

# Neues zur Therapie der Mastozytose

## New Therapeutic Developments for Mastocytosis

### Autoren

K. Brockow, M. Grosber, K. Hölzle, H. Behrendt, J. Ring

### Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und Zentrum für Allergie und Umwelt Helmholtz-Zentrum/TUM, Technische Universität München

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214736>  
 Online-Publikation: 8. 6. 2009  
 Akt Dermatol 2009; 35: 491–495 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. PD Knut Brockow**  
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein  
 Technische Universität München  
 Biedersteiner Straße 29  
 80802 München  
[knut.brockow@lrz.tum.de](mailto:knut.brockow@lrz.tum.de)

### Zusammenfassung

▼ Eine Mastozytose ist charakterisiert durch die Vermehrung von Mastzellen in der Haut und/oder in anderen Geweben. Symptome resultieren zumeist durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren, insbesondere dem Histamin. Eine Heilung ist zurzeit nicht möglich, die Behandlung kann jedoch bei leichteren Formen die Symptome der Erkrankung eliminieren bzw. reduzieren und bei aggressiven Formen die Progression aufhalten. Es gibt in den letzten zwei Jahren neue Ansätze zur Therapie der Mastozytose auf den Gebieten der Anaphylaxie, der topischen Therapie der kutanen Mastozytose und der Therapie von aggressiven Formen der Mastozytose mit Zytostatika inklusive Tyrosinkinase-Inhibitoren. Anaphylaktische Reaktionen treten gehäuft bei Patienten mit Mastozytose auf. Risikopatienten wird ein Notfallset zur Selbsttherapie bei Anaphylaxie verordnet;

für Kinder ist dieses normalerweise nicht erforderlich. Allgemeinanästhesien bei Kindern wurden gut vertragen, wenn Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Die spezifische Immuntherapie mit Insektengift kann auch bei Patienten mit Mastozytose durchgeführt werden. Für rezidivierende Anaphylaxien stellt Anti-IgE (Omalizumab) eine neue Therapieoption dar. Es gibt neue Ansätze zur topischen Therapie der kutanen Mastozytose. Für aggressive Formen der Mastozytose wurden neue Tyrosinkinase-Inhibitoren und Zytostatika mit Erfolg eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass eine Kombination verschiedener Zytostatika zu noch besseren klinischen Ansprechsraten führt. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie der Erkrankung bereichern in letzter Zeit das Therapiespektrum der Mastozytose immens, sodass für viele Formen der Mastozytose in Zukunft adäquate Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen könnten.

### Allgemeine Behandlungsprinzipien der Mastozytose

▼ Eine Heilung der Mastozytose durch Therapie ist bisher nicht möglich; es steht jedoch eine große Anzahl von Medikamenten zur Linderung der Beschwerden zur Verfügung [1]. Der Verlauf der Erkrankung wird durch die Behandlung normalerweise nicht wesentlich beeinflusst. Aufgrund der Seltenheit der Mastozytose in einzelnen Studienzentren und dem Fehlen multizentrischer Ansätze basieren die Empfehlungen vorwiegend auf Fallserien oder Einzelfallberichten [2]. Allgemeine Therapieempfehlungen für die Mastozytose werden in der Leitlinie des Kompetenznetzwerks Mastozytose gegeben [3]. Die aktuell durchgeführte Behandlung soll die vermehrte Mediatorfreisetzung reduzieren, die Wirkung von Mastzellprodukten an ihren Rezeptoren hemmen und die erhöhte Mastzellzahl reduzieren [3].

Bestehen keine oder nur geringe Beschwerden, ist keine medikamentöse Therapie notwendig. Bei Juckreiz, mehrmals wöchentlichem Anschwellen der Hautveränderungen oder Entwicklung von Flush sollte eine feste Medikation primär mit nicht-sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika angesetzt werden (● **Abb. 1**).

Gastrointestinale Beschwerden sprechen in Einzelfällen gut auf H<sub>2</sub>-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer oder Antazida an. Systemische Kortikosteroide sollten nur bei häufigen anaphylaktischen Reaktionen, bei schweren abdominellen Symptomen mit Aszites, Diarrhoen und Malabsorption oder bei großflächiger Blasenbildung, z. B. bei diffuser kutaner Mastozytose zum Einsatz kommen. Eine Osteopenie oder Osteoporose wird mit Kalzium, Vitamin D und/oder Bisphosphonaten behandelt. Für Patienten mit aggressiven Formen der systemischen Mastozytose (aggressive Mastozytose, Mastozyto-

Symptom/Manifestation	Therapie
Mastzell-Leukämie	Ggf. Hochdosis-Chemotherapie
Aggressive Mastozytose Hämatologische Erkrankung	Tyrosinkinase-Inhibitoren, Kortikoide, Cladribin, Knochenmark-Transplantation, Zytostatika
Mastzellmediator-Ausschüttungssyndrom	H <sub>1</sub> -Antihistaminika, H <sub>2</sub> -Antihistaminika, Cromoglicinsäure, Protonenpumpenhemmer, Calcium, Vitamin D, Biphosphonate, ggf. Interferon $\alpha$
Anaphylaxie	Antihistaminika, Cromoglicinsäure, Kortikoide, SIT, Omalizumab
Hautsymptome	H <sub>1</sub> -Antihistaminika, UV, top. Therapie (?)
keine Hautsymptome	Aufklärung, Notfallset

**Abb. 1** Übersicht zur allgemeinen Therapie der Mastozytose.

se mit assoziierter hämatologischer Erkrankung oder Mastzell-Leukämie) kommt eine zytoreduktive Therapie infrage. Interferon-alpha senkt bei einigen Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose die Mastzellzahl und bessert in Einzelfällen die Osteoporose. Auch das Zytostatikum Cladribin reduziert in Studien bei Patienten mit aggressiver Mastozytose die Mastzellbelastung. Einzelfallbeobachtungen zeigen, dass andere Zytostatika bei Mastozytose häufig wirkungslos bleiben.

Daneben haben sich in den letzten fünf Jahren neue Therapieansätze auf den Gebieten der Anaphylaxie, der topischen Therapie der kutanen Mastozytose und von aggressiven Formen der Mastozytose mit Zytostatika inklusive Tyrosinkinase-Inhibitoren ergeben (● **Tab. 1**), die in dieser Arbeit zusammengefasst werden.

## Neues zur Prophylaxe und Therapie der Anaphylaxie

### ▼ Mastozytose und Anaphylaxie

Unabhängig vom Typ oder Ausprägungsgrad der Mastozytose können Patienten mit Mastozytose nach bestimmten Triggerfaktoren Symptome der Mastzell-Mediatorfreisetzung bis zur Anaphylaxie entwickeln [4, 5]. Bei Erwachsenen wird die kumulative Inzidenz der Anaphylaxie bei 22–49% angegeben, ohne diskriminierende phänotypische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Anaphylaxie [6, 7]. Bei Kindern scheinen jedoch nur solche mit ausgeprägtem Hautbefall und erhöhten Tryptasewerten ein erhöhtes Risiko aufzuweisen [6]. Als häufigste Auslöser einer Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose wurden von Patienten Insektenstiche, histaminfreisetzende Arznei- und Nahrungsmittel angegeben. Daneben werden jedoch auch Reaktio-

**Tab. 1** Auswahl von neuen Studien zur Prophylaxe und Therapie der Mastozytose aus den Jahren 2007 und 2008.

Autor	Ref.	Mastozytose-Patienten	Methoden/Zielparameter	Schlussfolgerungen
Brockow et al.	6	74 Erwachsene und 46 Kinder	Häufigkeit einer Anaphylaxie, Identifikation von Risikopatienten	Anaphylaxien häufiger bei systemischer Mastozytose, bei Kindern nur mit schwerer Hautbeteiligung und hohen Tryptasewerten
Carter et al.	10	22 Kinder	Häufigkeit der Anaphylaxie bei Anästhesie	Keine schweren Zwischenfälle, wenn Anästhesist über Krankheit informiert wurde
González de Olano et al.	14	21 Erwachsene mit SM und Insektengiftallergie	Verträglichkeit und Wirkung der spezifischen Immuntherapie (SIT)	SIT ist verträglich und wirksam, jedoch 29% Nebenwirkungen und 25% systemische Reaktionen bei Feldstichen
Kontou-Fili	15	Patient mit rezidivierenden Reaktionen auf Bienengift-SIT	300 mg Omalizumab vor Injektion zur Prophylaxe	Omalizumab kann systemische Reaktionen auf die SIT vollständig unterdrücken
Carter et al.	17	2 Patienten mit rezidivierenden idiopathischen Anaphylaxien	300 mg Omalizumab alle 4 Wochen zur Prophylaxe	Omalizumab konnte idiopathische Anaphylaxie unterdrücken
Heide et al.	20	5 Erwachsene, 6 Kinder	Wirkung von fettfeuchten Umschlägen mit Fluticasonpropionat	Kosmetisch partielles Ansprechen (Vorsicht: Nebenwirkungen nicht ausreichend untersucht!)
Hartmann et al.	21	39 Erwachsene mit KM	Wirkung von Miltefosine-Lösung	Reizung der Haut durch die Lösung, Trend zur Abnahme der Mastzellzahl
Akin et al. (2004)	23	Patient SM ohne D816V-KIT-Mutation	Wirksamkeit von Imatinib	Reduktion der Mastzelllast und der klinischen Symptomatik
Verstovsek et al.	26	33 Patienten mit SM	Wirksamkeit von Dasatinib 140–200 mg/d	2 komplette Remissionen, 9 Patienten mit partieller Remission
Damaj et al.	27	2 Patienten mit SM	Wirksamkeit von Thalidomid 100–300 mg/d	Reduktion der Mastzelllast und der klinischen Symptomatik
Kluin-Nelemans et al.	28	2 Patienten mit SM	Wirksamkeit von Lenalidomide 10–20 mg/d	Kein Ansprechen auf die Therapie

Ref = Referenz, SM = systemische Mastozytose, KM = kutane Mastozytose, SIT = spezifische Immuntherapie.

nen ohne offensichtlichen Auslöser berichtet, wofür manchmal Summationsphänomene (z. B. Stress, Infekt, körperliche Anstrengung) bedeutend erscheinen [6].

### Akuttherapie und Prophylaxe der Anaphylaxie bei Mastozytose

Patienten mit schockartigen Symptomen sollten analog zu den neuen Richtlinien der Anaphylaxietherapie behandelt werden [8]. Bei schweren Reaktionen muss sofort ein Notarzt verständigt werden. Die betroffenen Patienten sind allergologisch zu untersuchen [4]. Vorsorglich erhalten alle erwachsenen Patienten mit Mastozytose – auch solche, die bislang keine Anaphylaxie erlitten haben – einen Notfallausweis, aus dem allgemeine Vorsichtsmaßnahmen hervorgehen [4]. Wichtigste Maßnahme bei Patienten mit Mastozytose und Anaphylaxie ist die Meidung von Triggerfaktoren. Eine Diät ist normalerweise nicht erforderlich [3].

Alle erwachsenen Patienten sollten mit einem Notfallset versorgt werden, um schockartige Symptome sofort behandeln zu können. Dieses umfasst einen Adrenalin-Autoinjektor (Anapen oder Fastjekt 150 µg für Kinder ab 15 kg, 300 µg für Erwachsene oder Kinder ab 30 kg), ein Antihistaminikum (z. B. Dimetinden) und ein Kortikosteroid (z. B. Celestamine N 0,5 liquidum). Bei Kindern wurde kürzlich aufgrund der oben genannten Ergebnisse empfohlen, primär nur noch solche mit starkem Hautbefall (insbesondere mit Blasenbildung) und hohen Tryptasewerten zu versorgen [3, 6, 9].

Beispielsweise wurde empfohlen, vor Allgemeinanästhesie oder Kontrastmittelgabe eine antiallergische Vorbehandlung durchzuführen und diese Maßnahmen in Notfallbereitschaft vorzunehmen [3]. In einer Studie wurde die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Routineanästhesie von 22 Kindern mit Mastozytose am National Institute of Health untersucht [10]. In 29 anästhetischen Eingriffen, inklusive 24 Vollnarkosen und sieben Intubationen, traten nach einer ausführlichen Unverträglichkeitsanamnese und Wahl des anästhetischen Prozederes durch den Anästhesisten ohne zusätzliche Prämedikation nur 2 Fälle mit Flush und 4 Fälle mit Erbrechen und Übelkeit auf. Diese Daten zeigen, dass zumindest bei pädiatrischer Mastozytose eine Allgemeinanästhesie ohne wesentliche Probleme möglich ist, wenn die Mastozytose vorher bekannt ist und dementsprechende Vorkehrungen (Unverträglichkeitsanamnese, Auswahl des Prozederes, Notfallbereitschaft) getroffen werden. Es ist zu diskutieren, ob in dieser Studie durch die Anwendung einer Prämedikation die Häufigkeit für Erbrechen und Flush nicht noch hätte reduziert werden können.

### Spezifische Immuntherapie bei Mastozytose

Patienten mit Insektengift-Allergie sind besonders gefährdet und müssen dringlich eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) erhalten [11, 12]. Es wurde empfohlen, aufgrund des erhöhten Risikos für Therapieversagen bei Bienengiftallergie, und, falls weitere Risikofaktoren vorliegen, von vorneherein eine erhöhte Erhaltungsdosis (> 100 µg Insektengift) zu wählen [12]. Die spezifische Immuntherapie ist nach derzeitigem Kenntnisstand lebenslang durchzuführen [12]. Die Therapie wird zumeist ohne Probleme vertragen, auch wenn das Risiko für rezidivierende Unverträglichkeitsreaktionen während der Hyposensibilisierung und die Zahl der Therapieversager erhöht erscheint und in Einzelfällen schwere rezidivierende systemische Nebenwirkungen auftreten können [13, 14]. Nur einzelne Überempfindlichkeitsreaktionen während der Insektengifthyposensibilisierung

lassen sich nicht durch eine prophylaktische Therapie mit H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antihistaminika beherrschen. Bei solchen schweren rezidivierenden Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Ansprechen auf eine prophylaktische Therapie konnte durch die Gabe von 300 mg Omalizumab von 4 Tagen bis einer Stunde vor der nächsten Injektion (in diesem Fall „nur“ 100 µg Bienengift) das Auftreten solcher Reaktionen komplett unterdrückt werden [15]. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht universell erfolgreich: Bei einem anderen Patienten mit Bienengiftallergie ohne Mastozytose konnten die systemischen Reaktionen auf die Immuntherapie durch Omalizumab nicht unterdrückt werden [16].

### Therapie anaphylaktoider Symptome durch Omalizumab

Die Gabe von 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen führte auch bei zwei atopischen Patienten mit systemischer Mastozytose und idiopathischer Anaphylaxie ohne Ansprechen auf eine konventionelle Therapie zur Kontrolle der anaphylaktischen Episoden, und ein experimentelles Vorgehen erscheint in ähnlichen Fällen gerechtfertigt, bei denen die Standardtherapie mit hochdosierten Antihistaminika, Chromoglicinsäure und ggf. niedrigdosierten Kortikosteroiden versagt [17]. Im Gegensatz zur Studie von Kontou-Fili kam es bei diesen Patienten zu keiner Absenkung des Basis-Tryptasespiegels unter der Therapie [15]. Bei einem weiteren Patienten mit makulopapulöser kutaner Mastozytose mit Episoden von Atemnot, Herzrasen und Flush und Morbus Menière kam es unter einer Gabe von 150 mg Omalizumab alle 2–4 Wochen zu einer Sistierung von Übelkeit, Aufschwellung, Hautläsionen, Juckreiz und des Schwindels [18].

### Topische Therapieoptionen der kutanen Mastozytose

Bestehen aufgrund der Mastozytose keine oder nur geringe Beschwerden, ist keine dauerhafte systemische medikamentöse Therapie notwendig. Triggerfaktoren für eine Aufschwellung der Hautläsionen, insbesondere mechanische Reizung (z. B. Reiben), Wärme, Kälte und körperliche Anstrengung sollten je nach individueller Verträglichkeit gemieden werden. Für die Behandlung der Hautaufschwellungen verbunden mit Juckreiz werden primär nicht-sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminika eingesetzt, bei schweren Fällen auch in erhöhten Dosierungen oder in Kombination mit sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika zur Nacht. Unabhängig von der Symptomatik sind insbesondere weibliche Patienten häufig allein durch die massive kosmetische Beeinträchtigung stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Eine topische UV-Behandlung mit PUVA (Psoralen und UVA) und UVA<sub>1</sub> führt, jedoch meist nur für einige Wochen bis Monate, zu einer Reduktion des Pruritus, Ablassen der Hautveränderungen und Besserung anderer Symptome [19]. Vor einer UV-Therapie sollte jedoch aufgrund der nur vorübergehenden Besserung und der Langzeitnebenwirkungen eine Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden. Dieses gilt ebenso für die topische Applikation von potenten Kortikosteroiden, auch unter Okklusion, die zu einer Reduktion der Mastzellen an den behandelten Arealen und einem verringerten Aufschwellen der Läsionen führt. In einer neueren Studie kam es unter sechswöchiger Anwendung von 25% verdünnter Fluticasonpropionat-Creme mit fett-feuchten Umschlägen bei Erwachsenen und Kindern mit kutaner Mastozytose zu einer partiellen Besserung des kosmetischen Ergebnisses bei 9 von 11 Patienten [20]. Aufgrund der zu erwartenden Atrophie, die insbesondere unter Okklusion oder mit fett-feuchten Umschlägen zu erwarten ist, sollte diese Therapie jedoch kritisch bewertet werden. Wir

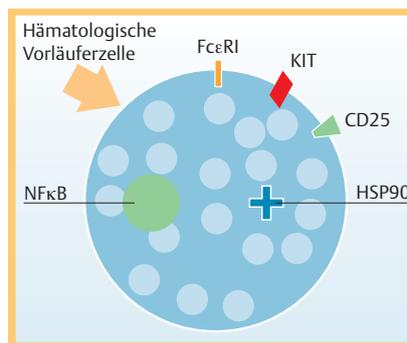
wenden topische Kortikosteroide nur temporär an kleinen Hautarealen wie einzelnen Mastozytomen mit Blasenbildung oder mit starken Hautaufschwellungen und teilweise Flushentwicklung an.

Die topische Applikation von Miltefosine, einem synthetischen Alkylphospholipid, könnte eine zukünftige Therapieoption für die Reduktion der Mastzellzahlen darstellen [21]. In einer Pilotstudie wurde zweimal täglich topisch mit Lösungen von Miltefosine, dem Kortikosteroid Clobetasol oder Placebo-doppelblind behandelt und die Anzahl der Mastzellen in der Biopsie sowie die Anschwellung bei standardisierter Auslösung des Darier-Zeichens volumetrisch beurteilt. Die Therapie mit Miltefosine in Lösung führte zur Hauttrockenheit und zu juckenden ekzematösen Läsionen, jedoch auch zu einer nicht-signifikanten Reduktion der Aufschwellung und der Mastzellzahlen in den behandelten Arealen. Falls durch andere Grundlagen ekzematöse Hautreaktionen vermieden werden können, könnte die Therapie mit Miltefosine eine interessante Therapieoption darstellen. Ansonsten könnte diese erste multizentrische Studie den Weg bahnen für weitere Studien zu topischen Therapieversuchen bei der kutanen Mastozytose.

### Neues zur zytostatischen Therapie

Zytostatika werden nicht bei Patienten mit benignen Formen der Mastozytose (kutane Mastozytose, indolente systemische Mastozytose) angewendet, da nebenwirkungsarme Therapeutika zur symptomatischen Behandlung (z. B.  $H_1$ -Antihistaminika) zur Verfügung stehen und die zu erwartenden temporären positiven Veränderungen nicht gegenüber den potenziellen Nebenwirkungen der Zytostatika überwiegen. Bei Patienten in fortgeschrittenen Kategorien der systemischen Mastozytose, d. h. bei aggressiver Mastozytose, Mastozytose mit massiver assoziierter hämatologischer Erkrankung oder Mastzell-Leukämie, wurden zytoreduktive Therapien mit Interferon alpha, Tyrosinkinase-Inhibitoren, TNF-inhibierendem Thalidomid oder Lenalidomid, dem CD25-markierten Diphtherietoxin Denileukin Diftitox oder allogene Knochenmarkstransplantation angewendet [22–28]. Die Gabe von NFκB-Inhibitoren und Inhibitoren des Heat-Shock-Proteins 90 (HSP90) werden durch die mangelnde Spezifität und Toxizität der Medikamente limitiert [29,30]. Wesentliche neue Therapieoptionen sind in **Abb. 2** dargestellt.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wirkt aufgrund einer sterischen Wechselwirkung nicht oder nur sehr gering bei Patienten mit D816V-KIT-Mutation, die bei den meisten Patienten mit Mastozytose vorliegt [22]. Nur bei Patienten mit ungewöhnlichen Mutationen in anderen Regionen von *KIT* führte Imatinib zu einer Reduktion der Mastzellzahl und Besserung der klinischen Symptome [23]. Neue Tyrosinkinase-Inhibitoren befinden sich im Stadium der klinischen Prüfung und erste Ergebnisse wurden veröffentlicht. Die tägliche Gabe von bis zu 200 mg Dasatinib, einem Src/Abl-Kinase-Inhibitor, führte bei 33% der Patienten mit systemischer Mastozytose zu einem Ansprechen [26]. Eine temporäre komplette Remission für 5 und 16 Monate wurde nur bei zwei Patienten mit D816V-negativer systemischer Mastozytose und Myelofibrose bzw. chronisch eosinophiler Leukämie erzielt. Weitere 9/33 Patienten zeigten ein partielles symptomatisches Ansprechen von 3 bis über 18 Monate Dauer. Ein partielles Ansprechen bei einem Patienten mit Mastzell-Leukämie wurde ebenfalls auf den Tyrosinkinase-Inhibitor PKC412 berichtet [31]. Dennoch verstarb der Patient nach drei Monaten an einer Progression



**Abb. 2** Neue Ansatzpunkte zur zytoreduktiven Therapie der systemischen Mastozytose.

sion in eine akute myeloische Leukämie. Für den Tyrosinkinase-Inhibitor AMN107 zeigte sich ein Ansprechen bei 13% der behandelten Patienten mit systemischer Mastozytose [32].

Als weitere Therapieansätze bei Patienten mit Mastozytose und assoziierter hämatologischer Erkrankung, aggressiver Mastozytose oder Mastzell-Leukämie wurden eine Knochenmarkstransplantation, Thalidomid, Lenalidomid und Denileukin Diftitox bei einzelnen Patienten und in Fallserien versucht. Knochenmarkstransplantationen führten bei Patienten mit schwerer systemischer Mastozytose zu unterschiedlichem Ansprechen von kompletter Remission bis zur Progression. Eine nicht-ablative Knochenmarkstransplantation führte zu partiellem Ansprechen und steht als Therapieoption zur Verfügung, zeigte aber keinen Langzeiterfolg [33].

Bei zwei Patienten mit systemischer Mastozytose und Anämie und Thrombozytopenie bzw. myeloproliferativer Erkrankung wurde nach Gabe von 100–300 mg und 150–200 mg Thalidomid pro Tag von einem guten klinischen Ansprechen auf die Therapie über einen Zeitraum von 6–9 Monaten mit Abfall der Trypsinpiegel, Reduktion der Hepatosplenomegalie und weitgehender Normalisierung der Blutdyskrasien berichtet [27]. Die Therapie mit 10–20 mg Lenalidomid pro Tag über 3 Wochen und einer Woche Therapiepause führte jedoch in einer anderen Studie nach 5–6 Zyklen bei zwei Patienten zu keiner Besserung der Symptomatik oder der Knochenmarksinfiltration, bei einem Patienten hingegen zu Neutropenie, Fieber und Thrombozytopenie [28]. Die Diskrepanz zwischen dem unterschiedlichen Ansprechen auf Thalidomid und Lenalidomid in diesen Fallberichten kann nicht erklärt werden, da Lenalidomid eine Nachfolgesubstanz von Thalidomid darstellt und allgemein als effektiver angesehen wird.

Bei acht Patienten mit SM wurde mit 9–18 µg/kg/d Denileukin Diftitox an fünf aufeinander folgenden Tagen mit einem Median von sechs Zyklen alle 21 Tage behandelt [25]. Alle Patienten zeigten kein Ansprechen auf die Therapie, weder klinisch noch in der Knochenmarksbiopsie.

Es gibt Hinweise aus In-vitro-Experimenten, dass eine Kombination verschiedener zytostatischer Medikamente, z. B. den Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib und PKC412, ein verbessertes Ansprechen auf die Reduktion der Mastzellzahlen zeigt [34]. Zusammenfassend bleibt die Mastozytose eine nicht heilbare Erkrankung, bei der je nach Beschwerden des individuellen Patienten primär symptomatisch therapiert wird. Neue Erkenntnisse zur Anaphylaxie bei Mastozytose helfen bei der Aufklärung und Versorgung von Patienten durch Identifikation von Risikopatienten, Abschätzung des Risikos bei operativen Eingriffen, Möglichkeit der spezifischen Immuntherapie und der Behandlung anaphylaktischer Reaktionen mit Anti-IgE-Antikörpern. Es wird intensiv an der Entwicklung von topischen Therapeutika für die Be-

handlung der kutanen Mastozytose sowie an systemischen Medikamenten zur Behandlung aggressiver Mastozytoseformen gearbeitet, sodass sich in den nächsten Jahren voraussichtlich neue Behandlungsoptionen ergeben werden.

## Abstract

### New Therapeutic Developments for Mastocytosis

Mastocytosis is characterized by an increase of mast cell numbers in the skin and/or in other tissues. Symptoms result mainly from the release of mast cell mediators, especially of histamine. A curative therapy is not available, however, treatment may eliminate or reduce symptoms of mild disease and may delay the progression of aggressive forms of disease. In the last two years, new therapeutic approaches have been developed on the area of anaphylaxis, topical therapy of cutaneous mastocytosis, and therapy of aggressive forms of mastocytosis with antineoplastic drugs and tyrosine kinase inhibitors.

Anaphylaxis is not uncommon in adult patients with mastocytosis. Patients at risk for anaphylaxis need an emergency set for self-medication. For children, this is normally not required. General anaesthesia is normally well tolerated in children, when precautionary measures are taken. Specific immunotherapy with insect venoms may be conducted in patients with mastocytosis. In cases of recurrent anaphylaxis, anti-IgE antibodies (Omalizumab) is a new option. New approaches for topical therapy of cutaneous mastocytosis have been studied. For aggressive forms of mastocytosis, new tyrosine kinase inhibitors and cytostatic drugs have been used with partial success. It may be expected that a combination of different cytostatic drugs will lead to better response rates. Recent insights into the pathogenesis and therapy of mastocytosis immensely broaden the therapeutic spectrum for mastocytosis, so that hopefully adequate treatment modalities will be available for this disease in future.

### Literatur

- 1 Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 287–316
- 2 Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 449–454
- 3 Hartmann K, Brockow K, Grabbe J et al. Mastozytose. *Allergo Journal* 2009; 18: 196–207
- 4 Brockow K, Ring J. Mastozytose – Ursache anaphylaktoider Reaktionen. *Allergo-Journal* 2006; 15: 143–152
- 5 Brockow K. Schweregradmarker der systemischen Mastozytose. *Allergo-Journal* 2006; 15: 273–279
- 6 Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226–232
- 7 Gonzalez de Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R et al. 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). *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1547–1555
- 8 Ring J, Brockow K, Duda D et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal* 2007; 16: 420–434
- 9 Brockow K, Ring J, Przybilla B, Rueff F. Klinik und Therapie der Anaphylaxie bei Mastozytose. *Allergo Journal* 2008; 17: 556–562
- 10 Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008; 107: 422–427

- 11 Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 284–288
- 12 Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Rueff F. Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopteren-giftallergie. *Allergo-Journal* 2004; 13: 440–442
- 13 Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B et al. Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 256–257
- 14 Gonzalez de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 519–526
- 15 Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008; 63: 376–378
- 16 Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 225–226
- 17 Carter MC, Robyn JA, Bressler PB et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1550–1551
- 18 Siebenhaar F, Kuhn W, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Meniere disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 213–215
- 19 Gobello T, Mazzanti C, Sordi D et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 679–684
- 20 Heide R, de Waard-van der Spek FB, den Hollander JC et al. Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0.05% cream as wet-wrap treatment in cutaneous mastocytosis. *Dermatology* 2007; 214: 333–335
- 21 Hartmann K, Siebenhaar F, Belloni B et al. Topical treatment with the raft modulator miltefosine – a novel therapeutic option for mastocytosis? *British Journal of Dermatology*, submitted 2008
- 22 Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003; 31: 686–692
- 23 Akin C, Fumo G, Yavuz AS et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004; 103: 3222–3225
- 24 Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435–453
- 25 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Verstovsek S. Treatment of systemic mastocytosis with denileukin diftitox. *Am J Hematol* 2007; 82: 1124
- 26 Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3906–3915
- 27 Damaj G, Bernit E, Ghez D et al. Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br J Haematol* 2008; 141: 249–253
- 28 Kluin-Nelemans HC, Ferenc V, van Doormaal JJ et al. Lenalidomide therapy in systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009; 33: e19–22
- 29 Verstovsek S, Akin C, Manshour T et al. Effects of AMN107, a novel aminopyrimidine tyrosine kinase inhibitor, on human mast cells bearing wild-type or mutated codon 816 c-kit. *Leuk Res* 2006; 30: 1365–1370
- 30 Tanaka A, Konno M, Muto S et al. A novel NF-kappaB inhibitor, IMD-0354, suppresses neoplastic proliferation of human mast cells with constitutively activated c-kit receptors. *Blood* 2005; 105: 2324–2331
- 31 Gotlib J, Berube C, Gowney JD et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood* 2005; 106: 2865–2870
- 32 Schatz M, Verhoef G, Gattermann N et al. A phase II study of AMN107, a novel tyrosine kinase inhibitor, administered to patients (pts) with systemic mastocytosis (SM). *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 6588 (Abstr.)
- 33 Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C et al. A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 353–358
- 34 Gleixner KV, Mayerhofer M, Sonneck K et al. Synergistic growth-inhibitory effects of two tyrosine kinase inhibitors, dasatinib and PKC412, on neoplastic mast cells expressing the D816V-mutated oncogenic variant of KIT. *Haematologica* 2007; 92: 1451–1459