



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Mastocytose

Inhoudsopgave

Mastocytose	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Mastocytose	4
Inleiding mastocytose	6
Verdenking mastocytose	15
Laboratoriumbepalingen bij verdenking systemische mastocytose	17
Huidbiopt bij cutane vormen van mastocytose	24
GI-biopt bij mastocytose	33
Beenmergonderzoek bij verdenking systemische mastocytose	37
Prognose en follow up bij mastocytose	45
Indicatieve factoren voor prognose cutane mastocytose bij kinderen	46
Prognostische factoren voor follow-up bij ISM patiënten met progressieve mastocytose	52
Mastocytose gerelateerde botproblemen	57
Patiënten met verhoogd risico op mastocytose gerelateerde botafwijkingen	58
Osteoporose behandeling bij systemische mastocytose	63
Medicamenteuze behandeling van osteoporose bij systemische mastocytose	66
Allergie en anafylaxie bij mastocytosepatiënten	70
Mastocytose patiënten met verhoogd risico op anafylaxie	71
Afkapwaardes bij huidtesten en SIgE metingen voor hymenoptera gif bij mastocytose	78
Venom immunotherapie (VIT) na hymenoptera steek bij mastocytose	83
NSAID's, vaccinaties, anesthesie en röntgencontrastmiddelen bij mastocytose	88
Anafylactische verschijnselen tijdens zwangerschap en bevalling bij mastocytose	95
Behandeling van mastocytose	98
Verminderen van mastcel-mediator gerelateerde klachten bij mastocytose	99
(Chemo)-fototherapie bij cutane mastocytose	104
Cytoreductieve behandeling bij gevorderde mastocytose (ASM, SM-AHN, MCL)	108
Organisatie van zorg bij mastocytose	116
Optimalisering van de zorg voor mastocytose patiënten	117

Startpagina - Mastocytose

Waar gaat deze richtlijn over?

Inleiding mastocytose

Deze module bevat geen aanbevelingen maar een beknopte beschrijving van het ziektebeeld en een begrippenkader zoals dat in deze richtlijn is gehanteerd. Deze module is bedoeld als inleidende informatie om de classificatie van dit complexe ziektebeeld te verhelderen.

Verdenking mastocytose

De klinische presentatie van patiënten met mastocytose is verschillend. Een breed spectrum aan klachten kan leiden tot een verdenking mastocytose en er zijn verscheidene diagnostische testen die gedaan kunnen worden om een verdenking op mastocytose te bekrachtigen. De aanbevelingen hebben betrekking op het nut, de indicaties en de noodzaak van laboratoriumtesten, huidbiopten, gastro-intestinale biopten en beenmergbiopten bij volwassenen en kinderen.

Prognose en Follow up

De aanbevelingen hebben betrekking op de follow-up van volwassenen en kinderen met mastocytose en op welke subgroep van patiënten risico loopt op ernstiger beloop of progressie van de ziekte.

Mastocytose gerelateerde botaandoeningen

Botaandoeningen treden vaak op bij patiënten met systemische mastocytose (SM). De aanbevelingen in deze module gaan over het risico op botaandoeningen, de indicatie voor behandeling en de voorstelde behandeling voor botaandoeningen bij mastocytose bij volwassenen en kinderen.

Allergie en anafylaxie

Het is bekend dat patiënten met mastocytose vaker allergieën en een grotere kans hebben op een anafylactische reactie. De aanbevelingen in deze module gaan over het voorschrijven van een adrenaline auto-injector, diagnostiek van hymenoptera gif allergieën, behandeling van de allergie met immunotherapie, gebruik en toepassing van medicamenten en het omgaan met het anafylaxierisico bij zwangerschap en bevalling.

Behandeling

De aanbevelingen in deze module gaan over de aangewezen behandeling van de ziekte en ziektesymptomen bij volwassen en kinderen

Organisatie van zorg

De aanbevelingen in deze module hebben betrekking op optimale organisatie van zorg, de betrokken zorgverleners en de verdeling van zorg tussen de Mastocytose expertise centra en regionale ziekenhuizen bij de patiënt in de buurt.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor Medisch specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van mastocytose en medisch specialisten die op zoek zijn naar handvatten omdat zij een patiënt hebben die nog niet gediagnosticeerd is maar waarbij een verdenking op mastocytose speelt.

Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over mastocytose. Mastocytose is de term voor een groep aandoeningen die wordt veroorzaakt door de abnormale groei en opeenstapeling van afwijkende mestcellen in het lichaam. Er zijn twee hoofdvormen van mastocytose: cutane mastocytose (de ziekte zit alleen in de huid) en systemische mastocytose (de ziekte zit in meerdere organen). In de richtlijn is beschreven met welke testen mastocytose kan worden opgespoord of vastgesteld, hoe de ziekte en de symptomen behandeld kunnen worden en hoe bijkomende verschijnselen zoals (ernstige) allergische reacties en botafwijkingen het best kunnen worden opgespoord en behandeld.

- Thuisartsinformatie is beschikbaar via deze [link](#).
- <https://mastocytose-expertise.net/voor-patienten/>
- <https://www.mastocytose.nl/>

Toepassen

Onder aanverwante producten zijn zes Appendices opgenomen:

- A. Appendix Pathologisch onderzoek
- B. Appendix ander Laboratorium onderzoek
- C. Appendix Perioperatieve medicatie en adviezen bij patiënten met mastocytose
- D. Appendix Teratogeniciteit
- E. Appendix Behandeling van Mestcel mediator gerealteerde klachten
- F. Mastocytosis Symptom assessment form

In deze steundocumenten staan praktische handvaten voor betrokken zorgverleners op verschillende onderdelen van de richtlijn. De documenten zijn bedoeld als verdiepingsslag op deze onderdelen en om de implementatie van deze onderdelen binnen een vakgroep makkelijker te maken.

Inleiding mastocytose

Mastocytose is een zeldzame ziekte waarbij er een toename is van abnormale mestcellen in één of meerdere organsystemen. De ziekte wordt gekenmerkt door een abnormale groei en stapeling van afwijkende mestcellen in 1) de huid, of 2) interne organen, of 3) in zowel huid als interne organen. Daardoor is mastocytose een ziekte waarbij er veel en bovendien afwijkende mestcellen in het lichaam aanwezig zijn. Als de stapeling van abnormale mestcellen beperkt blijft tot de huid spreekt men van cutane mastocytose. Als de stapeling van abnormale mestcellen in de interne organen plaats vindt spreekt men van systemische mastocytose.

Bij mastocytose-patiënten zijn de mestcellen monoclonaal van aard, dus allemaal afkomstig van één enkele abnormale cel. Dit blijkt uit de aanwezigheid van een heel kleine afwijking (puntmutatie) in het kernmateriaal (DNA) van de mestcellen, deze mutatie wordt de D816V mutatie van het KIT proto-oncogen genoemd. In de meerderheid van de patiënten met systemische mastocytose wordt deze KIT mutatie aangetoond in het beenmerg, en vaak ook in de aangedane huid. In een aantal patiënten met systemische mastocytose kan de mutatie ook worden gevonden in witte bloedcellen in het bloed.

Een deel van de patiënten hebben kenmerkende huidafwijkingen. In het geval een patiënt geen huidafwijkingen heeft, kan het een lange tijd duren voordat de artsen denken aan mastocytose en kan het daarom dus lang duren voordat de uiteindelijke diagnose van systemische mastocytose wordt vastgesteld. Het natuurlijke beloop van mastocytose is wisselend en hangt af van de leeftijd, de bij de ziekte betrokken organen, het subtype van de ziekte, eventuele andere bijkomende aandoeningen zoals allergieën of andere bloedziekten, en de reactie op behandeling. De overgrote meerderheid van de patiënten heeft een normale levensverwachting; wel kunnen er beperkingen zijn door diverse klachten en verschijnselen, die meestal kunnen worden verklaard door de uitstoot van mediators. Bij veel volwassen patiënten met systemische mastocytose neemt op middelbare leeftijd het aantal mestcellen niet meer toe en daalt soms het aantal mestcellen weer. Zowel volwassenen als kinderen kunnen mastocytose ontwikkelen. Bij mastocytose op de kinderleeftijd waarbij in de meeste gevallen alleen sprake is van huid mastocytose kan de ziekte kort voor, tijdens of kort na de pubertijd verdwijnen.

Agressieve varianten van de ziekte worden zelden vastgesteld. Deze varianten omvatten de mestcelleukemie en agressieve systemische mastocytose. Bij patiënten met deze aandoening is de prognose veel slechter. Vooral bij patiënten met een mestcelleukemie, waarbij mestcellen worden gevonden in het bloed, is de uitkomst van de ziekte ongunstig. In bijna al deze patiënten zijn er geen huidafwijkingen. Wanneer systemische mastocytose samengaat met een bloedziekte, bepaalt de bijkomende bloedziekte meestal het beloop en de prognose. Mestcelgezwollen buiten de huid (de goedaardige mastocytomen, de kwaadaardige mestcelsarcomen) zijn zeer zeldzaam. Het natuurlijk beloop en de prognose van de goedaardige mastocytomen is goed. Daarentegen is het kwaadaardige mestcelsarcoom een extreem zeldzame tumor die vaak overgaat in een mestcelleukemie en net zo'n ongunstige prognose heeft als de mestcelleukemie zelf.

In de komende paragrafen worden de subtypen van mastocytose en hun classificatie uitgewerkt. Het doel van deze module is het opstellen van een duidelijk overzicht van de verschillende typen van mastocytose en hun classificatie, zoals deze wordt geïnterpreteerd door de werkgroep. In deze module wordt geen interventie of diagnostiekvraagstuk uitgewerkt en er is geen gebruik gemaakt van systematisch literatuuronderzoek.

Classificatie

In 2017 verscheen de laatste update in de WHO classificatie van mastocytose. Vergeleken met de eerdere classificaties, zijn in deze meest recente classificatie een aantal belangrijke dingen veranderd. Ten eerste wordt mastocytose niet langer geassocieerd als myeloproliferatieve ziekte. De aandoening heeft nu een eigen hoofdstuk in de ICD waarin alle subtypen worden beschreven[1]. De tweede verandering is de benaming van een van de subtyperingen van cutane mastocytose. Voorheen werd hiervoor voornamelijk de term urticaria pigmentosa (UP) gebruikt, in de update van de WHO-classificatie is dit veranderd in Maculopapulaire cutane mastocytose (MPCM). Deze term wordt aangehouden in deze richtlijn. Ook het subtype systemische mastocytose gepaard met klonale niet-mestcel hematologische neoplasmata kreeg een nieuwe benaming. Dit type werd voorheen afgekort met AHNMD. In de meest recente classificatie is de afkorting SM-AHM hiervoor in de plaats gekomen, afkomstig van '*Systemic Mastocytosis with Associated Hematologic Neoplasm*'. De vierde verandering in de laatste classificatie is het onderscheiden van meerdere subtypen van Mestcel Leukemie.

Mastocytose kan worden verdeeld in drie hoofdtypen: cutane mastocytose (CM), systemische mastocytose (SM) en lokale mestcel tumor (mestcel sarcoom). De subtypen en classificatie van cutane mastocytose zijn uitgewerkt in Tabel 1a. De subtypen en classificatie van systemische mastocytose zijn uitgewerkt in Tabel 1b. De subtypen en classificatie van mestcel leukemie zijn uitgewerkt in Tabel 1c.

Type	Subtype	Criteria	Classificatie voor diagnose
Cutane mastocytose	Maculopapulaire cutane mastocytose (MPCM) (voorheen Urticaria Pigmentosa/UP)	Major Criterium: <ul style="list-style-type: none"> • Presentatie met typische huidafwijkingen met positief teken van Darier Minor Criteria	Aanwezigheid van major criterium en minimaal 1 van de minor criteria.
	Lokaal huid mastocytoom	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd aantal mestcellen in biopt(en) van aangedane huid • KIT D816V 	
	Rood/bruine verdikte laesie met of zonder blaarvorming.	mutatie in cellen van aangedane huid	
	Diffuse cutane mastocytose (DCM)		
	Diffuus erytheem, verdikte huid, papels, dermatografisme. Bij kinderen <2 jaar mogelijk grote blaren		

Tabel 1a: Cutane mastocytose Referentie: Hartman et al. 2016

Type	Subtype	Classificatie voor diagnose	
Systemische mastocytose	Indolente systemische mastocytose (ISM)	Minimaal 1 major en 1 minor criterium of minimaal 3 minor criteria*.	< 2 B-findings* en géén C-findings**
	Smoldering systemische mastocytose (SSM)		≥ 2 B-findings* en géén C-findings**
	Systemische mastocytose gepaard met hematologisch non–mast cell-lineage neoplasma (SM-AHN)		Mogelijk met B-findings* en/of C-findings** én alle criteria voor hematologisch neoplasma
	Agressieve systemische mastocytose (ASM)		≥1 C-findings** met of zonder B-findings* en <20% mestcellen in beenmerg
	Mestcel Leukemie (MCL) * zie tabel 1c		≥1 C-findings** met of zonder B-findings* en ≥ 20% mestcellen in beenmerg.

Major criterium:

a. Multifocale mestcelaggregaten met ≥ 15 mestcellen per aggregaat in beenmergbiopsie of biopsie van ander orgaan anders dan de huid.

Minor criteria:

- a. $>25\%$ van alle mestcellen in beenmergspiraat is atypisch (vergroot, spoelvormig en ontkorrelt) of met onrijp aspect, of $>25\%$ van de mestcellen in beenmergbiopsie of weefsel van andere viscerale organen is spoelvormig of kent een atypische morfologie.
- b. D816V mutatie in KIT in het beenmerg aantoonbaar, in bloed of in andere organen (behalve de huid).
- c. Mestcellen in beenmerg, bloed of organen behalve de huid tonen CD25 of CD2+CD25 expressie
- d. Serum tryptase level $>20 \mu\text{g/L}$ (bij aanwezigheid van een geassocieerde niet-mestcel hematologische maligniteit is dit item niet geldig als minor SM-criterium).

B-Findings*: Deze bevindingen indiceren een hogere ziektelast door mestcelinfiltraten en uitbreiding van het neoplastisch proces naar multiple hematopoietic lineages. Dit gaat echter niet gepaard met beperkingen van de orgaanfuncties.

1. Infiltratie van mestcellen in het beenmerg is $>30\%$ en serum tryptase is $> 200 \mu\text{g/L}$
2. Hypercellulair beenmerg met verlies van vetcellen, discrete tekenen van dysplasie of myeloproliferatie maar zonder substantiële cytopenie of het WHO-criterium voor MDS of MPN.
3. Organomegalie: palpabele hepatomegalie, palpabele splenomegalie of palpabele lymfadenopathie. Wanneer gezien met CT/echografie zijn deze organen $>2 \text{ cm}$ vergroot. Er zijn geen tekenen beperkingen van de orgaanfuncties.

C-Findings:** Indicatoren van orgaanschade door mestcelinfiltratie

1. Beenmergdisfunctie gekarakteriseerd door 1 of meer cytopenieën: absoluut aantal neutrofiële granulocyten $<1,0 \cdot 10^9/\text{L}$ of Hb $<6 \text{ mmol/L}$ of aantal trombocyten $<100 \cdot 10^9/\text{L}$, maar geen aanwijzingen voor een geassocieerde niet-mestcel hematologische maligniteit.
2. Hepatomegalie met of zonder ascites en met beperking van de leverfunctie
3. Palpabele splenomegalie gepaard met hypersplenisme
4. Malabsorptie met hypoalbuminemie en gewichtsverlies
5. Skelet laesies: grote osteolytische haarden met pathologische fracturen
6. Levensbedreigende orgaanschade door mestcel infiltratie in een aangedaan orgaan.

Tabel 1b: Systemische mastocytose Referentie: Horny et al. (2004), Pardanani (2016), Valent et al.(2017)

Subtype	Classificatie voor diagnose	
Klassieke Mestcel Leukemie	≥1 C-finding met of zonder	≥10% van de circulerende leukocyten zijn mestcellen.
Aleukemische Mestcel Leukemie	B-findings en ≥ 20% mestcellen in beenmerg.	< 10% van de circulerende leukocyten zijn mestcellen
Acute Mestcel Leukemie		Voornameeljk immature mestcellen in bloed en beenmerg
Chronische Mestcel Leukemie	Meestal geen C-Findings, maar wel >20% mestcellen in beenmerg, voornamelijk mature mestcellen in bloed en beenmerg. Meestal een minder agressief verloop dan andere typen.	
Primaire Mestcel Leukemie	Patiënt was eerder niet bekend met (systemische) mastocytose of ander myeloïde neoplasma.	
Secondaire Mestcel Leukemie	Mestcel Leukemie die zich heeft ontwikkeld uit eerder bestaande vorm van mestcelziekte, meestal ASM of Mestcel Sarcoom.	

Tabel 1c: Mestcel leukemie Referentie: Valent et al. (2014)

Overige typen van mastocytose en aanpalende ziektebeelden

Naast cutane en systemische mastocytose wordt het mestcel sarcoom (MCS) als apart type mastocytose beschreven. Deze zeer zeldzame vorm van mastocytose wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een of meer maligne tumoren bestaande uit atypische mestcellen (Monnier et al., 2016). De mestcellen in een MCS hebben niet de karakteristieken die mestcellen in andere vormen van mastocytose hebben. Ze zijn te herkennen als middel- tot zeer grote pleomorfe of soms epithelioïde cellen met ovale kernen en soms zelfs als meerkernige cel. Er werd geen specifieke diagnostische classificatie voor MCS gevonden in de literatuur.

MCS manifesteert zich meestal als nieuw ziektebeeld bij de patiënt maar kan ook ontstaan uit een eerder bestaande variant van mastocytose (voornamelijk beschreven bij ASM). De prognose is slecht (overleving gemiddeld <18 maanden) en MCS kan overgaan in een mestcel leukemie (MCL). MCS wordt vooral gezien in botten (78% van de gevallen), gastro-intestinaal weefsel (35%), lymfe (30%), huid (30%), milt (26%) en lever (22%) (Monnier et al., 2016). Er zijn gevallen gerapporteerd waarbij een MCS zich manifesteerde in baarmoeder, testikels, oropharyngaal weefsel of ogen. Bij alle beschreven gevallen van MCS bij kinderen was de tumor gelokaliseerd in het bot (88% in de schedel). Aangezien MCS zeer zeldzaam is, wordt in deze richtlijn verder niet ingegaan op MCS.

Goed gedifferentieerde systemische mastocytose, in het engels ook Well Differentiated Systemic Mastocytosis (WDSM) is een zeldzame variant van systemische mastocytose (SM) die wordt gekarakteriseerd door beenmerginfiltratie door volwassen lijkende mestcellen (MC's) die vaak exon 17 KIT-mutaties missen. Vanwege de zeldzaamheid blijven de klinische en biologische kenmerken van WDSM slecht gedefinieerd. Het is (nog) geen onderdeel van de WHO classificatie. Om deze redenen is er in deze richtlijn niet apart aandacht besteed aan dit ziektebeeld.

Het idiopathisch mestcelactivatie syndroom (iMCAS) is een recentelijk beschreven ziekte-entiteit die gekenmerkt wordt door episodisch optredende symptomen van mestcelactivatie. Bij deze patienten zijn geen major of minor criteria aanwezig voor mastocytose. iMCAS dient niet verward te worden met monoclonaal mestcelactivatie syndroom (MMAS) waarbij wel 1 of 2 minor criteria (meestal een positieve KITD816V mutatie en/of aanwezige CD25) aanwezig zijn. Alhoewel iMCAS vaak in relatie tot mastocytose genoemd wordt, is het een ander ziektebeeld dat niet geclassificeerd kan worden als een subtype van mastocytose. De werkgroep van deze richtlijn heeft dan ook besloten dat iMCAS een diagnose is dat buiten de scope van deze richtlijn valt. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn derhalve niet van toepassing op patienten met (een vermoeden van) iMCAS. Voor verdere informatie over diagnostiek en behandeling verwijzen wij naar deze recente publicatie over het onderwerp namelijk:

- Valent et al. (2020): Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome

Begrippenkader

De belangrijkste begrippen en afkortingen voor de richtlijn worden hier gedefinieerd. De definities zoals hier gegeven worden in de hele richtlijn gehanteerd.

Afkortingen	
CM	Cutane Mastocytose
MPCM	Maculopapulaire Cutane Mastocytose. Verschijningsvorm van cutane mastocytose. Eerder werd deze vorm van cutane mastocytose Urticaria Pigmentosa genoemd, echter is in deze richtlijn gekozen voor de nieuwe benaming: MPCM
UP	Urticaria Pigmentosa. Deze afkorting is verouderd maar wordt in de literatuur nog veel gebruikt. In deze richtlijn is gekozen voor de benaming MPCM.
SM	Systemische Mastocytose.
ISM	Indolente Systemische Mastocytose
SSM	Smoldering Systemische Mastocytose
ASM	Agressieve Systemische Mastocytose
SM-AHN	Systemische Mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma
SM-AHNMD	Systemische mastocytose met geassocieerde hematologische niet-mestcel ziekte. Deze afkorting is verouderd. In deze is gekozen voor de term Systemische mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma.
MCL	Mestcel Leukemie
MCS	Mestcelsarcoom
SCORMA-index	Scoring Mastocytosis index.
MastFx	Mastocytose fractuurrisico score
SIgE	Serumspecifiek Immunoglobuline E
IDT	Interdermale test
VIT	Venom immunotherapie
MH	Methylhistamine
MIMA	Methylimidazol-azijnzuur

Begrippen	
KIT D816V mutatie	Genmutatie geassocieerd met mastocytose. Deze kan worden aangetoond in beenmerg, darm, huid en bloed.
Tryptase	Protease dat vrijkomt uit mestcellen tijdens degranulatie. Wanneer in deze richtlijn tryptase wordt benoemd, wordt gerefereerd aan het basaal serum tryptase.
Mestcel mediator klachten	Symptomen die worden veroorzaakt door de verhoogde gehalten van mestcel mediators in bloed, waaronder histamine, leukotriënen, prostaglandines, en cytokines. Deze klachten ontstaan door het vrijkomen van mestcel mediators en komen in verschillende organen voor.
Darier's Sign Teken van Darier	Het fenomeen dat er een kwaddel ontstaat (een urtica) als men over een huidlaesie wrijft bij patiënten met een cutane mastocytose.
Gevorderd subtype mastocytose	In deze richtlijn komt deze term meerdere malen voor. Het is een vertaling van de Engelse term 'advanced mastocytosis'. Hieronder vallen 3 subtypen van systemische mastocytose: agressieve systemische mastocytose, systemische mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma en mestcel leukemie
Fragiliteitsfracturen	Pathologische botbreuk als gevolg van verzwakking van het bot. Deze fracturen ontstaan bij normale belasting of een licht trauma dat normaliter geen botbreuk zou veroorzaken.
Hymenoptera	Vliesvleugelige insecten, o.a. wesp en hoornaar (Vespidae), bij en vuurmier (Formicidae).

Referenties

- Hartmann, K., Escribano, L., Grattan, C., Brockow, K., Carter, M. C., Alvarez-Twose, I.,... & Valent, P. (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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(1), 35-45.
- Horny, H. P., Sotlar, K., Sperr, W. R., & Valent, P. (2004). Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *Journal of clinical pathology*, 57(6), 604-608.
- Monnier, J., Georgin-Lavialle, S., Canioni, D., Lhermitte, L., Soussan, M., Arock, M.,... & Damaj, G. (2016). Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget*, 7(40), 66299.
- Pardanani, A. (2016). Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*, 91(11), 1146-1159.
- Valent, P., Sotlar, K., Sperr, W. R., Escribano, L., Yavuz, S., Reiter, A.,... & Horny, H. P. (2014). Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Annals of oncology*, 25(9), 1691-1700.
- Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., Nilsson, G., Reiter, A., Hermine, O.,... & Metcalfe, D. D. (2017).

Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer research*, 77(6), 1261-1270.

- Valent, P., Akin, C., Bonadonna, P., Hartmann, K., Brockow, K., Nidoszytko, M.,... & Metcalfe, D. D. (2019). Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(4), 1125-113

[1] ICD – 11 2A21

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Verdenking mastocytose

Klinische presentatie mastocytose

De symptomen van mastocytose kunnen ontstaan door vrijkomen van mestcel mediators of door massale infiltratie van organen en weefsels door mestcellen (Pardananni, 2021). De mediators omvatten onder andere histamine, heparine, tryptase, prostaglandinen, cytokines en interleukines. Deze mediators kunnen continue vrijkomen uit de mestcellen, maar soms ook plotseling in grote hoeveelheden door de mestcellen worden uitgescheiden. Het continue vrijkomen van deze stoffen kan niet alleen oedeem, jeuk en roodheid van de huid veroorzaken, maar ook hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid of diarree. De symptomen kunnen voorkomen bij elk type mastocytose en op elk moment in het beloop van de ziekte. Bij veel patiënten zijn deze symptomen mild, terwijl deze symptomen bij andere patiënten ernstig kunnen zijn en blijvende inname van medicijnen noodzakelijk maken.

De klinische presentatie van patiënten met mastocytose is verschillend. Een breed spectrum aan klachten kan leiden tot een verdenking mastocytose. Enkele daarvan zijn jeuk, flushing, dyspepsie of een maagzweer, diarree, collaps, idiopathisch angio-oedeem, idiopathische anafylaxie, maar ook met chronische vermoeidheid en spier- en botpijn. Verder komt wesp- of bijengif geassocieerde anafylaxie relatief vaak voor bij mensen met mastocytose, vooral bij volwassenen. Ook hebben zij een verhoogd risico op osteoporose.

Kinderen hebben altijd huidbetrokkenheid, zich uitend in één enkel mastocytoom, multipale livide en soms papulaire maculae tot diffuus erytheem met blaarvorming. Kinderen kunnen ook systemische symptomen hebben, ook in geval van geïsoleerde cutane mastocytose (Barnes, DeLong & Lawley, 2014). Volwassenen hebben vrijwel altijd systemische mastocytose. Van deze groep heeft circa 2/3e ook huidbetrokkenheid (Hermans et al., 2016), zich uitend in meer monomorfe en vaak zeer talrijke, kleine livide maculae genaamd maculopapuleuze cutane mastocytose (voorheen urticaria pigmentosa). Sommige patiënten hebben nauwelijks tot geen mestcel mediator gerelateerde symptomen terwijl anderen zeer invaliderende symptomen hebben. De frequentie of ernst van deze symptomen is niet gecorreleerd met de ernst van de ziekte, noch met het tryptase gehalte in bloed (Matito et al., 2018).

Indien een patiënt geen huid mastocytose heeft, is de diagnose vaak lastig te stellen. Er is dan ook gemiddeld gezien forse vertraging in diagnose, vooral bij volwassenen (Matito et al., 2018). Aan systemische mastocytose kan met name worden gedacht bij patiënten met ernstige wesp- of bijengif geassocieerde anafylaxie, onverklaarde osteoporose (vooral bij jongere mannen), onbegrepen anafylaxie, en/of een combinatie van mestcel mediator gerelateerde symptomen zoals hierboven beschreven. Vanwege de specifieke aard van deze symptomen en de zeldzaamheid van het ziektebeeld, is vooral een combinatie van symptomen een mogelijke aanleiding tot nadere diagnostiek. Systemische mastocytose kan worden gediagnosticeerd met een beenmergpunctie, maar vanwege de belasting van dit onderzoek, is er de wens om eerst met minder belastende testen te kijken of een verdenking op mastocytose kan worden vastgesteld. Omdat de interpretatie en bijdragendheid van verschillende diagnostische testen onduidelijk is, wordt er in deze module gekeken naar de bijdrage die verschillende testresultaten leveren aan het bevestigen of ontkennen van een verdenking op systemische mastocytose.

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Laboratoriumbepalingen
- Huidbiopt
- GI-biopt
- Beenmergonderzoek

Referenties

- Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:271-5.
- Hermans MA, Rietveld MJ, van Laar JA, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med* 2016;30:25-30.
- Matito A, Morgado JM, Alvarez-Twose I, et al. Serum tryptase monitoring in indolent systemic mastocytosis: association with disease features and patient outcome. *PLoS One* 2013;8:e76116.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96:508-25.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Laboratoriumbepalingen bij verdenking systemische mastocytose

Uitgangsvraag

Welke laboratoriumbepalingen zijn zinvol bij een patiënt met verdenking op systemische mastocytose alvorens het uitvoeren van een beenmergpunctie?

Om de resultaten te structureren zijn drie deelvragen geformuleerd:

- Wat is de sensitiviteit, specificiteit en afkapwaarde van serum tryptase als indicator van systemische mastocytose?
- Wat is de sensitiviteit en specificiteit van histamine metaboliëten als indicator van systemische mastocytose?
- Wat is de sensitiviteit en specificiteit van een positieve KIT D816V mutatie gemeten in perifeer bloed als indicator van systemische mastocytose?

Aanbeveling

Sluit systemische mastocytose bij volwassenen niet uit op basis van normale waarden van het basaal tryptase in bloed en/of MH/MIMA in urine.

Beschouw een combinatie van tryptase boven normaalwaarde in bloed en MH/MIMA boven normaalwaarden in urine bij volwassenen als indicatie voor systemische mastocytose.

Beschouw een D816V mutatie in KIT in bloed als een indicator voor systemische mastocytose bij volwassenen en kinderen maar sluit systemische mastocytose niet uit bij een negatieve KIT D816V mutatie.

Volg voor afname en technische bepaling van Tryptase, MH/MIMA en D816V mutatie in KIT de adviezen in de appendix 'Ander laboratoriumonderzoek'

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De conclusies zijn gebaseerd op lage kwaliteit van bewijs maar geen van de geïnccludeerde studies kent een hoge risk of bias. Omdat de genoemde laboratoriumbepalingen een belangrijk onderwerp zijn in de mastocytose-zorg is getracht het best beschikbare bewijs te analyseren en presenteren. De resultaten dienen echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Ondanks dat veel studies serum tryptase als diagnostische indicator aanwijzen, is er ook een groep patiënten waarbij op het moment van diagnosestelling geen verhoogde serum tryptase waarden of zelfs lagere waarden dan de normaalwaarde ($<11.4 \mu\text{g/L}$) (Bonadonna et al., 2015). Wanneer te veel waarde wordt gehecht aan tryptase als diagnostische indicator zou bij deze groep patiënten de diagnose gemist kunnen worden. Daarnaast is een hoog tryptase niet specifiek voor mastocytose, dit kan ook voorkomen bij

hereditaire alfa tryptasemie (HaT). Bij deze genetische aandoening zijn de tryptasewaarden verhoogd en kan de patiënt verschillende klachten hebben maar wordt niet voldaan aan de diagnostische criteria voor mastocytose.

Er zijn verschillende testmethoden om perifeer bloed te screenen op de D816V mutatie in KIT en sommige zijn sensitiever dan anderen. Een analyse van Erben et al. (2014) liet een lage sensitiviteit zien voor testen met *Sanger-sequencing* (10-15%) en een erg hoge sensitiviteit (0.01-0.1%) voor testen met *real time quantitative-PCR*, er is in dit onderzoek wel een hoog risico op bias in de selectiemethode gesignaleerd.

In de analyse van Kristensen et al. (2017) werd gebruik gemaakt van een kwantitatieve mutatie-specifieke qPCR test met hoge analytische sensitiviteit maar ondanks dat werd er een hoog percentage vals-negatieven gezien (18%) bij de patiënten met systemische mastocytose met beenmergbetrokkenheid.

Kosten en middelen

Volgens Erben et al. (2014) is RQ-PCR een snelle, sensitieve, betrouwbare en kosteneffectieve methode voor screening voor de D816V mutatie in KIT in perifeer bloed in alle subtypen van (vermoedelijke) mastocytose.

Professioneel perspectief

Tryptase wordt in de kliniek altijd bepaald, maar de juiste afkapwaarde voor tryptase is nog een punt van discussie. Er loopt momenteel onderzoek naar de relatie tussen de afkwaarde en leeftijd, maar de juiste afkapwaarde kan volgens een recente publicatie ook veranderen door de klinische presentatie van de patiënt. Volgens Onnes et al. (2021) is bij patiënten met anafylaxie door een wespensteek een tryptase van $>6.3 \mu\text{g/L}$ al geassocieerd met clonale mestcelziekten. De juiste afkapwaarde voor tryptase om te hanteren in de diagnostiek naar mastocytose is niet duidelijk, dit kan worden geïdentificeert als kennislacune. Bij de herziening van de richtlijn zal dit onderwerp prioriteit krijgen omdat er naar verwachting dan meer en nieuwe inzichten zijn om een aanbeveling op te baseren.

De geanalyseerde literatuur is niet conclusief over een afkapwaarde voor met name tryptase en MH/MIMA. Dit heeft mede te maken met het gegeven dat de optimale afkapwaarde afhankelijk is van welke diagnostische assay er gebruikt wordt en welke methode voor testafname er gebruikt is. Omdat juiste uitvoer en interpretatie van de testen belangrijk is, is er aan deze richtlijn een appendix 'Diagnostiek Mastocytose voor Laboratoriumspecialisten' toegevoegd. Deze bevat een sectie over de gewenste methode voor meting van tryptase, MH/MIMA en D816V. Het is volgens experts in de werkgroep duidelijk dat een sterk verhoogd tryptase of MH/MIMA klinisch gezien een indicatie geeft voor verdenking op SM, maar dat SM op basis van normale waarden van deze bepalingen niet kan worden uitgesloten. De werkgroep adviseert daarom een combinatie van meerdere factoren, waaronder de tryptase en MH/MIMA waarden en de klinische presentatie (anafylaxie, vertebrale fracturen icm jonge leeftijd bij een man) in overweging te nemen bij het bepalen of verdere diagnostiek (beenmerg) voor systemische mastocytose noodzakelijk is.

De D816V mutatie in KIT daarentegen is een specifieke indicator. De positief voorspellende waarde voor klonale mestcelaandoeningen is hoog bij zowel volwassenen en kinderen. Experts in de werkgroep zijn van mening dat de waarde voor de kliniek nog moet blijken, maar dat deze test veelbelovend is in de (pre)-diagnostische fase.

Kinderen

Experts zijn van mening dat het routinematig testen op aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen in de toekomst wellicht een zinnige indicatie is, maar dat er tot op heden onvoldoende bewijs is om de klinische impact van deze mutatie bij kinderen goed te interpreteren. Wel lijkt het op basis van de huidige literatuur en pathofysiologische mechanisme zo te zijn dat de kans op (het ontwikkelen van) SM hoger is bij kinderen mét de D816V mutatie. Dit vormt dan ook een extra indicator voor langdurige follow-up.

Rationale van de aanbeveling

De literatuur is onvoldoende duidelijk over een afkapwaarde voor Tryptase, MH en MIMA.

Deze bepalingen kunnen daarmee geen uitgebreidere diagnostiek vervangen. Een positieve D816V mutatie in KIT is een sterke specifieke indicator en kan een belangrijke rol innemen in de pre-diagnostische fase.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met systemische mastocytose (SM) is er sprake van een stapeling van mestcellen in één of meer organen anders dan de huid. De bevestiging van SM geschiedt meestal via een beenmergonderzoek. Omdat SM lastig te herkennen is door zijn diversiteit aan verschijningsvormen en een beenmergonderzoek mogelijk belastend is voor de patiënt, is het de vraag of minder invasieve lab bepalingen kunnen worden gedaan om een indicatie te krijgen van de kans op SM alvorens men over gaat tot beenmergonderzoek.

Tryptase is een eiwit dat door mestcellen wordt vrijgegeven in het bloed door middel van degranulatie. Een verhoogd basaal tryptase kan een indicatie geven voor SM. De vraag is wat de specificiteit en sensitiviteit van de serum tryptase bepaling is als indicator voor SM is en welke afkapwaarde hierbij kan worden gehanteerd.

Een tweede bepaling die een indicatie kan geven van de aanwezigheid van SM, betreffen de histaminemetabolieten N-Methylhistamine (NMH) en methylimidazolazijnzuur (MIMA). Deze zijn meetbaar in de urine van de patiënt maar ook hierbij zijn de sensitiviteit en specificiteit als indicator voor SM onduidelijk.

Naast deze lab bepalingen is ook bekend dat er een verband is tussen de aanwezigheid van een D816V mutatie in KIT in mestcellen, en SM. Door middel van PCR testen kan de aanwezigheid van D816V mutatie in het DNA van cellen in het perifere bloed worden onderzocht. Het is echter onduidelijk of een niet detecteerbare D816V mutatie in bloed SM voldoende zeker kan uitsluiten en of een positieve screening op deze mutatie ook SM kan bevestigen.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische accuratesse van tryptase als indicator voor systemische mastocytose tussen de 69% en 96% ligt afhankelijk van de gehanteerde afkapwaarde.</p> <p><i>Referentie: Donker et al. (2008), Doormaal et al. (2012) en Alvarez-Twose et al. (2012)</i></p>
----------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat MIMA als indicator voor systemische mastocytose een hoge diagnostische accuratesse heeft, waarbij de hoogste sensitiviteit en specificiteit wordt bereikt door het hanteren van een afkapwaarde van 2.0 mmol/mol creatinine</p> <p><i>Referentie: Donker et al. (2008) en Doormaal et al. (2012)</i></p>
----------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische accuratesse van mestcel metaboliet NMH lager ligt dan die van MIMA of tryptase.</p> <p><i>Referentie: Donker et al. (2008), Doormaal et al. (2012) en Oranje et al. (2002)</i></p>
----------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: Redelijk	<p>Het is aannemelijk dat er een sterke positieve correlatie bestaat tussen aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT en systemische mastocytose bij zowel volwassenen als kinderen, deze bepaling is echter niet sensitief daar de mutatie lang niet bij alle patiënten aanwezig is</p> <p><i>Referentie: Carter et al. (2018), Czarny et al. (2020), Kristensen et al. (2012)</i></p>
--------------------------------	--

Samenvatting literatuur

a. Tryptase

In een analyse van Donker et al. (2008) werden tryptase levels bepaald bij patiënten met een vermoeden van SM (n = 115) en een controlegroep (n = 15). In deze analyse bleek de diagnostische accuratesse van tryptase als indicator voor SM 96% (AUC: 0.960; 95% CI: [0.930 -0.991]). Bij een afkapwaarde van ≥ 21.9 $\mu\text{g/L}$ was de specificiteit 98%. Bij een afkapwaarde van ≥ 30.8 $\mu\text{g/L}$ steeg dit naar 100%.

Van Doormaal et al. (2012) bepaalde de tryptase waarde van patiënten met verdenking op SM (n = 142). In deze analyse was de diagnostische accuratesse voor tryptase 84% (AUC 0.84; 95% CI: [0.78–0.91]). Bij een afkapwaarde van 10 $\mu\text{g/L}$ was de sensitiviteit van tryptase 100%. Bij een afkapwaarde van 43 $\mu\text{g/L}$ was de specificiteit van tryptase 100%.

In een *clinical trial* van Alvarez-Twose et al. (2012) werd de sensitiviteit en specificiteit van tryptase afgezet tegen de sensitiviteit en specificiteit van de REMA-score. In het sample van 158 patiënten met klachten die verdacht zijn voor mestcel gerelateerde aandoeningen, was bij een afkapwaarde van 23.1 $\mu\text{g/L}$ de sensitiviteit en specificiteit van tryptase als indicator voor SM 62% respectievelijk 71% (AUC: 0.69; 95% CI: [onbekend]).

b. Mestcel mediator metaboliëten

In een analyse van Donker et al. (2008) werden naast tryptase levels ook NMH en MIMA bepaald bij patiënten met een vermoeden van SM (n = 115) en een controlegroep (n = 15). In deze analyse bleek de diagnostische accuratesse van NMH 88% (AUC: 0.881; 95% CI: [0.823-0.940]) en die van MIMA 95% (AUC: 0.948 CI: [0.911 - 0.985]). De diagnostische accuratesse van NMH en MIMA is ook vergeleken met die van

tryptase waaruit bleek dat er geen significant verschil is in accuratesse tussen MIMA en tryptase ($p=0.5613$), maar dat zowel MIMA als tryptase significant beter presteerden dan NMH (tryptase vs. NMH $p=0.0096$, MIMA vs. NMH $p=0.0057$).

Van Doormaal et al. (2012) bepaalde ook de NMH en MIMA-waarde van patiënten met verdenking op SM ($n = 142$). De diagnostische accuratesse van NMH was 83% (AUC: 0.83; 95% CI: [0.76–0.90]) en van MIMA 87% (AUC: 0.87; 95% CI: [0.81–0.93]). De hoogste sensitiviteit en specificiteit kon worden verkregen bij een afkapwaarde van 2.0 mmol/mol creatinine voor MIMA (sensitiviteit 0.85, specificiteit 0.86) en 176 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine voor NMH (sensitiviteit 0.81, specificiteit 0.93).

Oranje et al. (2002) bepaalde de NMH bij patiënten ($n = 66$) die beenmergonderzoek ondergingen op verdenking van SM. In de analyse werd een sensitiviteit van 67% en specificiteit van 84% voor NMH als voorspeller van SM gevonden bij een afkapwaarde van 297 $\mu\text{mol/mol}$. Oranje et al. wijst een NMH van $> 300 \mu\text{mol/mol}$ aan als bio-indicator voor mestcel accumulatie in beenmerg.

c. D816V mutatie in KIT in perifeer bloed

Kinderen

Carter et al. (2018) onderzocht de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 65$) met een vorm van mastocytose. De sensitiviteit en specificiteit van de D816V mutatie in KIT als indicator voor SM gescreend met *allel-specific quantitative* PCR (ASO-qPCR) in perifeer bloed waren 85.2% respectievelijk 100%.

Czarny et al. (2020) onderzocht eveneens de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 32$) met DCM ($n = 16$) of een uitgebreide vorm van MPCM ($n=16$) waarbij meer dan 50 % van het totale huidoppervlak is aangedaan. Bij 5 kinderen met verdenking op SM werd een beenmerg onderzoek verricht; hiervan bleken 4 kinderen te voldoen aan de criteria van SM (ISM $n=3$ en SSM $n=1$). De D816V mutatie in perifeer bloed werd gevonden bij alle kinderen met SM (100%) en bij 25% van de kinderen met cutane mastocytose. Bij de kinderen met cutane mastocytose en de D816V mutatie is SM niet uitgesloten met beenmergonderzoek.

Volwassenen

Erben et al. (2014) onderzocht bloedsamples ($n = 127$) van volwassen patiënten gediagnosticeerd met SM. In dit sample zaten ($n = 50$) patiënten met ISM en ($n = 77$) patiënten met gevorderde SM. D816V mutatie in KIT werd gevonden bij alle patiënten met gevorderde mastocytose en bij 46% van de patiënten met ISM. Over het hele sample was de sensitiviteit van D816V mutatie in KIT aangetroffen in perifeer bloed als indicator voor SM 0.78.

In een case-control studie van Kristensen et al. (2012) zijn patiënten met SM ($n = 25$) vergeleken met controle samples van patiënten met hematologische neoplasma wat niet mastocytose gerelateerd was ($n = 107$). In de analyse bleek de D816V mutatie in KIT geanalyseerd in perifeer bloed een sensitiviteit van 1 en een specificiteit van 0.991 te kennen.

Kristensen et al. (2017) testte het perifeer bloed van patiënten met vermoeden van systemische mastocytose

(n = 58) op de D816V mutatie in KIT. In deze studie werd een sensitiviteit voor deze mutatie als indicator voor systemische mastocytose gerapporteerd van 90%. Omdat er geen enkele vals-positieve test was suggereert Kristensen et al. (2017) een hoge specificiteit voor D816V mutatie in KIT als voorspellende indicator voor SM.

Zoeken en selecteren

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoriumonderzoek Tryptase, MH/MIMA/D816V mutatie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 32) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n = 22) alsnog geëxcludeerd wegens design (n = 10), sample size <10 (n = 2) of ontbreken van gewenste uitkomstmaten (n = 10). De artikelen die werden geïncludeerd voor de analyse worden beschreven per onderwerp.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Alvarez-Twose, I., González-de-Olano, D., Sánchez-Muñoz, L., Matito, A., Jara-Acevedo, M., Teodosio, C., García-Montero, A., Morgado, J. M., Orfao, A., & Escribano, L. (2012). Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157(3), 275–280. <https://doi.org/10.1159/000329856>

Bonadonna, P., Pagani, M., Aberer, W., Bilò, M. B., Brockow, K., Oude Elberink, H., Garvey, L., Mosbech, H., Romano, A., Zanotti, R., & Torres, M. J. (2015). Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*,

70(7), 755–763. <https://doi.org/10.1111/all.12617>

Carter, M. C., Bai, Y., Ruiz-Esteves, K. N., Scott, L. M., Cantave, D., Bolan, H., Eisch, R., Sun, X., Hahn, J., Maric, I., & Metcalf, D. D. (2018). Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *British Journal of Haematology*, 183(5), 775–782. <https://doi.org/10.1111/bjh.15624>

Czarny, J., Żuk, M., Zawrocki, A., Plata-Nazar, K., Biernat, W., Niedoszytko, M., Ługowska-Umer, H., Niedoszytko, B., Wasąg, B., Nowicki, R., & Lange, M. (2020). New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of KIT D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Dermato Venereologica*, 100(10), adv00149. <https://doi.org/10.2340/00015555-3504>

Divekar, R., & Butterfield, J. (2015). Urinary 11 β -PGF2 α and N-methyl histamine correlate with bone marrow biopsy findings in mast cell disorders. *Allergy*, 70(10), 1230–1238. <https://doi.org/10.1111/all.12668>

Donker, M. L., van Doormaal, J. J., van Doormaal, F. F., Kluin, P. M., van der Veer, E., de Monchy, J. G. R., Kema, I. P., & Kluin-Nelemans, H. C. (2008). Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Haematologica*, 93(1), 120–123. <https://doi.org/10.3324/haematol.11558>

Doormaal, J. J., Veer, E., Voorst Vader, P. C., Kluin, P. M., Mulder, A. B., Heide, S., Arends, S., Kluin-Nelemans, J. C., Oude Elberink, J. N. G., & Monchy, J. G. R. (2012). Tryptase and histamine metabolites as diagnostic indicators of indolent systemic mastocytosis without skin lesions. *Allergy*, 67(5), 683–690. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02809.x>

Erben, P., Schwaab, J., Metzgeroth, G., Horny, H.-P., Jawhar, M., Sotlar, K., Fabarius, A., Teichmann, M., Schneider, S., Ernst, T., Müller, M. C., Giehl, M., Marx, A., Hartmann, K., Hochhaus, A., Hofmann, W.-K., Cross, N. C. P., & Reiter, A. (2013). The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Annals of Hematology*, 93(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1>

Kristensen, T., Vestergaard, H., Bindslev-Jensen, C., Mortz, C. G., Kjaer, H. F., Ollert, M., Møller, M. B., & Broesby-Olsen, S. (2017). Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy*, 72(11), 1737–1743. <https://doi.org/10.1111/all.13187>

Oranje, A. P., Riezebos, P., Van Toorenenbergen, A. W., Mulder, P. G. H., Heide, R., & Tank, B. (2002). Urinary N-methylhistamine as an indicator of bone marrow involvement in mastocytosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27(6), 502–506. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01072.x>

Huidbiopt bij cutane vormen van mastocytose

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van het huidbiopt bij het diagnosticeren van cutane vormen van mastocytose?

Om de resultaten te structureren zijn twee deelvragen geformuleerd:

- a. Welke afkapwaarde voor het aantal mestcellen per mm^2 in de huid dient gehanteerd te worden bij patiënten met een verdenking op een cutane vorm van mastocytose om de diagnose te bevestigen?
- b. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van immuunhistochemische markers CD2, CD25 en CD30 voor de diagnose systemische mastocytose met cutane betrokkenheid versus cutane mastocytose?

Aanbeveling

Neem een huidbiopt af bij volwassenen en kinderen waarbij een verdenking van cutane mastocytose bestaat en het teken van Darier negatief is.

Aanwezigheid van >75 mestcellen/ mm^2 in de huid kan worden aangenomen als afwijkend en suggestief voor mastocytose. Een lager aantal mestcellen sluit mastocytose echter niet uit en behoeft zorgvuldige clinicopathologische correlatie.

Er zijn voorsnog onvoldoende aanwijzingen dat aberrante expressie voor CD2, CD25 of CD30 op huidmestcellen differentieert tussen cutane mastocytose of systemische mastocytose met cutane betrokkenheid.

Vermeld een duidelijke differentiaal diagnose bij aanvraag van analyse van een huidbiopt en volg bij afname en registratie de adviezen in de appendix 'Pathologisch onderzoek'. Stuur biopten voor analyse altijd naar de laboratoria van één van de expertisecentra.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

a

Doordat de studies onderling verschillen in methodiek, onder andere door het type (immuun)histochemische kleuring, de methode van tellen en het te tellen oppervlak, bestaat de body of evidence uit heterogene data van zeer lage kwaliteit. Door de heterogeniteit van de data blijft de juiste afkapwaarde voor het aantal mestcellen in de huid per mm^2 onduidelijk. Bovendien wordt er in meerdere studies overlap gezien tussen de waarden van mastocytose patiënten en van controlebiopten (Janssens et al., 2005; Bretterklicber et al., 2015).

b

De conclusie is gebaseerd op observationeel, vergelijkend onderzoek onder een kleine studiepoppulatie. Niet alle studies hebben naar alle dezelfde CD expressies gekeken waardoor het afzonderlijke bewijs voor sensitiviteit en specificiteit van CD2, CD25 en CD30 als indicator voor systemische mastocytose dun is.

Professioneel perspectief

Voor een goede beoordeling door de patholoog is het van groot belang dat de aanvrager duidelijk vermeldt op het aanvraagformulier dat mastocytose in de differentiaal diagnose staat. Ook moeten er twee biopten worden afgenomen, één van de aangedane huid en één van de gezonde huid. Beoordeling van biopten met vraagstelling naar een zeldzame ziekte die soms erg subtiele histopathologische kenmerken heeft vereist specifieke expertise. Om het biopt van waarde te laten zijn moet worden voldaan aan een aantal kwaliteitseisen voor afname en registratie. Deze zijn beschreven in de appendix 'Pathologisch onderzoek'.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

a

Wat moet worden opgemerkt is dat in bepaalde vormen van mastocytose (de vroegere TMEP) ook zeer lage mestcelwaarden gevonden kunnen en dat <75 MC/mm² mastocytose niet uitsluit. Daarnaast varieert het aantal mestcellen met locatie en lijkt hoger te zijn in distale locaties zoals onderbenen, onderarmen en het gezicht (Janssens et al., 2005; Weber et al., 2003). Hierbij is bekend dat huid die veel is blootgesteld aan de zon meer mestcellen per mm² bevat en dat ook leeftijd positief gecorreleerd is aan het aantal mestcellen per mm² (Kim et al., 2008).

Wanneer de afkapwaarde te laag ligt impliceert dit meer risico op vals positieven bij oudere patiënten (Kirsten, 2016). Ook is gebleken dat normale huid van patiënten met een voorgeschiedenis van basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom een hogere mestcelcount heeft een groter aantal mestcellen vergeleken met de huid van patiënten zonder voorgeschiedenis van deze huidkankers (Chan et al., 2006).

b

Hoewel eerder is gesuggereerd is dat CD30 expressie in huidbiopten geassocieerd is met een slechtere prognose of agressiever verloop van de ziekte is deze conclusie niet te trekken uit de geanalyseerde data van twee studies (Russano et al., 2018; Greenberger et al., 2019). Daar de studie van Holman et al., (2008) liet zien dat CD25 een specifieke marker is voor SM in vergelijking met CM, is er ook een studie die dit niet laat zien (Lange et al., 2015). CD2 bleek in deze laatste studie van Lange et al., (2014) wel significant te verschillen in SM vergeleken met CM.

Rationale van de aanbeveling

Het huidbiopt is diagnostisch van waarde bij patiënten met een verdenking cutane mastocytose mits aan de kwaliteitseisen voor afname en registratie wordt voldaan.

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer een patiënt huidafwijkingen heeft die vermoedelijk het gevolg zijn van een vorm van mastocytose in de huid, zijn er meerdere diagnostische testen mogelijk. De meest praktische diagnostische test kan direct bij lichamelijk onderzoek uitgevoerd worden door een aantal keer stevig over een voor mastocytose verdachte huidafwijking te wrijven, bijvoorbeeld met de achterkant van een kweekstokje, en vervolgens de huid na enkele minuten nogmaals te beoordelen. Als de huidafwijking nu gezwollen is, is de test positief. Dit wordt

het teken van Darier genoemd. Gezien de zeldzaamheid van de diagnose bestaat er ondanks een duidelijk positief teken van Darier toch vaak de behoefte om de diagnose histologisch te bevestigen. Bij een negatief teken van Darier is histologisch onderzoek de enige manier om mastocytose te bevestigen.

Microscopisch kan de diagnose vervolgens vastgesteld worden door het tellen van het aantal mestcellen per mm^2 . Screening voor reactiviteit op tryptase antilichamen en de immunohistochemische marker CD117 kunnen worden gebruikt om mestcellen in een huidbiopt op te sporen. Hierbij duidt een verhoogd aantal mestcellen op een vorm van mastocytose in de huid. De exacte afkapwaarde voor een verhoogd aantal mestcellen in de huid is hierbij in de literatuur niet eenduidig. Soms is het nodig om een biopt van gezonde huid af te nemen om te vergelijken met lesionale huid.

Hoewel de aberrante mestcelexpressie van CD2 en/of CD25 op het beenmergbiopt als een minor criterium geldt bij de diagnose van systemische mastocytose, is er weinig bekend over deze markers op mestcellen in het huidbiopt in cutane versus systemische mastocytose. Slechts enkele studies hebben deze markers tezamen met expressie voor CD30 onderzocht in cutane mastocytose versus systemische mastocytose met cutane betrokkenheid.

Conclusies

a

Kwaliteit van bewijs –	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat $>75 \text{ MC/mm}^2$ kan worden aangenomen als afwijkend en suggestief voor een vorm van mastocytose in de huid.</p> <p><i>Referentie: Janssens et al., 2005; Weber et al., 2003; Cowen et al., 1979; Rosen, 1987; Garriga, 1987; Wilkinson, 1992; Grimbaldston, 2003; Janssens, 2005 Bretterklieber; 2015; Kim, 2008; Sweet, 1996</i></p>
------------------------	--

b

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat expressie van CD2 en/of CD25 in mestcellen kan worden gezien als een specifieke marker voor systemisch mastocytose met cutane betrokkenheid versus cutane mastocytose.</p> <p><i>Referentie: Holman et al., 2008; Lange et al., 2014;</i></p>
-------------------------	--

Samenvatting literatuur

a Afkapwaarde voor mestceldichtheid

Verschillende auteurs onderzochten het aantal mestcellen in de huid per mm^2 bij gezonde of overleden personen en/of cutane mastocytose patiënten. Een overzicht van de beschikbare data uit deze studies wordt weergegeven in tabel 1. Er werden alleen publicaties opgenomen in de tabel waarin het aantal mestcellen per mm^2 werd uitgedrukt om op die manier de studies onderling te kunnen vergelijken. De studies verschillen onderling wel in methodiek, onder andere door het type (immuun)histochemische kleuring, de methode van tellen en het te tellen oppervlak.

Tabel 1 mestceldichtheid

<i>Referentie</i>	<i>Populatie</i>	<i>Afnameplaats</i>	<i>Detectie techniek</i>	<i>Telling dermis</i>	<i>Mestceldichtheid (gemiddeld)</i>
Cowen, 1979	Gezonde proefpersonen (n=9)	Onderarm	Basische fuchsine en alkaline methyleen blauw	Gehele dermis	43.58 ± 6.06 (SE) MC/mm ²
		Bovenarm			50.47 ± 4.90 (SE) MC/mm ²
Rosen, 1987	Obducties (n=55)	Bovenbeen (non-UV)	Leder	Papillaire dermis	60 ± 3.62 (SD) MC/mm ²
		Nek (UV)			65 ± 4.08 (SD) MC/mm ²
Garriga, 1987	Gezonde proefpersonen (n=9)	Binnenzijde onderarm	Toluidine blauw	Gehele dermis	38 ± 4 (SE) MC/mm ²
	Systemische mastocytose (n=12)				Aangedane huid: 721 ± 178 (SE) MC/mm ² Niet-aangedane huid: 184 ± 38 (SE) MC/mm ²
	Urticaria Pigmentosa (n=6)				Aangedane huid: 596 ± 278 (SE) MC/mm ² Niet-aangedane huid: 168 ± 74 (SE) MC/mm ²
Wilkinson, 1992	Gezonde proefpersonen (n=10)	Onbekend	Leder	Superficiële dermis	54 ± 7 (SE) MC/mm ²
	Mastocytose met huidverschijnselen (n=30)				Aangedane huid: 382 ± 28 (SE) MC/mm ²

Sweet, 1996	Urticaria Pigmentosa (n=15)	Armen, benen, romp of nek	Giemsa	Gehele dermis	Aangedane huid (mediaan): 89 (range 46-327) MC/mm ²
	Urticaria Pigmentosa (nodulair) (n=7)				Aangedane huid (mediaan): 465 (range 278-1108) MC/mm ²
	Gezonde proefpersonen (n=11)				8.2 (range 2-16.1) MC/mm ²
Kim, 2008	Gezonde proefpersonen (n=22)	Billen (non-UV)	Anti-tryptase en anti-chymase	Gehele dermis	69.8 ± 3.9 MC/mm ²
		Gezicht (UV)			109.0 ± 8.5 MC/mm ²
Weber, 2003	Gezonde proefpersonen (n=150)	Gehele lichaam (mapping)	Toluidine blauw	Gehele dermis	20 - 60 (minimum - maximum) MC/mm ²
Grimbaldeston, 2003	Gezonde proefpersonen (n=19)	Bil	Antihistamine en anti-CD117	Gehele dermis	35.0 (range 12-47) MC/mm ²
		Binnenkant arm			39.0 (range 21-57) MC/mm ²
		Schouder			33.0 (range 16-65) MC/mm ²
		Hand			64.0 (range 31-110) MC/mm ²
Bretterklieber, 2015	Obductie patienten (n=10)	Niet aangedane huid in de nek	Anti-tryptase en anti-CD117	Gehele dermis	39 (range 14-62) MC/mm ²
	Systemische mastocytose (n=5)	Niet aangedane huid in de nek			124 (range 84-178) MC/mm ²

Janssens, 2005	Gezonde proefpersonen (n=141) - perilaesionaal van BCC (n=25) en andere dermatosen (melanocytair naevi, dermatofibromen etc (n=95), mammareducties (n=21)	Proximaal (romp bovenarm, bovenbeen)	Anti-tryptase	Gehele dermis	77 ± 33.6 (SD) MC/mm ²
		Distaal (onderarm, onderbeen)			108.2 ± 41.4 (SD) MC/mm ²
	Mastocytose (onduidelijk welke type) (n=14)	Distaal (onderarm, onderbeen)			821 ± 582 MC/mm (range 78 to 2409)

Met name op basis van de 2 grootste studies die gepubliceerd zijn door Janssens et al. (2005) en Weber et al. (2003) kan over het algemeen worden aangenomen dat tot 75 MC/mm² wordt beschouwd als normaal, hoewel het aantal mestcellen iets hoger kan uitvallen wanneer alleen in de superficiële dermis wordt geteld in het gezicht of op de onderarmen en handen, onderbenen en voeten (Weber 2003; Janssens 2005). Een mestceldichtheid boven de 75 MC/mm² wordt aangenomen als afwijkend en suggestief voor mastocytose.

b Sensitiviteit en specificiteit van immuunhistochemische markers bij diagnosestelling

Holman et al. (2008) onderzochten de expressie van CD25 in huidbiopten in een observationele retrospectieve studie onder volwassen cutane mastocytose patiënten met MPCM (n = 20) en systemische mastocytose (n = 10). CD25 expressie werd gezien bij 100% van de systemische mastocytose patiënten en in 25% van de cutane mastocytose patiënten.

Een grote tekortkoming van deze studie is dat niet bij alle patiënten een beenmerg onderzoek werd verricht, met name niet bij de patiënten die uiteindelijk werden geclassificeerd als cutane mastocytose. Volgens de huidige WHO-criteria is in deze groep systemische mastocytose met cutane betrokkenheid daarmee niet uitgesloten en dit beïnvloedt de sensitiviteit en specificiteit van de onderzochte markers. Daarnaast was de follow-up van deze patiëntengroep erg kort of incompleet.

Lange et al. (2014) onderzochten de expressie van CD2 en CD25 in huidbiopten onder volwassen cutane mastocytose patiënten (n=21) en systemische mastocytose patiënten met cutane betrokkenheid (n=31) versus controles (n=23). Expressie voor CD2 was significant hoger in systemische mastocytose met cutane betrokkenheid (80,6%) versus cutane mastocytose patiënten (47,6%). Er was geen significant verschil in CD25 expressie tussen systemische mastocytose en cutane mastocytose.

Greenberger et al. (2019) onderzochten de sensitiviteit van CD2, CD25 en CD30 als diagnostische marker in

huidbiopten van kinderen met cutane mastocytose waaronder MPCM (n=19) en mastocytoom (n=5) versus gezonde huid ter controle. CD30 bleek in deze analyse hoog sensitief als diagnostische marker (84%) gevolgd door CD2 (44%) en CD25 (60%). Alle gezonde huidbiopten toonden geen expressie. Geen van de markers was verschillend tussen de verschillende vormen van cutane mastocytose en er was geen associatie met het ziektebeloop. Een nadeel van de studie is de korte follow-up van gemiddeld 40 maanden (veel patiënten waren nog niet volwassen) en dat er geen serum tryptase levels beschikbaar waren voor associatie met de onderzochte markers.

Russano et al. (2018) onderzochten CD30 expressie in huidbiopten van patiënten met cutane mastocytose (n=29) en systemische mastocytose met cutane betrokkenheid (n=13) versus normale huid en huid van patiënten met urticaria (n = 21). CD30 expressie bleek een hoog sensitieve marker voor mastocytose, 92,8% van de patiënten met mastocytose bleken CD30 positief. Er werd een hoger percentage en sterkere expressie op mestcellen gevonden in cutane mastocytose vergeleken met systemische mastocytose. Het nadeel van de studie is dat er geen statistische onderbouwing is voor de verkregen resultaten.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Huidbiopt: mestcellen per mm² en CD2, CD25, CD30 expressie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 12) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n = 7) alsnog geëxcludeerd wegens design (n = 1), of ontbreken van gewenste uitkomstmaten (n = 6). Met het nalopen van de referentielijsten werden nog (n

= 10) artikelen aan de inclusie worden toegevoegd. De artikelen die werden geïnccludeerd (n= 15) voor de analyse worden beschreven per onderwerp.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bretterklieber, A., Beham-Schmid, C., Sturm, G. J., Berghold, A., Brezinschek, R., Aberer, W., & Aberer, E. (2015). Anaphylaxis with clonal mast cells in normal looking skin - a new entity? *Allergy*, 70(7), 864–872. <https://doi.org/10.1111/all.12634>
- Chan, I. J., & Tharp, M. D. (2018). Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 43(4), 416–422. <https://doi.org/10.1111/ced.13362>
- Cowen, T., Trigg, P., & Eady, R. A. J. (1979). Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique. *British Journal of Dermatology*, 100(6), 635–640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb08066.x>
- Garriga, M. M., Friedman, M. M., & Metcalfe, D. D. (1988). A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82(3), 425–432. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90015-2)
- Greenberger, S., Landov, H., Confino, Y., Vaknine, H., Avivi, C., Baum, S., & Barzilai, A. (2019). Immunophenotype of pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatric Dermatology*, 477–481. <https://doi.org/10.1111/pde.13850>
- Grimbaldeston, M. A., Simpson, A., Finlay-Jones, J. J., & Hart, P. H. (2003). The effect of ultraviolet radiation exposure on the prevalence of mast cells in human skin. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 300–306. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05113.x>
- Hartmann, K., Escribano, L., Grattan, C., Brockow, K., Carter, M. C., Alvarez-Twose, I., Matito, A., Broesby-Olsen, S., Siebenhaar, F., Lange, M., Niedoszytko, M., Castells, M., Oude Elberink, J. N. G., Bonadonna, P., Zanotti, R., Hornick, J. L., Torrelo, A., Grabbe, J., Rabenhorst, A., ... Valent, P. (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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>
- Hollmann, T. J., Brenn, T., & Hornick, J. L. (2008). CD25 Expression on Cutaneous Mast Cells From Adult Patients Presenting With Urticaria Pigmentosa is Predictive of Systemic Mastocytosis. *American Journal of Surgical Pathology*, 32(1), 139–145. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3180ca9a02>
- Janssens, A. S. (2005). Mast cell distribution in normal adult skin. *Journal of Clinical Pathology*, 58(3), 285–289. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017210>
- Kim, M.-S., Kim, Y. K., Lee, D. H., Seo, J. E., Cho, K. H., Eun, H. C., & Chung, J. H. (2009). Acute exposure of human skin to ultraviolet or infrared radiation or heat stimuli increases mast cell numbers and tryptase expression in human skin in vivo. *British Journal of Dermatology*, 160(2), 393–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08838.x>
- Kirsten, N., Tournier, E., Lepage, B., Lamant, L., Hermine, O., Paul, C., & Bulai Livideanu, C. (2016). Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(3), e160–e162. <https://doi.org/10.1111/jdv.13946>
- Lange, M., yawrocki, A., Nedoszytko, B. ", Wasag, B., Nedoszytko, M., Jassem, E., Nowicki, R., ymijewski, M. ". A., & Biernat, W. (2014). Does the Aberrant Expression of CD2 and CD25 by Skin Mast Cells Truly Correlate with Systemic Involvement in Patients Presenting with Mastocytosis in the Skin? *International Archives of Allergy and Immunology*, 165(2), 104–110. <https://doi.org/10.1159/000368799>
- Rosen, L. B., & Frank, B. (1987). Mast Cells in Sun-Exposed and Non—Sun-Exposed Skin. *The American Journal of*

Dermatopathology, 9(3), 208–211. <https://doi.org/10.1097/00000372-198706000-00005>

Russano de Paiva Silva, G., Tournier, E., Sarian, L. O., Bulai-Livideanu, C., Delsol, G., Lamant, L., Vassallo, J., Brousset, P., & Laurent, C. (2018). Prevalence of CD30 immunostaining in neoplastic mast cells. *Medicine*, 97(21), e10642.

<https://doi.org/10.1097/md.0000000000010642>

Sweet, W. L., & Smoller, B. R. (1996). Perivascular mast cells in urticaria pigmentosa. *Journal of Cutaneous Pathology*, 23(3), 247–253. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1996.tb01474.x>

Valent, P., Akin, C., Escribano, L., Födinger, M., Hartmann, K., Brockow, K., Castells, M., Sperr, W. R., Kluin-Nelemans, H. C., Hamdy, N. A. T., Lortholary, O., Robyn, J., van Doormaal, J., Sotlar, K., Hauswirth, A. W., Arock, M., Hermine, O., Hellmann, A., Triggiani, M., ... Metcalfe, D. D. (2007). Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *European Journal of Clinical Investigation*, 37(6), 435–453.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x>

Walls, A. F., Jones, D. B., Williams, J. H., Church, M. K., & Holgate, S. T. (1990). Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. *The Journal of Pathology*, 162(2), 119–126.

<https://doi.org/10.1002/path.1711620204>

Weber, A., Knop, J., & Maurer, M. (2003). Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 224–228. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05090.x>

Wilkinson, B., Jones, A., & Kossard, S. (1992). Mast cell quantitation by image analysis in adult mastocytosis and inflammatory skin disorders. *Journal of Cutaneous Pathology*, 19(5), 366–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1992.tb00607.x>

GI-biopt bij mastocytose

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische waarde van een GI-biopt en hoe dient dit beoordeeld te worden?

Aanbeveling

Neem een GI-biopt af bij patiënten met mastocytose die ondanks adequate behandeling met antihistaminica last blijven houden van diarree met name in combinatie met gewichtsverlies.

Wees terughoudend met het afnemen van een GI-biopt bij kinderen

Beoordeel het GI-biopt niet op het aantal mestcellen maar op aanwezigheid van mestcel aggregaten én de expressie van de immunohistochemische marker CD25

Vermeld een duidelijke differentiaal diagnose bij aanvraag van analyse van een GI-biopt en volg bij afname en registratie de adviezen in de appendix 'Pathologisch onderzoek'.

Beslis in samenspraak met de patiënt of profylaxe voor angst en stress bij afname van een GI-biopt wenselijk is. Pas hierbij de principes van *shared decision making* toe.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de gevonden conclusies is zeer laag en afkomstig uit slechts 1 vergelijkende studie. Bovendien zijn er geen studies gedaan onder patiënten waarbij systemische mastocytose nog niet was vastgesteld door middel van beenmergonderzoek. Uitgebreider onderzoek is nodig om de conclusies kracht bij te zetten.

Professioneel perspectief

Alhoewel de kwaliteit van bewijs voor de gevonden conclusies laag is, zijn Amerikaanse allergologen van mening dat expressie van CD25 in tryptase en/of CD117 positieve mestcelclusters in darmbiopten sterk geassocieerd met een positieve diagnose SM (Nanagas, 2019).

De werkgroep is van mening dat een darmbiopt slechts zelden van nut is bij het stellen van de diagnose systemische mastocytose en zeker geen vervanging is voor het beenmerg onderzoek, met name omdat het geen informatie geeft over de aanwezigheid van geassocieerde hematologische ziekten. Hierbij moet ook worden opgemerkt dat de afkapwaarde voor het aantal mestcellen in één GI-biopt tot op heden onduidelijk blijft waardoor het tellen van cellen geen meerwaarde heeft. De werkgroep onderkent wel het diagnostisch nut van een darmbiopt wanneer er aggregaten van atypische CD 25 positieve mestcellen worden gezien in de darm, daar dit geldt als een major criterium voor de diagnose SM zoals omschreven in de module 'Inleiding'. Bij kinderen wordt het nemen van GI biopten met vraagstelling mastocytose in het algemeen afgeraden, omdat een endoscopie een invasief onderzoek is, en er meestal andere opties zijn om histopathologisch bewijs van mastocytose te verkrijgen zoals in de huid. Daarnaast is ernstige maag-darm betrokkenheid bij

kinderen zeer uitzonderlijk.

Er kan geen exacte locatie voor het biopt worden geduid. Idealiter neemt men een biopt uit een locale mestcelhaard en uit niet-aangedaan weefsel. Locale mestcelhaarden zijn echter niet met het blote oog waar te nemen. De locatie van het biopt dient daarom bepaald te worden op geleide van de meest prominente klachten. Het is aannemelijk dat de mestcelhaard zich bij misselijkheid en braken als voornaamste klacht hoger in de tractus digestivus zal bevinden dan bij diarree.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Een GI-biopt wordt afgenomen middels een coloscopie of gastroscopie. Deze ingreep wordt over het algemeen als belastend ervaren door patiënten. Stress en angst bij een dergelijke ingreep kan bij sommige patiënten een trigger-factor zijn voor mestcelactivatie symptomen zoals flushing. Mastocytose patiënten die ervaring hebben met dit soort ingrepen geven aan dat het prettig is wanneer een arts profylactische medicatie tegen angst en stress als optie aanbiedt voorafgaand aan een biopt.

Rationale van de aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs over de relatie tussen het aantal mestcellen in een GI-biopt en de diagnose SM. De diagnose SM kan daarom ook niet gesteld worden op basis van een 'verhoogd' aantal mestcellen in een GI-biopt. Een GI-biopt kan enkel de diagnose SM bevestigen wanneer er wordt voldaan aan het major criterium 'aanwezigheid van mestcelaggregaten in beenmerg of een van de andere extracutane organen'. Bepaal de locatie van het biopt op geleide van de meest prominente klacht.

Onderbouwing

Achtergrond

Een van de major diagnostische criteria voor systemische mastocytose (SM) is de aanwezigheid van mestcelaggregaten in beenmerg of extracutane organen, zoals het maagdarmkanaal. Bij een verdenking op SM waarbij de patiënt veel maagdarm klachten heeft, wordt daarom soms een biopt van gastro-intestinale mucosa (GI-biopsie) uitgevoerd. Onder GI biopt wordt in deze module verstaan, een endoscopisch genomen biopt van mucosa uit het gastro-intestinale traject.

In de praktijk is er geen consensus over het nut en de noodzaak van een GI-biopt bij verdenking op mastocytose. Daarnaast zijn de kenmerken van mastocytose in GI-biopsieën niet goed beschreven, zoals bij het beenmerg onderzoek wel het geval is.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Laag	Er zijn aanwijzingen dat het tellen van mestcellen in een GI-biopt geen diagnostische waarde heeft. <i>Ref: Doyle et al. (2014)</i>
----------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een GI-biopt kan differentiëren tussen een positieve en negatieve diagnose voor systemische mastocytose wanneer het beoordeeld wordt op aanwezigheid van aggregaten atypische mestcellen (zoals spoelvormig) én de expressie van de immunohistochemische marker CD25.</p> <p><i>Ref: Doyle et al. (2014)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Doyle et al. (2014) onderzocht volwassen patiënten met systemische mastocytose (n=24) en een groep patiënten met prikkelbare darmsyndroom met chronische diarree (n=100), een groep gezonde patiënten zonder klachten (n=100) en (n=10) patiënten gediagnosticeerd met mestcel activatie syndroom (MCAS). De biopten werden beoordeeld op histologie, morfologie en dichtheid van de mestcellen (aantal/high power field 400x). Daarnaast werd immunohistochemische analyse voor CD117, CD25, mestcel tryptase en CD30 uitgevoerd. Een groot verschil tussen de systemische mastocytosepatiënten en de controlegroepen was zichtbaar in de histologische evaluatie. Mestcellen in de biopten van de mastocytosegroep werden gekarakteriseerd door aggregaten en mestcellen met atypische vorm (spoelvorming) én expressie voor CD25. Aggregaten met atypische mestcellen en CD25 expressie werden bij géén van de biopsieën uit controlegroepen gezien. Minder duidelijke conclusies kunnen getrokken worden uit de mestceldichtheid. Het aantal mestcellen per high powerfield.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op systemische mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • GI-biopt
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 3) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordeling zijn (n = 1) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens ontbreken van de juiste uitkomstmaat.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Doyle, L. A., Sepehr, G. J., Hamilton, M. J., Akin, C., Castells, M. C., & Hornick, J. L. (2014). A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. The American journal of surgical pathology, 38(6), 832.

Beenmergonderzoek bij verdenking systemische mastocytose

Uitgangsvraag

Wat zijn indicaties voor een beenmergonderzoek bij patiënten met een verdenking op systemische mastocytose?

Aanbeveling

Voer beenmergonderzoek uit bij volwassenen met een verdenking op systemische mastocytose als:

- Het serum tryptase gehalte hoger is dan 11,4 µg/L, of:
- Er een aantoonbare D816V KIT mutatie is in perifeer bloed, ongeacht hoogte allelic burden,

of:

- Er een zeer sterke verdenking bestaat op systemische mastocytose op basis van een combinatie van typische symptomen, zoals anafylaxie met osteoporose of chronische diarree
- Er sprake is van anafylaxie in combinatie met een verhoogde REMA-score

Beslis in samenspraak met de patiënt over diagnostiek naar systemische mastocytose door middel van beenmergonderzoek wanneer de volwassene zich enkel presenteert met mastocytose in de huid.

Consulteer of verwijst naar een expertisecentrum voorafgaand aan het uitvoeren van een beenmergonderzoek met de vraagstelling mastocytose, voor waarborgen van complete en hoog-sensitieve analyse.

Voer beenmergonderzoek uit bij kinderen met een verdenking op systemische mastocytose als:

- Tryptase >100 µg/L of stijgt sterk gedurende de follow up.
- Er cytopenieën worden geconstateerd.
- Er tekenen zijn van organomegalie of lymfadenopathie.
- Huidlaesies blijven bestaan bij bereiken van volwassen leeftijd

Op basis van klinische ervaring valt beenmergonderzoek ook te overwegen bij kinderen in geval van:

- Het tryptase >20 µg/L of steeds stijgend;

En/of

- Er sprake is van toenemende klachten in ernst en/of aantal.
- Er sprake is van onverklaarde anafylaxie.

Consulteer of verwijst naar een expertisecentrum wanneer een beenmerg onderzoek bij een kind gewenst is.

Volg bij afname en registratie van beenmergonderzoek de adviezen uit de appendices 'Pathologisch onderzoek' en 'ander laboratoriumonderzoek'. Stuur biopten voor analyse altijd naar de laboratoria van één van de expertisecentra.

Beslis in samenspraak met de patiënt of profylaxe voor angst en stress voorafgaand aan een beenmergpunctie wenselijk is. Pas hierbij de principes van *shared decision making* toe.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs:

De conclusies zijn gebaseerd op retrospectieve data-analyse. Gezamenlijk hebben deze studies (n = 383) patiënten onderzocht met eenzelfde profiel en een controlegroep van patiënten waarbij ISM is vastgesteld. Er zijn geen grote beperkingen in de *body of evidence* of in de methodologische kwaliteit geconstateerd.

Professioneel perspectief

Extrapolerend uit de WHO-classificatie zijn er een aantal criteria die beoordeeld en verslagen moeten worden. Juiste verslaglegging en beoordeling van het beenmerg onderzoek is van groot belang voor een accurate diagnosestelling. Een uitgebreid advies met betrekking tot de beoordeling en verslaglegging van beenmerg onderzoeken in de diagnostiek van SM, is omschreven in de appendix 'B. Ander laboratoriumonderzoek'.

Volwassenen

In 2013 heeft het '*Austrian mastocytosis competence network*' een richtlijn met betrekking tot diagnose en indicatiestelling gepubliceerd (Valent et al., 2013). In deze richtlijn worden de volgende indicaties voor beenmerg onderzoek genoemd bij volwassenen zonder UP:

- Ernstige anafylaxie na blootstelling aan insectengif, in combinatie met osteopenie of osteoporose.
- Detectie van de D816V mutatie in KIT in perifere bloed
- Constante stijging van tryptase gedurende follow up
- Tryptase >30 µg/L

Het '*European competence network on Mastocytosis*' kwam in 2014 met een voorstel voor een diagnostisch algoritme voor mastocytose (Valent et al., 2014). In dit voorstel wordt beenmergonderzoek aanbevolen bij volwassen patiënten bij wie (i) KIT D816V is gedetecteerd in perifere bloed en/ of (ii) het basale serumtryptasegehalte duidelijk verhoogd (> 25-30 µg/L) is en/of (iii) andere klinische of laboratoriumkenmerken de aanwezigheid van verborgen mastocytose of een ander hematologisch neoplasma suggereren.

Lange et al. (2016) adviseren in een expert review beenmergonderzoek bij volwassenen zonder mastocytose in de huid als:

- Klinische symptomen en verschijnselen SM doen vermoeden
- Tryptase >20 µg/L
- Tryptase <20 µg/L in combinatie met D816V mutatie in KIT

Lange et al. (2016) adviseren in een expert review beenmergonderzoek bij volwassenen met mastocytose in de huid als:

- Huidbiopsie en histologie de diagnose mastocytose in de huid bevestigen.

De werkgroep kan zich vinden in de indicaties zoals gepresenteerd door Lange et al. (2016) maar is van mening dat de indicatie voor een beenmergbiopsie moet berusten op een combinatie van factoren die een patiënt suspect maakt voor systemische mastocytose. Omdat een aantal patiënten met systemische mastocytose een normaal of slechts licht verhoogd basaal tryptase hebben, adviseert de werkgroep anders dan Lange et al., (2016) niet een referentiewaarde van 20 µg/L te hanteren, maar te refereren aan de normaalwaarde van 11.4 µg/L. Bij volwassenen met cutane mastocytose zonder systemische klachten is vrijwel altijd een indolente systemische mastocytose aantoonbaar middels beenmergonderzoek. De werkgroep adviseert bij deze groep voornamelijk in samenspraak met de patient te beslissen of diagnostiek naar deze indolente systemische mastocytose middels een beenmergonderzoek, gewenst is.

Tenslotte zijn er specifieke aandachtspunten bij de afname en technische analyse van het beenmerg materiaal. Om deze reden wordt geadviseerd om voorafgaand aan het uitvoeren van een beenmergpunctie met vraagstelling mastocytose, te overleggen met een expertisecentrum of de patiënt hiervoor naar het expertisecentrum te verwijzen. Hierdoor wordt de diagnostiek vollediger, worden onnodige herhaaldelijke beenmergpuncties voorkomen en worden eventuele bijkomende hematologische aandoeningen vaker herkend (Sanchez-Munoz et al., 2015; Schwaab et al., 2020).

Kinderen

Valent et al. (2013) en Lange et al. (2016) adviseren bij kinderen geen beenmergonderzoek tenzij:

- Tryptase >100 µg/L of stijgt consequent gedurende de follow up.
- Cytopenieën
- Er tekenen zijn van organomegalie of lymfadenopathie.
- Huidlaesies blijven bestaan bij bereiken van volwassen leeftijd.

De werkgroep experts kunnen zich vinden in deze aanbevelingen van Lange et al. Bij kinderen met uitgebreide huidmastocytose, veel mestcel mediator symptomen en een hoge ziektelast, zou een beenmergonderzoek ook bij een tryptase veel lager dan 100 µg/L op zijn plaats kunnen zijn. De werkgroep is van mening dat de indicatie voor een beenmergonderzoek bij kinderen een combinatie van factoren betreft, waardoor je een vermoeden kunt hebben van systemische mastocytose en wat per kind dient te worden gewogen. Vanuit klinische ervaring kan daarom ook een beenmerg onderzoek worden overwogen in geval van:

- Verhoogd tryptase (>20 µg/L) of een forse stijging van tryptase
- Toename van ernst van klachten en toename van huidlaesies
- Symptomen die kunnen passen bij systemische mastocytose zoals anafylaxie

- Organomegalie
- KIT D816V mutatie aantoonbaar in het bloed

Bij kinderen kan het uitsluiten of bevestigen van systemische betrokkenheid van belang zijn voor het bepalen van een passend follow-up beleid en om meer inzicht te krijgen in het ziekteverloop. Beenmergonderzoek dient plaats te vinden in een expertisecentrum, om complete analyse en technisch de meest sensitieve onderzoeken te waarborgen. Daarnaast is systemische mastocytose bij kinderen dermate zeldzaam, dat de zorg voor deze kinderen volgens de werkgroep ook in expertisecentra plaats dient te vinden, eventueel in een *shared care* constructie.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Alhoewel het stellen van een diagnose of vinden van een verklaring voor de klachten vaak zwaar weegt voor patiënten, wordt een beenmerg biopt over het algemeen als belastend ervaren. Stress en angst bij een dergelijke ingreep kan bij sommige patiënten een trigger-factor zijn voor mestcelactivatie symptomen zoals flushing. Mastocytose patiënten die ervaring hebben met dit soort biopten geven aan dat het prettig is wanneer een arts profylactische medicatie tegen angst en stress als optie aanbiedt voorafgaand aan een biopt. Daarnaast hebben ook patiënten een sterke voorkeur uitgesproken diagnostisch onderzoek voor mastocytose standaard in een expertisecentrum te laten uitvoeren. Patiënten benoemen hierbij dat zij vooral direct de volledige diagnostiek en juiste interpretatie van de resultaten willen omdat het herhalen van een onderzoek als zeer belastend wordt ervaren.

Rationale van de aanbeveling

De verdenking systemische mastocytose vertaalt zich in een verscheidenheid aan klinische presentaties, waardoor het lastig is een eenduidige handreiking te geven als indicatie voor een beenmergbiopsie. De beslissing om een beenmergonderzoek te doen en daarmee systemische mastocytose te bevestigen of uit te sluiten berust volgens de werkgroep het best op een combinatie van meerdere factoren die een patiënt suspect maken voor systemische mastocytose.

Onderbouwing

Achtergrond

De beoordeling van beenmerg is een essentieel onderdeel in de diagnostiek van systemische mastocytose. In het kader van mastocytose diagnostiek bestaat beenmergonderzoek uit een botbiopsie en een beenmergaspiraat. De af te nemen testen en kwaliteitseisen voor beenmergonderzoek bij mastocytose worden beschreven in de appendix 'Klinische chemie'. Mastocytose begint op volwassen leeftijd vaak met rode tot bruine macules en plaques, ook wel bekend als macopapulaire cutane mastocytose (MPCM). Bij patiënten zonder UP kan een verscheidenheid aan klinische symptomen leiden tot verdenking op systemische mastocytose (SM), bijvoorbeeld onverklaarde anafylaxie, osteoporose, neurologische symptomen, chronische diarree of onverklaard endocrinologisch syndroom (Doormaal et al., 2012). De diagnose SM kan worden bevestigd door middel van beenmergonderzoek maar door de heterogeniteit van het klinische beeld is niet altijd makkelijk te herkennen wanneer er een indicatie bestaat voor beenmergonderzoek.

Om tot een aanbeveling over de indicatie voor een beenmergonderzoek te komen, is onderzocht bij welke

karacteristieken en klinische symptomen de kans op SM, dus rechtvaardiging van het beenmergonderzoek, het grootst is. Er is hiervoor gekeken naar de uitkomstmaten onafhankelijke voorspellers en risicofactoren voor SM.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met klachten die passen bij systemische mastocytose, mannelijk geslacht, Hymenoptera gerelateerde anafylaxie, verhoogde tryptase waarden, verhoogde MH- en MIMA-waarden positieve onafhankelijke voorspellers voor SM zijn.</p> <p><i>Referentie: Doormaal et al., 2012</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat een tryptase waarde van <15 µg/L, vrouwelijk geslacht en de aanwezigheid van urticaria en/of angio-oedeem tijdens een anafylactische reactie negatieve onafhankelijke voorspellers voor SM zijn.</p> <p><i>Referentie: Alvarez-Twose et al., 2010</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat een tryptase waarde van >25 µg/L, mannelijk geslacht en de afwezigheid van urticaria en/of angio-oedeem en de aanwezigheid van episoden van presyncope of syncope tijdens anafylaxie positieve onafhankelijke voorspellende factoren voor SM zijn.</p> <p><i>Referentie: Alvarez-Twose et al., 2010</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de REMA-score een acceptabele sensitiviteit en specificiteit heeft in het voorspellen welke patiënt al dan niet een afwijkend beenmerg zal hebben.</p> <p><i>Ref: Alvarez-Twose et al., 2012</i></p>

Samenvatting literatuur

Van Doormaal et al. (2012) voerde een retrospectieve data-analyse uit onder (n = 142) patiënten met verdenking op SM maar zonder UP. Bij deze patiënten werd gekeken naar onafhankelijke voorspellers en risicofactoren voor SM door middel van analyse van tryptase in bloed, MH en MIMA in urine en beenmergonderzoek. Uit deze analyse bleek dat bij een tryptase van <10 µg/L het risico op SM zeer laag is. Bij een tryptase >10 µg/L gecombineerd met verhoogde MH- en MIMA-waarden bleek het risico op SM hoog. Mannelijk geslacht, venom-anafylaxie als symptoom, tryptase, MIMA en MH bleken in dit sample onafhankelijke voorspellers voor SM.

Alvarez-Twose et al. (2010) ontwikkelden vanuit het 'Spanish network on mastocytosis' de 'REMA-score'. Deze score van klinische kenmerken en karakteristieken gebaseerd op een case-control studie (n = 83) met patiënten met een clonale mestcelaandoening versus patiënten met een niet-clonale mestcelaandoening. De

score wordt gebruikt om het risico op SM in kaart te brengen. Mannelijk geslacht ($p = 0.01$), syncope of presyncope ($p = 0.009$), afwezigheid van urticaria en angio-oedeem ($p = 0.003$) en tryptase $>25 \mu\text{g/L}$ worden aangewezen als onafhankelijke voorspellers. Tabel 1 laat de opbouw van de REMA-score per voorspeller zien.

Tabel 1 REMA-score

Variabele		Score
Gender	Man	+1
	Vrouw	-1
Klinische symptomen bij anafylaxie	Afwezigheid urticaria en angio-oedeem	+1
	Urticaria en/of angio-oedeem	-2
	Presyncope en/of syncope	+3
Basaal tryptase	$<15 \mu\text{g/L}$	-1
	$>25 \mu\text{g/L}$	+2
Score <2 : Zwakke verdenking op klonale mestcelaandoening		
Score >2 : Sterke verdenking op klonale mestcelaandoening		
Sensitiviteit: 0.92		Specificiteit: 0.81
Positieve voorspellende waarde: 0.89		Negatieve voorspellende waarde: 0.87

Dezelfde onderzoeksgroep onder leiding van Alvarez-Twose voerde in 2012 een validatie van deze voorspellers uit bij patiënten ($n = 158$) met een verdenking op SM maar zonder UP. In dit sample werd de accuratesse van de REMA-score als voorspeller van SM gemeten als Area Under the Curve: AUC 0.857 ($p = 0.001$).

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op systemische mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Risicofactoren en onafhankelijke voorspellers voor SM
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 11) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n = 5) alsnog geëxcludeerd wegens ontbreken van de gezochte uitkomstmaat (n = 3) en ontbreken van full tekst beschikbaarheid (n = 2).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- Álvarez-Twose, I., González de Olano, D., Sánchez-Muñoz, L., Matito, A., Esteban-López, M. I., Vega, A., Mateo, M. B., Alonso Díaz de Durana, M. D., de la Hoz, B., del Pozo Gil, M. D., Caballero, T., Rosado, A., Sánchez Matas, I., Teodosio, C., Jara-Acevedo, M., Mollejo, M., García-Montero, A., Orfao, A., & Escribano, L. (2010). Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6), 1269–1278.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.019>
- Álvarez-Twose, I., González-de-Olano, D., Sánchez-Muñoz, L., Matito, A., Jara-Acevedo, M., Teodosio, C., García-Montero, A., Morgado, J. M., Orfao, A., & Escribano, L. (2012). Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157(3), 275–280. <https://doi.org/10.1159/000329856>
- Doormaal, J. J., Veer, E., Voorst Vader, P. C., Kluin, P. M., Mulder, A. B., Heide, S., Arends, S., Kluin-Nelemans, J. C., Oude Elberink, J. N. G., & Monchy, J. G. R. (2012). Tryptase and histamine metabolites as diagnostic indicators of indolent systemic mastocytosis without skin lesions. *Allergy*, 67(5), 683–690. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02809.x>
- Valent, P., Escribano, L., Broesby-Olsen, S., Hartmann, K., Grattan, C., Brockow, K., Nideszytko, M., Nideszytko, B., Oude

Elberink, J. N. G., Kristensen, T., Butterfield, J. H., Triggiani, M., Alvarez-Twose, I., Reiter, A., Sperr, W. R., Sotlar, K., Yavuz, S., Kluin-Nelemans, H. C., Hermine, O., ... Arock, M. (2014). Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*, *69*(10), 1267–1274.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12436>

Valent, P., Aberer, E., Beham-Schmid, C., Fellingner, C., Fuchs, W., Gleixner, K. V.,... & Pehamberger, H. (2013). Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis: a proposal of the Austrian competence network (AUCNM). *American journal of blood research*, *3*(2), 174.

Prognose en follow up bij mastocytose

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Prognose cutane mastocytose bij kinderen
- Follow-up van ISM patiënten

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Indicatieve factoren voor prognose cutane mastocytose bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke factoren zijn indicatief voor de prognose van kinderen met cutane mastocytose?

Aanbeveling

Monitor kinderen met cutane mastocytose minimaal eens per jaar en controleer dan ten minste het basaal tryptase, het volledig bloedbeeld en doe een lichamelijk onderzoek, met uitzondering van kinderen met een mastocytoom (minder frequente follow-up voldoet).

Informeer ouders van kinderen met cutane mastocytose over wat bekend is ten aanzien van tryptase, de D816V mutatie en uitgebreidheid van de ziekte in de relatie tot prognose.

Verwijs een kind naar een expertisecentrum in geval van maculopapuleuze cutane mastocytose, diffuse cutane mastocytose, >1 mastocytoom, tekenen van gevorderde systemische mastocytose, een verhoogd tryptase en/of aantoonbare KIT mutatie.

Adviseer een consult in een van de expertisecentra ter informatie wanneer ouders ongerust zijn of specifieke vragen hebben over het ziekteverloop bij hun kind.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse. Omdat de gevonden bewijzen wel in dezelfde richting wijzen en het antwoord van op de uitgangsvraag gebruik van prognostische en observationele studies impliceert, is hieruit toch een conclusie geformuleerd. Het studiedesign van de geïncludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde *confounding* met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Professioneel perspectief

In het onderzoek van Ertugrul (2019) werd bij geen van de kinderen een KIT mutatie gevonden, hierdoor kan geen uitspraak worden gedaan ten aanzien van de associatie tussen D816V mutatie in KIT en het ziekteverloop bij kinderen met cutane mastocytose. Twee andere onderzoeken onder kinderen met mastocytose wezen wel uit dat een D816V mutatie in KIT indicatief kan zijn voor systemische mastocytose (Carter *et al.*, 2018; Czarny *et al.*, 2020). Het hebben van SM heeft vanzelfsprekend veel consequenties voor het ziektebeloop, de kans op spontaan verdwijnen in de puberteit is dan verwaarloosbaar, en het kind heeft waarschijnlijk hoger risico op complicaties zoals anafylaxie en osteoporose.

Dit geldt ook voor een hoog tryptase, het is aannemelijk dat een (sterk) verhoogd of stijgend tryptase bij kinderen met MPCM indicatief is voor systemische ziekte.

Experts in de werkgroep herkennen dat de ziektelast en de hoeveelheid mestcelactivatiesymptomen samen kan hangen met de uitgebreidheid van de ziekte. Follow-up van kinderen met een enkel mastocytoom is daardoor minder frequent nodig dan follow-up van kinderen met uitgebreide cutane mastocytose. Kinderen met DCM of met een uitgebreide MPCM worden jaarlijks teruggezien voor follow-up bij voorkeur in een

expertisecentrum. Bij de follow-up zal naast het lichamelijk onderzoek waarbij de huidlaesies goed in kaart worden gebracht, aanvullend bloedonderzoek verricht worden (volledig bloedbeeld, tryptase en op indicatie een perifere c-kit mutatie). Experts in de werkgroep zijn van mening dat dat een verhoogde frequentie van de controles (eens per drie maanden) en een multidisciplinair overleg met één van de expertisecentra op zijn plaats is bij kinderen met een stijgend serum tryptase, bij forse klachten of bij een toename van klachten of huidlaesies.

Rationale van de aanbeveling

Prognostische factoren bij kinderen met cutane mastocytose zijn nog maar weinig onderzocht. De werkgroep is van mening dat het daarom van belang is kinderen te monitoren en ouders te informeren over dat wat wel bekend is.

Onderbouwing

Achtergrond

Cutane mastocytose (CM) is de meest voorkomende vorm van mastocytose bij kinderen. Het verloop kan mild zijn, met vooral huidverschijnselen of uitgebreider door bijkomen van mestcelactivatiesymptomen. Bij de meeste kinderen verdwijnt cutane mastocytose vanzelf voor de puberteit. Bij een substantieel deel van de kinderen persisteren de cutane laesies echter, of vordert de ziekte naar systemische mastocytose. Het is onbekend bij hoeveel patiënten precies de ziekte persisteert na de puberteit en/of systemisch is. Om adequate follow-up te verzorgen van een kind met mastocytose is het wenselijk om een zo goed mogelijke inschatting te maken van diens prognose. Welke factoren een rol spelen in het beloop van de ziekte en hoe, is echter grotendeels onduidelijk.

In verband met de verwachting dat er weinig bewijs beschikbaar is over dit onderwerp, is gezocht naar een brede groep uitkomstmaten die informatie kunnen geven over de prognose van cutane mastocytose bij kinderen, bijvoorbeeld factoren in relatie tot remissie, mestcelactivatiesymptomen en progressie naar systemische ziekte.

Conclusies

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een serum tryptasewaarde >20 µg/L gerelateerd is aan een langere ziekteduur en een ernstiger beloop met hogere ziektelast bij kinderen met cutane mastocytose.</p> <p><i>Referentie: Lange et al., 2013; Lange et al., 2017 en Wiechers et al., 2015</i></p>
Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een herhaaldelijk stijgende tryptasespiegel bij kinderen met cutane mastocytose een indicator is voor progressie naar systemische ziekte.</p> <p><i>Referentie: Lange et al., 2013</i></p>

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er een positieve correlatie bestaat tussen de uitgebreidheid van de huidmastocytose (percentage aangedane huid en aantal laesies) en de ziekteduur en ziektelast (hoeveelheid mestcelactivatie symptomen).</p> <p><i>Referentie: Lange et al., 2013; Heinze et al., 2017; Ben-Amitai et al., 2005</i></p>
-------------------------	--

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat kinderen met MPCM met kleine monomorfe laesies een significant langere ziekteduur hebben dan kinderen met grotere laesies.</p> <p><i>Referentie: Ertugrul et al. (2019)</i></p>
-------------------------	--

Samenvatting literatuur

Lange et al. (2013) voerden een retrospectieve dossieranalyse uit bij 101 patiënten. De patiënten werden gediagnosticeerd en behandeld tussen 2002 en 2009. Alle kinderen zijn gediagnosticeerd op basis van een positief teken van Darier, bij 78% van dit sample werd aanvullend een huidbiopt gedaan. In deze analyse werd de relatie tussen het type mastocytose, de tryptase waarde en de SCORMA-index score geanalyseerd. De SCORMA Index (Scoring Mastocytosis Index) is een klinisch scoresysteem gebaseerd op een semi-kwantitatieve analyse van de mate en intensiteit van de huid mastocytose en subjectieve symptomen (C). In de analyse bleek de gemiddelde SCORMA Index hoger bij kinderen met diffuse cutane mastocytose (DCM) vergeleken met respectievelijk maculopapulaire cutane mastocytose (MPCM) ($p = <0.01$) en mastocytoom ($p = <0.01$). Ook was de SCORMA Index voor MPCM significant hoger dan die van mastocytoom ($p = <0.01$). Een hogere SCORMA-index bleek niet voorspellend voor orgaanafwijkingen, anafylaxie en mestcelactivatie symptomen. Een significant hoger tryptase ($p = <0.01$) werd gezien bij kinderen met flushing, hypotensie, diarree, extensieve bulleuze laesies en osteoporose of osteopenie, vergeleken met kinderen zonder deze klachten. Het is niet duidelijk op bij de kinderen met deze symptomen ook een beenmergbiopsie is afgenomen. In de analyse zat één patiënt waarbij CM vorderde in systemische mastocytose (bevestigd met beenmergbiopsie). Het eerste symptoom was een steeds stijgende tryptase spiegel.

Lange et al. (2017) voerden een retrospectieve dossieranalyse uit bij kinderen met CM ($n = 104$). Deze patiënten werden allen gediagnosticeerd in 2014. In de studie werd de relatie onderzocht tussen tryptasewaarde, mestcelactivatiesymptomen, het percentage aangedane huid en het type cutane mastocytose. Kinderen met tryptase waarden van $>20 \mu\text{g/L}$ bleken significant vaker ernstiger mestcelactivatie symptomen te hebben zoals bullae en flushing. Mestcelactivatiesymptomen kwamen in deze analyse meer voor bij kinderen met diffuse cutane mastocytose (DCM). Bij 3 kinderen met een persisterend verhoogd tryptase ($>20 \mu\text{g/L}$) werd beenmergonderzoek gedaan maar er werden bij deze kinderen geen mestcelinfiltraten in het beenmerg gezien.

Heinze et al. (2017) volgden kinderen ($n = 43$) met CM (type urticaria pigmentosa; UP) gedurende gemiddeld 8.1 jaar om prognostische factoren te kunnen identificeren. Uit de analyse bleek dat de kinderen met remissie van de ziekte voor het twaalfde levensjaar gemiddeld veel minder laesies (mediaan 6 laesies) hadden, dan

kinderen waarbij de ziekte na het twaalfde levensjaar nog actief was (mediaan 41 laesies). Eerste symptomen voor de leeftijd van 2 jaar, minder aangedane huid, kleinere en minder laesies en minder mestcelactivatiesymptomen lijken in deze analyse in verband te staan met remissie van de ziekte voor de leeftijd van 12 jaar.

Ben-Amitai et al. (2005) volgden een groep van 180 kinderen met CM. Kinderen met minimaal 3 mastocytomen met positief Darrier sign, MPCM of DCM werden geïncludeerd voor de analyse. Er werd gekeken naar de relatie tussen het verloop van de ziekte, demografische factoren en het type CM. De meeste kinderen in deze groep hadden een gunstige prognose met remissie van de ziekte binnen twee jaar. Bij kinderen met mastocytoom was er vaker sprake van een volledige remissie dan bij kinderen met UP.

Wiechers et al. (2015) onderzochten onder kinderen ($n = 144$) met cutane mastocytose (typen MPCM, DCM en mastocytoom) bij wie de eerste symptomen optraden voor de leeftijd van 17 jaar, de relatie tussen ziekte type en ziekteverloop. Bij kinderen met MPCM was er sprake van heterogeniteit in het laesiepatroon. Voor de analyse is deze groep daarom verdeeld in drie subgroepen: MPCM Small (laesies $<1\text{cm}$), MPCM Large (laesies $>1\text{cm}$) en MPCM atypisch. Kinderen met MPCM Small hadden een significant langere ziekte duur dan kinderen met MPCM Large ($p = <0.001$) (Small [24.7 ± 17.9 jaar]); Large (5.9 ± 4.8 jaar)). Ook werd er een positieve correlatie gevonden tussen tryptase waarden en ziekte duur. In de groep DCM viel een tweedeling op tussen sporadische cases en familiale cases. De kinderen met sporadische DCM hadden een significant hogere tryptase waarde ($p = <0.001$) dan kinderen met familiale DCM (sporadisch [93.2 ± 50.5 $\mu\text{g/L}$]; familiair [46.7 ± 14.1 $\mu\text{g/L}$]). Kinderen met familiale DCM bleven qua laesies echter vaak stabiel terwijl bij sporadische gevallen een geleidelijke afname van laesies werd waargenomen.

Ertugrul et al. (2019) voerden een retrospectieve analyse uit met resultaten van kinderen met cutane mastocytose ($n=32$) om de relatie tussen klinische en laboratorium parameters en remissie te onderzoeken. Bij alle kinderen werd een perifere D816V kit mutatie analyse gedaan, bij geen enkel kind was deze positief. Van de kinderen die volledige remissie bereikten (laesies waren geheel verdwenen) had 80% een atopische aanleg (eczeem en of astma), in de non-remissiegroep was dat slechts 22.7%. Uit een risicofactor analyse bleek dat een concomitante allergische ziekte het risico op non-remissie verminderde in deze groep (OR 0.074 [95%CI 0.012-0.465]; $p = 0.005$).

Carter et al. (2018) onderzocht de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 65$) met een vorm van mastocytose. De sensitiviteit en specificiteit van de D816V mutatie in KIT als indicator voor SM gescreend met allel-specific quantitative PCR (ASO-qPCR) in perifeer bloed waren 85.2% respectievelijk 100%.

Czarny et al. (2020) onderzocht eveneens de aanwezigheid van de D816V mutatie in KIT bij kinderen ($n = 32$) met DCM ($n= 16$) of een uitgebreide vorm van MPCM ($n=16$) waarbij meer dan 50 % van het totale huidoppervlak is aangedaan. Bij 5 kinderen met verdenking op SM werd een beenmerg onderzoek verricht; hiervan bleken 4 kinderen te voldoen aan de criteria van SM (ISM $n=3$ en SSM $n=1$). De D816V mutatie in perifeer bloed werd gevonden bij alle kinderen met SM (100%) en bij 25% van de kinderen met cutane mastocytose. Bij de kinderen met cutane mastocytose en de D816V mutatie is SM niet uitgesloten met beenmergonderzoek.

Tot slot werd in een studie van Greenberger et al. (2019) onder 25 kinderen met cutane mastocytose onderzocht of er een relatie was tussen het immunofenotype (expressie van CD2, CD25 en CD30 op mestcellen in huidbiopt, gemeten door immunohistochemische kleuring) en het verloop van de ziekte. Een dergelijke relatie kon in dit sample niet worden vastgesteld.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderen <18 jaar met cutane mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Remissie, progressie naar systemische ziekte, prognose cutane mastocytose
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 19) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n = 10) alsnog geëxcludeerd wegens design (n = 1) of ontbreken van uitkomstmaten met prognostische waarde (n = 9).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ben-Amitai, D., Metzker, A., & Cohen, H. A. (2005). Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. Isr Med Assoc

J, 7(5), 320-322.

Carter, M. C., Bai, Y., Ruiz-Esteves, K. N., Scott, L. M., Cantave, D., Bolan, H., Eisch, R., Sun, X., Hahn, J., Maric, I., & Metcalfe, D. D. (2018). Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *British Journal of Haematology*, 183(5), 775–782. <https://doi.org/10.1111/bjh.15624>

Czarny, J., Żuk, M., Zawrocki, A., Plata-Nazar, K., Biernat, W., Niedożytko, M., Ługowska-Umer, H., Niedożytko, B., Wasąg, B., Nowicki, R., & Lange, M. (2020). New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of KIT D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Dermato Venereologica*, 100(10), adv00149. <https://doi.org/10.2340/00015555-3504>

Ertugrul, A., Bostanci, I., Ozmen, S., Kaymak, A. O., & Gurkan, A. (2019, March). Pediatric cutaneous mastocytosis and c-KIT mutation screening. In *Allergy & Asthma Proceedings (Vol. 40, No. 2)*.

Greenberger, S., Landov, H., Confino, Y., Vaknine, H., Avivi, C., Baum, S., & Barzilai, A. (2019). Immunophenotype of pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatric dermatology*, 36(4), 477-481.

Heinze, A., Kuemmet, T. J., Chiu, Y. E., & Galbraith, S. S. (2017). Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa. *Pediatric dermatology*, 34(2), 144-149.

Kiszewski, A. E., Alvarez-Mendoza, A., Rios-Barrera, V. A., Hernández-Pando, R., & Ruiz-Maldonado, R. (2007). Mastocytosis in children: clinicopathological study based on 35 cases. *Histology and histopathology*.

Lange, M., Niedożytko, M., Renke, J., Gleń, J., & Niedożytko, B. (2013). Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(1), 97-102.

Lange, M., Zawadzka, A., Schrörs, S., Słomka, J., Ługowska-Umer, H., Niedożytko, B., & Nowicki, R. (2017). The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 34(4), 306.

Wiechers, T., Rabenhorst, A., Schick, T., Preussner, L. M., Förster, A., Valent, P.,... & Hartmann, K. (2015). Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1581-1590.

Prognostische factoren voor follow-up bij ISM patiënten met progressieve mastocytose

Uitgangsvraag

Welke prognostische factoren zijn bruikbaar in de follow-up van ISM patiënten om progressieve ziekte vroegtijdig te identificeren?

Aanbeveling

Monitor het bloedbeeld, serum tryptase, alkalische fosfatase en op indicatie allelbelasting van D816V mutatie 1 keer per jaar bij patiënten met indolente systemische mastocytose.

Monitor op het ontstaan van nieuwe B/C-findings* (bijvoorbeeld organomegalie, cytopenieën). Overleg met een expertisecentrum bij aanwezigheid van B/C-findings.

Herhaal de beenmergpunctie bij een basaal tryptase > 200 µg/L, bloedbeeldafwijkingen en bij nieuwe of verergerde B/C-findings*.

**zie de module Classificatie van mastocytose*

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse. Omdat de gevonden bewijzen wel in dezelfde richting wijzen en het antwoord op de uitgangsvraag gebruik van prognostische en observationele studies impliceert, is hieruit toch een conclusie geformuleerd. De studie van Sperr (2019) is welliswaar retrospectief, maar goed uitgevoerd onder een grote groep patiënten. Dit versterkt de conclusie.

Professioneel perspectief

Plasma IL-6 is geen standaard verkrijgbare test en een erg kostbare test. Experts in de werkgroep willen deze daarom ondanks de mogelijke indicatie die de test kan geven, niet adviseren voor de Nederlandse praktijk. Alkalische fosfatase daarentegen is wel een standaard verkrijgbare en kosteneffectieve bepaling, die goed kan dienen als indicator voor het verloop van de ziekte. Daarnaast geven experts aan dat behalve een stijgende tryptase spiegel, ook een toegenomen allelbelasting (VAF) van de D816V mutatie een indicatie kan zijn voor progressieve ziekte.

Rationale van de aanbeveling

Voornoemde bloedwaarden kunnen als indicatoren worden gezien. Omdat de diagnose van ASM geschied op basis van aanwezigheid van >2 B-findings en/of ≥ 1 C-findings acht de werkgroep het raadzaam deze factoren te monitoren in de follow-up.

Onderbouwing

Achtergrond

Indolente Systemische Mastocytose (ISM) is het meest voorkomende type van alle typen systemische mastocytose (SM). De prognose van dit ziektebeeld is doorgaans goed en de levensverwachting van patiënten is meestal niet beperkt ten opzichte van gezonde personen (Arock et al., 2019; Lim et al., 2009). Echter tredt bij een klein deel van de patiënten, zo'n 4-8.4%, progressie van de ziekte op na langdurige follow-up van >20 jaar (Trizuljak et al., 2020). Uit een grote cohort studie onder SM patiënten blijkt dat 2.9% uiteindelijk agressieve systemische mastocytose ontwikkelt (ASM) (Trizuljak, 2020; Escribano et al., 2009).

Experts zien in de praktijk dat voornamelijk de hematologische afwijkingen die ontstaan bij gevorderde mastocytose de levensverwachting inkorten. Omdat de levensverwachting van patiënten met ASM sterk verlaagd is ten opzichte van patiënten met ISM, is het belangrijk patiënten met progressieve ziekte vroegtijdig te identificeren. Bewustzijn van prognostische factoren is belangrijk om te bepalen op welke factoren men moet monitoren in de follow-up.

In de praktijk is het onduidelijk welke prognostische factoren bruikbaar zijn om patiënten met progressieve ziekte vroegtijdig op te sporen en te behandelen.

In verband met de verwachting dat er weinig bewijs beschikbaar is over dit onderwerp, is gezocht naar een brede groep uitkomstmaten die informatie dragen over de prognose van patiënten met indolente systemische mastocytose.

Conclusies

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat een zeer hoog tryptase (>125µ/ml) of een steeds stijgende tryptase spiegel (slope >0.15) geassocieerd zijn met (progressie naar) agressieve mastocytose.</p> <p><i>Referentie: Sperr et al. (2019); Matito et al. (2011)</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de IL-6 plasma waarde een bruikbare prognostische marker is bij patiënten met systemische mastocytose.</p> <p><i>Referentie: Mayado et al. (2015)</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat verhoogde alkalische fosfatase (≥ 100 µg/L) bij patiënten met indolente systemische mastocytose gerelateerd is aan een kortere levensverwachting.</p> <p><i>Referentie: Sperr et al. (2019)</i></p>

Samenvatting literatuur

Trizuljak et al., (2020) presenteerden de resultaten van een grote cohortstudie met (n = 1993) patiënten met mastocytose. Karakteristieken en ziekteverloop van patiënten met verschillende subtypen van mastocytose werden hierin vergeleken. Uit een multivariate cox - analyse bleek dat leeftijd, mannelijk geslacht, hogere

mate van bedlegerigheid en lymfadenopathie significante voorspellers waren voor een kortere progressievrije overleving. Hogere mate van bedlegerigheid en lymfadenopathie passen bij een agressief ziektebeeld en zijn daarom niet bruikbaar als prognostische factor.

Mayado et al. (2015) vergeleken de bloedsamples van ($n = 75$) mastocytose patiënten en ($n = 50$) gezonde proefpersonen, om te achterhalen of er een relatie kon worden geduid tussen tussen IL1 β , IL6, IL13, CCL23 en clusterine plasma levels en progressie van SM. Patiënten met een progressief ziektebeeld bleken verhoogde waarden van IL6 plasma, ten opzichte van gezonde patiënten en patiënten met niet-progressieve SM. Bij alle patiënten in de analyse waarbij progressie van SM naar ASM werd gerapporteerd was dit verhoogde IL6 plasma al aanwezig bij de baseline meting.

Matito et al. (2013) analyseerden data van ($n = 74$) patiënten met ISM om een relatie tussen serum tryptase waarden en ziekteverloop te kunnen duiden. Uit de analyse bleek dat patiënten met significant toenemende tryptase spiegel (slope $\geq 0,15$) na 48 maanden follow-up vertoonden een iets grotere ontwikkelingsnelheid van diffuse botsclerose (13% vs. 2%) en hepatomegalie/splenomegalie (16% vs. 5%), tegenover patiënten met een fluctuerende of dalende spiegel. Daarnaast was er een hogere frequentie van het aantal gevallen met progressie ISM naar ASM onder de patiënten met stijgende tryptase spiegel ($p = 0,03$).

In 2019 voerden Sperr et al. een retrospectieve analyse uit onder een grote groep patiënten ($n = 1639$) >17 jaar met mastocytose volgens WHO-classificatie. Individuen met mastocytose in de huid hadden over het algemeen een verlengde levensverwachting ten opzichte van individuen zonder mastocytose in de huid. Overige risicofactoren voor een verkorte levensverwachting werden geanalyseerd voor de subgroepen niet-gevorderde SM en ASM. Voor patiënten met niet-gevorderde SM bleken vooral hogere leeftijd (>60 jr.) en verhoogde alkalische fosfatase (≥ 100 $\mu\text{g/L}$) gerelateerd aan een kortere levensverwachting. Risico's voor een kortere levensverwachting bij patiënten met ASM bleken eveneens leeftijd >60 jaar, maar ook serum tryptase ≥ 125 $\mu\text{g/L}$, leukocytose (leukocyten $\geq 16 \times 10^9/\text{L}$), anemie (hemoglobine ≤ 6.9 mmol/L) en trombocytopenie (trombocyten $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$). De levensverwachting van patiënten met niet-gevorderde SM was in deze analyse significant hoger.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Volwassenen met indolente systemische mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • progressie naar agressieve systemische ziekte, prognose ISM
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 6) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn (n = 2) artikelen geëxcludeerd wegens het ontbreken van patiënten met SM in het sample en ontbreken van bruikbare informatie voor het antwoord op de uitgangsvraag.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Escribano, L., Álvarez-Twose, I., Sánchez-Muñoz, L., Garcia-Montero, A., Núñez, R., Almeida, J.,... & Orfao, A. (2009). Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(3), 514-521.
- Matito, A., Álvarez-Twose, I., Morgado, J. M., Sánchez-Muñoz, L., Orfao, A., & Escribano, L. (2011). Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *International archives of allergy and immunology*, 156(1), 104-111.
- Mayado, A., Teodosio, C., Garcia-Montero, A. C., Matito, A., Rodríguez-Caballero, A., Morgado, J. M.,... & Orfao, A. (2016). Increased IL6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression. *Leukemia*, 30(1), 124-130.
- Lim, K. H., Tefferi, A., Lasho, T. L., Finke, C., Patnaik, M., Butterfield, J. H.,... & Pardanani, A. (2009). Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(23), 5727-5736.

Sperr, W. R., Kundi, M., Alvarez-Twose, I., van Anrooij, B., Elberink, J. N. O., Gorska, A.,... & Valent, P. (2019). International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 6(12), e638-e649.

Trizuljak, J., Sperr, W. R., Nekvindová, L., Elberink, H. O., Gleixner, K. V., Gorska, A.,... & Valent, P. (2020). Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*, 75(8), 1927-1938.

Mastocytose gerelateerde botproblemen

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Hoogrisico patiënten
- Osteoporose behandeling
- Medicamenteuze behandeling van osteoporose

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Patiënten met verhoogd risico op mastocytose gerelateerde botafwijkingen

Uitgangsvraag

Welke patiënten met mastocytose hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van mastocytose gerelateerde botafwijkingen?

Aanbeveling

Screen volwassenen en kinderen met aangetoonde systemische mastocytose na diagnose minimaal één keer op osteoporose door middel van een DXA-scan en Vertebral Fracture Assessment. Volg voor interpretatie en herhaalinterval van de screening de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' aan (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie).

Overweeg het fractuurrisico voor individuele patiënten in kaart te brengen, bijvoorbeeld door het bepalen van de botresorptiemarkers en het afnemen van de MastFX.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse, de bewijskracht van de geïnccludeerde studies is echter zeer gering. Omdat de uitgangsvraag gebruik van prognostische en observationele studies impliceert, is hieruit toch een conclusie geformuleerd. Het studiedesign van de geïnccludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Professioneel perspectief:

Er is met het voorgaande literatuuronderzoek getracht een subpopulatie te identificeren van patiënten met mastocytose die een hoger risico lopen op osteoporose. Er is echter onvoldoende bewijs om een duidelijke subpopulatie aan te kunnen wijzen. Daarnaast is er geen bewijs gevonden voor een risicopopulatie bij kinderen met mastocytose. Op basis van klinische ervaring met volwassenen verwachten experts uit de werkgroep dat het bij kinderen met systemische mastocytose niet onmogelijk is dat er een verhoogd risico op osteoporose bestaat ten opzichte van kinderen zonder systemische mastocytose.

Verhoogde botresorptiemarkers (B-CTX) worden door enkele auteurs genoemd als risicofactor voor botafwijkingen (*Barete et al., 2010; Rossini et al., 2011 & van der Veer et al., 2014*). De experts in de werkgroep achten de botresorptiemarkers daarom een nuttige waarde om risico op botafwijkingen te identificeren en te vervolgen.

In populaties boven de 40 jaar wordt vaak ook gebruik gemaakt van een predictiemodel voor fractuurrisico. De MastFX is een op mastocytose patiënten aangepast predictiemodel voor fractuurrisico met een goede accuratesse (AUC: 0.80) (van der Veer et al., 2014). Het fractuurrisico volgens de MastFX kan worden berekend via <https://www.evidencio.com/models/show/647>. Naast het berekenen van het fractuurrisico, achten experts het van belang fragiliteitsfracturen op te sporen. Een Vertebral Fracture Assessment (VFA) is hierbij behulpzaam.

Rationale van de aanbeveling

Het is bekend dat patiënten met systemische mastocytose een hoger risico hebben op botafwijkingen zoals fragiliteitsfracturen en osteoporose dan leeftijdsgenoten. Er is onvoldoende bewijs om een subpopulatie met verhoogd risico binnen de mastocytose populatie te identificeren. Daarom adviseert de werkgroep het risico op osteoporose individueel in kaart te brengen (bijvoorbeeld met de MastFX) en voor screening gebruik te maken van DXA-scans en VFA.

Onderbouwing

Achtergrond

Botaandoeningen treden vaak op bij patiënten met systemische mastocytose (SM). Osteoporose en fragiliteitsfracturen (met name vertebraal) zijn de meest voorkomende botafwijkingen maar ook osteosclerose komt voor. Fragiliteitsfracturen kunnen gecombineerd met osteoporose voorkomen, maar worden bij mastocytosepatiënten soms ook gezien zonder afwijkende botdichtheid. Osteoporose is gekenmerkt door een afname van de botdichtheid, bij osteosclerose neemt de botdichtheid juist toe door het dichtgroeien van interne holtes in het bot. Bij deze botafwijkingen kunnen herhaaldelijk fracturen ontstaan die ernstig invaliderende gevolgen kunnen hebben voor de patiënt. Het herkennen van risicofactoren voor osteoporose en preventie van fracturen is daarom van belang voor het behoud van kwaliteit van leven van de patiënt (Van der Veer et al., 2014).

Om een subpopulatie met verhoogd risico op osteoporose binnen de mastocytose patiënten te kunnen identificeren is er in de literatuur gezocht naar de relatie tussen klinische karakteristieken en factoren (specifiek leeftijd, geslacht, tryptase en mastocytose in de huid), fractuurprevalentie en botdichtheid gemeten met DXA-scan, uitgedrukt in hazard ratio (HR), Odds Ratio(OR) en/of absoluut risico (AR).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat mannen met mastocytose meer risico lopen op de ontwikkeling van osteoporose, osteopenie en fragiliteitsfracturen dan vrouwen met mastocytose.</p> <p><i>Referentie: Barete et al. 2010; Broesby-Olson, 2016; Van der Veer et al. (2012); Van der Veer et al. (2014)</i></p>
-------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat patiënten met afwijkend bloedbeeld (anemie, eosinofilie, trombocytopenie), een gevorderd type SM, en botresorptiemarkers (B-CTX) vaker osteosclerose ontwikkelen dan patiënten zonder deze karakteristieken.</p> <p><i>Referentie: Barete et al. 2010; Rossini et al.(2011)</i></p>
-------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er geen correlatie bestaat tussen serum tryptase waarden en osteoporose.</p> <p><i>Referentie: Barete et al. 2010; Rossini et al. (2011)</i></p>
-------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de kans op osteoporose hoger is bij ISM patiënten zonder MPCM</p> <p><i>Referentie: Rossini et al. (2011); Barete et al. 2010; Van der Veer et al.(2012); Van der Veer et al. (2014); Broesby-Olson, 2016</i></p>
-------------------------	--

Samenvatting literatuur

In een Deense cohortstudie (Broesby-Olsen et al., 2016) is een populatie van patiënten met SM (n = 687) vergeleken met een referentie populatie (n = 68.700) van personen zonder SM. Het risico op osteoporose bleek significant groter in de mastocytose groep (HR = 3.6), en osteoporose kwam vaker voor bij patiënten met een gevorderd subtype SM dan bij patiënten met een niet gevorderd subtype SM (HR 6.8 respectievelijk 2.1). Het AR na 1, 5 en 10 jaar na diagnose was 2.3% (95% CI 1.3-3.6), 5.8% (95% CI 4.0-8.0) en 7.2% (95%CI 5.2-9.8). Osteoporose kwam bij mastocytose significant vaker voor bij mannen, terwijl het in het referentie cohort juist vaker gezien werd bij vrouwen. Het overall fractuurrisico van de mastocytose populatie is vergeleken mt de referentie populatie maar bleek niet significant verhoogd. De studie was ingericht op het bepalen van het overall aantal fracturen en daarbij zijn mogelijk veel vertebrale fracturen ongediagnosticeerd gebleven of gediagnosticeerd als osteoporose. Omdat vertebrale fracturen de meest voorkomende fragiliteitsfracturen zijn is uit deze studieresultaten niet te concluderen dat het risico op fragiliteitsfracturen van met name de wervels verhoogd is ten opzichte van een referentiepopulatie.

De studie van Barete et al. (2010) onderzocht in een cohort van patiënten met systemische mastocytose (n = 75) onder andere de relatie tussen de D816V mutatie en osteoporose. In deze studie kon geen relatie tussen osteoporose en D816V mutatie worden aangetoond. Patiënten met een afwijkend bloedbeeld (anemie, eosinophilie, trombocytopenie) of met een gevorderd type SM hadden significant vaker osteosclerose dan patiënten zonder deze karakteristieken. Ook in deze studie worden mastocytose-gerelateerde botafwijkingen vaker gezien bij mannen dan bij vrouwen (57% vs 26%). In deze studie werden significant verhoogde serum tryptase waarden gezien bij patiënten met osteosclerose ten opzichte van patiënten met osteoporose (190 µg/L [62–734] vs. 94 µg/L [12–421]). Fragiliteitsfracturen zijn in deze studie niet apart onderzocht.

De studie van Van der Veer et al. (2012) betreft een observationele studie naar de prevalentie van fracturen en osteoporose bij patiënten die gediagnosticeerd zijn met indolente systemische mastocytose (ISM) (n = 157). In deze studie werden doorgemaakte fracturen met behulp van statusonderzoek en vragenlijsten aan patiënten, alsmede DXA-scans en radiologisch onderzoek in kaart gebracht. Hogere leeftijd (OR 1.079) en mannelijk geslacht (OR 2.801) bleken onafhankelijk en significant gecorreleerd aan fracturen en osteoporose. De fracturen betroffen met name fragiliteitsfracturen van de wervels. Daarnaast bleek de prevalentie van

osteoporose en fracturen beduidend hoger bij mannen (46% <50 jaar; 73% > 50 jaar) in vergelijking met vrouwen (18% <50 jaar; 58% > 50 jaar) en was er een correlatie tussen de afwezigheid van huidverschijnselen en de diagnose osteoporose (OR 2.52).

Van der Veer et al. (2014) betreft ook een observationele studie (n = 181) met als doel om risico factoren voor nieuwe fragiliteitsfracturen te identificeren. Bij multivariate analyse bleken mannelijk geslacht (HR 2.04), hoge waarden van botresorptiemarkers (CTX) (HR 2.64), lage botdichtheid van het femur (t-waarde) (HR 2.19), afwezigheid van cutane mastocytose (HR 2.05) en alcoholgebruik (HR 3.45) onafhankelijke voospellers voor fragiliteitsfracturen.

Rossini et al. (2011) keek naar prevalentie en presentatie van botafwijkingen bij patiënten met indolente systemische mastocytose (n = 83). Hierbij werden *bone mineral density*, *bone turnover markers*, fracturen en mastocytose kenmerken onderzocht. In deze studie werd geen significant verschil gevonden in mastocytose-gerelateerde botafwijkingen bij patiënten met of zonder MPCM; evenmin was er geen significante relatie tussen T-score en Z-score *bone mineral density* (BMD) en serum tryptase waarden. Sterk verhoogde serum tryptase en botresorptiemarkers (B-CTX) werden gezien bij patiënten met osteosclerose terwijl bij patiënten met osteoporose zowel lage, normale als verhoogde waarden werden gezien, het verschil tussen de groepen was niet significant.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Mastocytose gerelateerde botafwijkingen
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 9) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordelen zijn er alsnog 4 artikelen geëxcludeerd wegens ontbreken van de juiste uitkomstmaat (n = 2), studiedesign (n = 1) of ontbreken van full tekst (n = 1). De studies die zijn geïnccludeerd in de analyse (n = 5) worden beschreven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Barete, S., Assous, N., De Gennes, C., Grandpeix, C., Feger, F., Palmerini, F.,... & Francès, C. (2010). Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(10), 1838-1841.
- Broesby-Olsen, S., Farkas, D. K., Vestergaard, H., Hermann, A. P., Møller, M. B., Mortz, C. G.,... & Frederiksen, H. (2016). Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based study. *American journal of hematology*, 91(11), 1069-1075.
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. (2011, januari). Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Via Richtlijndatabase.nl:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_-_startpagina.html
- Rossini, M., Zanotti, R., Bonadonna, P., Artuso, A., Caruso, B., Schena, D.,... & Adami, S. (2011). Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*, 49(4), 880-885.
- Van der Veer, E., Van Der Goot, W., De Monchy, J. G. R., Kluin-Nelemans, H. C., & Van Doormaal, J. J. (2012). High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*, 67(3), 431-438.
- van der Veer, E., Arends, S., van der Hoek, S., Versluijs, J. B., de Monchy, J. G., Elberink, J. N. O., & van Doormaal, J. J. (2014). Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 134(6), 1413-1421.

Osteoporose behandeling bij systemische mastocytose

Uitgangsvraag

Wanneer is een osteoporose behandeling geïndiceerd bij patiënten met systemische mastocytose?

Aanbeveling

Overweeg anti-osteoporose medicatie te starten bij patiënten met verhoogde serumwaarden van botresorptiemarker Bèta-CTX.

Volg voor indicatiestelling bij patiënten zonder afwijkende B-CTX de aanbevelingen voor behandelindicaties zoals genoemd in de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie'.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het geanalyseerde artikel biedt slechts indirect bewijs van lage kwaliteit. Er is geen hoog risico op bias in de methodologie van deze studie ontdekt maar het studiedesign brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee. De conclusie moet daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Professioneel perspectief:

De experts in de werkgroep zijn van mening dat bij patiënten met systemische mastocytose waarbij verhoogde botresorptiemarkers worden gezien, vroege behandeling met anti-osteoporose medicatie zinvol is. Bèta-CTX is de aangewezen marker om te bepalen. Voor patiënten zonder afwijkende Bèta-CTX is er nu geen bewijs gevonden dat er een andere indicatie voor het starten met medicatie zou gelden dan die geldt voor niet-mastocytose patiënten.

Rationale van de aanbeveling

Door een gebrek aan (kwalitatief) bewijs, bestaat een kennishiaat met betrekking tot het juiste moment om osteoporosebehandeling te starten bij patiënten met systemische mastocytose. Tot nader onderzoek is verricht zijn de onafhankelijke voorspellers voor fracturen het best beschikbare bewijs.

Onderbouwing

Achtergrond

Fragiliteitsfracturen kunnen voorkomen bij patiënten met systemische mastocytose (SM) als gevolg van osteoporose, maar ook zonder (vastgestelde) osteoporose. Bijna de helft van de patiënten met systemische mastocytose krijgt hier mee te maken (van der Veer et al., 2012). Om fracturen te voorkomen kan de botkwaliteit van patiënt worden geoptimaliseerd met preventieve medicatie. Het is echter onduidelijk of men al direct na de diagnose systemische mastocytose moet starten met deze behandeling, of dat zoals bij andere populaties die risico lopen op osteoporose en fracturen, de behandeling gestart moet worden op basis van de status van het bot.

Er is in de literatuur gezocht naar afkapwaarden voor T-score en botresorptiemarkers waarbij osteoporosebehandeling zinvol is.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat mannelijk geslacht, verhoogde waarden van botresorptiemarkers, een T-score van $\leq -1,0$ SD van de heupbotdichtheid en alcoholgebruik onafhankelijke voorspellers voor fragiliteitsfracturen zijn Ref: Van der Veer et al. (2014)
-------------------------	--

Samenvatting literatuur

In de studie van Van der Veer et al. (2014) is bij patiënten met SM (n = 181) gekeken naar voorspellende factoren voor fragiliteitsfracturen. Multivariate regressieanalyse toonde aan dat mannelijk geslacht c-telopeptide Z-score van $\geq 1,0$, T-score van $\leq -1,0$ SD van de heupbotdichtheid en alcoholgebruik op moment van diagnose onafhankelijke voorspellers van toekomstige fragiliteitsfracturen.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een verdenking op mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Mastocytose gerelateerde botafwijkingen
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 2) gelabeld als relevant voor deze

vraag. Na full tekst beoordeling bleek dat geen van de gevonden artikelen relevante informatie bevatte over afkapwaarden voor T-score en botresorptiemarkers waarbij medicamenteuze osteoporose behandeling geïndiceerd is. Een studie die onafhankelijke voorspellers van fragiliteitsfracturen heeft onderzocht kan indirect toch relevant zijn en is daarom beschreven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. (2011, januari). Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Via Richtlijndatabase.nl:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_-_startpagina.html

van der Veer, E., Arends, S., van der Hoek, S., Versluijs, J. B., de Monchy, J. G., Elberink, J. N. O., & van Doormaal, J. J. (2014). Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 134(6), 1413-1421.

Medicamenteuze behandeling van osteoporose bij systemische mastocytose

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandeling moet als eerste voorkeur worden toegepast voor de behandeling van osteoporose bij patiënten met systemische mastocytose?

Aanbeveling

Behandel met bisfosfonaten als eerste keus bij patiënten met osteoporose en systemische mastocytose en volg daarbij het behandeladvies zoals genoemd in de Richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie'.

Wees terughoudend met bisfosfonaten bij kinderen. Behandel bij afwijkende DEXA-scan met hoge dosering vitamine D of calciumcarbonaat.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de gevonden studies is te beoordelen met GRADE omdat beide studies geen vergelijkend onderzoek hebben verricht. Er is sprake van heterogeniteit tussen beide studies onder andere door verschillen in interventie en follow-up. Echter is dit het best beschikbare bewijs over effectiviteit van anti-osteoporotica onderzocht onder een mastocytose populatie. Anti-osteoporotica zijn wel uitgebreid onderzocht in andere populaties. Er is hoge kwaliteit bewijs dat Alendronaat, Risedronaat en Zoledronaat effectief zijn ter preventie van fracturen in de wervelkolom, niet-wervelkolom en heup bij postmenopauzale vrouwen (Nederlandse vereniging voor Reumatologie, 2011).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De belangrijkste gemelde bijwerkingen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2020) van bisfosfonaten zijn:

Frequent

- Maag-darmklachten (zuurbranden, oesofageale irritatie, oesofagitis, buikpijn, diarree); met name bij toediening per os
- Griepachtige symptomen; met name na de eerste toediening intraveneus

Zeldzaam

- Osteonecrose van de kaak; Met name bij hoge doseringen intraveneus en wanneer gecombineerd toegepast met cytostatica.
- Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang
- Atypische subtrochantaire en femurschachtfracturen.

Er zijn uit de geanalyseerde studies geen aanwijzingen dat bisfosfonaten bij mastocytosepatiënten een ander bijwerkingenprofiel kennen.

Als medicamenteuze behandeling voor osteoporose (niet specifiek gerelateerd aan mastocytose) adviseert het Farmacotherapeutisch Kompas alendronaat en risedronaat als eerste keus en zoledronaat (intraveneus) of denosumab (subcutaan) als alternatief bij contra-indicaties of intolerantie voor orale bisfosfonaten.

Professionele perspectief

Naast behandeling met medicatie is bekend dat inname van voldoende vitamine D en calcium een beperkt effect kan hebben bij fractuurpreventie.

Experts in de werkgroep zijn van mening dat het raadzaam is bij het stellen van de diagnose systemische mastocytose is het raadzaam de patiënt te wijzen op inname van voldoende calcium en vitamine D via de voeding. Het bepalen van een spiegel van deze waarden en suppletie bij aangetoonde deficiëntie behoort ook tot de mogelijkheden.

Omdat nagenoeg alle trials naar bisfosfonaten zijn gedaan onder populaties waar gesuppleerd werd met Vitamine D en Calcium, wordt suppletie met vitamine D en calcium bij behandeling met bisfosfonaten aangeraden, alsook bij patiënten die nog niet behandeld worden maar wel osteopenie hebben (Nederlandse vereniging voor Reumatologie, 2011).

Ook bij patiënten met fragiliteitsfracturen zonder osteoporose, is behandeling vaak gewenst. Hiervoor is het echter onduidelijk wat de beste behandeling is. Onnes et al.(2020) beschrijft dat het risico op nieuwe fragiliteitsfracturen bij patiënten met mastocytose en eerdere fragiliteitsfracturen, hoog blijft wanneer zij behandeld worden met bisfosfonaten. De behandeling ter preventie van nieuwe fragiliteitsfracturen is dan ook te identificeren als kennislancune.

Kosten en middelen

Alendronaat en Risedronaat zijn beschikbaar vanaf €0,04 per dag (generieke film omhulde tabletten) en zijn daarmee veruit de voordeligste optie.

Rationale van de aanbeveling

Bisfosfonaten lijken effectief in de behandeling van mastocytose gerelateerde osteoporose. Er zijn momenteel geen aanwijzingen dat mastocytosepatiënten meer baat zouden hebben bij een ander type behandeling dan osteoporosepatiënten zonder mastocytose.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met systemische mastocytose kan het botmetabolisme worden verstoord. Mestcelproducten zoals histamine, tryptase, heparine, IL-6 en RANKL interfereren met het botmetabolisme op verschillende manieren. Het exacte onderliggende mechanisme is nog niet duidelijk. Bij patiënten met systemische mastocytose (SM) resulteert dit afwijkend botmetabolisme een relatieve overactiviteit van osteoclasten, waardoor osteoporose kan ontstaan. Bisfosfonaten zijn het eerste keus geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose en het voorkomen van toekomstige fragiliteits-fracturen en zijn ruimschoots onderzocht bij patiënten met postmenopauzale osteoporose. Als alternatief voor bisfosfonaten bestaat medicamenteuze

behandeling met denosumab of teriparatide. Vanwege de verschillende pathofysiologie van mastocytose-gerelateerde botafwijkingen is het de vraag of het voorschrijven van bisfosfonaten in de mastocytose-populatie ook de voorkeursbehandeling zou moeten zijn.

De gezochte uitkomstmaten zijn effectiviteit van anti-osteoporose medicatie op de botdichtheid, de serumwaarden van botresorptiemarkers en het fractuurrisico bij behandeling met bisfosfonaten, teriparatide of denosumab.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er is onvoldoende data over teriparatide en denosumab om de effectiviteit te beoordelen.
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat behandeling met bisfosfonaten een gunstig effect heeft op de botdichtheid en serumwaarden van botresorptiemarkers bij patiënten met mastocytose-gerelateerde osteoporose.</p> <p><i>Referentie: Rossini et al. (2016); Onnes et al. (2016)</i></p>

Samenvatting literatuur

Er zijn binnen de gestelde in- en exclusiecriteria geen studies gevonden over de effectiviteit van teriparatide en denosumab voor osteoporose bij patiënten met SM.

Er zijn twee studies gevonden waarin onderzoek is gedaan naar de effecten van behandeling met bisfosfonaten op osteoporose bij patiënten met SM. In een studie van Onnes et al. (2016) werden mastocytose patiënten (n = 58) onderzocht die behandeld werden met verschillende bisfosfonaten. In de studie van Rossini et al. (2016) werden de effecten van Zoledroninezuur bij patiënten (n = 20) met osteoporose en systemische mastocytose onderzocht. Beide studies vonden een significante toename van de botdichtheid (beide $p < 0.001$) en een significante afname van de botresorptiemarker c-telopeptide (CTX). In de studie van Rossini et al. (2016) werden in de follow up geen nieuwe fracturen gezien. In de follow-up van Onnes et al. bleven fragiliteitsfracturen wel voorkomen, met name patiënten met eerdere fragiliteitsfracturen bleven een hoog risico houden.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met systemische mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Effectiviteit bisfosfonaten, teriparatide en denosumab.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Na screening van titel en abstract zijn (n = 3) artikelen gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordelen van deze artikelen is (n = 1) artikel alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign. Omdat er geen artikelen werden gevonden over behandeling met teriparatide of denosumab zijn de referentielijsten van de full tekst beoordeelde artikelen doorlopen. Hiermee konden geen extra studies worden geïncludeerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. (2011, januari). Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Via Richtlijndatabase.nl:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_-_startpagina.html

Onnes, M. C., van Doormaal, J. J., van der Veer, E., Versluijs, J. B., Arends, S., & Elberink, H. N. O. (2020). Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates in Mastocytosis?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(10), 3557-3564.

Rossini, M., Zanotti, R., Viapiana, O., Tripi, G., Idolazzi, L., Biondan, M.,... & Gatti, D. (2014). Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *The American journal of medicine*, 127(11), 1127-e1.

Allergie en anafylaxie bij mastocytosepatiënten

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Hoogrisico patiënten
- Afkapwaardes bij huidtesten en SIgE metingen voor hymenoptera gif
- Venom immunotherapie (VIT) bij hymenoptera steek
- NSAID's, vaccinaties, anesthesie en röntgencontrastmiddelen
- Anafylactische verschijnselen bij zwangerschap en bevalling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Mastocytose patiënten met verhoogd risico op anafylaxie

Uitgangsvraag

Welke klinische patiënt karakteristieken zijn geassocieerd met een verhoogd risico op anafylaxie bij kinderen en volwassenen met mastocytose?

Aanbeveling

Volwassenen

Informeer patiënten met systemische mastocytose dat zij een verhoogd risico op anafylaxie hebben ten opzichte van mensen zonder mastocytose.

Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij mastocytose patiënten met een vastgestelde insecten gif anafylaxie die (nog) geen immunotherapie krijgen. Na afronden van de instelfase van immunotherapie volstaat één auto-injector.

Overweeg een adrenaline auto-injector voor te schrijven aan elke volwassene met ISM maar beslis in samenspraak met de patiënt of voorschrijven van een adrenaline auto-injector gewenst is. Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij deze patiënten.

Kinderen

Informeer de ouders en het kind over het risico op anafylaxie maar benadruk daarbij dat kinderen slechts een gering verhoogd risico lopen ten opzichte van de gezonde populatie.

Schrijf altijd twee adrenaline auto-injectoren voor bij kinderen met een eerdere anafylactische reactie.

Overweeg adrenaline auto-injector bij kinderen met diffuse cutane mastocytose, zeer uitgebreide MPCM of tryptase boven de normaalwaarde (11,4 µg/L). Beslis in samenspraak met ouders (en het kind) of voorschrijven van een adrenaline auto-injector gewenst is. Gebruik hierbij de principes van shared decision making. Wanneer de keuze valt op het dragen van een auto-injector schrijf dan altijd twee injectoren voor.

Alle patiënten

Voorzie een patiënt bij voorschrijven van een adrenaline auto-injector altijd van de juiste informatie en instructie voor gebruik en biedt de optie aan te oefenen met een injector dummy.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse, echter is de bewijskracht van de geïnccludeerde studies is zeer gering. Omdat de uitgangsvraag gebruik van prognostische en observationele studies impliceert, is hieruit toch een conclusie geformuleerd. Het studiedesign van de geïnccludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde confounding met zich mee waardoor de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Professioneel perspectief:

Experts in de werkgroep herkennen in de praktijk het hogere risico bij patiënten met systemische mastocytose vergeleken met patiënten met enkel cutane mastocytose. De werkgroep is van mening dat patiënten die geen vastgestelde insecten gif anafylaxie hebben, goed geïnformeerd moeten worden over de risico's van anafylaxie, de voordelen en de nadelen van een adrenaline auto-injector. De keuze om een adrenaline auto-injector voor te schrijven kan dan in samenspraak met de patiënt worden gemaakt.

Bij kinderen is het risico slechts mild verhoogd ten opzichte van de gezonde populatie. Ook bij hen is het zorgvuldig afwegen van voor- en nadelen van belang. De experts in de werkgroep zijn van mening dat een adrenaline auto-injector met name van belang is bij kinderen die al eens een anafylactische reactie hebben doorgemaakt, bij kinderen met een verhoogd tryptase en bij kinderen met een DCM of een uitgebreide MPCM. Bij andere kinderen dienen de voor- en nadelen van een adrenaline auto-injector zorgvuldig te worden afgewogen in overleg met ouders.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Van Anrooij et al. (2014) deden onderzoek naar de kwaliteit van leven bij patiënten met indolente systemische mastocytose (n = 163). Uit de analyse bleek dat de angst voor anafylaxie de kwaliteit van leven van deze doelgroep negatief kan beïnvloeden.

In een RCT waarin patiënten met een wespengif allergie werden toegewezen aan ofwel wespengif immunotherapie ofwel een adrenaline auto-injector, bleek het voorschrijven van de adrenaline auto-injector gerelateerd aan een afname van de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (Oude Elberink et al., 2009). Deze auteurs adviseren daarom om bij een vastgestelde allergie immunotherapie te starten en niet alleen de adrenaline auto-injector als lange termijnoptie in te zetten. Verder wordt geadviseerd om minimaal twee adrenaline auto-injectoren voor te schrijven aangezien er soms een hogere dosis nodig is in geval van anafylaxie bij mastocytose.

Waarden en voorkeuren van patiënten:

Volgens patiënten is adequate informatie van belang wanneer een adrenaline auto-injector wordt voorgeschreven. Niet alleen de patiënt zelf moet anafylaxie kunnen herkennen en de pen kunnen gebruiken, ook is het wenselijk dat mensen in de directe omgeving zoals partner, gezin en ouders weten wat zij moeten doen. Patiënten onderschrijven het nut van oefenen met een injector dummy. De patiëntenvereniging organiseert hiervoor jaarlijks oefenbijeenkomsten.

Rationale van de aanbeveling

Er is onvoldoende kwalitatief bewijs over welke subgroep een adrenaline auto-injector mee moet krijgen, behalve de patiënten met een vastgestelde wespengif allergie. Daarom is het van belang zorgvuldig en samen met de patiënt af te wegen of een adrenaline auto-injector wordt voorgeschreven of niet.

Onderbouwing

Achtergrond

Het is bekend dat patiënten met mastocytose een grotere kans hebben op een anafylactische reactie.

Wanneer anafylaxie optreedt, is het zo snel mogelijk toedienen van adrenaline cruciaal. Patiënten die dit hebben gehad of waarvan bekend is dat ze risico lopen op anafylaxie dragen vaak een auto-injector^[1] bij zich. Daarmee kunnen zij zichzelf injecteren met adrenaline bij een (beginnende) anafylactische reactie. Het dragen van een adrenaline auto-injector kan voor patiënten belastend zijn. Niet zozeer de injector zelf, maar wel de angst om de injector te vergeten of het zich steeds bewust zijn van het risico op anafylaxie spelen hierin een rol. Daarom is het belangrijk zorgvuldig af te wegen bij welke patiënten een adrenaline auto-injector wordt voorgeschreven. Het is echter onduidelijk bij welke subgroep van mastocytose-patiënten het risico op anafylaxie dusdanig hoog is dat de nadelen van een adrenaline auto-injector opwegen tegen de voordelen.

Om een subpopulatie met verhoogd risico op anafylaxie binnen de mastocytose patiënten te kunnen identificeren, is in de literatuurgezocht naar uitkomstmaten die het verband duiden tussen karakteristieken zoals geslacht, aanwezigheid en uitgebreidheid mastocytose in de huid, tryptase, IgE, positieve *skin prick test* of ImmunoCAP test en leeftijd en het voorkomen van anafylaxie bij mastocytosepatiënten, uitgedrukt in bijvoorbeeld Odds Ratio (OR) of Hazard Ratio (HR).

[1] Waar auto-injector staat kan in de inleiding en literatuursamenvatting ook meervoud worden gelezen aangezien voor patiënten die nog geen immunotherapie ondergaan wordt aangeraden altijd twee injectoren voor te schrijven, zodat een tweede dosis kan worden toegediend indien noodzakelijk. Het is daarom van belang dat de patiënt de auto-injectoren beide bij zich draagt. In de aanbevelingen staan de juiste aantallen vermeld.

Conclusies

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat patiënten met indolente systemische mastocytose een hoger risico hebben op anafylaxie vergeleken met patiënten met mastocytose in de huid of patiënten met gevorderde vormen van systemische mastocytose.</p> <p><i>Referentie: de Olano et al., 2007; Broesby-Olsen et al., 2016</i></p>
Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat binnen de populatie patiënten met indolente systemische mastocytose, patiënten met huidbetrokkenheid een grote risico hebben op anafylaxie, dan patiënten zonder huidbetrokkenheid..</p> <p><i>Referentie: Brockow et al., 2008; Gülen et al., 2017</i></p>
Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Het is onduidelijk of er een correlatie is tussen de serum tryptasewaarde en het risico op anafylaxie</p> <p><i>Referentie: de Olano et al., 2007; Brockow et al., 2008; Gülen et al., 2017</i></p>

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat anafylaxie bij patiënten met mastocytose vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen.</p> <p><i>Referentie: de Olano et al., 2007; Broesby-Olsen et al., 2016; Gülen et al., 2017</i></p>
-------------------------	---

Kwaliteit van Bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat anafylaxie bij patiënten met mastocytose vaker voorkomt bij volwassenen dan bij kinderen.</p> <p><i>Referentie: de Olano et al., 2007; Brockow et al., 2008; Broesby-Olsen et al., 2016</i></p>
-------------------------	---

Samenvatting literatuur

Gülen et al, 2017 onderzochten een groep patiënten met SM (n = 122) waarvan een deel bekend was met anafylaxie (n = 55) en een deel niet (n = 67), om te kijken welke risicofactoren of voorspellers voor anafylaxie te identificeren zijn uit klinische kenmerken. Uit een multivariate analyse met verschillende klinische variabelen bleek dat patiënten met SM en anafylaxie significant minder vaak mastocytose in de huid hadden, significant vaker last hadden van atopie, significant hogere totaal IgE levels hadden waarbij >15 kU/L werd geïdentificeerd als risico indicator en significant lagere basale tryptase waarden (27 µg/L Vs. 42 µg/L; waarbij <40 µg/L werd geïdentificeerd als risico indicator. Op basis van deze variabelen ontwikkelden de auteurs een risico-score model. Dit model werd getest in de doelgroep en bleek een hoge sensitiviteit te hebben (0.86) voor het onderscheiden van patiënten met hoog risico op anafylaxie en laag risico op anafylaxie.

Tabel 1

TABLE IV. Scoring system proposed as risk assessment tool for anaphylaxis

Variables		Score	
Sex	Male	1	
	Female	0	
Skin engagement	Lack of MIS	3	
	Presence of MIS	0	
Baseline tryptase level	<40 ng/mL	2	
	≥40 ng/mL	0	
Atopic predisposition	Presence of atopy	1	
	Absence of atopy	0	
Total IgE level	≥15 kU/L	3	
	<15 kU/L	0	
Score <3	Low probability of anaphylaxis		
Score ≥3	High probability of anaphylaxis		
Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)
86% (74.6-93.1)	54% (41.8-65.4)	81.8% (68.8-91.2)	60.3% (49.2-70.7)

MIS, Mastocytosis in the skin.

Bron: Gülen et al., 2017

Brockow et al. (2008) onderzochten een groep kinderen (n = 46) en volwassenen (n = 74) met mastocytose om te kijken welke risicofactoren of voorspellers voor anafylaxie te identificeren zijn op basis van klinische kenmerken. Bij alle kinderen in het sample is de diagnose CM aangenomen zonder SM uit te sluiten middels beenmergbiopsie. Anafylaxie bleek significant vaker voor te komen bij volwassenen dan bij kinderen (49% vs. 9%). Volwassenen met anafylaxie hadden significant minder vaak mastocytose in de huid en anafylactische reacties kwamen ook significant vaker voor bij volwassenen met systemische (56%) vergeleken met cutane mastocytose (13%). Patiënten met anafylaxie hadden in tegenstelling dan tot de populatie in het onderzoek van Gülen et al. (2017), significant hogere basale tryptasewaarden in vergelijking met patiënten zonder anafylaxie.

In een groot vergelijkend cohort onderzoek in Denemarken (Broesby-Olsen, 2016) is de prevalentie en incidentie onderzocht van onder andere anafylaxie onder patiënten met SM (n = 687) en een controle cohort zonder SM uit de Deense populatie (n = 68.700). Uit de analyse bleek dat het risico op anafylaxie significant hoger was in de SM populatie, maar binnen de SM populatie nog hoger was bij mannelijke dan bij vrouwelijke

SM patiënten vergeleken met het controle cohort. Verder werd er een significant lager risico op anafylaxie berekend voor patiënten met gevorderde SM dan voor patiënten met indolente SM vergeleken met het controle cohort.

De Olano et al. (2017) onderzochten de prevalentie van allergie en anafylactische symptomen in een sample van volwassenen en kinderen met mastocytose (mastocytose in de huid, systemische mastocytose of beide (Volwassenen: n = 157; Kinderen: n = 47). Anafylaxie kwam voor bij 22% van de volwassenen en slechts 6% van de kinderen. Onder de volwassen patiënten met anafylaxie in dit sample (n = 36) bleek anafylaxie significant vaker voor te komen bij mannen dan bij vrouwen. Anafylaxie werd in deze studie niet gezien bij patiënten met gevorderde mastocytose en er werd geen relatie gevonden tussen mestcelbelasting (% mestcellen in beenmerg) of tryptase waarden en anafylaxie.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Correlatie tussen patiënt/ziekte karakteristieken en risico op anafylaxie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 6) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordeling zijn (n = 2) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens het ontbreken van de gezochte uitkomstmaat.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Brosby-Olsen, S., Farkas, D. K., Vestergaard, H., Hermann, A. P., Møller, M. B., Mortz, C. G.,... & Frederiksen, H. (2016). Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based study. *American journal of hematology*, 91(11), 1069-1075.
- Gonzalez de Olano, D., De La Hoz Caballer, B., Nunez Lopez, R., Sanchez Munoz, L., Cuevas Agustin, M., Diéguez, M. C.,... & Escribano Mora, L. (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
- 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. *Allergy*, 63(2), 226-232.
- Gülen, T., Ljung, C., Nilsson, G., & Akin, C. (2017). Risk factor analysis of anaphylactic reactions in patients with systemic mastocytosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1248-1255.
- Oude Elberink, J. N. G., Van Der Heide, S., Guyatt, G. H., & Dubois, A. E. J. (2009). Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(6), 883-889.

Afkapwaardes bij huidtesten en SIgE metingen voor hymenoptera gif bij mastocytose

Uitgangsvraag

Welke afkapwaardes dienen te worden gebruikt bij (1) intracutane huidtesten en (2) meting van specifiek IgE (SIgE) in het bloed om sensibilisatie voor hymenoptera gif bij patiënten met mastocytose te bevestigen of uit te sluiten?

Aanbeveling

Test patiënten met een systemische reactie op een Hymenoptera sensibilisatie d.m.v. serum IgE meting. Hanteer bij mastocytose patiënten een afkapwaarde van >0.10 kU/L.

Vraag bij elke controle of de patiënt sinds de vorige controle nog gestoken is door een insect uit de Hymenoptera familie en of hij/zij hierop een systemische reactie heeft gehad. Herhaal IgE meting wanneer de patiënt is gestoken.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De richtlijn die is geanalyseerd in deze module is niet geschikt om te beoordelen in het GRADE systeem. Bij de beoordeling van deze studies is wel vanuit een soortgelijk gedachtegoed gehandeld. Zo is er gekeken naar de methodologische kwaliteit (risk of bias), de heterogeniteit (inconsistentie) en de effectgrootte (imprecisie). Ook is er gescreend op tekenen van publicatiebias en is gekeken in hoeverre de data overeenkomstig is met de opgestelde PICO (indirect bewijs).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Wanneer wordt uitgegaan van de SIgE, bestaat het met de klinische referentiewaarde van ≥ 0.35 kU/L het risico op een hoog aantal vals negatieven bij gesensibiliseerde mastocytosepatiënten. Patiënten worden hierdoor niet gediagnosticeerd en komen dan ook niet in aanmerking voor immunotherapie, terwijl juist bij mastocytose patiënten het risico op een zeer ernstige systemische reactie bij een nieuwe steek hoog is.

Professioneel perspectief:

Experts in de werkgroep geven de voorkeur aan SIgE sensibilisatietesten omdat de uitslagen hiervan makkelijker objectiveerbaar en kwantificeerbaar zijn. De werkgroep is van mening dat het oppikken van een sensibilisatie (dus sensitiviteit) is in deze belangrijker is dan specificiteit. Ondanks dat de ROC-curve uit de studie van Vos et al., (2017) de hoogste accuratesse aangeeft bij een afkapwaarde van 0.17 kU/L, zijn experts in de werkgroep van mening dat de gewenste klinische referentiewaarde lager dient te liggen. Om geen patiënten met een sensibilisatie voor Hymenoptera gif te missen, adviseert de werkgroep naar de conclusies van de studie van Michel et al., (2016) een afkapwaarde van 0.1 kU/L aan te houden als klinische referentiewaarde voor mastocytose patiënten. Het bepalen van SIgE tegen wespengif totaal plus de componenten Ves v1 en Ves v5 geeft de hoogste sensitiviteit, zoals ook in de studie van Michel et al., (2016)

wordt aangetoond. Indien één van de bepalingen positief is, wordt immunotherapie met wespengif geadviseerd. Alhoewel er momenteel nog geen studies zijn naar de sensitiviteit van SIgE metingen voor bijengif bij mastocytose, wordt pragmatisch gezien hier hetzelfde geadviseerd.

Rationale van de aanbeveling

Nauwkeurig identificeren van patiënten met een Hymenoptera sensibilisatie is van belang. De werkgroep is van mening dat een lagere afkapwaarde voor IgE sensibilisatietesten het risico op vals-negatieven verkleint.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met mastocytose hebben een verhoogd risico op anafylaxie door steken van wespen of andere insecten van de hymenoptera familie, bijvoorbeeld bijen, hommels, vuurmieren en horzels. Wanneer patiënten met mastocytose een systemische overgevoelighedsreactie op een hymenoptera steek hebben doorgemaakt, bestaat altijd het risico dat dit nogmaals gebeurt. Om dit risico te kunnen inschatten en af te wegen of deze patiënt mogelijk een kandidaat is voor immunotherapie, is diagnostiek naar sensibilisatie voor hymenoptera gif van belang. Er zijn verschillende testen waarmee dit kan worden onderzocht, maar de afkapwaardes die gehanteerd dienen te worden specifiek voor mastocytose patiënten zijn onduidelijk.

Er is in de literatuur gezocht naar sensitiviteit en specificiteit van beide testen voor het vaststellen van hymenoptera sensibilisatie en de bijbehorende afkapwaarde voor hoogste accuratesse.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat zowel IDT als SIgE een hoge sensitiviteit kent voor het opsporen van sensibilisatie voor Hymenoptera gif en dat SIgE een hoge sensitiviteit en specificiteit kent voor het opsporen van sensibilisatie voor Hymenoptera gif. <i>Referentie: BSACI guidelines on Hymenoptera Venom allergy, 2011</i>
----------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat toename van de 3 mm van de grootte van de reactie op de injectieplek bij IDT en SIgE van ≥ 0.35 kU/L representatief zijn voor een positieve test op Hymenoptera venom sensibilisatie. Toepassing van de test specifiek bij patiënten met mastocytose is niet beschreven. <i>Ref: BSACI guidelines on Hymenoptera Venom allergy, 2011</i>
----------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: Laag	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat mastocytose patiënten lagere SIgE waarden hebben dan niet-mastocytose patiënten met sensibilisatie voor Hymenoptera gif. De optimale afkapwaarde van SIgE ligt daardoor bij mastocytose patiënten lager dan de klinische referentiewaarde van ≥ 0.35 kU/L. <i>Referentie: Vos et al. (2017); Michel et al.(2016).</i>
-------------------------------	---

Samenvatting literatuur

De BSACI heeft in 2011 een richtlijn gepubliceerd over diagnose en behandeling van Hymenoptera gif allergie. In deze richtlijn worden zowel de intracutane huidtesten als de specifiek IgE meting beschreven. Tabel 1 geeft weer welke gegevens over diagnostische accuratesse zijn meegenomen in de richtlijn.

Tabel 1 Performance van intradermale huidtesten (IDT) en serum specifiek IgE (SIgE) voor Hymenoptera gif allergie

Studie	Sensitiviteit		Specificiteit	
	IDT	SIgE	IDT	SIgE
Ebo et al. 2007	81,80%	86.4%	Niet vermeld	100%
Sturm et al. 2004	93,00%	91.2%	Niet bepaald	91.2%
Erdmann et al. 2004	100,00%	76,00%	Niet vermeld	85%
Sainte-Laudy et al. 2000	85,00%	88,00%	Niet vermeld	Niet genoemd

Het advies uit deze richtlijn is om bij IDT gebruik te maken van 0.001 tot 1 mg/ml gif in een oplossing met een volume van 0.03 ml. Wanneer de patiënt na 20 minuten een zogenaamde 'wheal and flare' reactie heeft op de injectieplaats met een diameter van minimaal toename van de 3 mm van de grootte van de reactie op de injectieplek heeft, mag de test als positief worden beschouwd. Er zijn in deze richtlijn geen specifieke afkapwaarden benoemd voor mastocytose patiënten, wel wordt beschreven dat het bij patiënten met een hoog anafylaxie risico raadzaam is om met een lagere concentratie te starten.

Voor de SIgE meting wordt ≥ 0.35 kU/L in het algemeen als positief beschouwd. De BSACI-experts zijn van mening dat de SIgE een additief moet zijn van de IDT omdat vals negatieven en dubbel positieven relatief vaak voorkomen waardoor een onduidelijk beeld kan ontstaan van welke sensibilisatie nu echt speelt bij de patiënt. Interpretatie van de test specifiek bij mastocytose patiënten wordt in deze richtlijn niet beschreven.

Vos et al. (2017) onderzochten in een cohort van 153 patiënten met mastocytose die ooit gestoken zijn door een insect uit de Hymenoptera familie, op (1) systemische reacties na een steek en (2) sensibilisatie voor Hymenoptera op basis van SIgE. De uitkomsten werden vergeleken met een controlegroep van niet-mastocytose patiënten met een systemische allergische reactie op een Hymenoptera steek. Uit de analyse bleek dat de serum SIgE waarden in de niet-mastocytose groep, significant hoger was dan in de mastocytose groep met systemische reacties. Met de veelal gehanteerde klinische referentiewaarde van ≥ 0.35 kU/L voor sensibilisatie was de sensitiviteit en specificiteit 77.6% en 87.5% voor de mastocytose groep. Dit terwijl de sensitiviteit in de niet-mastocytose groep bij deze referentiewaarde 94.8% is. De optimale referentiewaarde voor mastocytose patiënten bleek lager te liggen, met een klinische referentiewaarde van ≥ 0.17 kU/L steeg de sensitiviteit en specificiteit naar 83.6% en 85.0%.

Michel et al., (2016) onderzochten de toegevoegde waarde van *component-resolved* diagnostiek. De analyse werd uitgevoerd onder patiënten met systemische mastocytose of een verhoogd basaal tryptase ($n = 53$). In deze studiegroep bleek de sensitiviteit van SIgE testen voor Hymenoptera sensibilisatie bij *component-resolved* diagnostiek en een afkapwaarde van > 0.10 kU/L op 100% te liggen.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiek hymenoptera sensibilisatie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 4) gelabeld als relevant voor deze vraag. Door het ontbreken van de gezochte uitkomstmaat (diagnostische accuratesse IDT of IgE) werd (n = 1) artikel alsnog geëxcludeerd na beoordelen van de volledige tekst.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Krishna, M. T., Ewan, P. W., Diwakar, L., Durham, S. R., Frew, A. J., Leech, S. C., & Nasser, S. M. (2011). Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(9), 1201-1220.

Michel, J., Brockow, K., Darsow, U., Ring, J., Schmidt-Weber, C. B., Grunwald, T.,... & Ollert, M. (2016). Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*, 71(5), 651-660.

Vos, B. J., van Anrooij, B., van Doormaal, J. J., Dubois, A. E., & Elberink, J. N. O. (2017). Fatal anaphylaxis to yellow jacket stings in mastocytosis: options for identification and treatment of at-risk patients. *The Journal of Allergy and Clinical*

Immunology: In Practice, 5(5), 1264-1271.

Venom immunotherapie (VIT) na hymenoptera steek bij mastocytose

Uitgangsvraag

Is venom immunotherapie (VIT) geïndiceerd bij mastocytose patiënten met anafylaxie als gevolg van een hymenoptera steek?

Aanbeveling

Start immunotherapie bij patiënten met een aangetoonde Hymenoptera allergie en een anafylactische reactie op een steek.

Blijf levenslang behandelen met immunotherapie in verband met het risico op recidief bij stoppen van de therapie.

Verhoog de onderhoudsdosering naar 150mg - 200mg per behandeling bij patiënten die na doorlopen van de eerste fase een recidief anafylaxie krijgen na een steek.

Overleg, indien gewenst, de behandelaanpak met één van de expertisecentra. Beslis in samenspraak met de patiënt waar de behandeling plaats moet vinden.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De conclusies zijn gebaseerd op observationele studies. De kwaliteit van de body of evidence zoals beoordeeld met GRADE is redelijk.

Een belangrijke notitie dient gemaakt te worden bij de conclusie dat VIT minder effectief is bij patiënten met mastocytose en/of een verhoogd tryptase. De oorzaak hiervan ligt deels in het aantal gevallen van recidief anafylaxie dat is gezien in de mastocytose groepen tijdens de onderhoudsfase van de behandeling. Ruëff et al. (2001; 2006) toonden aan dat het overgrote deel van alle patiënten beschermd is tegen nieuwe anafylaxie wanneer de onderhoudsdosis wordt verhoogd van 100 µg naar 150-200µg per behandeling. Het interval tussen behandelingen in de onderhoudsfase verschilt nationaal en internationaal per centrum maar is meestal tussen de vier en zes weken. Centra handelen hierin op basis van klinische ervaring en er is geen evidence over het meest veilige en effectieve interval voor mastocytosepatiënten. Hier is daarom een kennislancune te identificeren.

Experts benoemen dat er in het verleden meer bijwerkingen zijn gemeld bij VIT. Toch is de werkgroep van mening dat mits wordt voldaan aan de voorwaarden voor een veilige setting zoals beschreven in de *EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy* (Sturm et al., 2017) VIT veilig kan worden toegepast. Behandelaren kunnen indien gewenst laagdrempelig contact zoeken met één van de expertisecentra om advies in te winnen over het opstarten van VIT.

Professioneel perspectief

Er is nog onvoldoende bewijs om te bepalen wanneer immunotherapie gestopt kan worden. Omdat

patiënten waarbij de immunotherapie niet slaagt na doorlopen van de initiële behandelperiode van 3-5 jaar, vaak mastocytose blijken te hebben en bekende mastocytose patiënten relatief vaak een recidief Hymenoptera gerelateerde anafylaxie krijgen na staken van VIT, adviseert de werkgroep in principe levenslang te blijven behandelen wanneer de onderhoudsfase is bereikt. Dit is inmiddels wereldwijd gebruikelijk in de expertisecentra voor mastocytose (Sturm et al., 2017).

Rationale van de aanbeveling

VIT is een effectieve behandeling bij mastocytose patiënten en kan veilig worden toegepast, met in acht name van een aantal voorwaarden voor de setting. Om recidieven te voorkomen wordt voortdurende onderhoudsbehandeling geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Mestcel degranulatie bij mastocytose patiënten kan zich uiten in anafylaxie. Naar schatting maakt ongeveer de helft van alle mastocytose patiënten minimaal één keer in hun leven anafylaxie door (Brockow et al., 2008). Hymenoptera steken zijn de meest voorkomende oorzaak van anafylaxie bij mastocytose. Deze reacties kunnen zich bij mastocytose patiënten atypisch presenteren en verlopen vaak ernstiger dan bij patiënten zonder mastocytose. Venom immunotherapie (VIT) is een gevestigde en effectieve behandeling voor patiënten met hymenoptera allergieën zoals wesp- of bijenallergie. Echter is het onduidelijk of VIT ook effectief is bij patiënten met mastocytose gerelateerde anafylaxie of een verdenking op mastocytose, bijvoorbeeld door verhoogd serum tryptase. Effectiviteit kan hier worden gedefinieerd als het uitblijven van systemische of anafylactische reactie op een herhaalde steek door het insect waar men eerder wel een reactie op kreeg.

Er is in de literatuur gezocht naar uitkomstmaten die iets zeggen over het effect van VIT op het ontstaan van nieuwe anafylactische episoden bij mastocytosepatiënten, zoals de beschermingsratio (PR) of het relatief risico (RR) op anafylaxie na VIT.

Conclusies

Kwaliteit van Bewijs: Redelijk +++	Het is aannemelijk dat met VIT bij patiënten met mastocytose en/of een verhoogd tryptase een klinisch relevant effect bereikt kan worden. <i>Referentie: Kranert (2019), Ruëff (2014); Ruëff (2001)</i>
---------------------------------------	--

Kwaliteit van Bewijs: Redelijk +++	Het is aannemelijk dat VIT met de gemiddelde onderhoudsdosering van 100 µg iets minder effectief is bij patiënten met mastocytose en/of een verhoogd tryptase, dan bij patiënten zonder mastocytose en/of verhoogd tryptase <i>Referentie: Kranert (2019), Ruëff (2014); Ruëff (2001)</i>
---------------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Onder de gevonden resultaten bevonden zich twee grote cohortstudies (Ruëff et al, 2014; Kranert et al, 2019). Beide studies onderzochten een cohort met zowel mastocytose- als niet mastocytosepatiënten waarbij de data voor de groep mastocytose patiënten apart werd geanalyseerd. In beide studies is het behandelingseffect van VIT gemeten door het vastleggen van het aantal anafylactische reacties bij een Hymenoptera proefsteek in ziekenhuissetting, na afloop van de VIT en uitgedrukt als *protection rate* (PR).

Kranert et al (2019) onderzochten retrospectief een cohort van patiënten dat behandeld is met VIT (n = 1.258). Van alle patiënten was 8% (n = 105) gediagnosticeerd met mastocytose. Bij de mastocytosepatiënten werd aangeraden de onderhoudsdosis te verhogen van 100 µg naar 200µg, 96 patiënten volgden dit advies op. Een proefsteek werd uitgevoerd bij 85 mastocytose patiënten in de onderhoudsfase van de behandeling en minimaal 12 maanden na de eerste dosis. Opvallend genoeg bleek geen één van de patiënten nog een systemische reactie te vertonen na de proefsteek tijdens de onderhoudsfase, ongeacht dosering (PR 100%).

In de studie van Ruëff et al. (2014) werden de dossiers van patiënten met hymenoptera gif allergie (n = 1.609) geanalyseerd. In het gehele cohort werd bij 6.5% van de patiënten anafylactische reacties waargenomen bij de proefsteek (PR 93.5%). Wanneer de mastocytose patiënten apart werden geanalyseerd, bleek mastocytose in de huid en/of serum tryptase waarden van >20 µg/L tryptase een risico te vormen voor therapieresistentie met een PR 88.7% en OR 2.74 [95%CI 1.37;5.22].

In 2001 vergeleken Ruëff et al. ook al de effectiviteit van VIT bij mastocytose patiënten met Hymenoptera gif allergie, met die bij patiënten zonder mastocytose. Na bereiken van de onderhoudsfase van VIT werd een proefsteek uitgevoerd bij mastocytose patiënten (n = 33) en bij niet mastocytose patiënten (n = 468). In deze studie was de PR bij mastocytose lager dan in de niet-mastocytose groep, maar nog altijd vrij hoog (PR 78.4% respectievelijk PR 90.7%).

Alle overige gevonden resultaten over de effectiviteit van VIT bij patiënten met mastocytose én Hymenoptera gif allergie zijn gevonden in niet-vergelijkende observationele studies. De resultaten uit deze studies zijn eerder samengevoegd in een systematische review en consensus review door de Olano et al. (2011), zie tabel 1.

Tabel 1

Study (year)	Patients [†] (n)	SR [‡] (%)	Protection [§] (%)	Fatalities [¶]
Muller <i>et al.</i> (1983)	2	0 (0)	1/1 (100)	0
Kors <i>et al.</i> (1993)	3	2 (67)	NR	0
Engler <i>et al.</i> (1994)	1	0 (0)	1/1 (100)	0
Oude Elberink <i>et al.</i> (1997)	2	1 (50)	0 (0)	2 [#]
Fricker <i>et al.</i> (1997)	10	2 (20)	5/6 (83)	0
Biederman <i>et al.</i> (1999)	1	0 (0)	1/1 (100)	0
Dubois <i>et al.</i> (2004)	7	6 (86)	1/7 (14)	0
Rueff <i>et al.</i> (2006)	48	9 (20)	26/33 (78)	0
Bonadonna <i>et al.</i> (2008)	16	2 (12.5)	11/13 (85)	0
González-de-Olano <i>et al.</i> (2008)	21	6 (29)	9/12 (75)	0
Total	111	28 (25)	55/74 (74)	2/74 (3%)

Results reported as number of cases (percentage in brackets).

[†]Among all patients included in each study only patients with mastocytosis were selected.

[‡]Patients presenting systemic reactions during administration of venom immunotherapy.

[§]Patients without systemic reactions after re-sting.

[¶]Fatalities after re-sting.

[#]Both patients received venom immunotherapy for 5 and 2 years, respectively, and venom immunotherapy was discontinued 9 years and 15 months prior to re-sting.

NR: Not reported; SR: Systemic reaction.

Ref: González-de-Olano, D., Álvarez-Twose, I., Vega, A., Orfao, A., & Escribano, L. (2011). Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*, 3(5), 637-651.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met mastocytose en anafylaxie t.g.v hymenoptera steek
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Effectiviteit VIT.
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 16) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordeling zijn (n = 2) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens ontbreken van full tekst (n = 1), onjuiste diagnostische criteria voor mastocytose (n = 1) en sample size <10 patiënten (n = 1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Kranert, P., Forchhammer, S., Volc, S., Stenger, F., Schaller, M., & Fischer, J. (2020). Safety and Effectiveness of a 3-Day Rush Insect Venom Immunotherapy Protocol. International archives of allergy and immunology, 181(2), 111-118.
- González-de-Olano, D., Álvarez-Twose, I., Vega, A., Orfao, A., & Escribano, L. (2011). Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. Immunotherapy, 3(5), 637-651.
- Rueff, F., Vos, B., Oude Elberink, J., Bender, A., Chatelain, R., Dugas-Breit, S.,... & Flaig, M. (2014). Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clinical & Experimental Allergy: Clinical Allergy, 44(5), 736-746.
- Ruëff, F., Wenderoth, A., & Przybilla, B. (2001). Patients reacting still to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy Clin Immunol, 108, 1027-32.
- Sturm, G. J., Varga, E. M., Roberts, G., Mosbech, H., Bilo, M. B., Akdis, C. A.,... & Muraro, A. (2017). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy, 73(4), 744-764.

NSAID's, vaccinaties, anesthesie en röntgencontrastmiddelen bij mastocytose

Uitgangsvraag

Kunnen NSAID's, vaccinaties, anesthesie en röntgencontrastmiddelen veilig worden toegepast bij volwassenen en kinderen met mastocytose?

Aanbeveling

Wees terughoudend met het voorschrijven van NSAIDs bij mastocytose patiënten met eerdere reactie op NSAIDs, iatrogene anafylaxie of klassieke risicofactoren voor NSAID-overgevoeligheid.

Overweeg de eerste inname van NSAIDs bij mastocytose patiënten plaats te laten vinden in een gecontroleerde setting indien zij het sinds ontstaan van de aandoening niet (meer) hebben gebruikt.

Standaard toepassing van profylaxe voor anafylaxie is niet nodig voor toediening van lokale anesthesie (inclusief epidurale anesthesie) of röntgen contrast media aangezien het risico op een reactie over de gehele patiëntengroep genomen laag is.

Profylaxe wordt wel aanbevolen voor toediening van algehele anesthesie. Ook kan het worden overwogen bij patiënten met een eerdere reactie op medicatie. Gebruik hierbij de appendix Profylaxe bij operatieve ingrepen.

Voor iedere patiënt met mastocytose dient na diagnosestelling een persoonlijk plan te worden opgemaakt ten aanzien van (de noodzaak van) premedicatie voor ingrepen en gebruik van NSAIDs en dergelijke.

Vaccineer kinderen met mastocytose zoals gebruikelijk tenzij er mogelijk een verhoogd risico is, bijvoorbeeld omdat het kind een eerdere reactie op een vaccin heeft gehad. Verwijs het kind in dat geval naar een expertisecentrum voor consultatie en een vaccinatie advies.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het best beschikbare bewijs is meegenomen in de analyse, echter is de bewijskracht van de geïnccludeerde studies is zeer gering. Omdat de uitgangsvraag gebruik van prognostische en observationele studies impliceert, is hieruit toch een conclusie geformuleerd. Het studiedesign van de geïnccludeerde studies brengt het risico van ongecontroleerde *confounding* met zich mee en daarnaast zijn er enkele retrospectieve studies waarbij een hoog risico op *recall bias* is gevonden. Dit maakt dat de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden.

Professioneel perspectief

Rationale voor premedicatie bij ingrepen en diagnostiek

Hoewel het algehele risico op ernstige anafylaxie bij algehele anesthesie en röntgencontrastmedia laag lijkt te zijn, vallen er procedures met een laag en een hoger risico te onderscheiden. Deze zijn weergegeven in Tabel 1. Met name voor de procedures met een hoger risico is toedienen van premedicatie een optie om het

risico op anafylaxie nog verder te verlagen. Er zijn geen aanwijzingen dat lokale anesthesie zoals bij een huidbiopt of tandheelkundige behandeling, een verhoogd risico met zich mee brengt. Premedicatie is daarbij dan ook niet nodig. Wel dienen individuele patiënt karakteristieken meegenomen te worden. Bij patiënten met frequente iatrogene of idiopathische anafylaxie, of die veel mestcel activatie krijgen bij stress, kan ervoor gekozen worden om laagdrempeliger premedicatie te geven.

De belangrijkste mediators bij anafylaxie zijn histamine, leukotriënen, prostaglandinen, proteoglycanen, tumornecrosefactor-alfa en plaatjes-activerende factor (Peavy & Metcalfe, 2008). Daarom moet premedicatie bestaan uit geneesmiddelen die deze mediators blokkeren. Het nut van premedicatie is nooit systematisch onderzocht, echter hadden de meeste patiënten met reacties uit zowel de studie van Carter et al (2008) als Matito et al (2015) geen premedicatie gebruikt, hetgeen gezien kan worden als *circumstantial evidence* dat premedicatie het risico op mestcel activatie verlaagt.

Histaminereceptor-antagonisten bieden voornamelijk verlichting voor huidverschijnselen zoals erytheem en pruritus. Er is mogelijk een synergetisch effect van H₂-receptorantagonist op de farmacokinetiek van H₁-receptorantagonisten, wat pleit voor een combinatie van deze twee (Lin et al., 2000). Leukotriën antagonisten blijken minder effectief bij het verzwakken van MC mediator-gerelateerde symptomen, hoewel gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met mastocytose ontbreken (Tolar et al., 2004). Tot slot is bekend dat benzodiazepinen waardevol zijn om de trigger van emotionele stress weg te nemen, daarmee verlagen zij mogelijk het risico op perioperatieve anafylaxie bij patiënten met SM (Matito et al., 2015). In de appendix 'premedicatie bij ingrepen' is een advies opgenomen over de combinaties en doseringen gebaseerd op expert opinie.

Tabel 1: Karakteristieken geassocieerd met hoger risico op anafylaxie bij een ingreep

Kenmerken van de procedure
Algehele anesthesie Grote/uitgebreide chirurgische ingrepen Gastrointestinale of cardiale chirurgie
Patiënt kenmerken characteristics
Eerdere mestcel activatie episode bij medische procedure Voorgeschiedenis met anafylaxie (met name idiopathisch of iatrogeen) Atopische constitutie Gebruik van beta-blokkers, ACE-remmers, NSAID's Ernstige mestcel infiltratie van de huid

Bron: Hermans, M. A., Arends, N. J., van Wijk, R. G., van Hagen, P. M., Kluin-Nelemans, H. C., Oude Elberink, H. N.,... & van Daele, P. L. (2017). Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(4), 304-309.

Vaccinatie bij kinderen

Er is maar één studie gevonden over het risico op anafylaxie bij kinderen met mastocytose waarin gerapporteerd wordt dat het risico erg klein is. Experts in de werkgroep benoemen dat het risico op anafylaxie eerder is geassocieerd met het rabiës vaccin. Op basis van klinische ervaring achten zij het risico ook hoger wanneer polyvalente vaccins gebruikt worden. Experts uit de werkgroep zien in de praktijk over

het algemeen geen problemen met vaccineren. Bij zuigelingen met DCM of met uitgebreide MPCM, is het risico op een reactie waarschijnlijk iets hoger en valt klinisch vaccineren te overwegen. Experts zijn van mening dat wanneer een verhoogd risico op reactie na vaccinatie wordt vermoed bij een kind, verwijzing of consultatie naar een expertisecentrum gepast is.

NSAID's

Hoewel het risico laag lijkt, is voorzichtigheid toch geboden bij patiënten met overgevoelighedsreacties op medicatie in de voorgeschiedenis, als ook bij patiënten met klassieke risicofactoren voor NSAID-overgevoeligheid (Hermans et al., 2018). Experts zijn van mening dat patiënten die al eerder NSAID's hebben gebruikt zonder daarbij een overgevoeligheid reactie te ervaren, deze medicatie veilig thuis kunnen gebruiken. Wel dient men zich te realiseren dat NSAID's als cofactor kunnen werken bij anafylaxie door andere triggers.

Wanneer patiënten wel een reactie krijgen op medicatie of röntgencontrast dan is specifieke allergologische diagnostiek geïndiceerd. Afhankelijk van de uitkomst van deze diagnostiek, kunnen premedicatie adviezen worden aangepast in het persoonlijk plan.

Wensen en voorkeuren van patiënten

Vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging voor mastocytose rapporteren nog regelmatig vragen te krijgen van andere patiënten gebaseerd op verouderde informatie op internet over het afraden van gebruik van NSAID's. Patiënten erkennen ook dat het voor onrust kan zorgen als zij na het krijgen van de diagnose mastocytose ineens geen NSAID's meer mogen gebruiken terwijl zij dit eerder zonder problemen deden. Volgens hen is juiste anamnese met betrekking tot eerder medicijngebruik, informatieverstrekking door de arts, alsook een arts die zijn/haar patiënten kan wijzen op de juiste bronnen, van grote waarde.

Rationale van de aanbeveling

Bij de meeste patiënten ontstaan er geen problemen bij gebruik van NSAID's, algehele anesthesie, röntgencontrastmedia en vaccinatie. Bij patiënten en procedures met een hoger risico biedt premedicatie uitkomst.

Onderbouwing

Achtergrond

Een grote verscheidenheid aan stimuli kan mestcel degranulatie veroorzaken en daardoor leiden tot anafylaxie (Moon et al., 2014). Het gebruik van bepaalde medicijnen die in theorie mestcel degranulatie kunnen veroorzaken, wordt daarom vaak afgeraden bij patiënten met mastocytose. De prevalentie en ernst van systemische reacties en anafylaxie getriggerd door NSAID's, vaccinaties, anesthesie of contrastmiddelen is echter niet bekend. Het is daarom onduidelijk of deze middelen echt moeten worden vermeden bij patiënten met mastocytose.

In deze module wordt de veiligheid van algehele anesthesie, NSAID's, röntgencontrastmedia en vaccinaties voor mastocytosepatiënten besproken. De gezochte uitkomstmaten zijn het aantal (ernstige) systemische reacties na gebruik van NSAID's of toedienen van anesthesie of vaccinatie.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: redelijk +++	Het is aannemelijk dat NSAID's veilig kunnen worden toegepast bij de meeste patiënten met mastocytose. <i>Ref: Hermans et al., 2018</i>
Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat anesthesie bij de meeste patiënten met mastocytose veilig kan worden toegepast, zeker wanneer profylactische medicatie wordt gegeven. <i>Ref: Carter et al., 2008; Matito et al., 2015; Hermans et al., (2017)</i>
Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat röntgencontrast media bij de meeste patiënten veilig kan worden toegepast. <i>Ref: Hermans et al., (2017)</i>
Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat vaccinaties bij een de meeste kinderen veilig gegeven kunnen worden. Er is mogelijke en associatie met ongewenste bij deze wordt niet versterkt door eerdere anafylactische reacties. <i>Ref: Abuhay et al., 2020</i>

Samenvatting literatuur

NSAID's

In 2018, publiceerden Hermans et al. een dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial met acetylsalicylzuur bij mastocytose patiënten. Op twee testdagen ondergingen 50 patiënten een provocatie met drie oplopende doses van 40, 80 en 400 mg, of placebo. Overgevoeligheid trad op bij 1 persoon (2%), dit uitte zich in urticaria. Aanvullend werd op basis van ziekenhuisdata van 191 mastocytose patiënten ook retrospectief gekeken naar het aantal overgevoelighedsreacties, dit kwam uit op 4.1%.

Anesthesie

In observationeel onderzoek van Carter et al. (2008) zijn 29 operatieve ingrepen onder algehele anesthesie van 22 kinderen met mastocytose geanalyseerd. Er werd geen routine profylaxe toegepast maar patiënten die langdurig H1/H2 antagonisten gebruikten (n = 13) bleven dit rondom de ingreep zoals gewoonlijk gebruiken. Bij 6 patiënten traden milde reacties op (braken of flushing), vier van deze patiënten gebruikten geen antihistaminica. Bij alle ingrepen zijn routineprocedures voor algehele anesthesie toegepast.

In een observationele studie van Matito et al. (2015) werd het percentage mestcel mediator – gerelateerde symptomen of anafylaxie bij volwassenen (n = 459) en kinderen (42) met mastocytose onderzocht. Allen ondergingen minimaal één operatieve procedure onder algehele anesthesie, lokale anesthesie, sedatie of

epidurale anesthesie. Mestcel mediator-gerelateerde symptomen kwamen voor bij 2% van de volwassenen en 4% van de kinderen. Anafylaxie werd gezien bij 0.4% (n = 2) van de volwassenen en bij 2% (n = 1) van de kinderen. Onder volwassenen was het percentage anafylaxie significant hoger bij volwassen die eerder een anafylactische episode hadden, die een grote operatie ondergingen en die geen premedicatie hadden gekregen (H1/H2 Antihistamine en/of benzodiazepinen).

Hermans et al. (2017) hebben in een systematische review onder andere het aantal ongewenste bijwerkingen op algehele anesthesie geëvalueerd. In 5 studies met in totaal 523 patiënten zijn 3 gevallen van anafylaxie bij algehele anesthesie gezien. In vier van de vijf studies (n = 449) werden ook milde reacties op algehele anesthesie geregistreerd, dit kwam één keer voor.

Röntgencontrastmedia

Hermans et al. (2017) hebben in een systematische review onder andere het aantal ongewenste bijwerkingen op röntgencontrastmedia geëvalueerd. Bij (n = 457) patiënten uit vier studies werden (n = 3) gevallen van anafylaxie gezien. In drie studies (n = 383) werden ook milde reacties op röntgencontrastmedia geregistreerd, dit kwam één keer voor.

Vaccinatie

Abuhay et al. (2020) analyseerden het aantal ongewenste reacties na vaccinatie bij kinderen (n = 94) met mastocytose. Naar schatting kregen deze kinderen tezamen (n = 2,136) vaccinaties met verschillende vaccins (DTaP, IPV, Hep A, Hep B, Hib/HbCV, MMR, PCV, VAR). Bij 10 patiënten werden er ongewenste reacties gerapporteerd, waarbij het bij 4 kinderen ging om onverwachte reacties (zwellings in het gezicht, flushing, exacerbatie van huidlaesies en anafylaxie) die niet als bijwerking van het vaccin bekend waren. Anafylaxie kwam voor bij 1 kind na het varicella vaccin. Van de patiënten met een ongewenste reactie was de leeftijd van ontstaan van mastocytose bij (n = 9) kinderen vastgesteld op jonger dan 2 jaar oud.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid voor medicatie, vaccinatie, röntgencontrastmedia en anesthesie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 8) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordeling zijn (n = 3) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens studie design (case reports). Wegens gebrek aan bewijs en omdat de review van Hermans et al., (2017) relevante informatie bevat voor het beantwoorden van deze vraag, is hiervoor een uitzondering gemaakt op de exclusiecriteria.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abuhay, H., Clark, A. S., & Carter, M. C. (2020). Occurrence of Unexpected Adverse Reactions to Vaccines in Children with Mastocytosis. *The Journal of Pediatric Research*, 7(1), 81-87.
- Carter, M. C., Uzzaman, A., Scott, L. M., Metcalfe, D. D., & Quezado, Z. (2008). Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesthesia and analgesia*, 107(2), 422.
- Hermans, M. A., Arends, N. J., van Wijk, R. G., van Hagen, P. M., Kluin-Nelemans, H. C., Elberink, H. N. O.,... & van Daele, P. L. (2017). Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(4), 304-309.
- Hermans, M. A., van der Vet, S. Q. A., van Hagen, P. M., van Wijk, R. G., & van Daele, P. L. A. (2018). Low frequency of acetyl salicylic acid hypersensitivity in mastocytosis: The results of a double blind, placebo-controlled challenge study. *Allergy*, 73(10), 2055-2062.

Matito, A., Morgado, J. M., Sánchez-López, P., Álvarez-Twose, I., Sánchez-Muñoz, L., Orfao, A., & Escribano, L. (2015). Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. International archives of allergy and immunology, 167(1), 47-56.

Anafylactische verschijnselen tijdens zwangerschap en bevalling bij mastocytose

Uitgangsvraag

Is er voor mastocytose patiënten een verhoogd risico op anafylactische verschijnselen tijdens de zwangerschap en rond de bevalling?

Aanbeveling

Continueer mestcel mediator blokkerende medicatie tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk als de patiënte het voor de zwangerschap al gebruikte, met inachtneming van eventuele teratogeniciteit.

Beslis in samenspraak met de patiënt of het wenselijk is om in de tweede lijn te bevallen. Stel vooraf een geïndividualiseerd noodplan op.

Overweeg behandeling met premedicatie in de vorm van corticosteroïden en niet-sederende antihistaminica voor een operatie met algehele narcose of in een acute setting met veel stress (bijvoorbeeld spoedkeizersnede) (zie appendix).

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De conclusie is gebaseerd op bewijs van zeer geringe kwaliteit, onder andere door het gebruik van retrospectieve vragenlijsten is het risico op *recall bias* hoog. Ook geven de geanalyseerde studies enkel een telling van het aantal voorgekomen gevallen en geen relatief risico. Om zekerder te zijn van de conclusie is data nodig uit vergelijkend prospectief onderzoek nodig onder een grotere groep patiënten. Dergelijke data is momenteel niet beschikbaar.

Professioneel perspectief

Hoewel je zou verwachten dat bij een bevalling het risico op anafylaxie verhoogd is door aanwezigheid van bekend triggers (stress, pijn), blijkt uit het geringe onderzoek dat er tot nu toe is gedaan en klinische ervaring van de werkgroepleden, dat het risico erg klein is.

Mestcel mediator gerelateerde symptomen kunnen tijdens de zwangerschap zowel verergeren als afnemen. In dit kader is het belangrijk om de mestcelmediator blokkerende medicatie zoveel mogelijk voort te zetten tijdens een zwangerschap. Eventueel dienen antihistaminica gewisseld te worden voor een veiliger alternatief in het kader van de zwangerschap/lactatie. De appendix teratogeniciteit bevat informatie over de veiligheid van medicatie voor mastocytose bij zwangere vrouwen. Antihistaminica hoeven niet standaard gestart te worden in de zwangerschap als een patiënte geen mestcelmediator symptomen heeft.

Het risico op anafylaxie peripartum is klein. Het nut van profylactische medicatie dient dan ook goed afgewogen te worden tegen de risico's voor het kind. Hierin dienen ook individuele kenmerken van de moeder te worden overwogen: bij patiënten die eerder idiopathische of iatrogene anafylaxie hebben

doorgemaakt is premedicatie ter voorkoming van anafylaxie peripartum soms wel geïndiceerd voor een reguliere partus. Hiervoor kan het persoonlijk medicatieplan (aanbeveling 5.4) worden toegepast. Epidurale anesthesie is niet geassocieerd met een verhoogd risico op anafylaxie.

In de praktijk verloopt de partus bij patiënten met mastocytose vaak goed, echter is de ervaring van experts dat patiënten vaak zelf angstig zijn voor anafylaxie. Bevalling in de tweede lijn is medisch gezien niet strikt noodzakelijk.

Rationale van de aanbeveling

Er is weinig onderzoek gedaan naar het risico op anafylaxie tijdens zwangerschap en bevalling maar de resultaten die er zijn wijzen niet op een verhoogde incidentie van anafylaxie tijdens zwangerschap en bevalling. De klinische ervaring van de werkgroep leden geeft ook niet deze indruk. In acute setting met veel stress zoals een spoedkeizersnede kan het risico toenemen, daarom valt profylaxe daar te overwegen.

Onderbouwing

Achtergrond

Anafylaxie bij mastocytose patiënten kent verschillende triggers. Extreme sensaties zoals pijn en emotionele stress, fysieke inspanning en gebruik van medicatie of anesthesie onder andere kunnen een anafylactische reactie uitlokken. Zwangere mastocytose patiënten kunnen tijdens de bevalling te maken krijgen met een of meer van deze factoren. Het risico op een anafylactische reactie tijdens zwangerschap en rond de bevalling is hierdoor mogelijk verhoogd. Het exacte risico en de nood aan voorzorgsmaatregelen bij deze patiëntengroep is echter onduidelijk.

Er is in de literatuur gezocht naar uitkomstmaten die iets zeggen over het (relatieve) risico op anafylactische verschijnselen tijdens de bevalling, zoals Relative Risk (RR), de Odds Ratio (OR) of de Hazard Ratio (HR).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat zwangerschap en bevalling niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico op anafylaxie. <i>Ref. Ciach et al. 2016; Matito et al., 2011; Worobec et al., 2000</i>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Matito et al. (2011) beschrijven een studie met observationeel design onder zwangere vrouwen (n = 30) met mastocytose (n = 45 zwangerschappen). Mestcel mediator gerelateerde symptomen werden bij 11% van de zwangerschappen gezien, waaronder (n = 3) episoden van idiopathische anafylaxie. In geen van de gevallen trad vroegtijdige wee-activiteit op door de anafylaxie, moest worden behandeld met adrenaline of werd een fatale afloop gemeld.

Ciach et al. (2016) volgden (n = 17) zwangere vrouwen met mastocytose tijdens (n = 23) zwangerschappen. In deze observationele studie werd het verloop van de zwangerschap vastgelegd. Anafylactische verschijnselen zijn bij geen van de zwangerschappen voorgekomen.

Worobec et al. (2020) beschrijven het verloop van 11 zwangerschappen bij vrouwen met mastocytose (n = 8). Er is in deze groep met name gekeken of bestaande symptomen van mastocytose verergerden tijdens de zwangerschap of nieuwe symptomen ontstonden. Met betrekking tot anafylaxie is er alleen gerapporteerd dat bij (n = 1) zwangerschap vooraf bestaande mestcelactivatie verschijnselen verergerden.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Zwangere patiënten met mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Anafylaxie risico
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïnccludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek buiten niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 6) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na full tekst beoordeling zijn (n = 3) artikelen alsnog geëxcludeerd wegens studie design. Er zijn geen vergelijkende studies gevonden en er is ook geen informatie over het relatieve risico op anafylaxie. De geïnccludeerde studies beschrijven allen de incidentie van anafylactische verschijnselen bij zwangere mastocytose patiënten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling van mastocytose

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Verminderen van mestcel-mediator gerelateerde klachten
- (Chemo)-fototherapie bij cutane mastocytose
- Cyto-reductieve behandeling bij gevorderde mastocytose (ASM, SM-AHN, MCL)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Verminderen van mestcel-mediator gerelateerde klachten bij mastocytose

Uitgangsvraag

Welke behandeling is effectief bij het verminderen van mestcel-mediator gerelateerde klachten bij patiënten met mastocytose?

Aanbeveling

Volwassenen

Behandel mestcelmediator klachten bij volwassenen in eerste instantie met een combinatie van H1- en H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze toevoeging van middelen aan de hand van individuele symptomen, zoals weergegeven in de appendix 'behandeling mestcel mediator klachten' wanneer het gewenste effect uitblijft. Overweeg behandeling in studieverband indien onvoldoende symptoom reductie bereikt wordt.

Evalueer het behandel-effect met behulp van een symptoomscore instrument bijvoorbeeld het Mastocytosis symptom assesment form (zie appendix symptoomscore).

Kinderen

Behandel mestcelmediator klachten bij kinderen in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten, overweeg stapsgewijze toevoeging van middelen zoals weergegeven in de appendix 'behandeling mestcel mediator klachten' wanneer het gewenste effect uitblijft.

Verwijs naar of consulteer een expertisecentrum voor indicatiestelling en behandeladvies voor omalizumab bij kinderen.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de meeste behandelopties is laag. Sommige middelen zijn placebo-gecontroleerd onderzocht maar in kleine populaties of met heterogene populaties. Wel is er een algehele consensus onder mastocytose experts van zowel deze richtlijn als van de NCCN richtlijn dat behandeling met deze middelen aangewezen is.

Professioneel perspectief

Mestcel mediator klachten kunnen een grote impact hebben op de kwaliteit van leven zowel bij cutane mastocytose als bij indolente systemische mastocytose. Studies laten zien dat verschillende middelen een positief effect kunnen hebben op mestcel-activatie symptomen bij patiënten met mastocytose. Omdat deze symptomen vaak uiteenlopend zijn qua aard, en fluctueren in ernst, pleiten de experts in de werkgroep voor kwantificeren van klachten met een symptoomscore om effect van de behandeling goed te kunnen volgen en retrograde bias te voorkomen. In de appendix 'symptoomscore' is het scoremodel 'Mastocytosis Symptom Assesment Form' opgenomen. Ook is het belangrijk om per individu de juiste combinatie van middelen te bepalen, vaak op een *step-up* manier, en dit bij elke controle te herevalueren. Indien onvoldoende symptoom reductie wordt bereikt dient behandeling in studie verband overwogen te worden, via één van de expertisecentra.

Kinderen

Mestcel mediator klachten kunnen een grote impact hebben op de kwaliteit van leven, ook bij kinderen. Tot nog toe kunnen mestcelactievatie-symptomen bij kinderen behandeld worden met dezelfde middelen die voor volwassenen gebruikt worden (H1/H2-antagonisten, montelukast en omalizumab). Doseringen kunnen worden aangepast volgens het kinderformularium. Ook bij kinderen is het belangrijk per individu de juiste combinatie van middelen te bepalen, vaak op een *step-up* manier, en dit bij elke controle te herevalueren.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Naast de genoemde medicatie, wordt een histamine-arm dieet ook nog wel eens geopperd als behandelmethode. Dit dieet sluit een groot aantal voedingsmiddelen uit vanuit de overtuiging dat biogene amines en histamine-rijke voeding mestcel-activatie symptomen kunnen veroorzaken of verergeren. Dit is echter nooit onderzocht en de onderbouwing voor een dergelijk dieet blijft dan ook hypothetisch (Vlieg-Boerstra et al., 2005). Wel is er zwak bewijs dat alcohol een rol speelt als trigger voor mestcel-activatie symptomen (Akin & Metcalfe, 2004; Zimatkin & Anichtchik, 1999). De werkgroep adviseert om patiënten die deze vraag hebben, naar een allergie diëtist te verwijzen om *per individu* eventuele specifieke triggers in voeding te onderzoeken. Een algemeen histamine arm dieet wordt in principe niet geadviseerd vanwege de grote belasting op de kwaliteit van leven en het beperkte, niet wetenschappelijk bewezen, effect.

Rationale van de aanbeveling

Gebaseerd op het beschikbare bewijs en aangevuld met klinische ervaring van experts uit de werkgroep is een voorstel gemaakt voor een stapsgewijze behandeling van mestcel-activatiesymptomen. Deze tabel is uitgewerkt voor volwassenen en voor kinderen met bijbehorende adviesdoseringen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met alle vormen van mastocytose kunnen last hebben van verschillende mestcel mediator klachten. Deze symptomen worden toegeschreven aan de verhoogde aanwezigheid, of release, van mestcel mediators waaronder histamine, leukotriënen en prostaglandines, en cytokines. Deze klachten komen in verschillende organen voor, zie Tabel 1.

Tabel 1 Mestcel mediator klachten

Huid	Pruritus, flushing, urticaria, angioedeem en dermografisme
Gastro-intestinaal	Diarree, krampen, pyrosis, nausea en vomitus
Neurologisch	Hoofdpijn, geheugen en concentratieproblemen, brain fog
Cardiologisch	(pre)syncope, tachycardie
Musculoskeletaal	Spierpijn, botpijn, osteopenie, osteoporose, fractures, osteosclerose
Respiratoir	Dyspnoe, piepende ademhaling, (gevoel van) gezwollen keel

Om mestcel mediator klachten te behandelen zijn er meerdere opties. De huidige behandelopties die in Nederland worden toegepast zijn antihistaminica (H1 en H2 blokkers), cromoglycaat, leukotriënantagonisten

(montelukast), aspirine, omalizumab en tyrosine-kinase remmers. Het is onduidelijk welke behandeling (het meest) effectief zijn.

Hierbij is gekeken naar het effect van deze middelen op ziektespecifieke symptoomscore.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Het is aannemelijk dat H1 en/of H2-antagonisten effectief zijn in het verminderen van huid, gastro-intestinale, neurologische, pulmonale, cardiologische mestcel mediator klachten en er geen voorkeur is tussen de vele varianten van deze middelen.</p> <p><i>Referentie: NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; deze conclusie is gebaseerd op dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek.</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Het is aannemelijk dat oraal cromoglycaat effectief is in het verminderen gastro-intestinale mestcel mediator klachten en zalf effectief is in het verminderen van mestcelmediator klachten in de huid.*</p> <p><i>Referentie: NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; deze conclusie gebaseerd op twee dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies.</i></p> <p>*zalf is niet leverbaar in nederland.</p>
Kwaliteit van bewijs: Redelijk	<p>Het is aannemelijk dat omalizumab een gunstig effect heeft op mestcel mediator klachten bij patiënten met mastocytose, met name anafylaxie.</p> <p><i>Referentie: Jendoubi et al., 2020 en NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018</i></p>
Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat midostaurin een gunstig effect heeft op mestcel mediator klachten bij patiënten met indolente systemische mastocytose, smoldering systemische mastocytose en gevorderde systemische mastocytose (ASM) met de D816V mutatie in KIT.</p> <p><i>Referentie: van Anrooij et al., 2020; Hartmann et al., 2020</i></p>

Samenvatting literatuur

a NCCN Systemic Mastocytosis Guideline

H1- en H2-antagonisten zijn effectief gebleken in het verminderen van huid, gastro-intestinale, neurologische, pulmonale, cardiologische en naso-oculaire mestcel mediator klachten (Cardet et al., 2013). Cromoglycaat is in twee dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies effectief gebleken in het verminderen van huid, gastro-intestinale en neurologische mestcel mediator klachten (Soter et al., 1979; Horan et al., 1990). In de studie van Horan et al., (1990) was het effect ten opzichte van placebo vooral gunstig bij de behandeling van gastro-intestinale symptomen en was het effect op neurologische symptomen niet significant. Cromoglycaat in de vorm van zalf of crème voor topicaal gebruik is effectief in het verminderen van opvlammingen van cutane

symptomen als reactie op triggerfactoren (Cardet et al., 2013).

Leukotriënantagonisten zoals Montelukast kunnen worden toegepast voor de behandeling van cutane en pulmonale symptomen die refractair zijn gebleken voor behandeling met antihistaminica (Tolar et al., 2004; Turner et al., 2012).

Het monoklonale antilichaam tegen IgE, Omalizumab is met name effectief gebleken in het behandelen van therapieresistente anafylaxie en mestcel mediator klachten in de huid, maar leek in een recente observationele studie minder effectief voor gastro-intestinale, mucusloskeletale en neurologische mestcel mediator klachten (Brosby-Olson et al., 2018).

b Aanvullende Literatuur uit Systematische zoekactie

In 2020 is door Jendoubi et al., een systematische review uitgevoerd naar het effect van Omalizumab op mestcel mediator klachten bij patiënten met mastocytose. Resultaten van in totaal 69 patiënten werden meegenomen in deze studie. De door NCCN beschreven studie van Brosby-Olson et al. (2018) is hier ook in meegenomen. Omalizumab bleek uit deze data het meest effectief op cardiovasculaire (>60% complete resolutie), gastro-intestinale (29% complete resolutie) en huid symptomen (27% complete resolutie) en het minst effectief op neuropsychiatrische, respiratoire en musculoskeletale symptomen.

Van Anrooij et al. (2020) beschrijven de resultaten van een fase 2 clinical trial met midostaurin bij patiënten met ISM of SSM en D816V mutatie in KIT (n = 20). Mestcelactievatie-symptomen werden vastgelegd met een symptoomscore (MSAF). Na 12 weken bleek er een significante reductie de symptomen bij 75% van de patiënten en de symptoomscore nam na 24 weken behandeling gemiddeld 38% af. De sterkste verbetering werd gezien in symptomen van vermoeidheid en in musculoskeletale symptomen.

Eén studie beschrijft de effecten van midostaurin op mestcel mediator klachten bij 116 patiënten met gevorderde mastocytose (ASM) (Hartmann et al., 2020). Bij het grootste deel van de patiënten nemen mestcel mediator klachten na 3 tot 6 maanden op een dosis midostaurin van 2dd 100mg significant af, met uitzondering van neuropsychiatrische symptomen.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Correlatie tussen patiënt/ziekte karakteristieken en risico op anafylaxie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek uit niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Omdat er over de behandeling van (systemische) mastocytose een recente richtlijn van het Amerikaanse National Comprehensive Cancer Network beschikbaar is, heeft de werkgroep ervoor gekozen deze richtlijn deels te adapteren. De deelvragen van deze richtlijn worden daarom in twee delen behandeld: één deel met bewijs en conclusies uit de NCCN Systemic Mastocytosis 2.0 (2018) en één deel met aanvullende literatuur uit de systematische zoekactie die voor deze richtlijn is uitgevoerd.

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 20) gelabeld als relevant voor deze vraag. Van deze artikelen waren er (n = 6) geïncludeerd in de NCCN richtlijn, deze zijn daarom niet meer apart bekeken. Na het full tekst beoordelen van (n = 15) artikelen zijn er (n = 9) alsnog geëxcludeerd wegens het ontbreken van de gezochte uitkomstmaat (n = 3) of studiedesign (n = 6).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

(Chemo)-fototherapie bij cutane mastocytose

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van (chemo)-fototherapie als behandeling bij patiënten met cutane mastocytose?

Aanbeveling

Volwassenen

Wees terughoudend met het voorschrijven van fototherapie bij patiënten met cutane mastocytose, maar beschouw NB-UVB als tijdelijke optie wanneer het huidbeeld een negatieve invloed heeft op het welzijn van de patiënt.

Behandel pruritus in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de appendix 'Behandeling van mestcelactivatiesymptomen'.

Kinderen

Pas geen fototherapie toe bij kinderen met cutane mastocytose.

Behandel pruritus in eerste instantie met H1- en/of H2-antagonisten en overweeg stapsgewijze behandeling volgens de appendix 'Behandeling van mestcelactivatiesymptomen'.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is erg laag daar er slechts 1 studie gevonden kon worden die een associatie met kwaliteit van leven heeft geëvalueerd. Deze studie heeft een observationeel design en heeft een relatief kleine sample size (n = 22).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

In de praktijk wordt deze behandeling nauwelijks toegepast. Ondanks het gunstige effect bij andere ziektebeelden in de huid, dat wel sterker is onderbouwd, kent lichttherapie ook nadelen zoals het toegenomen risico op huidkanker. Bij NB-UVB is de link met carcinogene effecten veel zwakker onderbouwd dan voor PUVA (Archier et al., 2012).

Professioneel perspectief

Gezien de gunstige effecten vergelijkbaar zijn geven professionals uit de werkgroep de voorkeur aan behandeling met NB-UVB.

Alhoewel in de meeste gevallen mastocytose in de huid mild verloopt, kan het soms bij jonge kinderen een ernstiger beloop hebben. Sommige kinderen hebben geregeld zwellingen van de huidafwijkingen met soms daarin een of meerdere blaren. Eventueel kan de zwelling lokaal behandeld worden met een dermatocorticosteroid klasse 2 of 3, waarbij de voorkeur uitgaat naar mometason, fluticason in klasse 3 of triamcinolanacetonide in klasse 2. Wanneer de blaren opengaan kan er een wondbedekker zoals niet adhesief (schuim) verband worden gebruikt. Gebruik bij deze patiënten tevens voor de kwetsbare huid geschikt

fixatiemateriaal, bijvoorbeeld elastisch hydrofiele zwachtel, buisverband, op zichzelf hechtende zwachtel of tape geschikt voor kwetsbare huid. Wanneer er bij een kind uitgebreide blaren zijn is een spoedverwijzing naar een mastocytose expertisecentrum aangewezen.

Waarden en voorkeuren van Patiënten

Patiënten die veel ervaring hebben met cutane mastocytose, rapporteren dat goede huidverzorging hen helpt om klachten zoals jeuk door mastocytose in de huid onder controle te houden. Patiënten geven hierbij aan dat er zo veel huidverzorgingsproducten met verschillende claims te koop zijn, dat het voor hen prettig is als ze naast medicamenteuze behandeling bij hun dermatoloog advies krijgen over hoe ze de huid het beste kunnen verzorgen en met welke producten.

Rationale van de aanbeveling

Lichttherapie is onvoldoende onderbouwd in populaties met mastocytose in de huid. Ondanks een mogelijke associatie met een verbetering van de kwaliteit van leven en vermindering van pruritus, moeten de nadelige (carcinogene) effecten in ogenschouw worden genomen. Experts in de werkgroep pleiten daarom voor terughoudendheid met het voorschrijven van lichttherapie bij cutane mastocytose. Wanneer lichttherapie wordt ingezet gaat de voorkeur uit naar NB-UVB in plaats van PUVA wegens een gelijkwaardig effect en gunstiger bijwerkingenprofiel.

Onderbouwing

Achtergrond

Mastocytose in de huid geeft over het algemeen weinig klachten en hoeft om deze reden meestal niet behandeld te worden. Klachten die kunnen voorkomen zijn plaatselijke jeuk en zwelling door lokale mestcelactivatie door bijvoorbeeld wrijving over de huid. Deze klachten kunnen bestreden worden met antihistaminica. Dit werkt bij sommige patiënten echter onvoldoende tegen de jeuk. Daarnaast kan de zichtbaarheid van de huidafwijkingen als storend en belemmerend worden ervaren. Fotherapie en psoralen met ultraviolet A (PUVA) therapie, ook wel chemo-fotherapie genoemd, richten zich op het verminderen van de ernst en hoeveelheid van mastocytose laesies in de huid. Deze therapie wordt al veel toegepast bij andere (chronische) huidaandoeningen zoals ernstige psoriasis en eczeem en vitiligo. Het is onduidelijk wat de plaats is van PUVA en fotherapie bij patiënten met mastocytose in de huid.

Hierbij wordt gekeken naar het effect van (chemo)fotherapie op de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven en pruritus bij patiënten met mastocytose in de huid.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn aanwijzingen dat UVA-1 fotherapie geassocieerd is met een verbetering van de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven van patiënten met mastocytose in de huid. <i>Ref: Gobello et al. 2003</i>
----------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: Zeer Laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat PUVA, UVA en NB-UVB foterapie allen geassocieerd zijn met een vermindering van pruritus bij patiënten met mastocytose in de huid, waarbij geen significante verschillen in werden gezien tussen de drie behandelentiteiten.</p> <p><i>Ref: Gobello et al. 2003; Brazelli et al., 2016; Godt et al., 1997</i></p>
---------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Geen van de gevonden studies rapporteerde het effect van PUVA op kwaliteit van leven, één studie rapporteerde het effect van UVA-1 foterapie op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven van patiënten met mastocytose in de huid. In het onderzoek van Gobello et al. (2003) werd het effect van medium en hoge dosis UVA-1 therapie op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (QoL) van patiënten (n = 22) met mastocytose in de huid onderzocht. Gezondheid gerelateerde QoL werd in deze trial gemeten met de Skindex-29, een gevalideerd instrument voor kwaliteit van leven bij dermatologie patiënten (Chren et al., 1997). Ten op zichte van de nulmeting verbeterde de QoL substantieel, er was geen significant verschil tussen de groepen medium en hoge dosis.

Pruritus

Drie studies rapporteerden het effect van PUVA of foterapie op pruritus bij in totaal (n = 63) patiënten met mastocytose in de huid. Ondanks heterogeniteit in dosering en studieopzet, resulteerde zowel PUVA (Brazelli et al., 2016; Godt et al., 1997) als UVA-foterapie (Gobello et al., 2003) en smalle bandbreedte UVB foterapie (Brazelli et al., 2016) in deze observationele studies in een significante afname van pruritus, zonder noemenswaardige bijwerkingen. In de studie van Gobello (2003) werd vermeld dat het gunstige effect gedurende de hele follow-up periode van 6 maanden aanhield.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met cutane mastocytose
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met lichttherapie
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek uit niet-westerse landen • <i>Case reports</i> • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Van alle op basis van titel/abstract geïncludeerde resultaten zijn er (n = 6) gelabeld als relevant voor deze vraag. Na het full tekst beoordelen van deze artikelen zijn er (n =3) alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign (n =1), verkeerde studiepopulatie (n = 1) en te kleine studiepopulatie (n =1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Cytoreductieve behandeling bij gevorderde mastocytose (ASM, SM-AHN, MCL)

Uitgangsvraag

Welke cytoreductieve behandeling heeft een gunstig effect op patiënten met gevorderde mastocytose (ASM, SM-AHN, MCL)?

Aanbeveling

Start mestcel-reductieve medicatie wanneer de patiënt orgaan dysfunctie door mestcelinfiltratie heeft. Mestcel-reductieve therapie wordt bij voorkeur (in samenspraak met) een expertisecentrum voorgeschreven.

Start bij agressieve mastocytose met midostaurin, cladribine of interferon - α , afhankelijk van de ernst/uitgebreidheid van de ziekte en gewenste respons snelheid. Indien mogelijk dient inclusie in een medicijnstudie overwogen te worden.

Schrijf imatinib alleen voor bij patiënten zónder KIT D816V mutatie.

Bepaal bij Systemische Mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma (SM-AHN) behandelindicatie en modaliteit voor de mastocytose en de geassocieerde hematologische aandoening apart van elkaar. Overleg met een hematoloog met expertise op gebied van mastocytose is aangewezen.

Evalueer het behandel-effect aan de hand van de '*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria*'.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Het bewijs voor cytoreductieve therapie bij mastocytose is over het algemeen van lage kwaliteit. De body of evidence bestaat uit niet-placebo gecontroleerde studies met kleine patiëntengroepen. De meeste studies zijn wel prospectief uitgevoerd waardoor ongecontroleerde confounding zoveel mogelijk kon worden beperkt.

Professioneel perspectief

Ondanks dat meerdere middelen in de studies een gunstig effect laten zien, zijn er in de praktijk nog altijd veel patiënten voor wie bestaande middelen niet afdoende werken. Combinaties van middelen zijn daarom geoorloofd en het proberen waard. De nood aan nieuwe, effectievere medicijnen voor deze patiëntengroep is hoog. Er worden op dit moment trials gedaan met avapritinib, een selectieve tyrosine-kinase remmer gericht op D816V gemuteerd KIT, die is ontwikkeld voor patiënten met stromale gastro-intestinale tumoren, solide tumoren en systemische mastocytose. De eerste trial met avapritinib (BLU-285) onder mastocytose patiënten (DeAngelo et al., 2017) laat veel belovende resultaten zien, zie tabel 1. Naast de gepresenteerde resultaten in tabel 1 wordt vermeld dat bij 10 van de 12 patiënten met huidbetrokkenheid van de mastocytose in deze trial een volledige resolutie van de cutane laesies is gezien.

Tabel 1 Resultaten avapritinib trial gevorderde systemische mastocytose.

	Aantal geëvalueerde patiënten (n)	Mediaan (range) bij nulmeting	Mediaan (range) bij beste respons	Verbetering met >50% (>35% voor afname milt volume) n(%)
Serum tryptase (µg/L)	30	124 (14-1414)	11 (3-251)	28 (93%)
BM mestcel aantal (%)	23	20 (2-95)	5 (0-60)	17 (74%)
Milt volume (ml)	24	1014 (295-3069)	505 (143-1757)	13 (54%)
Bloed/BM allel frequentie D816V (%)	23	4.5 (0.1-47)	1.1 (BLQ – 41)	15 (63%)

Dosering

Experts van de werkgroep zijn van mening dat voor de middelen die nu veelal in de praktijk worden gebruikt (Midostaurin, imatinib, Cladribine en Interferon- α) de volgende doseringen aangewezen zijn:

Midostaurin	Start met 2dd75mg, verhoog na 2 weken naar 2dd 100mg als het goed verdragen wordt.
Imatinib	1dd 100-400 mg
Cladribine	0,10-0,14 mg/kg/dag gedurende 5 dagen. Totaal maximaal 6 keer in totaal met interval van 4-8 weken.
Gepegyleerd interferon- α	Dosis opbouwen afhankelijk van respons en bijwerkingen naar maximaal 90ug/wk bij normaal gewicht.

Een uitgebreid overzicht van de adviesdoseringen en te verwachten bijwerkingen voor alle behandelopties is te vinden in de appendix E 'Behandeling van mestcelactievatie-symptomen'.

Cytoreductieve behandeling bij kinderen

Het gebruik van cytoreductie bij kinderen is zeer zelden nodig. Mocht er toch sprake zijn van hoog symptomatische- of gevorderde systemische mastocytose dan zijn de hierna volgende cytoreductieve therapieën mogelijk ook voor kinderen geschikt. Er is echter voor deze middelen weinig tot geen bewijs. Onderstaande berust dus op casuïstiek, expert opinie en hypothesen. Behandeling met dergelijke middelen dient daarom in een expertisecentrum plaats te vinden. Voor Imatinib en interferon- α is anecdotisch bewijs. De uiteindelijke keuze zal afhangen van het bijwerkingen profiel, de klinische impact van de ziekte en locatie van de KIT-mutatie:

1. Interferon- α . De toepassing van dit middel is een keer beschreven bij een kind met ISM (Torun et al.,

- 2016)) in combinatie met prednison en montelukast. Er is verder pediatrie ervaring met dit middel bij kinderen met een chronische hepatitis. Doseringen zijn terug te vinden in het kinderformularium. Helaas geeft dit middel op kinderleeftijd zeer frequent bijwerkingen van groeivertraging en angst of depressieve klachten. Het is om deze redenen niet de eerste voorkeur.
2. Sirolimus. Dit middel is nog niet beschreven als gebruikt bij kinderen met CM/SM. Er is ervaring met dit middel bij meerdere andere pediatische ziektebeelden zoals overgrowth syndrome (PIK3C mutaties, ook MAPKinase pathway stimulerend) of hemato-immunologische stoornissen. Het middel wordt relatief goed verdragen. Misselijkheid wordt frequent gemeld. Aangeraden wordt Spiegelgeleid te doseren. De dosering is niet vastgesteld in het kinderformularium en dient te gebeuren in overleg met een kinderhematoloog of kinderimmunoloog.
 3. Hydrea. Dit is een chemotherapeuticum. Dit middel is in case-reports als effectief aangemerkt voor mastocytose. Bij kinderen is er veel ervaring mee. Het wordt doorgaans goed verdragen. Dosering is 20-30mg/kg in 1 dosis. Controle 6 en 12 weken na opstarten van de Hydrea is gewenst ivm mogelijkheid van kreatinine stijging of trombopenie/neutropenie. Dit middel moet worden voorgeschreven door een kinderhematoloog.
 4. Cladribine. Dit cytostaticum dient te worden voorgeschreven door een kankeroncoloog.
 5. Tyrosine kinase remmers (TKI's). Het effect van de TKI zal afhangen van de locatie van de KIT-mutatie. 1^e en 2^e generatie TKI's zijn mogelijk geschikt voor pathogene extracellulaire (domein 1-5)-mutaties. Dat is grofweg elke pathogene mutatie van exon 1 tot en met 9. Dat zijn bij kinderen de volgende opties:
 - a. Imatinib (1^e generatie). Imatinib is tweemaal gegeven aan kinderen met DCM (Morren et al., 2013). De kinderen hadden beiden een mutatie in exon 8. De kinderen waren resp. 3 en 11 maanden oud. Het middel was effectief en werd goed verdragen. Beiden kregen een dosis van 1dd 100mg. Bij goed effect werd elke 3 maanden afgebouwd met stappen van 25mg. Doseringen voor oudere kinderen zijn nog niet beschreven.
 - b. Dasatinib (2^e generatie). Dit middel leek voor volwassenen met SM wel enige effectiviteit te hebben met een respons ratio van 37% (Verstovsek, ASH-poster 2006). In theorie is het voor kinderen met andere KIT mutaties dan D816V nog effectiever. De dosis voor gebruik voor deze indicatie is voor kinderen niet bekend.
 - c. Sunitinib (2^e generatie). Kan effectief zijn voor mutaties in exon KIT exon 9, 11, 13, and 17. Dosis voor gebruik voor deze indicatie zijn niet bekend.

Exon 10 en 11 zijn het transmembraneuze en juxtamembraneuze deel van de KIT-receptor.

- a. Imatinib is met name effectief in mutaties in exon 11. Zie hierboven.

Vanaf exon 12 bevindt de KIT-receptor zich intracellulair en dan zijn 3^e en 4^e generatie TKI's mogelijk effectief. Dat zijn bij kinderen de volgende opties:

- a. *Midostaurin*: In geval van de D816V mutatie zijn deze middelen het best bestudeerd in volwassenen en lijken zij vooralsnog het meest effectief. Ook hier zijn geen studies onder kinderen verricht. Er is een case-report waarin bij een 1 maand oude zuigeling met lymfadenopathie als B-symptoom bij een

bulleuze, systemische mastocytose. Midostaurin is gegeven (o.b.v compassionate use) met goed effect. De dosering is opgehoogd van 30mg/m² in twee etappes naar 60mg/m² en hierop verdween de lymfadenopathie, verbeterde de bullae en daalde de tryptase-waarden. Follow-up was tot 3 maanden met goed effect. De totale duur van de midostaurin is niet beschreven (Liu et al., 2019).

b. *Avapritinib*: Vooralsnog is er geen bewijs van de werkzaamheid bij kinderen.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Gebruik van cladribine gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op opportunistische infecties. Om die reden is profylactische behandeling met antibacteriele, antivirale en antifungale therapie aangewezen. Interferon- α behandeling kan gepaard gaan met griepachtige klachten, vermoeidheid, thrombocytopenie en depressie. Experts in de werkgroep zijn van mening dat het belangrijk is voorlichting aan de patiënt te geven over de te verwachten bijwerkingen en waar mogelijk persoonlijke wensen en voorkeuren van de patiënt te laten meewegen in de keuze voor een behandeling.

Midostaurin is momenteel het enige geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van gevorderde systemische mastocytose. Het kent een vrij hoge respons frequentie als het in de juiste dosering wordt toegepast. Misselijkheid is een veel voorkomende bijwerking van Midostaurin en soms een reden tot staken zijn van dit, in potentie effectieve, middel. Toepassing van een granisetronpleister kan de misselijkheid verminderen in de ervaring van de werkgroepleden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Omdat de trials met Avapritinib nog niet zijn afgerond, wordt dit middel voor nu niet meegenomen in de aanbevelingen. Er wordt opnieuw gekeken naar de aanbevelingen rond dit medicijn bij de revisie van deze richtlijn.

-

Rationale van de aanbeveling

Gebaseerd op het beschikbare bewijs en aangevuld met klinische ervaring van experts uit de werkgroep is een voorstel gemaakt voor een stepwise treatment van mestcel-mediator gerelateerde klachten. Deze tabel is uitgewerkt voor volwassenen en voor kinderen met bijbehorende adviesdoseringen.

Onderbouwing

Achtergrond

Agressieve systemische mastocytose (ASM), mastocytose met geassocieerd hematologisch neoplasma (SM-AHN) en mestcelleukemie (MCL), zijn ernstige en (potentieel) levensbedreigende aandoeningen. De term gevorderde systemische mastocytose omvat alle drie genoemde subtypes. Bij jonge(re) en fitte patienten moet altijd een allogene stamcel transplantatie in het behandelingstraject worden overwogen en moet cytoreductieve behandeling gezien worden als overbruggingstherapie hiernaar toe. Vroegtijdig overleg met een ervaren hematoloog betreffende de strategie in deze is daarom gewenst. Op dit moment wordt hiervoor in Nederland behandeld met cytoreductieve behandelingen zoals cladribine, interferons en proteïne-kinase remmers (midostaurin, imatinib). Het is echter onduidelijk welk van deze behandelingen als eerste keus kan worden aangewezen.

Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit van Cladribine, Interferons en Proteïne-kinase remmers uitgedrukt in klinische respons. Voor een klinische respons worden hierbij de *'International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria'* voor gevorderde systemische mastocytose aangehouden (Gotlib et al., 2013).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) systemische mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met midostaurin.</p> <p><i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie gebaseerd op niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep.</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) systemische mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met cladribine. Gezien het toxiciteitsprofiel is behandeling met cladribine met name aangewezen voor patiënten waarbij 'rapid debulking of disease' gewenst is.</p> <p><i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie gebaseerd niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep.</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met interferon-α (met of zonder aanvullend prednison). Gezien het werkingsmechanisme is het middel mogelijk meer aangewezen voor patiënten met langzaam progressieve ziekte.</p> <p><i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep en casestudies.</i></p>
Kwaliteit van bewijs: -	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (gevorderde) mastocytose zonder D816V mutatie in KIT een gunstige klinische respons laten zien op behandeling met imatinib.</p> <p><i>Bronnen NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis, 2018; conclusie niet gerandomiseerde op klinische studies zonder placebocontrolegroep en casestudies.</i></p>
Kwaliteit van bewijs: Zeer laag	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat CD30+ patiënten met (gevorderde) mastocytose een gunstige klinische respons laten zien op monotherapie met Brentuximab.</p> <p><i>Bronnen: Gotlib et al., 2019</i></p>

Samenvatting literatuur

a NCCN Systemic Mastocytosis Guideline

Midostaurin

Midostaurin, een multikinaseremmer, heeft een gunstig effect laten zien op de overall en progressie vrije overleving van patiënten met ASM, SM-AHN en MCL (Gotlieb et al, 2016; DeAngelo et al., 2018; Chandesris et al., 2016)., waarbij ASM het beste doet (mediane OS: ASM NR, SM-AHN 20 mnd. en MCL 9 mnd.). De respons volgens internationale criteria is geëvalueerd in een open-label studie onder patiënten met gevorderde SM (n = 116), waaronder (n = 89) patiënten met mastocytose gerelateerde orgaanschade. Na behandeling met 2dd 100mg midostaurin was de overall respons rate 60% (Gotlieb et al., 2016). In deze studies waren de responspercentages vergelijkbaar tussen subtypen van gevorderde mastocytose, ongeacht KIT-mutatiestatus. Misselijkheid en braken waren de meest voorkomende bijwerkingen, hetgeen leidde tot dosisreductie en stoppen van de behandeling in 50% tot 25% van de patiënten, respectievelijk. Antimisselijkheidsmedicatie is zodoende een must en moet worden opgestart alvorens te starten met midostaurin. Behandeling met midostaurin wordt daarom bij voorkeur uitgevoerd door artsen met ervaring met dit middel en met mastocytose, of in ieder geval in overleg met een specialist op dit gebied.

Cladribine

Gevorderde systemische mastocytose is geen officiële indicatie voor cladribine maar het middel wordt off-label voorgeschreven. Twee studies toonden een klinische respons aan bij patiënten met ASM, SM-AHN en MCL. In de analyse van Lim et al. (2009) met 108 patiënten met SM die werden behandeld met cytoreductieve therapie, resulteerde cladribine in een overall respons van 56% respectievelijk 50% en 55% bij patiënten met ISM, ASM en SM-AHN. De aanwezigheid van circulerende onrijpe myeloïde cellen was een voorspeller voor een inferieure reactie. In een recentere studie die de veiligheid en werkzaamheid van cladribine op lange termijn rapporteerde bij 68 patiënten met SM (Barete et al., 2015), was de overall respons 72%, onderverdeeld in 92% voor patiënten met ISM (major response/ partial response, 56% / 36%) en 50% voor mensen met gevorderde mastocytose (major response / partial response, 38% / 13%). De gemiddelde duur van respons was 4 jaar respectievelijk 3 jaar voor ISM en ASM.

Interferon

Standaard en gepegyleerde formuleringen van interferon- α (met of zonder aanvullend prednison) zijn geassocieerd met een positieve klinische respons voor alle subtypes van SM (Lim et al., 2009; Delaporte et al., 1995; Cassasus et al., 2002; Houswirth et al., 2004; Simon et al., 2004). In een retrospectieve studie waarin de werkzaamheid van verschillende cytoreductieve therapieën bij SM werd onderzocht (Lim et al., 2009), bedroeg de respons rate 47% respectievelijk 57% bij patiënten behandeld met interferon alfa met respectievelijk zonder prednison. De overall respons was per subtype was 60% voor ISM, 60% voor ASM en 45% voor SM-AHN. Vermoeidheid, depressie en trombocytopenie waren de meest voorkomende bijwerkingen. Vanwege het werkingsmechanisme kan het langer duren voordat de respons optreedt, hierdoor is het middel mogelijk meer geschikt voor patiënten met langzaam progressieve ziekte. Langwerkend interferon moet niet te hoog gedoseerd worden gestart en geleidelijk in de tijd worden verhoogd. Het vereist enige ervaring van de behandelend arts om maximale effectiviteit te bewerkstelligen voor de langere termijn.

Imatinib

Tyrosine-kinase remmer imatinib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde

mastocytose zónder de D816V mutatie in KIT. In verschillende studies is activiteit gezien van imatinib tegen de KIT F522C transmembraan mutatie, V560G juxtamembraan mutatie, kiemlijn K509I-mutatie, deletie van codon 419 in exon 8, en p.A502_Y503dup-mutatie in exon 9 (Frost et al., 2002; Akin et al., 2003; Zhang et al., 2006; Heinrich et al., 2008; Vega-Ruiz et al., 2009; Mital et al., 2011). In een kleine studie onder patiënten zonder de D816V mutatie in KIT (n = 10) werd gekeken naar het klinisch effect van imatinib (Alvarez-Twose et al., 2017). Behandeling met imatinib resulteerde in dit onderzoek in een overall respons van 50%, waarbij 4 patiënten zelfs een vroege en aanhoudende respons lieten zien.

b Aanvullende Literatuur uit Systematische zoekactie

Brentuximab

In literatuur na de publicatiedatum van de 'NCCN Guidelines Systemic Mastocytosis' is nog een Phase II trial gevonden waarbij Brentuximab Vedotin wordt toegepast bij patiënten met systemische mastocytose. Brentuximab valt in de groep monoklonale antilichamen en grijpt voornamelijk in op CD30. In deze trial is niet gekeken naar progressievrije- en overall overleving, maar bleek wel dat bij geen van de patiënten (n = 10) een klinische respons optrad bij mono-behandeling met Brentuximab Vedotin intraveneus.

Zoeken en selecteren

Voor deze richtlijn is systematisch literatuuronderzoek verricht. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de appendix 'Systematisch literatuuronderzoek' en de zoekmethode is beschreven in de module 'Methode'.

Inclusie en exclusiecriteria	
Type studies	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies • Systematische Reviews
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met ASM, SM-AHN, MCL
Onderwerp	<ul style="list-style-type: none"> • Effect cytoreductieve behandeling
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Originele studies met < 10 geïncludeerde patiënten • Artikelen gepubliceerd vóór 2008 • Onderzoek uit niet-westerse landen • Case reports • Brieven • <i>Editorials</i> • Publicaties met uitsluitend expert opinion

Omdat er over de behandeling van (systemische) mastocytose een recente richtlijn van het Amerikaanse National Comprehensive Cancer Network beschikbaar is, heeft de werkgroep ervoor gekozen deze richtlijn

deels te adapteren. De deelvragen van deze richtlijn worden daarom in twee delen behandeld: één deel met evidence en conclusies uit de NCCN Systemic Mastocytosis 2.0 (2018) en één deel met aanvullende literatuur uit de systematische zoekactie die voor deze richtlijn is uitgevoerd.

Van alle op basis van titel/abstract geïnccludeerde resultaten zijn er (n = 20) gelabeld als relevant voor deze vraag. Van deze artikelen waren er (n = 13) geïnccludeerd in de NCCN richtlijn, deze zijn daarom niet meer apart bekeken. Na het full tekst beoordelen van (n = 7) artikelen zijn er (n = 4) alsnog geëxcludeerd wegens studiedesign (n = 2), verkeerde studiepopulatie (n = 1) of uitkomsten in vitro (n = 1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Organisatie van zorg bij mastocytose

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Optimalisering van de zorg
- Patiëntinformatie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Optimalisering van de zorg voor mastocytose patiënten

Uitgangsvraag

Hoe kan de zorg voor mastocytose patiënten optimaal worden georganiseerd?

Aanbeveling

De initiële diagnose van systemische mastocytose vindt bij voorkeur plaats in een expertisecentrum. Daarna kan *shared care* met een regionaal centrum een optie zijn, bij voorkeur in samenwerking met een specialist die ervaring heeft met mastocytose. Een multidisciplinaire benadering wordt sterk aanbevolen.

Stem de zorg af op individuele behoeften van de patiënt en betrek waar nodig ondersteunende disciplines zoals paramedici en psychosociale hulpverleners

Onderbouwing

Achtergrond

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met mastocytose. De werkgroep doet aanbevelingen ten aanzien van het optimaliseren van de organisatie van de zorg voor mastocytose patiënten. Hierbij spelen de beschikbaarheid van middelen (mensen, financiën en materieel), de werkbaarheid van de aanbevelingen en de wensen en voorkeuren van patiënten een belangrijke rol in de overwegingen. Deze module is gebaseerd op het visiedocument mastocytosezorg dat is opgesteld in 2019 door de Mastocytose Vereniging Nederland in samenwerking met de expertisecentra en de VSOP.

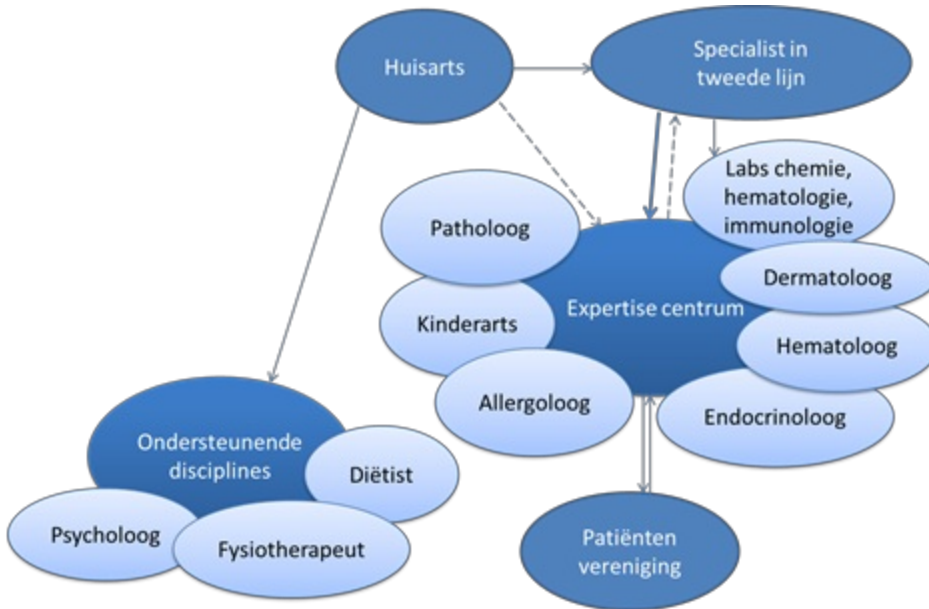
Samenvatting literatuur

De gezamenlijke ambitie van mastocytose zorgverleners is dat alle patiënten met mastocytose, zowel kinderen als volwassenen, een snel en compleet diagnostisch traject krijgen volgens (inter)nationale standaarden (waaronder deze richtlijn, de WHO-richtlijn en consensus documenten van het European Competence Network Mastocytosis) en vervolgens adequate zorg krijgen die op het individu kan worden afgestemd. In een expertisecentrum kan een individueel zorgplan opgesteld worden, waarna desgewenst een patiënt terug kan naar een behandelaar in de tweede lijn voor reguliere controles. De huisarts dient te worden ingelicht over mastocytose en aandachtspunten hierbij, zoals het risico op anafylaxie, maar verricht geen standaard controles.

Momenteel zijn er in Nederland twee expertisecentra voor mastocytose: het UMCG en het Erasmus MC. Een mastocytose expertisecentrum definiëren we als volgt:

- Alle disciplines uit figuur 1 zijn er vertegenwoordigd en scholen zich regelmatig bij op het gebied van mastocytose.
- Mogelijkheid tot uitvoeren van alle vereiste diagnostische onderzoeken op hoog niveau.
- De zorg voor mastocytose patiënten is multidisciplinair: er vindt regelmatig een multidisciplinair overleg plaats en patiënten worden (indien nodig) laagdrempelig door meerdere specialismen gezien.
- Er vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar mastocytose.

- Er is mogelijkheid tot adviseren van collega's uit andere centra.



Figuur 1 Disciplines in de zorg voor mastocytose patiënten.

In het visiedocument mastocytosezorg zijn ook een aantal uitgangspunten vastgesteld voor een goede organisatie van zorg. Deze uitgangspunten zijn:

1. 'Dichtbij wat kan en ver weg wat moet'.
2. Vroege signalering van mastocytose door behandelaren: verkleinen van diagnostische vertraging.
 - Awareness vergroten; informatieverstrekking;
 - Bereiken van alle mogelijk betrokken specialisten;
 - Huisartsenfolder door VSOP voor mastocytose patiënten bekend bij de huisarts.
3. Een snelle en complete work-up volgens de (inter)nationale standaarden
 - Initiële diagnose (beenmergpunctie) bij voorkeur in expertisecentrum of in ieder geval het materiaal naar lab expertise centrum voor bereiken van maximale sensitiviteit. Er is namelijk specifieke expertise nodig bij de benodigde laboratoriumtechnieken en interpretatie daarvan. Uit twee Europese studies is gebleken dat de sensitiviteit van het onderzoek significant hoger is als het in een expertisecentrum wordt uitgevoerd.
 - Adequate stadiëring en inventarisatie complicatie risico's, zoals identificatie persoon-specifieke triggers voor anafylaxie en screening op osteoporose.
4. Adequate behandeling
 - Volgens heersende zorgstandaarden;
 - Toegang tot studies waar mogelijk/nodig.
5. Adequate follow-up met aandacht voor de bekende complicaties.
 - Zie de aanbevelingen met betrekking tot follow-up in deze richtlijn en landelijke leidraad mastocytose.
6. Goede transitie naar volwassen zorg, startend vanaf de leeftijd van ≥ 16 jaar.
7. Logistieke organisatie zorgnetwerk:
 - Laagdrempelige overleg mogelijkheid met expertisecentra, zowel voor behandelaars als patiënten;

- De patiëntenvereniging helpt patiënten indien nodig de weg te vinden naar de juiste zorgverlener.
- 8. Vergroten van de kennis over mastocytose d.m.v. wetenschappelijk onderzoek
 - Verzamelen van gegevens en lichaamsmateriaal via een gecombineerde database en biobank in de beide expertisecentra.

Naast follow-up en behandeling door een multidisciplinair team van medisch specialisten, kan begeleiding door diverse paramedici van belang zijn. Een belangrijke rol van een expertisecentrum is toegang geven tot/samenwerking met/opleiding van diëtisten, fysiotherapeuten en medisch psychologen met kennis van mastocytose. Een huidig probleem in de zorg voor mastocytose is dat er nog geen passende begeleiding is voor de chronische vermoeidheid en lichaamspijn waar veel patiënten mee kampen. Reguliere revalidatieprogramma's leiden vaak tot overbelasting en ook kan fysieke inspanning een trigger vormen. Bij fysiotherapie dient ook rekening te worden gehouden met specifieke kenmerken van mastocytose, zoals het feit dat wrijving over de huid mestcelactivatie kan veroorzaken, zeker bij mensen met uitgebreide huid mastocytose.

Voor een uitgebreide omschrijving van de visie op organisatie van zorg wordt verwezen naar het visiedocument mastocytose via <https://mastocytose-expertise.net/voor-zorgverleners/zorginstrumenten/visiedocument-mastocytose-23/>.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Mastocytose Expertisecentrum. (2018). Visiedocument mastocytose. <https://mastocytose-expertise.net/voor-zorgverleners/zorginstrumenten/visiedocument-mastocytose-23/>

Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017;129(11):1420-7.

Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. Allergy. 2014;69(10):1267-74.

Informatie voor mastocytose patiënten

Aanbeveling

Verwijs patiënten naar de Mastocytose Vereniging Nederland voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Nederland kent een goed georganiseerde patiëntenvereniging die zich breed inzet voor de belangen van mastocytosepatiënten en hun naasten. De Mastocytose Vereniging Nederland heeft een belangrijke rol in de informatievoorziening naar patiënten en hun naasten. Daarnaast organiseert de patiëntenvereniging activiteiten in het kader van lotgenotencontact zoals een landelijke dag en zogenaamde MastoCafe's. De Mastocytose Vereniging Nederland werkt nauw samen met de twee expertisecentra voor mastocytosezorg, en beide centra fungeren als medisch adviseur voor (geaggregeerde vragen vanuit de achterban van) de vereniging. De vereniging heeft een signalerende functie naar de expertisecentra bv. op het terrein van medicijntekorten of -leveringen. Ook fungeert de vereniging als belangenbehartiger namens patiënten naar externe partijen zoals de koepelorganisatie voor verenigingen van zeldzame aandoeningen VSOP, het ministerie van VWS, en patiëntenverenigingen internationaal. Patiënten kunnen verwezen worden naar de Mastocytose Vereniging NL voor onder andere:

- Informatie en standaardbrieven met belangrijke informatie over mastocytose voor een huisarts of bij ziekenhuisopname; of bij vaccinaties
- Informatie en training voor het gebruik van een adrenaline auto-injector;
- Een SOS-pasje bij anafylaxie;
- Activiteiten in het kader van lotgenotencontact (herkenning, erkenning etc.)
- Belangenbehartiging en signalering richting de expertisecentra, alsook naar externe partijen, zoals de koepelorganisatie VSOP, de patientenfederatie, VWS en de internationale patientenbeweging voor mastocytose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-02-2022

Laatst geautoriseerd : 05-01-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Mastocytose Expertisecentrum. (2018). Visiedocument mastocytose. <https://mastocytose-expertise.net/voor-zorgverleners/zorginstrumenten/visiedocument-mastocytose-23/>

Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.

Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients

with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-74.