura; Álvarez-Twose, Ivan; Mayado, Andrea; Caldas, Carolina et al. (2015): Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis. Diagnostic implications. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 28 (8), S. 1138–1149. DOI: 10.1038/modpathol.2015.72.
- Jarkvist, Jesper; Brockow, Knut; Gülen, Theo (2020): Low Frequency of IgE-Mediated Food Hypersensitivity in Mastocytosis. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.044.
- Jennings, Susan; Russell, Nancy; Jennings, Blair; Slee, Valerie; Sterling, Lisa; Castells, Mariana et al. (2014): The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders. Patient experiences and perceptions. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2 (1), S. 70–76. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.004.
- Jensen, Britt; Broesby-Olsen, Sigurd; Bindslev-Jensen, Carsten; Nielsen, Dorte S. (2019): Everyday life and mastocytosis from a patient perspective—a qualitative study. In: *Journal of clinical nursing* 28 (7-8), S. 1114–1124. DOI: 10.1111/jocn.14676.
- Karimi, Milad; Brazier, John (2016): Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life. What is the Difference? In: *PharmacoEconomics* 34 (7), S. 645–649. DOI: 10.1007/s40273-016-0389-9.
- Kleemann, D.; Wellhausen, E.; Kleemann, H. (2019): Zum Einfluss von psychischen Komorbiditäten auf die Lebensqualität von Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis. In: *HNO* 67 (7), S. 534–541. DOI: 10.1007/s00106-019-0658-y.
- Kleine-Tebbe, Jörg; Waßmann-Otto, Anja; Mönnikes, Hubert (2016): Nahrungsmittelallergien und andere - unverträglichkeiten. Bedeutung, Begriffe und Begrenzung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 59 (6), S. 705–722. DOI: 10.1007/s00103-016-2356-1.
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Hg.) (n. d.): Fachbereiche, Mastozytose. Technische Universität München. Online verfügbar unter <https://www.derma-allergie.med.tum.de/fachbereiche/mastozytose.html>, zuletzt aktualisiert am n. d., zuletzt geprüft am 26.02.2019.
- Koller, M.; Neugebauer, E. A. M.; Augustin, M.; Büssing, A.; Farin, E.; Klinkhammer-Schalke, M. et al. (2009): Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 71 (12), S. 864–872. DOI: 10.1055/s-0029-1239516.
- Kuivalainen, Anna-Maria; Pitkäniemi, Janne; Widenius, Tom; Elonen, Erkki; Rosenberg, Per (2012): Anxiety and pain during bone marrow aspiration and biopsy. In: *Scandinavian journal of pain* 3 (2), S. 92–96. DOI: 10.1016/j.sjpain.2011.11.002.
- Lange, M.; Niedoszytko, M.; Renke, J.; Gleń, J.; Nedoszytko, B. (2013): Clinical aspects of paediatric mastocytosis. A review of 101 cases. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 27 (1), S. 97–102. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x.
- Lange, Magdalena; Ługowska-Umer, Hanna; Niedoszytko, Marek; Wasąg, Bartosz; Limon, Janusz; Żawrocki, Anton et al. (2016): Diagnosis of Mastocytosis in Children and Adults in Daily Clinical Practice. In: *Acta Dermato-Venereologica* 96 (3), S. 292–297. DOI: 10.2340/00015555-2210.
- Langlais, Blake T.; Geyer, Holly; Scherber, Robyn; Mesa, Ruben A.; Dueck, Amylou C. (2019): Quality of life and symptom burden among myeloproliferative neoplasm patients. Do symptoms impact quality of life? In: *Leukemia & lymphoma* 60 (2), S. 402–408. DOI: 10.1080/10428194.2018.1480768.
- Le Cleach, Laurence; Chassany, Olivier; Levy, Annabelle; Wolkenstein, Pierre; Chosidow, Olivier (2008): Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. In: *Dermatology (Basel, Switzerland)* 216 (1), S. 46–55. DOI: 10.1159/000109358.
- Lee, Philina; George, Tracy I.; Shi, Hongliang; Evans, Erica K.; Singh, Teghpal; Boral, Anthony L. et al. (2016): Systemic Mastocytosis Patient Experience from Mast Cell Connect, the First Patient-Reported Registry for Mastocytosis. In: *Blood* 128 (22), S. 4783. DOI: 10.1182/blood.V128.22.4783.4783.

- Lewis, Victoria; FINLAY, ANDREW Y. (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). In: *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings* 9 (2), S. 169–180. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x.
- Lim, Ken-Hong; Tefferi, Ayalew; Lasho, Terra L.; Finke, Christy; Patnaik, Mrinal; Butterfield, Joseph H. et al. (2009): Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults. Survival studies and prognostic factors. In: *Blood* 113 (23), S. 5727–5736. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237.
- Lyons, Jonathan J. (2018): Hereditary alpha tryptasemia. Genotyping and associated clinical features. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 38 (3), S. 483. DOI: 10.1016/j.iac.2018.04.003.
- Melchert, Hans-Ulrich; Görsch, Bernd; Thierfelder, Wulf (2002): Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. Hg. v. Robert-Koch-Institut. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
- Méni, C.; Bruneau, J.; Georgin-Lavialle, S.; Le Saché de Peuffelhous, L.; Damaj, G.; Hadj-Rabia, S. et al. (2015): Paediatric mastocytosis. A systematic review of 1747 cases. In: *The British journal of dermatology* 172 (3), S. 642–651. DOI: 10.1111/bjd.13567.
- Middelkamp Hup, M. A.; Heide, R.; Tank, B.; Mulder, P. G.H.; Oranje, A. P. (2002): Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 16 (2), S. 115–120. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00370.x.
- Moura, Daniela S.; Georgin-Lavialle, Sophie; Gaillard, Raphaël; Hermine, Olivier (2014): Neuropsychological features of adult mastocytosis. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 34 (2), S. 407–422. DOI: 10.1016/j.iac.2014.02.001.
- Moura, Daniela Silva; Sultan, Serge; Georgin-Lavialle, Sophie; Barete, Stéphane; Lortholary, Olivier; Gaillard, Raphael; Hermine, Olivier (2012): Evidence for cognitive impairment in mastocytosis. Prevalence, features and correlations to depression. In: *PLoS one* 7 (6), e39468. DOI: 10.1371/journal.pone.0039468.
- Müller, K.; Karrer, S.; Apfelmacher, C.; Blome, C.; Berneburg, M.; Koller, M. (2015): Lebensqualität in der Dermatologie. In: *Hautarzt* 66 (4), S. 287–298. DOI: 10.1007/s00105-015-3599-8.
- Müller, U.; Helbling, A.; Hunziker, T.; Wüthrich, B.; Péroud, A.; Gilardi, S. et al. (1990): Mastocytosis and atopy. A study of 33 patients with urticaria pigmentosa. In: *Allergy* 45 (8), S. 597–603. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00945.x.
- Nijsten, Tamar (2012): Dermatology life quality index. Time to move forward. In: *The Journal of investigative dermatology* 132 (1), S. 11–13. DOI: 10.1038/jid.2011.354.
- Nowak, Anna; Gibbs, Bernhard F.; Amon, Ulrich (2011): Pre-inpatient evaluation on quality and impact of care in systemic mastocytosis and the influence of hospital stay periods from the perspective of patients. A pilot study. In: *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 9 (7), S. 525–532. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07638.x.
- Nutten, Sophie (2015): Atopic dermatitis. Global epidemiology and risk factors. In: *Annals of nutrition & metabolism* 66 Suppl 1, S. 8–16. DOI: 10.1159/000370220.
- Nwaru, B. I.; Hickstein, L.; Panesar, S. S.; Muraro, A.; Werfel, T.; Cardona, V. et al. (2014): The epidemiology of food allergy in Europe. A systematic review and meta-analysis. In: *Allergy* 69 (1). DOI: 10.1111/all.12305.
- Ofenloch, R.; Schuttelaar, M.; Svensson; Bruze, M.; Naldi, L.; Cazzaniga, S. et al. (2019): Socioeconomic Status and the Prevalence of Skin and Atopic Diseases in Five European Countries. In: *Acta Dermato-Venereologica* 99 (3), S. 309–314. DOI: 10.2340/00015555-3082.
- Parisi, Rosa; Symmons, Deborah P. M.; Griffiths, Christopher E. M.; Ashcroft, Darren M. (2013): Global epidemiology of psoriasis. A systematic review of incidence and prevalence. In: *The Journal of investigative dermatology* 133 (2), S. 377–385. DOI: 10.1038/jid.2012.339.
- Pärna, Ene; Aluoja, Anu; Kingo, Külli (2015): Quality of life and emotional state in chronic skin disease. In: *Acta Dermato-Venereologica* 95 (3), S. 312–316. DOI: 10.2340/00015555-1920.
- Pechanek, Udo; Pfannhauser, Werner; Woidich, Herbert (1983): Untersuchung ber den Gehalt biogener Amine in vier Gruppen von Lebensmitteln des sterreichischen Marktes. In: *Z Lebensm Unters Forsch* 176 (5), S. 335–340. DOI: 10.1007/BF01057722.
- Pinto-Lopes, Pedro; Fonseca, Francisco Adao; Silva, Roberto; Hafe, Pedro von; Fonseca, Elsa (2013): Indolent systemic mastocytosis limited to the bone. A case report and review of the literature. In: *Sao Paulo Med. J.* 131 (3), S. 198–204. DOI: 10.1590/1516-3180.2013.1313460.
- Pulfer, Stephanie; Ziehfreund, Stefanie; Gebhard, Julia; Hindelang, Benedikt; Biedermann, Tilo; Brockow, Knut; Zink, Alexander (2021): Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 9 (8), 3166-3175.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.059.
- Puth, Marie-Therese; Klaschik, Manuela; Schmid, Matthias; Weckbecker, Klaus; Münster, Eva (2018): Prevalence and comorbidity of osteoporosis– a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany. In: *BMC Musculoskelet Disord* 19 (1), S4. DOI: 10.1186/s12891-018-2060-4.

- Radtke, M. A.; Schäfer, I.; Glaeske, G.; Jacobi, A.; Augustin, M. (2017): Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 31 (1), S. 151–157. DOI: 10.1111/jdv.13813.
- Ravichandran, Sriram; Chitrapur, Rohith G.; Bhawe, Saurabh; Chakrapani, Anupam; Nair, Reena; Chandy, Mammen (2016): Systemic Mastocytosis with Associated Clonal Hematological Non-Mast Cell Lineage Disorder (MDS-RCMD). A Difficult Disease to Diagnose and Treat. In: *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* 32 (Suppl 1), S. 108–111. DOI: 10.1007/s12288-015-0594-2.
- Reese, Imke; Ballmer-Weber, Barbara; Beyer, Kirsten; Fuchs, Thomas; Kleine-Tebbe, Jörg; Klimek, Ludger et al. (2017): Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. In: *Allergo Journal* 26 (2), S. 51–61. DOI: 10.1007/s15007-017-1259-2.
- Reggiani, Stefania; Cosso, Loretta; Adriani, Alessandro; Pantaleoni, Stefano; Risso, Alessandro; Vittone, Federico et al. (2015): A Case of Intestinal Mastocytosis Misdiagnosed as Crohn's Disease. In: *Case reports in gastroenterology* 9 (2), S. 188–193. DOI: 10.1159/000430946.
- Rentzos, G.; Johanson, L.; Goksör, Emma; Telemo, E.; Lundbäck, Bo; Ekerljung, L. (2019): Prevalence of food hypersensitivity in relation to IgE sensitisation to common food allergens among the general adult population in West Sweden. In: *Clin Transl Allergy* 9 (1), S. 1–10. DOI: 10.1186/s13601-019-0261-z.
- Ring, J.; Zink, A.; Arents, B. W. M.; Seitz, I. A.; Mensing, U.; Schielein, M. C. et al. (2019): Atopic eczema. Burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 33 (7), S. 1331–1340. DOI: 10.1111/jdv.15634.
- Rossini, Maurizio; Zanotti, Roberta; Bonadonna, Patrizia; Artuso, Anna; Caruso, Beatrice; Schena, Donatella et al. (2011): Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. In: *Bone* 49 (4), S. 880–885. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.004.
- Rossini, Maurizio; Zanotti, Roberta; Viapiana, Ombretta; Tripi, Gaia; Orsolini, Giovanni; Idolazzi, Luca et al. (2014): Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 34 (2), S. 383–396. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.011.
- Russell, Nancy; Jennings, Susan; Jennings, Blair; Slee, Valerie; Sterling, Lisa; Castells, Mariana et al. (2019): The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders. Part 2-Patient Clinical Experiences and Beyond. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 7 (4), 1157–1165.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.032.
- Sampogna, Francesca; Fania, Luca; Mastroeni, Simona; Fusari, Roberta; Napolitano, Monica; Ciccone, Davide et al. (2020): Correlation between Depression, Quality of Life and Clinical Severity in Patients with Hidradenitis Suppurativa. In: *Acta Dermato-Venereologica* 100 (18), adv00319. DOI: 10.2340/00015555-3647.
- San Mauro Martin, I.; Brachero, S.; Garicano Vilar, E. (2016): Histamine intolerance and dietary management. A complete review. In: *Allergologia et Immunopathologia* 44 (5), S. 475–483. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.015.
- Schliemann, S.; Seyfarth, F.; Hipler, U.; Elsner, P. (2012): Impact of Age and Heterophilic Interference on the Basal Serum Tryptase, a Risk Indication for Anaphylaxis, in 1,092 Dermatology Patients. In: *Acta Dermato-Venereologica* 92 (5), S. 484–489. DOI: 10.2340/00015555-1245.
- Schübel, Jeannine; Feldkamp, Joachim; Bergmann, Antje; Drossard, Wolfgang; Voigt, Karen (2017): Latent Hypothyroidism in Adults. In: *Deutsches Ärzteblatt Online*. DOI: 10.3238/arztebl.2017.430.
- Schuch, Anna; Brockow, Knut (2017): Mastocytosis and Anaphylaxis. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 37 (1), S. 153–164. DOI: 10.1016/j.iac.2016.08.017.
- Schuster, B.; Ziehfrennd, S.; Albrecht, H.; Spinner, C. D.; Biedermann, T.; Peifer, C.; Zink, A. (2020): Happiness in dermatology. A holistic evaluation of the mental burden of skin diseases. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 34 (6), S. 1331–1339. DOI: 10.1111/jdv.16146.
- Shomali, William; Gotlib, Jason (2021): Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. Evolution in the Era of KIT Inhibitors. In: *IJMS* 22 (6), S. 2983. DOI: 10.3390/ijms22062983.
- Sicherer, Scott H.; Sampson, Hugh A. (2018): Food allergy. A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141 (1), S. 41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
- Siebenhaar, F.; Förtsch, A.; Krause, K.; Weller, K.; Metz, M.; Magerl, M. et al. (2013): Rupatadine improves quality of life in mastocytosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Allergy* 68 (7), S. 949–952. DOI: 10.1111/all.12159.
- Siebenhaar, F.; Tschirnhaus, E. von; Hartmann, K.; Rabenhorst, A.; Staubach, P.; Peveling-Oberhag, A. et al. (2016): Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire. MC-QoL. In: *Allergy* 71 (6), S. 869–877. DOI: 10.1111/all.12842.
- Siebenhaar, Frank; Akin, Cem; Bindslev-Jensen, Carsten; Maurer, Marcus; Broesby-Olsen, Sigurd (2014): Treatment strategies in mastocytosis. In: *Immunology and allergy clinics of North America* 34 (2), S. 433–447. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.012.

- Skrabs, Cathrin Constanze (2002): Darier sign. A historical note. In: *Archives of dermatology* 138 (9), S. 1253–1254. DOI: 10.1001/archderm.138.9.1253.
- Slattery, Marcia J.; Essex, Marilyn J.; Paletz, Elliott M.; Vanness, Erin R.; Infante, Mauricio; Rogers, Gregory M.; Gern, James E. (2011): Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 128 (3), S. 668–671. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.003.
- Sperr, W. R.; El-Samahi, A.; Kundi, M.; Girschikofsky, M.; Winkler, S.; Lutz, D. et al. (2009): Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms. A novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. In: *European journal of clinical investigation* 39 (10), S. 914–923. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02184.x.
- Sperr, Wolfgang R.; Jordan, John-Hendrik; Fiegl, Michael; Escribano, Luis; Bellas, Carmen; Dirnhofer, Stephan et al. (2002): Serum tryptase levels in patients with mastocytosis. Correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. In: *International archives of allergy and immunology* 128 (2), S. 136–141. DOI: 10.1159/000059404.
- Sperr, Wolfgang R.; Valent, Peter (2016): Der Serum-Tryptasetest: Klinische Anwendung in der Hämatologie (02/2016).
- Statistisches Bundesamt - Destatis (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2017.
- Tan, J.; Schöfer, H.; Araviiskaia, E.; Audibert, F.; Kerrouche, N.; Berg, M. (2016): Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 30 (3), S. 428–434. DOI: 10.1111/jdv.13556.
- Tanasale, Betty; Kits, Jenne; Kluin, Philip M.; Trip, Albert; Kluin-Nelemans, Hanneke C. (2013): Pain and anxiety during bone marrow biopsy. In: *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 14 (4), S. 310–317. DOI: 10.1016/j.pmn.2011.06.007.
- Theoharides, Theoharis C.; Valent, Peter; Akin, Cem (2015): Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. In: *The New England journal of medicine* 373 (2), S. 163–172. DOI: 10.1056/NEJMra1409760.
- Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia AB, Uppsala, Schweden (Hg.) (2014): Bestimmung der Gesamttryptase. Schwere allergische Reaktionen besser einschätzen.
- Tomazoni, Esmirra Isabella; Benvegnú, Dalila Moter (2018): SYMPTOMS OF ANXIETY AND DEPRESSION, AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. In: *Arquivos de gastroenterologia* 55 (2), S. 148–153. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-26.
- Topp, J.; Andrees, V.; Weinberger, N. A.; Schäfer, I.; Sommer, R.; Mrowietz, U. et al. (2019): Strategies to reduce stigma related to visible chronic skin diseases. A systematic review. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 33 (11), S. 2029–2038. DOI: 10.1111/jdv.15734.
- Trizuljak, Jakub; Sperr, Wolfgang R.; Nekvindová, Lucie; Elberink, Hanneke O.; Gleixner, Karoline V.; Gorska, Aleksandra et al. (2020): Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. In: *Allergy* 75 (8), S. 1927–1938. DOI: 10.1111/all.14248.
- Vakharia, Paras P.; Chopra, Rishi; Sacotte, Ryan; Patel, Kevin R.; Singam, Vivek; Patel, Neha et al. (2017): Burden of skin pain in atopic dermatitis. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 119 (6), 548-552.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2017.09.076.
- Valent, P. (2013): Mast cell activation syndromes. Definition and classification. In: *Allergy* 68 (4), S. 417–424. DOI: 10.1111/all.12126.
- Valent, P.; Akin, C.; Escribano, L.; Födinger, M.; Hartmann, K.; Brockow, K. et al. (2007): Standards and standardization in mastocytosis. Consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. In: *European journal of clinical investigation* 37 (6), S. 435–453. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
- Valent, P.; Escribano, L.; Broesby-Olsen, S.; Hartmann, K.; Grattan, C.; Brockow, K. et al. (2014): Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis. A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. In: *Allergy* 69 (10), S. 1267–1274. DOI: 10.1111/all.12436.
- Valent, Peter (2015): Diagnosis and management of mastocytosis. An emerging challenge in applied hematology. In: *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2015, S. 98–105. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.98.
- Valent, Peter; Aberer, Elisabeth; Beham-Schmid, Christine; Fellingner, Christina; Fuchs, Wolfgang; Gleixner, Karoline V. et al. (2013): Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis. A proposal of the Austrian competence network (AUCNM). In: *American journal of blood research* 3 (2), S. 174–180.
- Valent, Peter; Akin, Cem; Arock, Michel; Brockow, Knut; Butterfield, Joseph H.; Carter, Melody C. et al. (2012): Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes. A consensus proposal. In: *International archives of allergy and immunology* 157 (3), S. 215–225. DOI: 10.1159/000328760.
- Valent, Peter; Akin, Cem; Bonadonna, Patrizia; Hartmann, Karin; Broesby-Olsen, Sigurd; Brockow, Knut et al. (2018): Mast cell activation syndrome. Importance of consensus criteria and call for research. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 142 (3), S. 1008–1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.004.

- Valent, Peter; Akin, Cem; Gleixner, Karoline V.; Sperr, Wolfgang R.; Reiter, Andreas; Arock, Michel; Triggiani, Massimo (2019): Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. In: *International journal of molecular sciences* 20 (12). DOI: 10.3390/ijms20122976.
- Valent, Peter; Akin, Cem; Hartmann, Karin; Nilsson, Gunnar; Reiter, Andreas; Hermine, Olivier et al. (2017a): Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis. Current Status and Outlook toward the Future. In: *Cancer research* 77 (6), S. 1261–1270. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
- Valent, Peter; Akin, Cem; Metcalfe, Dean D. (2017b): Mastocytosis. 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. In: *Blood* 129 (11), S. 1420–1427. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893.
- Valent, Peter; Horny, Hans-P; Escribano, Luis; Longley, B.Jack; Li, Chin Y.; Schwartz, Lawrence B. et al. (2001): Diagnostic criteria and classification of mastocytosis. A consensus proposal. In: *Leukemia Research* 25 (7), S. 603–625. DOI: 10.1016/S0145-2126(01)00038-8.
- van Anrooij, B.; Kluijn-Nelemans, J. C.; Safy, M.; Flokstra-de Blok, B. M. J.; Oude Elberink, J. N. G. (2016): Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. In: *Allergy* 71 (11), S. 1585–1593. DOI: 10.1111/all.12920.
- van der Veer, E.; van der Goot, W.; Monchy, J. G. R. de; Kluijn-Nelemans, H. C.; van Doormaal, J. J. (2012): High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. In: *Allergy* 67 (3), S. 431–438. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.
- van Doormaal, Jasper J.; Arends, Suzanne; Brunekreeft, Kim L.; van der Wal, V. Bauco; Sietsma, Johanna; van Voorst Vader, Pieter C. et al. (2013): Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 131 (5), 1429-31.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.015.
- Vanhelleputte, Philine; Nijs, Kristel; Delforge, Michel; Evers, Georges; Vanderschueren, Steven (2003): Pain during bone marrow aspiration. Prevalence and prevention. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 26 (3), S. 860–866. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00312-9.
- Verhoeven, E. W. M.; Kraaimaat, F. W.; van de Kerkhof, P. C. M.; van Weel, C.; Duller, P.; van der Valk, P. G. M. et al. (2007): Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. In: *British Journal of Dermatology* 156 (6), S. 1346–1349. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07916.x.
- Viniol, Annika; Bösner, Stefan; Baum, Erika; Donner-Banzhoff, Norbert (2013): Forgotten drugs. Long-term prescriptions of thyroid hormones – a cross-sectional study. In: *IJGM*, S. 329. DOI: 10.2147/IJGM.S43187.
- Vlieg-Boerstra, B. J.; van der Heide, S.; Oude, Elberink, JN; Kluijn-Nelemans, J. C.; Dubois, A. E. (2005): Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? In: *The Netherlands Journal of Medicine* (63(7)), S. 244–249.
- Weidinger, Stephan; Novak, Natalija (2016): Atopic dermatitis. In: *The Lancet* 387 (10023), S. 1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Wilson, S.; Sharp, C. A.; Davie, M. W. J. (2012): Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture. A systematic review. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 23 (12), S. 2749–2768. DOI: 10.1007/s00198-012-2050-6.
- World Health Organization (2014): Constitution of the World Health Organization, Basic documents, 48th edition.
- World Health Organization (2019): Body mass index - BMI. Online verfügbar unter <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, zuletzt aktualisiert am 13.09.2019, zuletzt geprüft am 23.09.2019.
- Yuvalı Karacan, Yasemin; Demirciođlu, Burçin; Ali, Ridvan (2017): Pain, anxiety, and depression during bone marrow aspiration and biopsy. In: *Agri : Agri (Algoloji) Derneđi'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology* 29 (4), S. 167–172. DOI: 10.5505/agri.2017.90582.
- Zink, A. (2017): Nichtmelanozytärer Hautkrebs. In: *Hautarzt* 68 (11), S. 919–928. DOI: 10.1007/s00105-017-4058-5.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Klinische Beispiele von Hautmanifestationen einer Mastozytose	3
Abbildung 2: Symptome und klinische Zeichen einer Mastozytose.....	4
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung und Datensammlung	21
Abbildung 4: Geschlecht und Altersgruppen von Patienten der Mastozytosesprechstunde.....	32
Abbildung 5: Diagnosewahrscheinlichkeit einer Mastozytose	33
Abbildung 6: Diagnosekategorien bei minderjährigen und erwachsenen Patienten	34
Abbildung 7: Hautbiopsien nach Altersgruppen bei Mastozytosepatienten mit Hautbeteiligung.....	35
Abbildung 8: Durchführung und Ergebnis von Knochenmarkuntersuchungen bei Erwachsenen	36
Abbildung 9: Ergebnis der Knochenmarkuntersuchungen bei Erwachsenen in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung.....	36
Abbildung 10: Anzahl berichteter Symptome bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	43
Abbildung 11: Erste Krankheitsmanifestationen bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	49
Abbildung 12: Ort der Erstdiagnose bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	50
Abbildung 13: Diagnostische Latenz bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Diagnosekategorie	51
Abbildung 14: Zufallsbefund (ja/nein) bei anderem ärztlichen Vorstellungsgrund von Erwachsenen	52
Abbildung 15: Ort der Erstdiagnose (a) und Zufallsbefund (b) der Mastozytose bei minderjährigen Patienten	54
Abbildung 16: Vorstellung von erwachsenen Patienten aus eigener Initiative oder durch ärztliche Überweisung verschiedener Fachrichtungen	55
Abbildung 17: Histogramm des MC-QoL Gesamt-Scores von erwachsenen Patienten mit Mastozytose und Einteilung der Einschränkung in vier Schweregrade.....	65
Abbildung 18: Ergebnisse der MC-QoL Scores von erwachsenen Mastozytosepatienten	65
Abbildung 19: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores von Männern und Frauen	66
Abbildung 20: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Sozialleben-Scores verschiedener Altersgruppen	67
Abbildung 21: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Alter in Jahren	68
Abbildung 22: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Symptome-Scores in Abhängigkeit des BMI.....	69
Abbildung 23: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Body-Mass-Index.....	70
Abbildung 24: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Diagnosekategorie.....	72
Abbildung 25: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer Knochenmarkuntersuchung.....	73
Abbildung 26: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Sozialleben-Scores in Abhängigkeit des Serumtryptasespiegels in Kategorien.....	74
Abbildung 27: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Serumtryptasespiegel.....	75
Abbildung 28: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Haut-Scores in Abhängigkeit der Anzahl an Hautläsionen.....	77
Abbildung 29: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose.....	80
Abbildung 30: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und die Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose.....	81
Abbildung 31: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Symptombdauer.....	83
Abbildung 32: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Symptombdauer in Jahren	84
Abbildung 33: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit der Krankheitsdauer.....	85
Abbildung 34: Streudiagramme und Korrelation für MC-QoL Scores und Krankheitsdauer in Jahren.....	86
Abbildung 35: Boxplots des MC-QoL Gesamt- und Emotionen-Scores in Abhängigkeit einer berichteten Anaphylaxie.....	87
Abbildung 36: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer berichteten Nahrungsmittelunverträglichkeit.....	89
Abbildung 37: Boxplots des MC-QoL Gesamt-, Symptome- und Sozialleben-Scores in Abhängigkeit einer berichteten pathologischen Knochendichte.....	90
Abbildung 38: Boxplot des MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer berichteten psychischen Erkrankung.....	91
Abbildung 39: Boxplots der MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer medikamentösen Therapie der Mastozytose	93

Abbildung 40: Boxplots der MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit einer berichteten Alltagseinschränkung oder psychischen Belastung durch die Mastozytose.....	95
Abbildung 41: Schweregrad der Einschränkung gemessen anhand der DLQI und MC-QoL Gesamt-Scores erwachsener Mastozytosepatienten.....	96

Tabellen

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Mastozytose.....	6
Tabelle 2: WHO-Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose.....	7
Tabelle 3: ICD-10-GM Codes (Version 2017, 10. Revision) zur Einteilung von Mastzellerkrankungen.....	17
Tabelle 4: Kriterien für die Einteilung in Diagnosekategorien.....	18
Tabelle 5: Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel (MW±SD(Median)) bei erwachsenen und minderjährigen Patienten.....	37
Tabelle 6: Serumtryptase- und Gesamt-IgE-Spiegel (MW±SD(Median)) bei erwachsenen und minderjährigen Patienten in Abhängigkeit einer Mastozytose.....	38
Tabelle 7: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	38
Tabelle 8: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit des Ergebnisses in der Knochenmarkuntersuchung bei erwachsenen Patienten.....	39
Tabelle 9: Serumtryptasespiegel (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Diagnosekategorie bei erwachsenen Patienten.....	40
Tabelle 10: Serumtryptasespiegel in Kategorien in Abhängigkeit der Diagnosekategorie bei erwachsenen Patienten.....	40
Tabelle 11: Geschlecht und Diagnosekategorien bei Patienten mit Mastozytose und ausgefülltem Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen.....	41
Tabelle 12: Hautsymptome bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	41
Tabelle 13: Provokationsfaktoren für Hautaufschwellung/Juckreiz bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	42
Tabelle 14: Bekannte Auslöser für episodisches Flushing bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	43
Tabelle 15: Symptome der Mastzellaktivierung und weitere klinischen Zeichen bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	44
Tabelle 16: Berichtete Nahrungsmittelunverträglichkeit und Anaphylaxie bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	45
Tabelle 17: Berichtete Auslöser einer Anaphylaxie bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	45
Tabelle 18: Berichtete Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	46
Tabelle 19: Kategorisierung näher bezeichneter Auslöser einer Nahrungsmittelunverträglichkeit bei minderjährigen und erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	47
Tabelle 20: Baseline-Charakteristika – Patientenbefragung Datenblatt Mastozytose.....	48
Tabelle 21: Alter bei Symptombeginn und Symptombdauer zum Studienzeitpunkt bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	49
Tabelle 22: Alter bei Symptombeginn und Symptombdauer zum Studienzeitpunkt bei minderjährigen Patienten mit Mastozytose.....	50
Tabelle 23: Diagnostische Latenz in Jahren bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Diagnosekategorie.....	51
Tabelle 24: Differentialdiagnosen bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose.....	53
Tabelle 25: Differentialdiagnosen bei minderjährigen Patienten mit Mastozytose.....	54
Tabelle 26: Anlass zur Vorstellung an der Klinik bei erwachsenen Patienten.....	55
Tabelle 27: Body-Mass-Index bei erwachsenen Mastozytosepatienten.....	56
Tabelle 28: Lebenszeitprävalenz ausgewählter Erkrankungen erwachsener Mastozytosepatienten.....	57
Tabelle 29: Faktoren zur Verbesserung der Symptomatik bei erwachsenen Patienten.....	58
Tabelle 30: Mastozytose-Notfallausweis und Notfallset unter erwachsenen Mastozytosepatienten.....	59
Tabelle 31: Einschränkungen im Alltag durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten.....	60

Tabelle 32: Psychische Belastung durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten	61
Tabelle 33: Größte Belastung durch die Mastozytose bei erwachsenen Patienten	62
Tabelle 34: Einschränkungen im Alltag durch die Mastozytose bei minderjährigen Patienten.....	62
Tabelle 35: Größte Belastung durch die Mastozytose bei minderjährigen Patienten.....	63
Tabelle 36: Baseline-Charakteristika - MC-QoL bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose	64
Tabelle 37: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) von Frauen und Männern	66
Tabelle 38: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit des Alters.....	67
Tabelle 39: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit des BMI	69
Tabelle 40: Ergebnisse der MC-QoL Scores in Abhängigkeit der Diagnosekategorie	71
Tabelle 41: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer Knochenmarkuntersuchung.....	73
Tabelle 42: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit des Serumtryptasespiegels	74
Tabelle 43: MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit von berichteten Hautsymptomen.....	76
Tabelle 44: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer Hautbeteiligung.....	76
Tabelle 45: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Anzahl an Hautläsionen.....	77
Tabelle 46: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Anzahl berichteter Symptome einer Mastzellaktivierung und weiterer klinischer Zeichen einer Mastozytose.....	78
Tabelle 47: MC-QoL Gesamt-Scores in Abhängigkeit von berichteten Symptomen einer Mastzellaktivierung und weiteren klinischen Zeichen einer Mastozytose.....	79
Tabelle 48: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Symptombdauer der Mastozytose	82
Tabelle 49: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit der Krankheitsdauer der Mastozytose	85
Tabelle 50: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten Anaphylaxie.....	87
Tabelle 51: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten Nahrungsmittelunverträglichkeit.....	88
Tabelle 52: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten pathologischen Knochendichte	90
Tabelle 53: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer berichteten psychischen Erkrankung.....	91
Tabelle 54: MC-QoL Scores (MW±SD(Median)) in Abhängigkeit einer medikamentösen Therapie der Mastozytose.....	92
Tabelle 55: Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse – MC-QoL Gesamt-Score	94
Tabelle 56: MC-QoL Scores in Abhängigkeit einer berichteten Alltagseinschränkung oder psychischen Belastung durch die Mastozytose.....	95
Tabelle 57: MC-QoL Scores bei minderjährigen Mastozytosepatienten.....	97

8 Veröffentlichungen

Auszüge der vorliegenden Dissertation wurden bereits als Originalarbeit in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift und als Posterpräsentation auf einem internationalen Fachkongress veröffentlicht:

Originalarbeit in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift

Pulfer, Stephanie; Ziehfrend, Stefanie; Gebhard, Julia; Hindelang, Benedikt; Biedermann, Tilo; Brockow, Knut; Zink, Alexander:

Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach.

In: The journal of allergy and clinical immunology. In practice 9 (8), 3166-3175.e2.
DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.059.

Originalartikel in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit Peer-Review-Verfahren:

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
Impact Factor: 11,022
2021 Journal Citation Report (Clarivate Analytics): 3/27 (Allergy) and 22/161 (Immunology).

Wissenschaftliche Präsentation

Stephanie Pulfer, Tilo Biedermann, Knut Brockow, Alexander Zink:

Health-Related Quality of Life in Patients with Mastocytosis.

Posterbeitrag der vorläufigen Datenauswertung auf einem internationalen Kongress mit Peer-Review-Verfahren:

24th World Congress of Dermatology, International League of Dermatological Societies (ILDS), Mailand (Italien), 10. - 15. Juni 2019.

9 Anhang

Anhang 1: Patienteninformation



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Biedermann
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80728 München

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
Telefon: (089) 41 40-3170
Telefax: (089) 41 40-3171

Patienteninformation

Mastozytose - eine klinische Charakterisierung des Krankheitsbildes
anhand des Patientenkollektivs an der Klinik für Dermatologie am Biederstein

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und wird von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München veranlasst, organisiert und durchgeführt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist **freiwillig**. Sie werden in die Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an dieser Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile. Bei einer Teilnahme entstehen für Sie **keine** zusätzlichen Kosten.

Sie erhalten im Folgenden Informationen zum Ablauf der Studie. **Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig durch.**

Ziel der Studie

Die Mastozytose ist eine Erkrankung, bei der eine gesteigerte Anzahl an Mastzellen zu diversen Symptomen führen kann. Diese können auf die Haut begrenzt oder systemisch im Knochenmark und anderen Organen lokalisiert sein. Viele Patienten haben einen langen, schwierigen Weg der Diagnosefindung hinter sich, da die Symptome häufig nicht richtig erkannt oder fälschlicherweise anderen Krankheiten zugeschrieben werden. Ursachen und geographische Verteilung der Mastozytose sind nahezu unbekannt. Ebenso sind Ausprägungsgrad und Leidensdruck dieser Erkrankung sehr unterschiedlich. Besonders das klinische Erscheinungsbild von Kindern und Erwachsenen variiert sehr stark, wofür es derzeit keine Erklärung gibt.

Im Rahmen dieser Studie werden mit Hilfe Ihrer Teilnahme diese Fragen analysiert und das klinische, sehr vielseitige Erscheinungsbild dieser Krankheit charakterisiert.

Studienablauf

Sie oder Ihr Kind waren/sind Patient/in an der Klinik für Dermatologie am Biederstein mit Fragestellung Mastozytose. Ihre angegebenen Daten (oder die Ihres Kindes) werden nur mit Ihrer Einwilligung für diese Studie in verschlüsselter Form verwendet. Deshalb bitten wir Sie, die **Einwilligungserklärung** durchzulesen und unterschrieben mittels Rückcouvert an uns zurück zu schicken.

Es werden keinerlei Namen oder andere personenbezogene Daten, die Ihre Identifizierung ermöglichen, veröffentlicht. Es geht lediglich um die Registrierung der Häufigkeiten verschiedener klinischer Merkmale, möglicher Auslösefaktoren und Ausprägungen der Erkrankung. Dafür werden die in der Mastozytosesprechstunde ausgefüllten Aufnahmebögen verwendet. Ein zusätzlicher Fragebogen, welcher telefonisch abgefragt wird, ergänzt diese Informationen. Sie erhalten mit diesem Brief zwei Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität (DLQI und MC-QoL), mit der Bitte diese ausgefüllt mit Hilfe des Rückcouverts an uns zurückzustellen.

Für die Teilnahme an dieser Studie sind keine Interventionen und Termine am Klinikum Biederstein notwendig.

Nutzen und Risiken der Studienteilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie birgt für Sie keine Risiken. Es werden bereits erhobene Untersuchungsbefunde mittels Patientenakte zusammengetragen und pseudonymisiert¹ analysiert. Ein Telefongespräch mit Befragung zur Ergänzung dieser Daten und das Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität stellen einen Zeitaufwand von ca. 30 Minuten dar.

Dabei handelt es sich lediglich um die strukturierte Erfassung dieser Informationen in einer großen Datensammlung, welche später wissenschaftlich ausgewertet wird. Es werden keinerlei zusätzlichen Untersuchungen oder Interventionen vorgenommen.

Ein unmittelbarer persönlicher Nutzen für Studienteilnehmer ist nicht vorgesehen. Allerdings sind Studien wie diese wichtig zur Verbesserung der medizinischen Versorgung und Therapie und nutzen damit allen Patienten. Mit Ihrer Teilnahme an der Studie können Sie dazu beitragen, dass in Zukunft Ihnen selbst und anderen Patienten mit Mastozytose schneller und besser geholfen werden kann.

Studienteilnahme und Rücktritt von der Studie

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben, bereits erhobene Daten werden jedoch nicht gelöscht. Sie bleiben in pseudonymisierter¹ Form für die Auswertung erhalten.

¹ Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung ist im Rahmen des Projektes nicht vorgesehen.

Datenschutz

Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Ihre Angaben werden pseudonymisiert (d. h., mit einem Zahlen-code verschlüsselt) verarbeitet und ausgewertet. Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse ist geplant aber daraus werden keine Rückschlüsse auf einzelne Studienteilnehmer möglich sein. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten verschlüsselt auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Es werden keine Daten weitergegeben. Die Speicherung der Daten erfolgt aufgrund gesetzlicher Vorgaben für die Dauer von 10 Jahren. Ich habe das Recht auf Auskunft über meine Daten und gegebenenfalls Berichtigung meiner Daten, sowie auf Löschung und Sperrung im Rahmen der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist.

Falls Sie mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden sind, bitten wir Sie, die **Einwilligungserklärung** durchzulesen und zu unterschreiben.

Außerdem erhalten Sie mit diesem Brief **zwei Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität („MC-QoL“ und „DLQI“)**. Füllen Sie diese bitte vollständig aus.

Bitte senden Sie anschließend

- die ausgefüllte und unterschriebene **Einwilligungserklärung** und
- die zwei ausgefüllten **Fragebögen „MC-QoL“ und „DLQI“**

an folgende **Adresse** zurück:

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München

Privatambulanz
z. Hd. Dr. Zink / S. Pulfer

Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

Sie können dafür den beigelegten, frankierten Umschlag verwenden.

Bei Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Kontaktdaten finden Sie am Ende dieser Patienteninformation.

Falls Sie über das Ergebnis der Studie informiert werden wollen, schicken Sie uns bitte per Mail Ihre eigene Email Adresse zu.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit und verbleiben mit den besten Grüßen!

Cand. med. Stephanie Pulfer

Dr. Alexander Zink

Hier finden Sie Namen und Adresse des Studienleiters und beteiligter Wissenschaftler:

Studienleiter:

Dr. med. Alexander Zink, MPH, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

Beteiligte Wissenschaftler:

Prof. Dr. med. Knut Brockow, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

Frau cand. med. Stephanie Maria Pulfer, Doktorandin, Studentin der Humanmedizin an der Technischen Universität München

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München**

Biedersteiner Str. 29

D-80802 München

Tel: +49 89/4140 - 3176

Fax: +49 89/4140 - 3171

Email: stephanie.pulfer@tum.de

Anhang 2: Einwilligungserklärung für erwachsene und minderjährige Patienten



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Anstalt des öffentlichen Rechts
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Biedermann
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80738 München

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
Telefon: (089) 41 40-3170
Telefax: (089) 4140-3171

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Mastozytose - eine klinische Charakterisierung des Krankheitsbildes
anhand des Patientenkollektivs an der Klinik für Dermatologie am Biederstein

Ich habe eine schriftliche Patienteninformation erhalten, mittels der ich über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt worden bin. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie frei zu treffen.

Ich weiß, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.

Ich bin informiert, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, pseudonymisiert¹ gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus. Ich habe die Patienteninformation zur Studie „Mastozytose – eine klinische Charakterisierung des Krankheitsbildes anhand des Patientenkollektivs an der Klinik für Dermatologie am Biederstein“ verstanden und bin mit der Studienteilnahme, sowie der pseudonymisierten Auswertung der Daten einverstanden.

Datenschutzerklärung

- Ich erteile die Einwilligung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen in der Klinik für Dermatologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durch das Studienteam und bin einverstanden mit der pseudonymisierten, verschlüsselten¹ Speicherung und Auswertung meiner Daten
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Unterschrift

Ich erkläre hiermit meine Einwilligung zur Teilnahme an der genannten Studie.

Studienteilnehmer:

Vor- und Nachname des Studienteilnehmers in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Studienteilnehmers

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a BDSG).



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Biedermann
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80728 München

Anschrift:

Biedersteiner Straße 29

D-80802 München

Telefon:

(089) 41 40-3170

Telefax:

(089) 4140-3171

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Mastozytose - eine klinische Charakterisierung des Krankheitsbildes
anhand des Patientenkollektivs an der Klinik für Dermatologie am Biederstein

Ich habe eine schriftliche Patienteninformation erhalten, mittels der ich über Ziel, Dauer, Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt worden bin. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie frei zu treffen.

Ich weiß, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.

Ich bin informiert, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich oder mein Kind erhoben, pseudonymisiert¹ gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus. Ich habe die Patienteninformation zur Studie „Mastozytose – eine klinische Charakterisierung des Krankheitsbildes anhand des Patientenkollektivs an der Klinik für Dermatologie am Biederstein“ verstanden und bin mit der Studienteilnahme, sowie der pseudonymisierten Auswertung der Daten einverstanden.

Datenschutzerklärung

- Ich erteile die Einwilligung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen in der Klinik für Dermatologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durch das Studienteam und bin einverstanden mit der pseudonymisierten, verschlüsselten¹ Speicherung und Auswertung meiner Daten/der Daten meines Kindes
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Unterschrift

Ich erkläre hiermit meine Einwilligung zur Teilnahme an der genannten Studie.

Studienteilnehmer:

Vor- und Nachname des Kindes in Druckbuchstaben

Vor- und Nachname des Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Unterschrift des Erziehungsberechtigten

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a BDSG).

Anhang 3: Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen

Mastozytosesprechstunde- Aufnahmebogen

Patient: _____

Geburtsdatum: _____ Alter: _____

Geschlecht: männlich weiblich

Vorstellungsdatum: _____

Telefonnummer: _____

e-mail: _____

Codenummer Patient: _____

Zeichen und Symptome							
Kutane Manifestationen:							
Urticaria pigmentosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Pruritus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Blasenbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Andere _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Mastzell-Mediator-Release-Syndrom (wie oft pro M, J, z.B. 3x/J)							
Episodisches Flushing:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Abdominale Schmerzen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Peptisches Ulkus, Refluxösophagitis:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Rhinitis, Atemnot, Giemen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Kopfschmerzen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Herzpochen / Tachykardie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Episodische Hypotonie/ Kreislaufstörung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Schwächegefühl:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Anaphylaxie oder Kollaps, Syncope (extra Zettel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Insektengiftanaphylaxie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Arzneimittel-Unverträglichkeit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Atopie, sonstige Allergie (auch FA):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Psychologische Beschwerden (Konzentrationsverlust (Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsveränderung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Organinfiltration in vorgehenden Untersuchungen							
Hepatomegalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Splenomegalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Lymphadenopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Muskuloskeletale Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Arthralgien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Blutveränderungen (Unterlagen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Laboratorveränderungen (Unterlagen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Konstitutionelle Symptome							
Abgeschlagenheit, Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Andere Symptome _____							
Andere Erkrankungen _____							
Beginn und Verlauf							
Beginn der Symptome _____							
Diagnosestellung _____							
Dauer der Symptome _____							
Haut wird in letzten Jahr besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/>							
Andere Symptome besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/>							
Klassifikation							
Knochenmarksbefall:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>					
CD25-Expression (FACS):	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>					
KIT-Mutation:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	welche? _____				
Tryptase:	_____ng/ml						
Mastozytose-Subtyp:	_____						
Provokationsfaktoren							
Hautaufschwellung/Juckreiz durch							
Mechanisch /Reiben						<input type="checkbox"/>	
Hitze/Wärme						<input type="checkbox"/>	
Kälte						<input type="checkbox"/>	
Körperl. Anstrengung						<input type="checkbox"/>	
Stress						<input type="checkbox"/>	
Alkohol						<input type="checkbox"/>	
Andere: _____							
Auch ohne bekannten Auslöser <input type="checkbox"/>							
Flush							
Auslöser: _____							
Auch ohne bekannten Auslöser <input type="checkbox"/>							
Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln							
Reaktion: _____							
Auslösende Nahrungsmittel: _____							
Auch ohne diese Auslöser <input type="checkbox"/>							
Keine Reaktion (seit Diagnosestellung)							
Ø Kontakt / Reaktion / keine R.							
Bienen-/Wespenstich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Aspirin/ASS (Med: _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Andere Schmerzmittel(Med: _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Allgemeinnarkosen (Prämed?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RKM (ggf. Prämed? _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Alkohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Kardinalsymptome							

Akute Medikation							

Anhang 4: SCORUP Fragebogen für Hautmanifestationen

SCORUP

Typ der kutanen Mastozytose: _____
 Anzahl der Hautläsionen
 1 , 2-5 , 5-20 , 20-100 , >100

Anteil befallener Haut (%) _____
 Regionen: _____

Dichte der Läsionen (handgroßes Areal):
 In dichtestem Areal _____% der Haut befallen
 In „typischem“ Areal _____% der Haut befallen

<u>Farbe der Hautläsionen</u>	<u>Morphologie</u>
Telang.-depigmentiert <input type="checkbox"/>	Makula <input type="checkbox"/>
Rotbraun <input type="checkbox"/>	Papula (≤5mm) <input type="checkbox"/>
Hyperpigmentiert <input type="checkbox"/>	Nodulus (5-20mm) <input type="checkbox"/>
weißlich <input type="checkbox"/>	Plaue (>20mm) <input type="checkbox"/>
Lupoides Infiltrat (0-III) <input type="checkbox"/>	Tumor <input type="checkbox"/>

Mittlere Stärke der Läsionen

Infiltriert <input type="checkbox"/>
Starkes Erythem/Hyperpigmentierung <input type="checkbox"/>
Mittleres Erythem/Hyperpigmentierung <input type="checkbox"/>
Schwaches Erythem/Hyperpigmentierung <input type="checkbox"/>

Darier-Zeichen positiv negativ
 wo? _____

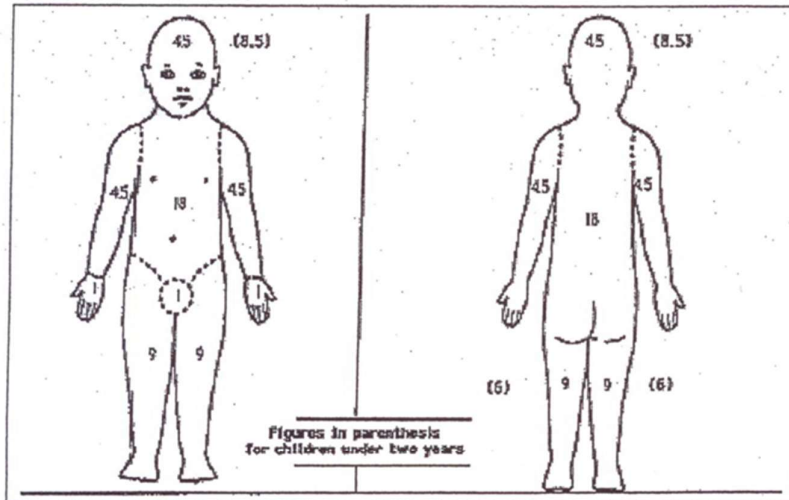
Größe der Läsionen
 Mittlerer Durchmesser: _____mm
 Maximaler Durchmesser: _____mm

Konfluenz einzelner Läsionen

Diffus <input type="checkbox"/>
Meistens konfluerend <input type="checkbox"/>
Konfluerend wie einzeln <input type="checkbox"/>
Meistens einzeln <input type="checkbox"/>
Nur einzeln <input type="checkbox"/>

Foto durchgeführt
 Hautbiopsie durchgeführt
 (Kontaktadresse: _____)

CD25-Expression (Haut): Nein Ja
 KIT-Mutation (Haut) Nein Ja , welche? _____



Anhang 5: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire

Supplemental figure 1. German version of MC-QoL

MC-QoL

(Deutsche Version)

Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose

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

	Gar nicht	Wenig	Mittelmäßig	Viel	Sehr viel
Wie sehr wurden Sie in den vergangenen 2 Wochen von folgenden Symptomen geplagt?					
1. Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hautrötungen/-schwellungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Plötzliche, aufsteigende Hitze und Rötung des Gesichtes (sog. Flushepisoden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durchfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Müdigkeit/Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Muskel- oder Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Bitte geben Sie an, wie oft Sie während der vergangenen 2 Wochen , in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens, durch Ihre Mastozytose eingeschränkt waren.					
9. Schule/Studium/Beruf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sport/Körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sexualität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Freizeitgestaltung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihrer Mastozytose verbunden sein können. Bitte beziehen Sie Ihre Antworten auf die vergangenen 2 Wochen.					
15. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen tagsüber müde, weil Sie nachts nicht richtig schlafen konnten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose weniger leistungsfähig gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Haben Sie die Symptome Ihrer Mastozytose in den letzten 2 Wochen belastet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Mastozytose bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst einen allergischen Schock zu erleiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose Angst es könnte im Fall einer Bewusstlosigkeit oder eines Unfalls eine falsche Therapie erfolgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Mastozytose in der Öffentlichkeit unwohl?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Mastozytose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Anhang 6: Dermatology Life Quality Index

Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen

Patient:	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	DLQI Score <input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>
Geburtsdatum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Tag Monat Jahr	

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

		sehr stark	stark	etwas	gar nicht	Frage betrifft mich nicht	Punktwert (vom Arzt auszufüllen)
1	Wie juckend, schmerzhaft, wund oder brennend war Ihre Haut in der letzten Woche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
2	Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
3	Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der letzten Woche beim Einkaufen , oder bei der Haus- und Gartenarbeit gestört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
4	Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
5	Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
6	Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche die Ausübung von Sport erschwert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
7	Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche davon abgehalten, zu arbeiten oder zu studieren ?	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein			
	Wenn "Nein", wie stark hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Arbeiten oder Studieren gestört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
8	Wie sehr hatten Sie wegen Ihrer Haut in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner, engen Freunden oder Verwandten ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
9	Wie sehr hat Ihnen Ihre Haut in der letzten Woche Probleme im Liebesleben bereitet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
10	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z.B. durch Verunreinigung von Wäsche und Gegenständen oder durch den Zeitaufwand ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

mod. nach AY Finlay et al. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-216.

Anhang 7: Datenblatt Mastozytose

Datenblatt Mastozytose

DatenblattPatienten der Mastozytose Sprechstunde
am Biederstein

Patient Nr. /Pseudonym _____ / _____	Ja	Nein	Telefonisch
Einverständnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	kontakt. <input type="checkbox"/>
Datenblatt, SCORUP,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	erreicht <input type="checkbox"/>
Aufnahmebogen;			Brief
MC QoL, DLQI;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	versendet <input type="checkbox"/>
			erhalten <input type="checkbox"/>

AllgemeinGeschlecht Männlich Weiblich Anschrift _____

Telefonnummer _____

Beruf _____

Größe / Gewicht _____ BMI¹: _____Mastozytose Diagnose ja fraglich/ausstehend
kutan klinisch bioptisch gesichert fraglich
systemisch klinisch bioptisch gesichert fraglich

Diagnosen: _____

Datum der Erstdiagnose „Mastozytose“ _____ Wo? _____

Wohnort bei Erstdiagnose (PLZ, Ort) _____

Mastozytose Sprechstunde Besuch dokumentiert ja keine Angabe Aufnahmebogen Vorhanden Nicht vorhanden
SCORUP Vorhanden Nicht vorhanden

Erstvorstellung (Datum) _____ Letzte Vorstellung _____

Überweisung von ... intern extern _____

Vorstellungsgrund _____

Kontakt zu verschiedenen Facharzttrichtungen _____

Verdachtsdiagnosen _____

Diagnose am Biederstein _____

¹ Body-Mass-Index („BMI“) = Körpergewicht [kg] / Körpergröße² [m²]

Datenblatt Mastozytose

Zeitspanne

Erste Symptome am: _____ Welche? _____

Erste Arztkonsultierung am: _____ Zufallsbefund O

→ berechnete Zeit für Diagnosefindung: _____

Schätzung des Patienten: _____

Diagnostik

Laborwerte

Tryptase im Serum (µg/l) _____

Gesamt IgE (IU/ml) _____

Spezifisches IgE _____

Hautbiopsie

ja O nein O empfohlen Ja O Nein O Konsequenz Ja O Nein O

Lokalisation _____ Datum _____

Diagnose _____

Mutation _____

Koexpression _____

Knochenmarkbiopsie

ja O nein O empfohlen Ja O Nein O Konsequenz Ja O Nein O

Datum _____

Diagnose _____

Mutation _____

Koexpression _____

Komorbiditäten

s. Aufnahmebogen

Maligne Erkrankungen _____

Psychische Erkrankungen _____

Anaphylaxie/Allergie mit Auslöser _____

Dermatologische Erkrankungen _____

Sonstige _____

Datenblatt Mastozytose

**Medikamenteneinnahme/
Einflussfaktoren**Dauerhafte Einnahme von _____
Medikamenten
(Analgetika/ PPIs/ etc.) _____Nahrungsmittel-
unverträglichkeiten (IgE) _____

Faktoren für Verbesserung _____

Mastozytose-MedikationWelche? Ansprechen? _____

Mastozytose Ausweis ja O nein O Verwendung _____

Notfallset² ja O nein O Verwendung _____**Lebensqualität**

Alltagseinschränkungen ja O nein O Welche? _____

Psychische Belastung ja O nein O Welche? _____

Sonstige Einschränkungen _____

Größte Belastung der
Krankheit _____
_____**Scores zur Objektivierung** MC-QoL³ _____ DLQI⁴ _____² Notfallset bestehend aus: Antihistaminika(Tropfen)/Glucocorticoid(Saft)/Adrenalin-Autoinjektor³ **Mastocytosis Quality of Life** („MC-QoL“); Siebenhaar et al. 2016; Development and Validation of the Mastocytosis Quality of Life questionnaire: MC-QoL. In: *Allergy*. DOI: 10.1111/all.12842⁴ **Dermatology Life Quality Index** („DLQI“); FINLAY und KHAN 1994; Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. In: *Clinical Experimental Dermatology* 19 (3): S. 210-216. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. Knut Brockow, und meinem Mentor, Herrn PD Dr. Dr. Alexander Zink, für die Überlassung des Themas, die zu jeder Zeit schnelle Erreichbarkeit, sowie die fortwährende Unterstützung bei der Durchführung meiner Promotion bedanken.

Ein großer Dank geht außerdem an meine Freunde und Familie, die mich während der gesamten Zeit begleitet und motiviert haben. Im Besonderen an meine Eltern und meinen Bruder, für die Unterstützung in jeglicher Situation und den bedingungslosen Rückhalt, um meine Ziele verfolgen zu können. Außerdem bin ich einer besonderen Freundin sehr dankbar, die mich während des gesamten Studiums begleitet hat, die mich auch danach zu jeder Zeit unterstützt und immer für mich da ist, vielen Dank, Regina!

Zum Abschluss gilt mein herzlichster Dank allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen dieser Studie, die Einblicke in das Leben mit einer Mastozytose ermöglichten und ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.